

Panel multigène diagnostique,
pronostique ou prédictif pour le
carcinome pulmonaire non à petites
cellules (CPNPC) par biopsie liquide
(SNG)

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



Panel multigène diagnostique, pronostique ou prédictif pour le carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) par biopsie liquide (SNG)

Rédaction

Bertrand Allard
Géraldine Foin
Hichem Makhoukh
Alexandre Paré

Collaboration

Emmanuelle Tchekanda

Coordination scientifique

Julie Nieminen
Éric Potvin

Coordination économique

Thomas Mortier

Direction

Mélanie Caron

Le présent produit de connaissance a été présenté à un comité délibératif ad hoc conjoint (Approches diagnostiques et dépistage et Remboursement et accès) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 23 mai 2024.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Bertrand Allard, Ph. D.
Géraldine Foin, Ph. D.
Hichem Makhoukh, D.É.S.S., M. Sc.
Alexandre Paré, Ph. D.

Repérage de l'information scientifique

Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt. comp.
Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Christine Lemire

Collaboratrice interne

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Coordonnatrice et coordonnateur scientifiques

Julie Nieminen, Ph. D.
Éric Potvin, Ph. D.

Coordonnateur économique

Thomas Mortier, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98335-4 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel multigène diagnostique, pronostique ou prédictif pour le carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) par biopsie liquide (SNG). Avis rédigé par Bertrand Allard, Géraldine Foin, Hichem Makhoukh et Alexandre Paré. Québec, Qc : INESSS; 2024. 48 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

M. Ghislain Bérard, pharmacien en oncologie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie)

D^{re} Marie-Ève Boucher, pneumologue interniste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (CISSS de Chaudière-Appalaches)

D^r Pierre-Olivier Fiset, médecin anatomopathologiste, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^r Kevin Jao, hémato-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Fabienne Parente, médecin biochimiste, CHU Sainte-Justine

D^r Pascal Pelletier, médecin biochimiste, CISSS de Chaudière-Appalaches

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

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue-oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

M^{me} Marie-Ève Bédard Dufresne, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie)

M^{me} Marianne Boyer, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Service de radio-oncologie, Département de médecine spécialisée, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^{re} Anne Dagnault, radio-oncologue, CISSS de Chaudière-Appalaches

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

D^r Kevin Jao, hématologue-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

D^r Christopher Lemieux, hématologue-oncologue, Centre intégré de cancérologie, CHU de Québec – Université Laval

D^r Bernard Lespérance, hématologue-oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

D^{re} Élise Martel, chirurgienne générale, Centre hospitalier de Lanaudière, CISSS de Lanaudière

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, directeur scientifique, Hôpital Royal Victoria (CUSM), Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Centre de recherche de St. Mary (CIUSSS-ODIM)

M^{me} Sophie Paquet, gestionnaire, chef de service hémato-oncologie, soins palliatifs et fin de vie - axe Nord, CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Centre intégré de cancérologie du CHU de Québec – Université Laval

Comité délibératif ad hoc conjoint – Approches diagnostiques et dépistage / Remboursement et accès

Dans le cadre de cette évaluation, un comité délibératif ad hoc conjoint, regroupant des membres du comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage et du comité délibératif permanent – Remboursement et accès a été formé afin d’apprécier les savoirs recueillis qui ont été analysés et intégrés pour chacune des dimensions d’évaluation (clinique, populationnelle, économique, organisationnelle et socioculturelle).

Coprésidente et coprésident

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et directrice des services professionnels (DSP) retraitée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M. Luc Poirier, pharmacien d’établissement de santé

Membres

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, groupe de médecine de famille (GMF) Harricana Amos; chargée d’enseignement clinique, Université de Montréal, GMF universitaire (GMF-U) des Eskers

D^{re} Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles-Lemoyne, CISSS de la Montérégie-Centre; professeure adjointe de clinique, Université de Sherbrooke

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, M. Sc., Service de médecine interne du Centre hospitalier de l’Université de Montréal; chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l’Université de Montréal; professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l’Université de Montréal

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, professeur associé, Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M^{me} Mélanie Gagnon, citoyenne

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M^{me} Steffany Grondin, conseillère en génétique, Centre universitaire de santé McGill

M. Jason Robert Guertin, pharmaco-économiste et professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, médecin-conseil, CNESST

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Certains cliniciens ont déclaré des intérêts financiers pour des activités de recherche et/ou des honoraires pour la participation à des comités-conseils et/ou des paiements pour des dépenses de congrès par des compagnies pharmaceutiques. Aucune de ces activités n'était en lien avec le sujet du présent document, à l'exception d'un projet de recherche dirigé par le D^r Pierre-Olivier Fiset qui concerne l'usage de la biopsie liquide en cancer colorectal.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODE D'ÉVALUATION.....	4
1.1 Question décisionnelle.....	4
1.2 Questions d'évaluation.....	4
1.1 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	4
1.1.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	4
1.1.2 Évaluation de la qualité méthodologique.....	5
1.2 Données contextuelles et expérientielles.....	5
1.3 Évaluation économique.....	5
1.4 Perspective des patients.....	6
1.5 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	6
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION	7
2.1 Problématique	7
2.2 Méthodologie	7
3 DIMENSION POPULATIONNELLE	8
3.1 Le carcinome pulmonaire non à petites cellules	8
3.1.1 Contexte de la maladie.....	8
3.1.2 Diagnostic et prise en charge	8
3.1.3 La biopsie tissulaire pour les CPNPC	9
3.1.4 Le profilage moléculaire par biopsie tissulaire pour les CPNPC	10
3.2 Besoins non comblés.....	12
3.3 Place de l'analyse proposée	13
3.3.1 Populations ciblées par le génotypage tumoral par biopsie liquide	13
4 DIMENSION CLINIQUE	14
4.1 Validité clinique.....	14
4.1.1 Détection de l'ADNtc par BL pour les CPNPC.....	14
4.1.2 Performance du profilage moléculaire à partir d'une BL comparativement à une BT.....	14
4.1.3 Facteurs influençant la performance du profilage tumoral sur BL	15
4.2 Utilité clinique	16
4.2.1 La BL comme outil d'admissibilité à des thérapies pour les CPNPC avancés.....	16
4.2.2 BL et efficacité des thérapies ciblées.....	18
5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	21
5.1 Ressources humaines et matérielles.....	21
5.1.1 Temps de réponse et temps pour amorcer une thérapie ciblée	21

5.2	Taux d'échec associés au profilage tumoral	22
5.3	Rapport de laboratoire	23
5.4	Enjeux relatifs à l'utilisation optimale du profilage moléculaire par BL	24
6	DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	26
6.1	Historique des évaluations antérieures de l'INESSS.....	26
6.2	Recommandations des organisations d'intérêt et de groupes d'experts	26
6.3	Contexte social et politique	27
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	29
7.1	Analyse pharmacoéconomique	29
7.1.1	Revue de la littérature économique	29
7.1.2	Évaluation – INESSS	31
7.2	Analyse d'impact budgétaire	33
	CONSTATS ET INCERTITUDES	38
	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	42
	RÉFÉRENCES.....	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande	2
Tableau 2	Biomarqueurs associés à des thérapies indiquées pour le traitement du CPNPC avancé	9
Tableau 3	Analyses inscrites au <i>Répertoire</i> utilisables pour le profilage moléculaire des CPNPC ...	11
Tableau 4	Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire de la BL comme outil de profilage moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancés.....	35
Tableau 5	Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire de la BL comme outil de profilage moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancés sur l'utilisation de médicaments	37
Tableau 6	Constats et incertitudes relevés.....	38

À l'intention du public

D'après les dernières statistiques du registre québécois du cancer, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Québec et la première cause de mortalité par cancer. La forme dite non-à-petites cellules (CPNPC) représente 90% des cancers du poumon et est diagnostiquée à un stade avancé la moitié du temps. Le pronostic de ces patients est sombre. La prise en charge des CPNPC avancés inclut de la chimiothérapie, de l'immunothérapie ou encore des médicaments ciblés. Ces derniers sont généralement plus efficaces et présentent moins d'effets indésirables que les deux autres types de traitements.

Afin de déterminer l'admissibilité des patients aux différentes thérapies ciblées disponibles, des analyses moléculaires sont effectuées sur un morceau de la tumeur prélevé par biopsie tissulaire (BT). Ces analyses ont pour objectif de déterminer si un médicament ciblé peut être utilisé. Bien que la BT soit une procédure standard, les cliniciens consultés indiquent qu'elle n'est pas toujours réalisable, soit parce que 1) la quantité ou la qualité du tissu prélevé est insuffisante, 2) la personne est trop malade pour attendre les résultats ou que 3) la procédure est trop risquée pour le patient. Ces trois situations empêchent certains patients atteints de CPNPC d'avoir accès aux analyses moléculaires et aux thérapies ciblées.

La biopsie liquide (BL) est effectuée à partir d'une prise de sang. La BL permet d'élargir l'accès aux analyses moléculaires et aux thérapies ciblées pour les patients atteints de CPNPC. Malgré l'engouement pour la BL, les cliniciens consultés estiment que la BT doit demeurer le standard de pratique, un constat appuyé par différentes agences d'évaluation des technologies en santé, sociétés savantes ou consensus d'experts en oncologie.

Afin d'évaluer la pertinence d'introduire la BL dans la trajectoire diagnostique des patients atteints de CPNPC, 32 études scientifiques ont été examinées. Dans l'ensemble, les données indiquent que la BL est une approche performante et fiable pour effectuer les analyses moléculaires, mais que sa sensibilité est inférieure à celle de la BT. Lorsqu'effectuée en complément de la BT, certaines études rapportent que la BL favorise la détection de cibles moléculaires associées à des médicaments précis. Toutes les études repérées soulignent l'utilité de la BL, particulièrement chez les patients ne pouvant pas bénéficier de l'approche standard par BT.

La BT est une procédure diagnostique qui mobilise des ressources humaines et matérielles non négligeables du système de santé. Les cliniciens consultés indiquent qu'en raison des pénuries de personnel, les délais associés aux différentes étapes de la BT sont sous-optimaux et hétérogènes à l'échelle de la province. Toujours selon les cliniciens et la littérature examinée, l'approche par BL pourrait raccourcir les délais pour effectuer les analyses moléculaires et accélérer la prise en charge des patients. Considérant l'engouement pour la BL et les avancées rapides de la recherche dans ce domaine, il existe un risque que la BL soit utilisée dans des situations autres que celles spécifiées, ce qui pourrait entraîner des répercussions sur les ressources du système de santé.

Selon la littérature, l'approche par la BL comme outil de profilage moléculaire en CPNPC avancé serait efficace dans les contextes étudiés. La généralisation et la transférabilité de ces constats au Québec sont incertaines. D'après les analyses économiques de l'INESSS, l'introduction de la BL dans le parcours diagnostique des patients atteints de CPNPC de stades avancés pourrait engendrer des coûts supplémentaires d'environ 2,4 M\$ au cours des 3 prochaines années, et ce, pour la réalisation de 2 167 analyses. L'utilisation de la BL permettrait à 247 patients supplémentaires d'amorcer une thérapie ciblée et pourrait engendrer des coûts d'environ 3,8 M\$ sur 3 ans si les coûts liés aux traitements ciblés amorcés à la suite d'un résultat positif de la BL sont considérés.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de disposer de différentes options pour accéder aux tests de diagnostic moléculaires qui déterminent l'admissibilité aux thérapies ciblées. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande au ministre d'introduire le test permettant l'analyse moléculaire des CPNPC de stades avancés par BL au *Répertoire*, à condition que son utilisation soit encadrée et que l'approche par BT demeure le standard de pratique.

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à travers le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat vise à évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le profilage moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stades avancés à partir d'un échantillon sanguin (biopsie liquide [BL]).

Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens et autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour des cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et synthétisé sous la forme de constats afin de guider le processus de délibération d'un comité délibératif ad hoc conjoint – Approches diagnostiques et dépistage et Remboursement et accès en vue de l'élaboration de recommandations.

Contexte de l'évaluation

Au Québec, l'analyse moléculaire des tumeurs fait partie de la prise en charge standard des patients atteints de CPNPC de stades avancés. Elle s'effectue majoritairement par séquençage de nouvelle génération (SNG) à partir d'un échantillon de tissu cancéreux prélevé par biopsie tissulaire (BT) et a pour objectif d'identifier des altérations génétiques actionnables par des thérapies ciblées. Actuellement, certains patients ne peuvent pas bénéficier du profilage moléculaire sur BT en raison de l'épuisement du matériel tissulaire par les analyses histologiques préalables, des risques de complication ou encore des délais d'attente incompatibles avec la progression de la maladie. L'absence de profilage moléculaire a des répercussions sur la prise en charge thérapeutique de ces patients qui se voient offrir des traitements de chimio- ou d'immunothérapie généralement moins efficaces et moins bien tolérés que les thérapies ciblées. Le profilage moléculaire des cancers par BL est une approche émergente, déjà implantée dans plusieurs pays, qui vise à élargir l'accès aux analyses moléculaires aux patients ne pouvant pas bénéficier de l'approche conventionnelle par BT.

Dimension populationnelle

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Québec et la première cause de mortalité par cancer. Les CPNPC représentent près de 90 % des cas de cancers pulmonaires et leur diagnostic à un stade avancé chez plus de la moitié des patients est associé à un taux de survie à 5 ans inférieur à 20 %. La stratégie diagnostique des CPNPC au Québec repose sur la BT pour confirmer le type et le stade du cancer, mais aussi pour guider les traitements à la suite d'analyses moléculaires. Le profilage moléculaire par SNG est essentiel pour identifier les patients admissibles aux thérapies ciblées. En cas d'altérations génétiques confirmées, les patients sont orientés vers des thérapies offrant des bénéfices cliniques, d'innocuité et de qualité de vie supérieurs à ceux procurés par les traitements conventionnels de chimio-immunothérapie. Selon les cliniciens consultés, l'accès au profilage moléculaire est inégal à travers la province, créant des iniquités dans la prise en charge thérapeutique. Selon eux, il existe un besoin d'élargir l'accès au profilage moléculaire et de réduire les délais dans les différentes étapes de la trajectoire de soins. Les patients pour lesquels le matériel prélevé par BT est insuffisant, qui ont une maladie rapidement progressive, un état de santé trop fragile, une tumeur difficilement accessible ou qui résident en régions éloignées sont ceux qui présentent le besoin diagnostique le plus prononcé.

Dimension clinique

La revue de la littérature a permis de repérer 32 études observationnelles permettant d'apprécier la performance et l'utilité clinique du profilage moléculaire sur BL. Dans l'ensemble, les données de performance indiquent que le profilage moléculaire sur BL présente une spécificité comparable, mais une sensibilité inférieure à celui effectué sur BT. Les cliniciens consultés sont d'avis que tous les résultats négatifs obtenus par BL devraient être confirmés sur une BT, lorsque cela est possible. Selon la littérature et les cliniciens consultés, l'utilité clinique de la BL est particulièrement prononcée dans les situations où le matériel tissulaire est insuffisant ou indisponible pour réaliser le profilage par BT. Lorsqu'elle est effectuée en complément de la BT, certaines études rapportent que la BL pourrait procurer un gain diagnostique et augmenter le taux de détection d'altérations actionnables. Étant donné l'absence de thérapie ciblée en deuxième intention de traitement inscrite aux listes des médicaments, les cliniciens estiment que la pertinence du profilage moléculaire des patients dont la maladie progresse sous thérapie ciblée est faible, mais que cette situation pourrait évoluer avec l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées.

Dimension organisationnelle

La trajectoire diagnostique impliquant la BT mobilise des ressources humaines et matérielles non négligeables dans le système de santé. Les cliniciens consultés indiquent que les délais associés aux différentes étapes de la trajectoire diagnostique actuelle sont sous-optimaux et hétérogènes à l'échelle de la province, notamment en raison des pénuries de personnel. D'après la littérature examinée, l'approche par BL pourrait raccourcir les délais pour effectuer les analyses moléculaires et ainsi accélérer la

prise en charge thérapeutique des patients. Les cliniciens consultés estiment qu'un délai de 10 jours ouvrables pour obtenir les résultats du profilage moléculaire par BL est une cible réaliste si le volume d'analyses concorde avec les prévisions. Considérant l'engouement pour la BL dans la communauté médicale et les avancées rapides de la recherche dans ce domaine, il existe un risque d'utilisation au-delà des usages prescrits de l'analyse qui pourrait entraîner des répercussions sur les ressources du système de santé.

Dimension socioculturelle

Le contexte social et politique actuel est favorable au déploiement de la BL pour effectuer le profilage moléculaire des cancers. Dans son plan d'action 2023-2030, le Programme québécois de cancérologie recommande de favoriser son implantation en temps opportun dans le but d'optimiser la trajectoire de soins des patients atteints de cancers. De plus, plusieurs sociétés savantes et consensus d'experts se sont positionnés en faveur de son utilisation pour les CPNPC, lorsque l'approche par BT n'est pas envisageable.

Dimension économique

Efficiencia

La revue de la littérature a permis de repérer 5 études qui ont pour objectif d'évaluer l'efficiencia de la BL comme outil de profilage moléculaire des CPNPC de stades avancés. Dans l'ensemble, les résultats des études indiquent que l'approche par la BL est efficiente dans les contextes étudiés. Son utilisation augmente la proportion de patients pouvant accéder à un traitement ciblé approprié, générant ainsi des gains de QALY et, selon les études, des économies ou des coûts supplémentaires qui donnent des ratios coût-utilité entre 50 000 \$ et 100 000 \$/QALY. Cependant, en raison des variations des intrants cliniques et économiques retenus dans ces études comparativement à la pratique au Québec, la généralisation et la transférabilité de ces résultats au contexte québécois sont incertaines.

Actuellement, au Québec, des thérapies ciblées pour les altérations *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *MET* et *RET* sont inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention des patients atteints de CPNPC avancés. Ces thérapies n'avaient pas été jugées efficientes lors de leur évaluation ou leur efficacité n'était pas connue.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de la BL et ceux liés à l'utilisation de médicaments a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Selon les hypothèses retenues, l'introduction de la BL au *Répertoire* comme outil de profilage moléculaire des CPNPC de stades avancés pourrait engendrer des coûts supplémentaires de 2,4 M\$ au cours des trois premières années, et ce, pour la réalisation de 2 167 tests. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour prendre en

compte l'incertitude entourant certaines hypothèses. Selon ces analyses, l'impact net sur 3 ans pourrait varier entre environ 1,5 M\$ et 3,7 M\$.

De plus, l'utilisation de la BL permettrait à 247 patients supplémentaires d'amorcer une thérapie ciblée et pourrait engendrer des coûts d'environ 3,8 M\$ sur 3 ans si les coûts liés aux traitements ciblés amorcés à la suite d'un résultat positif de la BL sont considérés. Selon les analyses de sensibilité réalisées, l'impact net pourrait varier entre environ 2,5 M\$ et 5 M\$.

Recommandations

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le profilage moléculaire des CPNPC de stades avancés par biopsie liquide au *Répertoire*. Toutefois, le profilage moléculaire par BT demeure le standard de pratique et l'approche par BL devrait seulement être utilisée en seconde intention. Considérant les risques d'utilisation au-delà des usages reconnus, l'INESSS recommande la mise en place des mesures suivantes pour bien encadrer l'utilisation du test :

- La création d'un code spécifique pour le test précisant l'indication visée, soit les CPNPC de stades avancés (IIIB-IV);
- La création d'un formulaire de requête spécifique permettant de sélectionner l'indication clinique admissible au test, soit les patients pour lesquels :
 - les analyses de biomarqueurs sur tissu sont insuffisantes ou incomplètes avec une tentative antérieure ou un rapport de pathologie insuffisant,
 - aucun matériel tissulaire ne peut être obtenu de façon sécuritaire,
 - la situation clinique progresse rapidement au point où la survie est menacée si les résultats des biomarqueurs surviennent au-delà de 10 jours ouvrables,
 - l'identification de résistances à une thérapie ciblée reconnue pourrait mener à l'utilisation d'un agent thérapeutique de deuxième intention, si celui-ci est inscrit aux listes des médicaments;
- L'inclusion dans le rapport d'analyse des éléments suivants :
 - un système de classement des altérations détectées en fonction de leur pertinence clinique pour la prise en charge des CPNPC au Québec,
 - une note destinée à informer les prescripteurs sur les limites analytiques inhérentes à la biopsie liquide;
- La réalisation d'un suivi d'implantation du test sur une base annuelle afin de documenter les indications cliniques, les temps de réponse, la volumétrie et les coûts d'analyse;
- La conformité du test aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

Diagnostic, prognostic, or predictive multigene panel for non-small cell lung carcinoma (NSCLC) by liquid biopsy (NGS)

Introduction

A request to include a new assay to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the Répertoire) was submitted to the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) through the evaluation mechanism for new medical biology assays. The mandate aims to assess the relevance of including to the Répertoire the molecular profiling of advanced-stage non-small cell lung cancers (NSCLC) from a blood sample (liquid biopsy [LB]).

Methodology

The evaluation process includes a review of the scientific, clinical and economic literature, a search of the gray literature, and consultations with clinicians and other stakeholders. The methodology was designed around the five dimensions of the statement of principles of INESSS's framework for assessing the value of interventions: sociocultural, population-based, clinical, organizational, and economic. All scientific, contextual, and experiential data were interpreted and synthesized in the form of findings to guide the deliberation process of an ad hoc joint deliberative committee – Diagnostic Approaches and Screening and Reimbursement and Access, with a view to formulating recommendations.

Assessment Context

In Quebec, molecular tumour analysis is part of the standard care for patients with advanced-stage NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). It is primarily performed using next-generation sequencing (NGS) on a cancer tissue sample collected through tissue biopsy (TB), with the aim of identifying actionable genetic alterations for targeted therapies. Currently, some patients cannot benefit from molecular profiling on TB due to the depletion of tissue material by prior histological analyses, risks of complications, or waiting times incompatible with disease progression. The absence of molecular profiling has repercussions on the therapeutic management of these patients, who are offered chemotherapy or immunotherapy treatments that are generally less effective and less well tolerated than targeted therapies. Molecular profiling of cancers by liquid biopsy (LB) is an emerging approach, already implemented in several countries, which aims to expand access to molecular analyses for patients who cannot benefit from the conventional TB approach.

Population Dimension

Lung cancer is the most frequently diagnosed cancer in Quebec and the leading cause of cancer mortality. NSCLC represent nearly 90% of lung cancer cases, and their diagnosis at an advanced stage in more than half of patients is associated with a 5-year survival rate of less than 20%. The diagnostic strategy for NSCLC in Quebec relies on TB to confirm the type and stage of cancer, but also to guide treatments following molecular analyses. Molecular profiling by NGS is essential to identify patients eligible for targeted therapies. In cases of confirmed genetic alterations, patients can be treated with targeted therapies that offer superior clinical benefits, safety, and quality of life compared to conventional chemotherapy and immunotherapy treatments. According to the consulted clinicians, access to molecular profiling is uneven across the province, creating inequities in therapeutic management. They believe there is a need to expand access to molecular profiling and reduce delays in the various stages of the care pathway. Patients for whom the material obtained by TB is insufficient, those with rapidly progressive disease, those in a too fragile health state, those with tumours that are difficult to access, or those living in remote areas are the ones with the most important diagnostic need.

Clinical Dimension

The literature review identified 32 observational studies assessing the performance and clinical utility of molecular profiling using LB. Overall, performance data indicate that molecular profiling on LB has comparable specificity, but lower sensitivity compared to that performed on TB. The consulted clinicians believe that all negative results obtained by LB should be confirmed on TB when possible. According to the literature and consulted clinicians, clinical utility of LB is particularly pronounced in situations where tissue material is insufficient or unavailable for TB profiling. Some studies report that, when performed in addition to TB, LB could provide a diagnostic gain and increase the detection rate of actionable alterations. Given the absence of second-line targeted therapy on the Lists of Medications, clinicians estimate that the relevance of molecular profiling for patients whose disease progresses under targeted therapy is low, but that this situation could evolve with the approval of new targeted therapies.

Organizational Dimension

The diagnostic pathway involving TB mobilizes significant human and material resources in the healthcare system. The consulted clinicians indicate that the delays associated with the various stages of the current diagnostic pathway are suboptimal and heterogeneous across the province, particularly due to staff shortages. According to the literature reviewed, the LB approach could shorten the time required for molecular analyses and thus accelerate the therapeutic care of patients. The consulted clinicians estimate that a turnaround time of 10 business days to obtain molecular profiling results by LB is a realistic target if the volume of analyses aligns with projections. Considering the enthusiasm for LB in the medical community and the rapid advances in research in this field, there is a risk of use beyond the prescribed applications of the analysis, which could have repercussions on healthcare system resources.

Sociocultural Dimension

The current social and political context is favourable for the deployment of LB to perform molecular profiling of cancers. In its 2023-2030 action plan, the Programme québécois de cancérologie recommends its timely implementation to optimize the care trajectory for cancer patients. Furthermore, several scientific societies and expert consensus have positioned themselves in favour of its use for NSCLC when the TB approach is not feasible.

Economic Dimension

Efficiency

The literature review identified five studies aimed at evaluating the cost effectiveness of LB as a molecular profiling tool for advanced-stage NSCLC. Overall, the results of these studies indicate that the LB approach is cost-effective in the contexts studied. Its use increases the proportion of patients who can access appropriate targeted treatment, thus generating QALY gains and, depending on the study, either cost savings or additional costs resulting in cost-utility ratios between \$50,000 and \$100,000 per QALY. However, due to variations in clinical and economic inputs used in these studies compared to practice in Quebec, the generalization and transferability of these results to the Quebec context are uncertain.

Currently, in Quebec, targeted therapies for *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *MET*, and *RET* alterations are listed on Lists of Medications for first-line treatment of patients with advanced NSCLC. These therapies were not deemed cost-effective during their evaluation, or their cost effectiveness was unknown.

Budget Impact Analysis

A budget impact analysis considering the costs associated with adding liquid biopsy to the Répertoire and those related to the use of medications has been conducted. Costs were projected over a 3-year horizon from the perspective of the Quebec healthcare system. According to the selected scenarios, the introduction of liquid biopsy to the Répertoire as a tool for molecular profiling of advanced-stage NSCLC could result in additional costs of \$2.4 million over the first three years, specifically for the completion of 2,167 tests. Sensitivity analyses were performed to account for the uncertainty surrounding certain scenarios. According to these analyses, the net impact over 3 years could vary between approximately \$1.5 million and \$3.7 million.

Furthermore, the use of LB would allow an additional 247 patients to initiate targeted therapy and could generate costs of approximately \$3.8 million over 3 years if the costs associated with targeted treatments initiated following a positive LB result are taken into account. According to the sensitivity analyses performed, the net impact could vary between approximately \$2.5 million and \$5 million.

Recommendations

In light of the findings drawn from the five value dimensions, INESSS recommends the minister to include the molecular profiling of advanced-stage NSCLC by liquid biopsy into the *Répertoire*. However, molecular profiling by tissue biopsy (TB) remains the standard of practice, and the liquid biopsy (LB) approach should only be used as a second-line option. Considering the risks of use beyond recognized applications, INESSS recommends implementing the following measures to properly regulate the use of the test:

- The creation of a specific code for the test specifying the intended indication, namely advanced-stage NSCLC (stages IIIB-IV).
- The creation of a specific request form allowing the selection of the clinical indication eligible for the test, namely patients for whom:
 - biomarker analyses on tissue are insufficient or incomplete with a previous attempt or an insufficient pathology report;
 - no tissue material can be safely collected;
 - the clinical situation is progressing rapidly to the point where survival is threatened if the biomarker results are received beyond 10 business days;
 - the identification of resistance to a recognized targeted therapy could lead to the use of a second-line therapeutic agent if it is listed on Lists of Medications.
- The inclusion of the following elements in the analysis report:
 - a system for classifying detected alterations based on their clinical relevance for the management of NSCLC in Quebec; and
 - a note intended to inform prescribers about the analytical limitations associated with the liquid biopsy approach.
- Annual follow-up of test implementation to document clinical indications, response times, volumetry, and analysis costs.
- Test compliance with ISO 15189 standard requirements.

SIGLES ET ACRONYMES

ACTT	Programme <i>Access to Cancer Testing and Treatment</i>
ADNtc	Acide désoxyribonucléique tumoral circulant
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BI	Bureau de l'innovation du MSSS
BL	Biopsie liquide
BT	Biopsie tissulaire
CAP	College of American Pathologists
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
ESCAT	Échelle ESMO pour l'actionnabilité clinique des cibles moléculaires
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PQC	Programme québécois de cancérologie
SNG	Séquençage de nouvelle génération
PAN	Pourcentages d'accord négatif
PAP	Pourcentages d'accord positif
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
TAAN	Test d'amplification d'acides nucléiques
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

Une demande d'évaluation relativement à la pertinence d'ajouter une nouvelle analyse de biologie médicale au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été effectuée par le laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval (IUCPQ-UL, ci-après nommé laboratoire demandeur) et transmise au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le MSSS, à la suite d'un exercice de priorisation, a confié le mandat d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale.

Cet avis a pour but de présenter au MSSS une recommandation quant à l'introduction au *Répertoire* d'une analyse conçue pour effectuer le profilage moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stades avancés à partir d'un échantillon provenant d'une biopsie liquide (BL).

Bien que l'analyse proposée ne soit portée que par un seul laboratoire demandeur, il est important de mentionner qu'elle a été développée en partenariat avec le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM). De plus, à la demande du Bureau de l'innovation (BI) du MSSS, l'INESSS a évalué de façon sommaire le profilage tumoral par BL dans la prise en charge du CPNPC de stade avancé afin d'apprécier son potentiel de valeur et la plausibilité que son utilisation se concrétise dans le contexte québécois.

Description de la demande

Les informations suivantes sont basées sur celles transmises par le laboratoire demandeur et agissent comme un point de départ pour amorcer ces travaux ([tableau 1](#)). L'INESSS a procédé à l'évaluation de la pertinence d'introduire le profilage moléculaire des CPNPC avancés par BL au *Répertoire* pour l'ensemble des besoins à l'échelle du Québec.

Il convient toutefois de préciser que, dans une évaluation précédente, l'INESSS s'est déjà penché sur la pertinence d'une analyse visant à détecter la mutation T790M dans le gène *EGFR* à partir d'une BL, chez des patients atteints de CPNPC résistants aux inhibiteurs de l'EGFR. L'INESSS a recommandé l'ajout de cette analyse ciblée au *Répertoire* [INESSS, 2022b].

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie, IUCPQ-UL
Nom de l'analyse	Panel multigène diagnostique, pronostique ou prédictif pour le carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) par biopsie liquide
Objectif	Détecter des altérations actionnables dans l'ADN tumoral circulant (ADNtc) (mutations, délétions, insertions, amplifications et/ou fusions oncogéniques) afin d'orienter la prise en charge des patients atteints de CPNPC de stades avancés lorsque l'approche conventionnelle sur tissus paraffinés n'est pas envisageable
Population cible	Patients atteints de CPNPC de stades avancés (stades IIIB à IV) répondant à au moins un des critères suivants : ▪ Profilage moléculaire conventionnel sur tissu paraffiné insuffisant ou incomplet; ▪ Aucun matériel tissulaire accessible de manière sécuritaire pour le patient; ▪ Délais attendus pour l'obtention des résultats du profilage sur tissu à risque de compromettre la survie du patient (maladie avancée rapidement progressive); ▪ Identification de résistances à une thérapie ciblée reconnue pouvant mener à l'utilisation d'un agent thérapeutique de deuxième intention, si disponible.
Intervention proposée	Profilage moléculaire par séquençage de nouvelle génération (SNG) sur un échantillon sanguin (biopsie liquide) avec le test commercial Oncomine Precision Assay et la plateforme de séquençage intégrée Ion Torrent ^{MC} Genexus ^{MC} du fabricant ThermoFisher. Le test est conçu pour détecter en simultanée des altérations somatiques dans 50 gènes, y compris ceux pertinents pour la prise en charge des CPNPC (<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>RET</i> , <i>MET</i> , <i>ERBB2</i>).
Comparateurs	Le comparateur est le profilage moléculaire de la tumeur par biopsie tissulaire : ▪ Panel multigène à but diagnostique, pronostique ou prédictif pour le cancer broncho-pulmonaire (SNG; 65220). ▪ Cancer du poumon; <i>EGFR</i> (exons 18 – 21) panel de mutations somatiques (TAAN; 65006). ▪ <i>ALK</i> : IHC (60041), réarrangement en FISH (65199).
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	Sur demande du médecin traitant, un échantillon sanguin est prélevé à l'établissement où le patient est traité et acheminé au laboratoire testeur avec la requête appropriée. Les acides nucléiques circulants sont ensuite extraits du plasma avant d'être chargés dans le système de SNG dont toutes les étapes sont automatisées. Les résultats sont disponibles dans un délai de 24 à 36 heures. De 4 à 6 échantillons peuvent être analysés simultanément. Le laboratoire demandeur estime qu'il serait réaliste d'obtenir les résultats du profilage à l'intérieur de 10 jours ouvrables après le prélèvement de l'échantillon par BL

Valeur pondérée¹	1127 pour l'extraction de l'ADNtc et suivie du profilage moléculaire avec le test Oncomine Precision Assay couplé à la plateforme intégrée Ion Torrent ^{MC} Genexus ^{MC}
Analyses prévues annuellement	À l'échelle provinciale, 150, 300 et 400 analyses sont à prévoir pour les 3 prochaines années, respectivement.

¹ La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du *Répertoire* qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

1 MÉTHODE D'ÉVALUATION

1.1 Question décisionnelle

Est-ce qu'une analyse visant à effectuer le profilage moléculaire des CPNPC avancés à partir d'un échantillon provenant d'une BL est suffisamment pertinente pour recommander son introduction au *Répertoire*?

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens et autres parties prenantes. Pour répondre à la question décisionnelle, des questions d'évaluation ont été formulées selon les cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS : populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique (voir le tableau A-1 de l'annexe A du document *Annexes complémentaires*).

1.1 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

1.1.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, le repérage de l'information a été effectué dans plus d'une base de données bibliographiques, soit MEDLINE, Embase et deux bases de données de la collection EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews et Cochrane Central Register of Controlled Trials). La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés depuis janvier 2018, car une recherche bibliographique similaire avait déjà été effectuée dans des travaux précédents [INESSS, 2022]. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues (la stratégie est disponible à l'annexe B).

Une recherche complémentaire a été effectuée au moyen du moteur de recherche Google afin de répertorier les documents non publiés. Les sites Web des sociétés savantes, des agences d'évaluation des technologies de la santé, des organismes gouvernementaux et des associations professionnelles de pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques ont des similitudes avec ceux du Québec (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Angleterre, Écosse) ont été consultés (Annexe C du document *Annexes complémentaires*).

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction des informations et des résultats d'intérêt (Annexe E du

document *Annexes complémentaires*) ont été réalisées et validées par deux professionnels scientifiques.

1.1.2 Évaluation de la qualité méthodologique

Une évaluation de la qualité méthodologique des études retenues ainsi que du risque de biais a été réalisée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide d'outils validés, spécifiques au devis d'étude et reconnus par le Bureau – Méthodologies et éthique (BME) de l'INESSS (voir le tableau A-2 de l'annexe A du document *Annexes complémentaires*). Au terme de cette évaluation, toute divergence entre les professionnels scientifiques a été discutée entre eux afin de trouver un consensus. Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique se trouvent à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

1.2 Données contextuelles et expérientielles

Des recherches dans les banques de données médico-administratives du MSSS ont servi à évaluer la volumétrie des différents tests de profilage moléculaire inscrits au *Répertoire* et utilisés pour les CPNPC, au cours des trois dernières années.

Un comité consultatif de six cliniciens a été formé afin d'assurer la qualité scientifique, la pertinence et l'applicabilité au contexte québécois des présents travaux. Les membres du comité ont été appelés à partager leur vision des besoins cliniques et à discuter des données scientifiques retenues. Dans le but de garantir une représentativité optimale des perspectives et des milieux de pratique, les associations professionnelles ont été contactées en vue de solliciter la participation de médecins biochimistes, d'héματο-oncologues, de pneumologues, d'anatomopathologistes et de pharmaciens d'établissement.

Tous les cliniciens détenaient une expérience ou un intérêt particulier pour l'évaluation diagnostique et/ou la prise en charge des CPNPC. Afin d'éviter les conflits d'intérêts, aucun des cliniciens sélectionnés pour le comité consultatif n'était affilié à l'UCPQ-UL ou au CHU de Québec, soit l'établissement à l'origine de la présente évaluation.

1.3 Évaluation économique

Un professionnel scientifique en économie a réalisé une revue de la documentation scientifique et de la littérature grise à la recherche de publications concernant l'efficacité du profilage moléculaire des CPNPC avancés par BL. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du test de profilage moléculaire par BL a également été effectuée (voir la dimension économique). Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.4 Perspective des patients

Dans le cadre de cette évaluation, une revue exploratoire des littératures scientifique et grise sur la perspective des patients a été réalisée par l'INESSS.

1.5 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche selon cinq dimensions (socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique) afin de guider le processus délibératif d'un comité délibératif ad hoc – Approches diagnostiques et dépistage et Remboursement et accès en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et les cliniciens consultés ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, qui sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

Au Québec, le profilage moléculaire des tumeurs effectué à partir d'une biopsie tissulaire (BT) fait partie de la prise en charge standard des patients atteints de CPNPC de stades avancés. Il vise à optimiser la trajectoire de soins des patients, notamment en déterminant leur admissibilité à des thérapies ciblées généralement plus efficaces et mieux tolérées que les traitements de chimiothérapie conventionnels.

Actuellement, certains sous-groupes de patients atteints de CPNPC avancés ne sont pas admissibles au profilage moléculaire par BT, limitant ainsi leurs options thérapeutiques. Plusieurs raisons expliquent pourquoi certains patients n'ont pas accès au profilage moléculaire par BT. Le matériel biologique obtenu par BT peut être insuffisant en quantité ou en qualité pour réaliser le profilage ou aucun matériel tissulaire ne peut être obtenu en raison de l'état de santé des patients ou de la localisation de la tumeur. Dans d'autres situations, la progression rapide de la condition médicale nécessite des traitements immédiats et n'est pas compatible avec les délais requis pour obtenir les résultats du diagnostic histologique et du profilage sur BT qui peuvent atteindre plus de deux mois dans certains cas.

Depuis quelques années, la BL émerge comme une approche complémentaire à la BT. Avec la BL, les analyses de biomarqueurs sont effectuées à partir d'un échantillon sanguin, favorisant ainsi l'accès au profilage moléculaire aux patients pour lesquels l'analyse conventionnelle sur tissu n'est pas réalisable. Cette approche comporte toutefois des limites par rapport au profilage sur BT, notamment en termes de sensibilité analytique. Actuellement, le profilage moléculaire des cancers pulmonaires par BL est offert dans plusieurs pays, en complément de l'approche conventionnelle sur tissu.

2.2 Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens et autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour des cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Une revue de la littérature économique a été réalisée concernant l'efficacité du profilage moléculaire des CPNPC avancés par BL. Une étude d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction de cette analyse au *Répertoire* a aussi été effectuée. Les détails méthodologiques de cette évaluation sont présentés aux annexes A à E du document *Annexes complémentaires*.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Le carcinome pulmonaire non à petites cellules

3.1.1 Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Québec et représente la première cause de décès par cancer. Son incidence était estimée à plus de 11 000 nouveaux cas au Québec en 2023². Le cancer du poumon se subdivise en deux catégories selon l'histologie des cellules cancéreuses : le CPNPC représente environ 88 % des cas, le cancer du poumon à petites cellules représentant les cas restants. Les CPNPC se subdivisent en trois sous-types histologiques : l'adénocarcinome (48 % de tous les cancers du poumon), le carcinome épidermoïde (20 % des cas) et le carcinome à grandes cellules (1 % des cas). Au Canada, plus de la moitié des patients atteints d'un CPNPC reçoivent leur diagnostic à un stade avancé, soit 20 % au stade III et 49 % au stade IV. Le taux de survie globale à cinq ans pour les Canadiens ayant un diagnostic de cancer du poumon, tous stades confondus, est estimé à 19 % [Statistiques canadiennes sur le cancer, 2022]. Pour les patients atteints d'une maladie métastatique, le taux de survie globale nette à 3 ans est de 5 % [Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, 2020].

3.1.2 Diagnostic et prise en charge

Au Québec, la stratégie diagnostique privilégiée pour les CPNPC dépend de plusieurs facteurs, notamment la localisation et la taille de la lésion, le nombre de lésions, le risque de complications et l'expérience du médecin. Afin de confirmer le diagnostic de cancer (type et stade), de préciser le pronostic du patient et d'orienter sa prise en charge, on procède habituellement à des analyses histologiques et moléculaires à partir d'une biopsie tissulaire [NCCN, 2024; INESSS, 2023].

Afin d'identifier les patients admissibles aux thérapies ciblées approuvées pour les CPNPC et dans un souci d'accélérer la prise en charge, l'analyse des biomarqueurs génétiques est effectuée au moment du diagnostic. Ce profilage moléculaire pourrait être répété lors d'une récurrence ou d'une progression pour l'identification de nouvelles cibles moléculaires actionnables [INESSS, 2023]. Pour les CPNPC de stades avancés, les biomarqueurs génétiques pour lesquels des médicaments associés sont inscrits aux listes des médicaments au Québec sont les suivants : *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET* et *MET* [INESSS, 2023]. PD-L1, une protéine présente à la surface de certaines cellules cancéreuses, est un autre biomarqueur dont le niveau d'expression détermine l'admissibilité des patients à certaines immunothérapies. Les détails de ces

² Tableau de bord – Statistiques du Registre québécois du cancer. Disponible au : <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJoiNjc2ZTAxNmMtMWFhMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDIiYjA2IiwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZiLWFiMjRiZTFhNzk5MjI5> (consulté le 3 avril 2024).

biomarqueurs ainsi que de ceux associés à des thérapies non inscrites aux listes des médicaments sont présentés dans le [tableau 2](#) ci-dessous.

Pour les individus atteints de CPNPC de stades avancés, la confirmation d'altérations génétiques dans les cellules tumorales permet d'offrir des thérapies ciblées en première intention de traitement. Lorsque le profilage moléculaire de la tumeur est négatif ou inconnu, l'utilisation d'immunothérapies et de protocoles de chimiothérapies est privilégiée. Les thérapies ciblées offertes en cas d'altérations génétiques confirmées sont généralement associées à une meilleure survie globale ou sans progression ainsi qu'à une toxicité plus faible que les traitements de chimio-immunothérapie [INESSS, 2023].

Tableau 2 Biomarqueurs associés à des thérapies indiquées pour le traitement du CPNPC avancé

Biomarqueur (médicaments associés)	Type d'altération	Code au Répertoire (type d'analyse)
Médicaments inscrits aux listes des médicaments [†] pour le traitement des CPNPC avancés		
<i>ALK</i> (alectinib, brigatinib, lorlatinib, crizotinib, céritinib)	Réarrangement	60041 (IHC), 65199 (FISH), 65220 (SNG)
<i>EGFR</i> (afatinib, erlotinib, géfitinib, osimertinib)	Mutation activatrice et de résistance (T790M)	65006 (TAAN), 65011 (biopsie liquide, TAAN)
<i>MET</i> (tépotinib)	Saut de l'exon 14 et amplification	65220 (SNG)
<i>PD-L1</i> (atezolizumab, durvalumab)	s.o.	60040 (IHC)
<i>RET</i> (selpercatinib)	Réarrangement (fusion)	65220 (SNG)
<i>ROS1</i> (entrectinib, crizotinib)	Réarrangement	60044 (IHC), 65200 (FISH), 65220 (SNG)
Médicaments approuvés par Santé Canada, mais non inscrits aux listes des médicaments [†] pour le traitement des CPNPC avancés		
<i>BRAF</i> (dabrafenib)	Mutation (V600)	65220 (SNG)
<i>NTRK</i> (larotrectinib, entrectinib)	Réarrangement (fusion)	65220 (SNG)
<i>KRAS</i> (sotorasib*)	Mutation Exon 2 (G12C), exon 3	65220 (SNG)
Médicaments associés sans approbation par Santé Canada		
<i>HER2/ERBB2</i>	Mutation, amplification	s.o.

Abréviations : FISH : *fluorescence in situ hybridization*; IHC : immunohistochimie; s.o. : sans objet; TAAN : test d'amplification d'acides nucléiques.

[†] En date du 18 avril 2024 [INESSS, 2023].

* Le sotorasib a reçu une recommandation favorable, mais n'est pas inscrit aux listes des médicaments en date du 17 mai 2024.

3.1.3 La biopsie tissulaire pour les CPNPC

À l'heure actuelle, les techniques bronchoscopiques, la biopsie transthoracique et la résection chirurgicale représentent les principales approches utilisées pour biopsier les tumeurs pulmonaires en vue des analyses histologiques et moléculaires. La bronchoscopie pulmonaire est pratiquée en salle d'endoscopie respiratoire sous anesthésie locale et permet d'examiner la trachée et les voies respiratoires et d'y prélever du tissu. La biopsie transthoracique est réalisée sous anesthésie locale et est généralement guidée par l'imagerie; elle consiste à insérer une aiguille de gros calibre jusqu'au poumon pour y récolter un échantillon tumoral. La biopsie dite chirurgicale est pratiquée en salle d'opération sous anesthésie générale et permet de prélever

directement un échantillon à travers une ouverture pratiquée entre les côtes³ (Société canadienne du cancer).

Une étude américaine rapporte que la biopsie transthoracique est la technique la plus pratiquée (52,7 %), suivie de près par les techniques bronchoscopiques (40,7 %) et la résection chirurgicale (6,6 % [Zhang *et al.*, 2020]). L'étude rapporte également que près de la moitié des patients (46,0 %) ont eu plus d'une biopsie de leur tumeur, avec un espacement moyen d'environ 30 jours entre celles-ci. Le pneumothorax représente la complication la plus fréquemment rapportée à la suite des procédures transthoraciques, lequel est observé chez environ 30 % des patients. L'hémorragie est l'évènement indésirable le plus associé aux biopsies chirurgicales, laquelle est observée chez 3 à 5 % des patients. Dans l'ensemble, les risques de complications sont relativement similaires entre les patients ayant une ou plusieurs biopsies. D'après la littérature, la biopsie transthoracique assistée par imagerie est associée à un taux d'échec d'environ 15 % [Otto *et al.*, 2015].

Perspective des cliniciens consultés

Au Québec, les patients chez lesquels on suspecte un CPNPC sont diagnostiqués sur une base ambulatoire. Les cliniciens consultés rapportent que la BT est essentielle pour poser le diagnostic de CPNPC. Elle vise également à préciser le sous-type histologique, le stade du cancer et le pronostic des patients. Si l'échantillon prélevé contient trop peu de cellules tumorales ou trop de cellules nécrotiques, les analyses histologiques sur BT peuvent être non concluantes. Les techniques utilisées pour effectuer la BT varient entre les différents centres et dépendent de l'expertise locale et des ressources humaines et matérielles disponibles. Certains centres disposent d'équipements d'imagerie spécialisés permettant de réaliser des prélèvements tissulaires par voie endobronchique moins effractifs et dans des délais plus courts que ceux effectués par ponction transthoracique. La complication la plus fréquemment rencontrée avec la procédure de BT pour les CPNPC est le pneumothorax qui touche jusqu'à 30 % des patients subissant une biopsie transthoracique. Selon les cliniciens, la majorité des patients dont la maladie progresse d'un stade plus précoce à un stade avancé sont rebiopsiés.

3.1.4 Le profilage moléculaire par biopsie tissulaire pour les CPNPC

Le profilage moléculaire des CPNPC à partir d'une biopsie tissulaire est implanté au Québec et plusieurs analyses sont inscrites au *Répertoire* (voir le [tableau 3](#)). Les technologies utilisées sont multiples et incluent les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN), le SNG, l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation fluorescente in situ (FISH). Certaines analyses permettent la détection d'altérations dans plusieurs gènes simultanément, alors que d'autres sont restreintes à des portions spécifiques de gènes ciblés. Le temps de réponse recommandé pour l'obtention des résultats des

³ Société canadienne du cancer – Diagnostic du cancer du poumon. Disponible au : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/diagnosis#:~:text=La%20biopsie%20par%20forage%20permet,du%20liquide%20autour%20des%20poumons> (consulté le 3 avril 2024).

biomarqueurs pour le cancer du poumon est de 10 jours ouvrables [INESSS, 2023; Lindeman *et al.*, 2018].

L'analyse nommée « Panel multigène à but diagnostique, pronostique ou prédictif pour le cancer broncho-pulmonaire (SNG), code 65220 » est celle qui se rapproche le plus de l'analyse proposée par le demandeur, car elle utilise la technologie de SNG et permet la détection d'altérations actionnables dans une cinquantaine de gènes simultanément, y compris ceux pertinents pour la prise en charge des CPNPC. Cette analyse est déployée depuis 2022 et est actuellement disponible dans quatre laboratoires de diagnostic moléculaire de hiérarchie suprarégionale (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval; Hôpital Glen, Centre universitaire de santé McGill; Centre hospitalier de l'Université Laval, CHU de Québec – Université Laval; Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec – Université Laval). La volumétrie d'utilisation de cette analyse ainsi que celles d'autres tests moléculaires pertinents pour les CPNPC sont présentées dans le [tableau 3](#) ci-dessous.

Tableau 3 Analyses inscrites au Répertoire utilisables pour le profilage moléculaire des CPNPC

Nom de l'analyse (technologie)	Code au Répertoire	Volumétrie		Nombre de laboratoires effectuant l'analyse [†]
		2021-2022	2022-2023	
Panel multigène à but diagnostique, pronostique ou prédictif pour le cancer broncho-pulmonaire (SNG)	65220	191	6294	4
Cancer du poumon; EGFR, exons 18-21 panel de mutations somatiques (TAAN)	65006	4275	2104	3
Cancer du poumon non à petites cellules; réarrangement ALK (FISH)	65199	5	3	1
Cancer du poumon non à petites cellules; ALK (IHC)	60041	5701	2618	5
Cancer du poumon non à petites cellules; PD-L1 (IHC)	60040	7552	6960	5
Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR; mutation Thr790Met (exon 20) sur ADN tumoral circulant (biopsie liquide)	65011*	0	0	1

Abréviations : EGFR : *epidermal growth factor receptor*; FISH : *fluorescent in situ hybridization*; IHC : immunohistochimie; SNG : séquençage de nouvelle génération; TAAN : technique d'amplification des acides nucléiques.

† En date du 17 avril 2024 (<https://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/biomed/>).

* Analyse inscrite au Répertoire mais non disponible en date du 18 avril 2024.

Perspective des cliniciens consultés

Les analyses effectuées sur les BT sont généralement réalisées dans l'ordre suivant : analyses histologiques diagnostiques, analyse de l'expression de PD-L1 par immunohistochimie (IHC), puis profilage moléculaire de la tumeur. Bien que les lignes directrices des laboratoire de pathologie préconisent une utilisation judicieuse du tissu

tumoral, certains des cliniciens consultés précisent que les pratiques ne sont pas uniformes à travers la province. Ainsi, certains centres expérimentent plus fréquemment une insuffisance du matériel biologique pour réaliser le profilage moléculaire. Lorsque le matériel est sous-optimal pour le profilage moléculaire, des analyses individuelles par TAAN ou IHC sont parfois possibles afin d'obtenir les résultats pour les principales altérations actionnables, soit celles dans les gènes *EGFR*, *ALK*, et *ROS1*. La présence de plus d'une altération actionnable chez un même patient est décrite comme une situation plutôt rare considérant que certaines mutations sont mutuellement exclusives. Le profilage moléculaire des tumeurs permet d'établir l'admissibilité des patients à des thérapies ciblées, lesquelles procurent des bénéfices de survie globale, d'innocuité et de qualité de vie bien supérieurs à ceux des thérapies alternatives constituées d'agents de chimiothérapie et d'immunothérapies. Les experts mentionnent que les bénéfices cliniques de certaines thérapies ciblées sont parfois observables en quelques jours (inhibiteurs de *ALK*, *EGFR*) et qu'ils peuvent changer radicalement le pronostic et la qualité de vie des patients, y compris ceux avec des maladies très avancées ou rapidement progressives.

La totalité des patients atteints de CPNPC de stades avancés rechutent après les traitements de première intention. Selon les cliniciens, les patients dont la maladie progresse sous thérapie ciblée sont rebiopsiés et les biomarqueurs sont retestés seulement si des options thérapeutiques sont disponibles en deuxième intention. Les patients qui progressent sous immunothérapie ou chimiothérapie ne sont généralement pas rebiopsiés. Actuellement, il est estimé qu'environ 60 % des patients sous thérapie ciblée contre *EGFR* ou *ALK* sont rebiopsiés lors de la progression de la maladie et seulement 5 à 10 % d'entre eux présentent une nouvelle altération actionnable avec une thérapie disponible.

3.2 Besoins non comblés

D'après les cliniciens consultés, l'accès au profilage moléculaire des CPNPC par SNG est hétérogène à l'échelle de la province, ce qui crée une iniquité dans la prise en charge thérapeutique des patients. Selon eux, il existe donc un besoin d'augmenter l'accès au profilage moléculaire, mais aussi de raccourcir les délais pour établir le diagnostic, effectuer les analyses des biomarqueurs et amorcer les traitements des patients atteints de CPNPC avancés. Un besoin diagnostique serait particulièrement présent dans les cas où le matériel tissulaire est insuffisant en qualité ou en quantité, où aucun prélèvement ne peut être obtenu de façon sécuritaire, ainsi que chez les patients dont la tumeur progresse trop rapidement ou est inaccessible par BT. Certains des cliniciens consultés soulignent également que le besoin diagnostique non comblé est particulièrement prononcé pour les patients résidant en régions éloignées. Pour ces derniers, l'éloignement des grands centres est une contrainte importante qui limite l'accès au profilage moléculaire et qui rallonge les délais d'obtention des résultats.

3.3 Place de l'analyse proposée

Selon les données présentes dans la littérature et de l'avis des cliniciens consultés, la BT demeure le standard de pratique pour le diagnostic et le profilage moléculaire des CPNPC. La BL se positionnerait comme une approche complémentaire à la BT dans le cas où cette dernière ne serait pas réalisable ou que l'échantillon de tissu prélevé serait insuffisant en qualité ou en quantité pour effectuer les analyses moléculaires par SNG.

3.3.1 Populations ciblées par le génotypage tumoral par biopsie liquide

Le laboratoire demandeur prévoit avoir recours à l'analyse de profilage par BL chez quatre sous-populations atteintes de CPNPC de stades IIIb à IV :

1. Patients pour lesquels les analyses de biomarqueurs sur tissu sont insuffisantes ou incomplètes (ne permettent pas d'évaluer de façon satisfaisante tous les biomarqueurs) avec une tentative antérieure ou un rapport de pathologie insuffisant;
2. Patients chez qui aucun matériel tissulaire ne peut être obtenu de façon sécuritaire (par exemple, tumeur anatomiquement difficile d'accès ou à haut risque de complication, condition médicale particulière);
3. Patients dont la situation clinique progresse rapidement au point où sa survie est menacée si les résultats des biomarqueurs surviennent au-delà de 10 jours ouvrables;
4. Patients en traitement avec une thérapie ciblée reconnue dont la maladie progresse et chez lesquels l'identification de résistances acquises actionnables pourrait mener à l'utilisation d'un agent thérapeutique de deuxième intention, si disponible.

Perspective des cliniciens consultés

Les cliniciens consultés jugent que les critères proposés par le demandeur pour établir l'admissibilité au test de profilage par BL sont pertinents et qu'ils ciblent les patients qui bénéficieraient le plus de cette approche.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Validité clinique

La revue de la littérature a permis de repérer 20 études comparant la performance diagnostique de la BL par rapport à celle de la BT chez des patients atteints de CPNPC de stades avancés. Les résultats de ces études seront discutés ci-dessous. Une description détaillée de chaque article retenu ainsi qu'une évaluation de sa qualité méthodologique sont présentées aux annexes G et H du document *Annexes complémentaires*.

4.1.1 Détection de l'ADNtc par BL pour les CPNPC

L'ADN libre circulant fait référence à de courts fragments d'ADN de 40 à 200 paires de bases présents dans la circulation sanguine. Ces fragments d'ADN sont relâchés par plusieurs mécanismes, dont l'apoptose, la nécrose et la sénescence. Chez les patients atteints de cancers, ces mêmes mécanismes favorisent la libération d'ADN tumoral qu'il est possible de détecter dans la circulation sanguine; on parle alors d'ADN tumoral circulant ou ADNtc [Sanchez-Herrero *et al.*, 2022].

Dans un contexte de CPNPC, la concentration d'ADNtc est généralement corrélée avec le stade de la maladie ainsi qu'avec le fardeau et le métabolisme tumoral [Sanchez-Herrero *et al.*, 2022; Herbreteau *et al.*, 2019]. Des concentrations plus élevées d'ADNtc sont associées à des survies sans progression et à des survies globales réduites [Guo *et al.*, 2023; Sun *et al.*, 2023; Herbreteau *et al.*, 2019]. Bien que la présente demande se concentre sur l'utilisation de la BL à des fins diagnostiques, il convient de mentionner que de nombreuses études ont également montré que des mesures longitudinales de la concentration d'ADNtc pourraient servir à suivre la réponse des patients à différents traitements [Sanchez-Herrero *et al.*, 2022; Tivey *et al.*, 2022; Herbreteau *et al.*, 2019].

4.1.2 Performance du profilage moléculaire à partir d'une BL comparativement à une BT

Les études retenues comptaient en grande majorité des échantillons provenant d'individus atteints de CPNPC de stades avancés. Ces études ont évalué prospectivement ou rétrospectivement les performances du profilage moléculaire à partir d'un échantillon de BL comparativement à celui sur un échantillon de BT. Les méthodes utilisées pour le profilage moléculaire tumoral par BT variaient selon les standards locaux et comprenaient l'analyse de gènes individuels par immunohistochimie ou par TAAN ou encore par des panels multigéniques analysés par SNG. Le profilage moléculaire par BL était réalisé à l'aide de panels multigéniques par SNG. Les valeurs de sensibilité (ou les pourcentages d'accords positifs; PAP), de spécificité (ou les pourcentages d'accords négatifs; PAN), les valeurs prédictives positives (VPP) et les valeurs prédictives négatives (VPN) ont été extraites des études ou calculées si l'information était disponible pour chacun des gènes ou mutations d'intérêt (voir l'annexe G du document *Annexes*

complémentaires pour les détails). Les pourcentages de « faux positifs » et les valeurs de concordance ont également été extraits ou calculés.

Le temps entre la collecte des échantillons de BT et de BL et leurs analyses ainsi que les seuils utilisés pour l'interprétation des résultats de séquençage étaient hétérogènes entre les études. La majorité des auteurs considéraient les altérations actionnables en se basant sur les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network), de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) ou de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ainsi que sur les thérapies approuvées par la Food and Drug Administration (FDA).

Globalement, le profilage moléculaire sur des échantillons de BL est associé à une sensibilité (ou PAP) et à des VPP plus faibles, particulièrement pour les altérations génétiques de fusions. En revanche, les valeurs de spécificité (ou PAN) et de VPN du profilage tumoral sur BL apparaissaient beaucoup plus près de celles des comparateurs tissulaires, souvent au-delà de 95 %. La concordance entre le génotypage sur un échantillon de BT et celui sur un échantillon de BL s'approchait souvent de 100 % dans les différentes études retenues. Il convient toutefois de mentionner que la majorité des études retenues rapportent, dans une moindre mesure, l'identification de variants uniquement avec l'une ou l'autre des approches. Le taux de « faux positifs » associés à la BL était relativement faible, soit inférieur à 5 % (détails à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*).

Au total, deux études ont démontré la non-infériorité statistique du profilage tumoral par BL comparativement à celui par BT dans l'identification d'altérations actionnables pour le CPNPC avancé [Palmero *et al.*, 2021; Leighl *et al.*, 2019].

Le faible nombre de patients inclus dans certaines études et l'incidence réduite des fusions impliquant les gènes *ALK*, *RET* et *ROS1* peuvent en partie expliquer la variabilité et les plus faibles valeurs de VPP associées à la BL. De plus, puisque les échantillons de BL représentent un portrait plus homogène de la polyclonalité tumorale [Husain *et al.*, 2022], il est plausible que certains « faux positifs » soient en réalité de vrais positifs non détectés par l'analyse sur BT. Ainsi, les valeurs de sensibilité et de VPP pourraient avoir été sous-estimées dans certaines études.

4.1.3 Facteurs influençant la performance du profilage tumoral sur BL

L'excrétion d'ADNtc par les cellules tumorales est variable d'un patient à l'autre et représente une des raisons qui expliquent les résultats faux négatifs. La fraction allélique tumorale est un paramètre utilisé pour estimer la proportion d'ADNtc parmi tout l'ADN plasmatique circulant. L'étude de Husain et ses collaborateurs note que les substitutions de base, les insertions/délétions et les fusions oncogénique sont détectées à des seuils de fractions tumorales plus faibles (4 à 8 % environ) comparativement aux amplifications par nombre de copies et aux délétions de gènes (21 à 36 % environ [Husain *et al.*, 2022]). Ainsi, la fraction allélique tumorale est un paramètre dont le seuil est ajusté par certains laboratoires pour améliorer la performance des analyses réalisées sur la BL [Merker *et al.*, 2018]. L'utilisation de différents seuils de fraction tumorale a été suggérée

par quelques études pour augmenter la sensibilité des analyses réalisées sur des échantillons de BL [Kasi *et al.*, 2024; Yi *et al.*, 2024; Devereaux *et al.*, 2023; Husain *et al.*, 2022].

Perspective des cliniciens consultés

En raison de la plus faible sensibilité du profilage tumoral sur BL, les cliniciens consultés sont d'avis que tous les résultats négatifs obtenus par BL devraient être confirmés sur une BT, si possible. Lorsqu'elle est utilisée en complément à la BT, les cliniciens estiment que la BL pourrait augmenter le taux de détection d'altérations actionnables.

4.2 Utilité clinique

La revue de la littérature a permis de repérer 24 études documentant l'utilité clinique de la BL comparativement à celle de la BT, chez des patients atteints de CPNPC de stades avancés nouvellement diagnostiqués ou récurrents. Toutes les études retenues sont des études de cohortes à simple bras utilisant des données prospectives, rétrospectives ou une combinaison des deux. Les paramètres utilisés pour documenter l'utilité clinique des analyses par BL sont le taux de détection d'altérations actionnables menant à l'administration d'une thérapie ciblée, le taux de réponse, la survie globale ou la survie sans progression après l'amorce du traitement. Les études rapportant l'utilité clinique associée à la mesure quantitative de l'ADNtc dans le diagnostic ou l'évaluation de la réponse des patients à certaines thérapies n'ont pas été retenues.

4.2.1 La BL comme outil d'admissibilité à des thérapies pour les CPNPC avancés

Toutes les études repérées documentent une utilité clinique potentielle de la BL pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CPNPC de stades avancés. De multiples études rapportent notamment l'amorce d'une thérapie ciblée uniquement sur la base des résultats de BL, par exemple dans les cas où le matériel tissulaire était insuffisant ou indisponible pour réaliser le profilage par BT [Sehayek *et al.*, 2022; Mondaca *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021; Leighl *et al.*, 2019; Pritchett *et al.*, 2019]. Comme mentionné plus haut, dans certaines études, la BL a permis d'identifier des altérations actionnables non détectables par BT, permettant ainsi à certains patients ayant obtenu un résultat négatif par BT d'avoir accès à une thérapie ciblée [Cui, 2022]. De plus, combinée à la BT, la BL permettrait un gain diagnostique en augmentant le taux de détection d'altérations actionnables de 48 % ou de 57 % dans certaines études [Aggarwal *et al.*, 2019; Leighl *et al.*, 2019].

4.2.1.1 Admissibilité à des thérapies ciblées de deuxième intention

Parmi les études retenues, certaines incluaient des patients préalablement traités avec une thérapie pour le CPNPC avancé. Pour ces patients, le profilage par BL au moment de la progression du cancer visait donc à identifier de nouvelles altérations génétiques ou

de potentiels mécanismes de résistance actionnables avec une thérapie de deuxième intention.

L'étude d'Olsen et ses collaborateurs s'est spécifiquement penchée sur l'utilité du profilage moléculaire par BL lors de la progression du CPNPC [Olsen *et al.*, 2022]. En effet, parmi les 2 119 patients traités en première intention avec une thérapie non ciblée (chimiothérapie ou inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, par exemple), la BL a identifié des altérations actionnables chez 26,7 % de ceux-ci lors de leur rechute. Chez les 865 patients traités en première intention avec une thérapie ciblée, 40,1 % d'entre eux ont eu de nouvelles altérations actionnables identifiées par BL. Les patients traités avec une thérapie ciblée de deuxième intention sur la base des résultats de BL présentaient une survie globale (SG) significativement plus longue (médiane de 36,1 vs 15,7 mois; $p < 0,001$) que les patients ayant reçu un traitement non apparié avec les résultats de BL ou ceux sans altération actionnable détectable par BL.

4.2.1.2 Identification de résistances acquises actionnables par des thérapies ciblées de deuxième intention

D'après l'algorithme d'investigation, de traitement et de suivi du cancer du poumon élaboré par l'INESSS, il existe seulement trois thérapies ciblées inscrites aux listes des médicaments pour une utilisation en deuxième intention pour les CPNPC avancés [INESSS, 2023] :

- l'osimertinib, un inhibiteur de l'EGFR de troisième génération avec une activité sur les mutations sensibilisatrices et de résistance cliniquement pertinentes;
- l'alectinib et le céritinib, deux inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK.

L'osimertinib est indiqué en deuxième intention chez les patients porteurs de la mutation de résistance T790M dont la maladie progresse pendant ou après un traitement avec un inhibiteur de l'EGFR de première ou de deuxième génération. L'analyse de la mutation de résistance T790M dans le gène *EGFR* sur BL est inscrite au *Répertoire* [INESSS, 2022b]. La pertinence de cette analyse est toutefois réduite depuis l'inscription de l'osimertinib en première intention de traitement des CPNPC avec mutations activatrices de l'*EGFR*. Les détails de cette recommandation sont présentés à la [section 6.1](#).

L'alectinib et le céritinib sont indiqués en deuxième intention chez les patients dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ALK* et dont la maladie progresse malgré l'administration de crizotinib. Aucune de ces thérapies ne requiert la connaissance du statut mutationnel tumoral pour son utilisation. D'autres inhibiteurs de la kinase ALK, le brigatinib et le lorlatinib, ont montré une certaine efficacité chez les patients dont la maladie progresse sous crizotinib. Toutefois, l'utilisation du brigatinib et du lorlatinib en deuxième intention lors d'une progression sous crizotinib a fait l'objet de recommandations défavorables par l'INESSS ([INESSS 2019](#), [INESSS 2020](#), [INESSS, 2023]).

4.2.2 BL et efficacité des thérapies ciblées

La recherche de la littérature n'a permis de repérer aucune étude clinique prospective randomisée comparant directement l'efficacité et l'innocuité des traitements administrés uniquement sur la base de la méthode de biopsie utilisée. Quelques études ont toutefois rapporté certains résultats d'efficacité des thérapies en fonction de la méthode de biopsie utilisée pour détecter les altérations actionnables. De façon générale, les thérapies ciblées amorcées sur la base des résultats du profilage tumoral affichent des bénéfices cliniques comparables, indépendamment de la méthode de biopsie utilisée [Raez *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2023; Page *et al.*, 2022; Palmero *et al.*, 2021].

Perspective des cliniciens consultés

Les cliniciens consultés sont d'avis que le profilage moléculaire sur BL est une approche complémentaire au profilage effectué sur BT. Selon eux, la BL ne pourrait pas remplacer la BT qui permet d'obtenir des informations à la fois histologiques et moléculaires lorsque la quantité de matériel est suffisante. Dans certains rares cas où aucun matériel tissulaire ne pourrait être obtenu, une altération caractéristique détectée par BL associée à des résultats d'imagerie évocateurs d'un CPNPC pourrait suffire à poser le diagnostic et à entamer une thérapie ciblée.

Utilisée en complément de la BT, la BL permettrait d'augmenter l'accès au profilage moléculaire et aux thérapies ciblées approuvées pour les CPNPC. Sur la base des données présentes dans la littérature, les cliniciens sont d'avis que l'utilité clinique du profilage tumoral sur BL est équivalente à celle sur BT. D'après leur pratique, la BL permettrait toutefois d'obtenir les résultats des analyses moléculaires plus rapidement qu'avec l'approche par BT et d'accélérer la prise en charge thérapeutique des patients.

Les cliniciens jugent que le profilage moléculaire sur BL est justifiable lorsque les délais associés aux analyses histologiques et moléculaires sur BT ou lorsque la condition rapidement progressive de la maladie menace la survie des patients. Les cliniciens estiment qu'environ 5 % des patients rencontrés présentent des maladies rapidement progressives ou des symptômes sévères nécessitant l'obtention des résultats du profilage moléculaire dans les meilleurs délais. Dans ces situations, les cliniciens prévoient demander une analyse moléculaire sur BL en parallèle de la requête pour une BT dans l'espoir de détecter une altération actionnable et d'amorcer une thérapie ciblée dès la confirmation du diagnostic histologique.

D'après les cliniciens, le recours à la BL serait également justifiable pour les patients résidant en régions éloignées qui ont un accès limité aux plateformes diagnostiques et qui subissent des délais supplémentaires associés au transport des échantillons vers les centres testeurs. Les patients à haut risque de complication ou chez lesquels la tumeur est inaccessible seraient également de bons candidats pour la BL. Les cliniciens précisent toutefois que ces situations sont peu rencontrées dans la pratique.

Les cliniciens consultés ont souligné l'utilité clinique potentielle de la BL au moment de la progression de la maladie, lorsqu'il existe une option thérapeutique à offrir aux patients en deuxième intention. Selon eux, les patients atteints de CPNPC qui progressent après une thérapie ciblée de première intention sont souvent réticents à subir une nouvelle BT et présentent plus fréquemment des maladies rapidement progressives ou un risque élevé de complication dû à un état de santé précaire. Certains cliniciens estiment que 20 à 30 % des patients admissibles à une rebiopsie tissulaire refuseraient de subir la procédure une seconde fois. Ils indiquent également qu'une proportion non négligeable des patients qui rechutent décèdent ou se voit offrir de la chimiothérapie par défaut en raison des délais trop longs pour procéder à une rebiopsie et au profilage moléculaire subséquent. Selon certains cliniciens, l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées efficaces en deuxième intention pourrait faire augmenter le nombre de patients rebiopsiés au moment de la rechute dans les années à venir.

Perspective des patients

Une revue exploratoire des littératures scientifique et grise a permis de recenser plusieurs documents abordant les avantages et les préoccupations associés à la BL, tels que formulés par les personnes atteintes d'un CPNPC.

Les patients qui ont donné leurs avis à travers des enquêtes par questionnaire et entrevues ont exprimé une préférence pour la BL plutôt que la BT traditionnellement utilisée pour effectuer le profilage moléculaire des tumeurs pulmonaires. Leurs préférences s'appuie sur plusieurs aspects qu'offre la BL, car elle permet :

- une intervention moins effractive susceptible d'entraîner moins de complications, épargnant aux patients des procédures douloureuses et traumatisantes (p. ex. douleur, saignement, infection, essoufflement, sentiments de peur et d'anxiété, sensation de panique à la vue de l'aiguille) [Chen *et al.*, 2024; Rolfo *et al.*, 2021a; HQO, 2020; Lee *et al.*, 2020; De Carlo *et al.*, 2018; Heerink *et al.*, 2017];
- une amélioration de la qualité des soins et du suivi, en mettant à la disposition de certains patients une solution de rechange à la BT dans le but de proposer un traitement ciblé [HQO, 2020; Lu et Han, 2018; Husain *et al.*, 2015];
- un allègement du fardeau des visites répétées et une réduction des iniquités géographiques, notamment en ce qui a trait aux frais de déplacement, au temps de garde d'enfants, à l'attente d'un rendez-vous et à la proximité du lieu de résidence [HQO, 2020].

Cependant, des questions persistent. En effet, parmi les patients interrogés à travers différentes études, certains ont exprimé des préoccupations en ce qui concerne :

- les inégalités en matière de santé dans la population générale, car l'accès au profilage par BL peut être limité dans certaines régions ou structures de soins de santé, ce qui fait qu'ultimement, la BL pourrait être soumise aux mêmes disparités d'accès que les biopsies traditionnelles [Jansen *et al.*, 2023];

- la performance de cette technique, notamment sa sensibilité, de même que l'incertitude des impacts sur la prise en charge médicale [Lee *et al.*, 2020].

En conclusion, il est important de mentionner que cette revue exploratoire n'a pas permis de documenter l'évaluation de la BL du point de vue des patients atteints du CPNPC au Québec. Une consultation de ces derniers permettrait de mieux documenter le rôle de la BL au regard du besoin de santé, de la qualité des soins et de la qualité de vie tels que perçus par cette population.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Ressources humaines et matérielles

Selon les cliniciens consultés, quelle que soit la méthode de prélèvement utilisée, la BT mobilise des ressources humaines en personnel infirmier de même qu'en radiologie. Des ressources supplémentaires sont également requises en cas de complication. La BT implique aussi le déplacement du patient à l'hôpital pour subir la procédure, suivie d'une période d'observation de trois heures dans le cas des biopsies transthoraciques. Comparativement à la BT, le prélèvement d'un échantillon de BL nécessite la mobilisation de moins de ressources humaines et matérielles dans le système de santé. Toutefois, de l'avis de certains cliniciens, l'ajout au *Répertoire* du profilage moléculaire des CPNPC par BL pourrait entraîner des répercussions sur les ressources dans les laboratoires, particulièrement si la BL s'ajoute aux BT.

5.1.1 Temps de réponse et temps pour amorcer une thérapie ciblée

Le temps de réponse correspond au temps écoulé depuis le prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'obtention des résultats du test diagnostique. Pour les patients atteints de CPNPC de stades avancés, le temps de réponse du profilage moléculaire est un paramètre déterminant pour accélérer la prise en charge et optimiser la trajectoire de soins.

L'étude québécoise de Desmeules et coll. (étude réalisée par le laboratoire demandeur) détaille la trajectoire des échantillons obtenus par BT, depuis la visite médicale jusqu'à l'obtention des résultats du profilage, dans une cohorte de patients atteints de CPNPC [Desmeules *et al.*, 2023]. À la suite du prélèvement tissulaire, le temps pour l'obtention du diagnostic histopathologique suivi du temps d'envoi de la requête pour la recherche de biomarqueurs sont autant d'étapes qui augmentent les délais d'obtention des résultats par rapport à l'approche par BL.

Au total, 11 études repérées comparent le temps de réponse du profilage moléculaire par BL à celui par BT dans des cohortes de patients atteints de CPNPC de stades avancés. (détails à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*). Les études retenues rapportent un temps de réponse significativement plus court avec le profilage par BL par rapport au profilage par BT. Dans l'ensemble, le temps de réponse du profilage par BL oscille entre 8 et 11 jours alors que celui du profilage par BT varie de 14 jours à plus de 30 jours. Bien que la plupart des études rapportent un temps de réponse réduit avec la BL, il existe une incertitude quant à l'ampleur de cette réduction étant donné les variations dans les définitions utilisées du temps de réponse à travers les études.

Certaines études documentent également le temps écoulé entre la consultation médicale et la réalisation de la biopsie (liquide ou tissulaire), un délai qui s'ajoute au temps de réponse du test diagnostique et qui peut parfois être important, surtout dans le cas d'un prélèvement par BT. Dans l'étude de Garcia-Pardo et coll., le délai médian entre la

consultation médicale et la prise de sang était significativement plus court (7 jours) que celui entre la consultation et la biopsie tissulaire (12 jours) [Garcia-Pardo *et al.*, 2023].

Trois études, une nord-américaine, une ontarienne et une du Royaume-Uni, ont rapporté que le profilage tumoral sur un échantillon de BL est associé à un temps pour amorcer un traitement plus court, parfois même avant l'obtention du résultat de BT lorsque les deux prélèvements étaient réalisés simultanément [Garcia-Pardo *et al.*, 2023; Cui *et al.*, 2022; Page *et al.*, 2022]. Une étude américaine n'a rapporté aucune différence statistiquement significative dans le temps pour amorcer un traitement entre la BT et la BL, malgré un temps-réponse plus rapide de la BL [Raez *et al.*, 2023].

Perspective des cliniciens consultés

De l'avis des cliniciens, la disponibilité des ressources humaines est le facteur limitant qui engendre les délais dans la prise en charge actuelle des patients atteints de CPNPC. En particulier, les pénuries de technologues médicaux, de techniciens de laboratoire et de personnel administratif sont en lien direct avec les retards observés. À titre d'exemple, les cliniciens consultés indiquent que les délais actuels pour effectuer une biopsie transthoracique sont de 2 mois alors que les directives recommandent un maximum de 28 jours à partir des premiers examens d'imagerie pour établir un diagnostic de CPNPC. Certains cliniciens estiment que le temps pour amorcer une thérapie ciblée à partir de la consultation initiale avec le patient se situerait autour 3 mois dans certains centres.

Selon les cliniciens, le délai de 10 jours proposé par le demandeur pour fournir les résultats du profilage par BL est raisonnable pour garantir une prise en charge optimale des patients et correspond au délai recommandé par les normes internationales. Advenant un déploiement du test à l'échelle de la province, il existe néanmoins des incertitudes quant à la capacité des différents centres testeurs à respecter ce délai, d'autant plus si la volumétrie des analyses dépasse les prévisions. Pour les régions éloignées, les cliniciens soulignent que des enjeux relatifs au transport des échantillons, pouvant aller jusqu'à deux semaines, pourraient augmenter les délais.

5.2 Taux d'échec associés au profilage tumoral

Au total, 13 études parmi celles repérées ont rapporté des données sur l'échec du profilage moléculaire réalisé sur les échantillons de BL ou de BT (détails à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*). Les raisons considérées pour les échecs variaient d'une étude à l'autre et pouvaient inclure l'absence de résultat rapporté, l'absence d'ADNtc détectable, un échec de l'analyse et des problèmes relatifs aux échantillons.

Le profilage par BL a été associé à un taux d'échec plus faible que celui par BT dans 3 études, avec des taux rapportés entre 0 et 2 % contre 10 à 13 %, respectivement [Raez *et al.*, 2023; Jee *et al.*, 2022; Sehayek *et al.*, 2022]. Un taux d'échec près de 3 fois supérieur de la BL par rapport à la BT a toutefois été rapporté dans une étude japonaise [Sugimoto *et al.*, 2023]. Le taux d'échec en lien avec la qualité de l'échantillon de sang ou le traitement de celui-ci se chiffrait à environ 2 % dans les études retenues.

Perspective des cliniciens consultés

Au Québec, les cliniciens estiment que le taux d'échec du profilage moléculaire sur BT se situe autour de 10 %, mais soulignent que ce pourcentage est hétérogène à travers la province. La quantité limitée de matériel tissulaire, sa faible qualité ainsi que son épuisement par les analyses histologiques sont les raisons principales expliquant l'échec du profilage moléculaire sur BT. Selon certains cliniciens, l'utilisation de différentes techniques d'extraction des acides nucléiques ainsi que l'automatisation de l'étape d'extraction pourraient permettre de baisser ce taux d'échec à environ 5 %.

5.3 Rapport de laboratoire

L'interprétation des données issues du profilage moléculaire est un élément clé pour garantir la prise en charge optimale des patients. D'après plusieurs consensus d'experts repérés dans la littérature, chaque altération rapportée devrait être associée à un niveau correspondant de pertinence clinique selon un système de classification comme l'échelle ESMO pour l'actionnabilité clinique des cibles moléculaires (ESCAT) [Malapelle *et al.*, 2024; Penault-Llorca *et al.*, 2022] ou les lignes directrices conjointes de l'AMP/ASCO/CAP [Li *et al.*, 2017]. Ces systèmes permettent de regrouper les altérations génomiques en catégories (nommées « tiers ») sur la base des données probantes attestant de leur valeur en tant que cibles thérapeutiques cliniquement validées. Les tiers supérieurs regroupent généralement des cibles pour lesquelles l'utilité clinique dans un type spécifique de cancer est établie ou fortement appuyée par des preuves scientifiques élevées et de bonne qualité. Selon les recommandations du groupe de travail sur la médecine de précision de l'ESMO concernant l'utilisation du SNG pour les patients atteints d'un cancer métastatique [Mosele *et al.*, 2020], il n'y aurait pas de bénéfices cliniques prouvés associés à la détection d'altérations actionnables au-delà du tiers I de l'échelle ESCAT. Le regroupement AMP/ASCO/CAP recommande quant à lui de rapporter les tiers I à III par ordre décroissant de leur importance clinique. Un état des connaissances qui résume les meilleures pratiques destinées à classer et stratifier les altérations génomiques détectées par l'utilisation des panels multigéniques pour les tumeurs solides a récemment été publié par l'[INESSS](#).

L'ESMO rapporte également que les limites de détection pour chaque type de variant, de même que la sensibilité ajustée ou un avertissement en cas de faible quantité d'ADNtc, devraient se retrouver dans le rapport de laboratoire [Pascual *et al.*, 2022]. L'ASCO et le College of American Pathologists (CAP) mentionnent dans un document publié en 2018 que l'interprétation et la communication des résultats sur l'ADNtc devraient prendre en considération les caractéristiques du patient et celles de la tumeur tout en considérant les sources d'incertitudes comme la présence de variants germinaux, de variants clonaux de l'hématopoïèse et la fraction allélique tumorale [Merker *et al.*, 2018].

Perspective des cliniciens consultés

Selon les cliniciens, la majorité du rapport d'analyse du profilage sur BL devrait être semblable à celui utilisé pour la BT. Toutefois, considérant la sensibilité plus faible de l'approche par BL, certains cliniciens suggèrent d'ajouter une note décrivant les limitations analytiques de l'approche et rappelant qu'un résultat négatif par BL devrait systématiquement être confirmé par une analyse sur BT. De plus, dans l'éventualité où un profilage moléculaire par BL et un par BT seraient faits en parallèle, une mention devrait rappeler qu'une altération actionnable détectée uniquement par l'une ou l'autre des approches ne devrait pas être interprétée comme un faux positif. Pour chacune des altérations détectées, la fraction allélique pourrait être un paramètre utile à préciser, notamment pour déterminer si l'altération est germinale ou restreinte à la tumeur.

Certains cliniciens prônent le dévoilement des résultats du profilage pour l'ensemble des gènes testés dans le panel, y compris ceux qui ne sont pas actionnables avec des thérapies, notamment parce que la présence de certains variants a une valeur pronostique. D'autres recommandent plutôt que le rapport ne contienne que les variants pertinents pour la prise en charge des CPNPC au Québec, afin d'éviter les confusions et de limiter les utilisations hors indication. Certains des cliniciens consultés estiment que les risques associés aux variants de signification incertaine sont faibles étant donné la taille du panel utilisé.

5.4 Enjeux relatifs à l'utilisation optimale du profilage moléculaire par BL

Le panel multigénique Oncomine Precision Assay proposé par le laboratoire demandeur analyse un total de 50 gènes, la grande majorité étant associée à des cancers autres que le CPNPC⁴. En effet, ce panel inclut des gènes actionnables dans le mélanome, le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer gastrique, le cancer de l'œsophage, le cancer endométrial et les cancers de la tête et du cou. Considérant l'engouement actuel pour la BL en oncologie et le développement croissant de nouvelles thérapies ciblées, il existerait donc un risque d'utilisation du panel pour des cancers autres que les CPNPC. L'utilisation de la BL pour suivre la réponse des patients aux thérapies ciblées ou évaluer la maladie résiduelle minimale post-traitement est décrite dans la littérature et représente également un risque d'utilisation au-delà des usages prescrits.

⁴ Thermo Fisher Scientific – Oncomine Precision Assay. Disponible au : <https://www.thermofisher.com/ca/en/home/clinical/preclinical-companion-diagnostic-development/oncomine-oncology/oncomine-precision-assay.html> (consulté le 18 avril 2024).

Dans l'évaluation de l'INESSS sur le profilage moléculaire des tumeurs solides adultes [INESSS, 2022a], plusieurs enjeux relatifs aux risques d'utilisation au-delà des usages prescrits ont été relevés. Ces enjeux sont jugés transposables au test de profilage par BL évalué dans cette demande :

- L'utilisation d'un panel de gènes plus large comprenant des gènes dont la pertinence clinique n'est pas établie dans le contexte du Québec est à haut risque de créer de la confusion auprès des cliniciens traitants et d'augmenter les demandes d'utilisation de médicaments par des programmes d'accès spéciaux, tels la nécessité médicale particulière en établissements, la mesure du patient d'exception de la Régie de l'assurance maladie du Québec ou les programmes compassionnels des fabricants;
- Certains départements de pharmacie d'établissements rapportent subir des pressions importantes de la part de cliniciens pour le remboursement de médicaments en oncologie par les programmes d'accès spéciaux. Les établissements doivent allouer plusieurs ressources administratives afin de gérer ces demandes d'accès pour des médicaments non inscrits aux listes. Il est donc possible que le déploiement du profilage moléculaire par BL accentue ce besoin;
- Certains traitements non inscrits aux listes des médicaments le sont en raison des données de faible qualité. Ainsi, leur utilisation pourrait comporter un rapport risque-bénéfice défavorable pour les patients et engendrer d'importants coûts pour le régime général d'assurance médicament.

Perspective des cliniciens consultés

Afin de limiter l'utilisation des tests hors indication, les pathologistes responsables des analyses moléculaires peuvent vérifier certains paramètres comme le stade et l'indication de la maladie. Toutefois, ces informations ne sont pas systématiquement connues au moment de réaliser le test de profilage. Dans la pratique actuelle, si un second test de profilage moléculaire est demandé pour un même patient, par exemple pour identifier des mécanismes de résistances actionnables avec des thérapies disponibles en deuxième intention, le pathologiste responsable des analyses doit être avisé sans quoi le second test ne sera pas réalisé. Selon certains experts, cette pratique devrait être maintenue avec les échantillons obtenus par BL.

Les cliniciens consultés mentionnent que l'engouement pour la BL auprès de la communauté scientifique et médicale est très élevé. Selon eux, une augmentation de son utilisation est à prévoir en oncologie, notamment pour le suivi des traitements.

6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

6.1 Historique des évaluations antérieures de l'INESSS

L'INESSS a apprécié la valeur de la BL dans le contexte du CPNPC pour la détection de la mutation de résistance T790M dans le gène *EGFR*, une des altérations couvertes par l'analyse proposée ici. L'INESSS a recommandé l'ajout au *Répertoire* de la détection de la mutation T790M de l'exon 20 du gène *EGFR* sur ADNtc dans le cancer du poumon résistant aux inhibiteurs de l'EGFR [INESSS, 2022b]. L'utilisation du profilage moléculaire par BL, avec une confirmation sur BT si le résultat est négatif, favorise la détection d'une proportion des porteurs de la mutation *EGFR*-T790M qui, autrement, n'auraient pas été repérés. L'analyse est maintenant inscrite au *Répertoire*⁵ sous le code 65011 – Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC); *EGFR*; mutation Thr790Met (exon 20) sur ADN tumoral circulant (biopsie liquide).

6.2 Recommandations des organisations d'intérêt et de groupes d'experts

Le NCCN rapporte que le profilage tumoral par BL n'est pas systématiquement recommandé dans des contextes autres que le CPNPC avancé ou métastatique [NCCN, 2024]. L'organisme mentionne que la BL ne devrait pas remplacer la BT, mais considérant les limites des deux techniques, une approche complémentaire de celles-ci pourrait réduire les temps de réponse et augmenter le rendement de détection d'altérations actionnables. L'organisme précise que la BL peut être envisagée dans certaines circonstances, incluant les patients médicalement inaptes au prélèvement invasif de tissus, ainsi que dans le cadre du diagnostic initial si le matériel nécessaire à l'analyse moléculaire est insuffisant, si tous les biomarqueurs actionnables recommandés ne peuvent être analysés sur la BT ou si cette dernière ne peut être réalisée en temps opportun.

La Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) rapporte que l'analyse de l'ADNtc peut être considérée comme une solution de rechange à la BT ou comme une approche complémentaire chez les patients atteints de CPNPC nouvellement diagnostiqué, particulièrement dans les cas où des délais significatifs sont attendus pour l'obtention d'une BT, lorsque des procédures invasives sont risquées ou contre-indiquées ou lorsque le tissu osseux est le seul site pouvant être biopsié [Pascual *et al.*, 2022]. L'organisme précise que le profilage par BL est une approche initiale acceptable pour l'identification de mutations de résistance aux thérapies ciblées, principalement pour les tumeurs positives pour *EGFR*, *ALK* et *ROS1*. Toutefois, la détection des amplifications et fusions de gènes dans l'ADNtc est suboptimale et devrait être validée dans les

⁵ Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale – Édition 2023-2024. Disponible au : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003583/>.

échantillons de BT. De plus, l'organisme recommande que les résultats négatifs dans l'ADNtc soient confirmés par BT [Hendriks *et al.*, 2023; Pascual *et al.*, 2022].

Un rapport conjoint de l'ASCO et du CAP mentionne que le profilage par ADNtc est plus fiable lorsque la BL est réalisée au moment de la progression de la maladie plutôt que lors de la réponse à une thérapie [Merker *et al.*, 2018]. Les preuves disponibles soutiennent l'amorce de thérapies ciblées sur la base des résultats d'ADNtc, mais les résultats négatifs obtenus par BL devraient être confirmés par une analyse sur BT. Les organismes indiquent que les données disponibles ne soutiennent pas l'utilisation de l'ADNtc dans le dépistage et le diagnostic du CPNPC. Un sondage réalisé entre 2018 et 2019 dans certains laboratoires montre que le profilage par BL est surtout utilisé pour la sélection de thérapies, l'évolution de la maladie ainsi que la réponse au traitement [Devereaux *et al.*, 2023].

Deux consortiums d'experts canadiens ont publié des recommandations relatives à la prise en charge de certaines populations de patients atteints de CPNPC de stades avancés [Cheema *et al.*, 2023; Cheema *et al.*, 2021]. Ces consortiums rapportent que la BL devrait être envisagée si une BT n'est pas disponible ou est inadéquate pour le profilage tumoral, lorsque des procédures invasives de BT sont contre-indiquées ou lorsque des décisions de traitement urgentes sont nécessaires et que des retards sont attendus dans les tests tissulaires. Selon les auteurs, les résultats négatifs obtenus par BL devraient être confirmés par une analyse réflexe sur BT. Les auteurs rapportent que les résultats du profilage tumoral sur BL doivent être interprétés par des professionnels qualifiés dans un contexte spécifique au patient. Les biopsies répétées (liquides ou solides) ne sont pas recommandées en dehors des études cliniques chez les individus dont la maladie progresse durant ou après une thérapie ciblant *KRAS* G12C [Cheema *et al.*, 2023].

L'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) estime que l'ADNtc est un outil valide pour le profilage tumoral des CPNPC, particulièrement pour l'identification de mécanismes de résistance [Rolfo *et al.*, 2021b]. Alors que la pertinence de l'ADNtc pour les CPNPC oncogènes-indépendants est incertaine, l'organisme mentionne que le profilage tumoral sur les échantillons de BL est complémentaire à celui par BT pour l'identification de biomarqueurs actionnables.

6.3 Contexte social et politique

Un programme pancanadien d'accès gratuit au profilage moléculaire par BL pour les tumeurs solides, incluant le CPNPC, a été mis en place pendant la pandémie de COVID-19 (programme ACTT⁶ – Access to Cancer Testing and Treatment), mais a pris fin en août 2023. Au total, environ 2000 patients atteints de CPNPC avancés ont pu bénéficier du programme à travers le Canada. Le nombre de patients québécois ayant participé au programme est incertain, mais s'élèverait à plusieurs centaines selon le laboratoire demandeur; entre décembre 2020 et janvier 2023, 118 demandes ont été

⁶ Programme ACTT, disponible à : <https://web.archive.org/web/20231227150952/https://imagiacanexia.com/>.

effectuées (moyenne de 4,5 par mois) par l'IUCPQ. Selon la compagnie privée responsable d'effectuer les tests de profilage du programme ACTT, le taux d'échec était inférieur à 1 % et le temps de réponse médian était de 7 jours (entre 3 et 29 jours) avec 90 % des requêtes traitées dans un délai de 10 jours ouvrables. Environ 55 % des échantillons de BL provenant des patients atteints de CPNPC présentaient une ou plusieurs altérations génétiques et environ le tiers étaient des altérations actionnables par des traitements approuvés par la FDA.

L'introduction d'une technologie permettant le profilage tumoral des CPNPC par BL pourrait répondre à plusieurs orientations prioritaires du Programme québécois de cancérologie (PQC)⁷. Ce dernier préconise notamment d'améliorer les délais d'accès aux examens et à leurs résultats et d'assurer un accès équitable aux analyses moléculaires à visée pronostique et thérapeutique. Les bénéfices anticipés du génotypage tumoral par biopsie liquide seraient également alignés sur l'axe 5 du PQC qui vise à offrir des traitements plus efficaces, pertinents et innovants aux patients atteints de cancers en favorisant l'introduction structurée d'innovations thérapeutiques et en encourageant le déploiement de modèles de prestation de soins et de services personnalisés. Considérant l'incidence élevée du CPNPC et le haut taux de mortalité qui lui est associé, la Direction générale de cancérologie du MSSS a mis en place des mesures afin d'optimiser le parcours des patients atteints de cancer du poumon⁸. Le déploiement du génotypage tumoral par biopsie liquide pourrait contribuer à cet objectif en accélérant les prises de décisions cliniques et l'accès à des thérapies ciblées et personnalisées.

L'utilisation de l'ADNtc en oncologie est une thématique de recherche en croissance constante depuis près d'une décennie [Jiang *et al.*, 2023]. En effet, une trentaine d'études cliniques ayant au moins un site en sol canadien sont en cours ou en recrutement⁹. D'ailleurs, l'utilisation du profilage moléculaire sur BL en oncologie fait partie de l'édition 2023 de la liste de surveillance des technologies et problématiques en médecine de précision¹⁰.

⁷ Programme québécois de cancérologie. Disponible au : <https://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/cancerologie/programme-quebecois-cancerologie/> (consulté le 26 mars 2024).

⁸ Programme québécois de cancérologie – Optimiser le parcours thérapeutique. Disponible au : <https://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/cancerologie/optimiser-le-parcours-therapeutique/> (consulté le 26 mars 2024).

⁹ <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le 28 mars 2024).

¹⁰ 2023 Watch List: Top 10 Precision Medicine Technologies and Issues – Canada's Drug Agency. Disponible au: <https://www.cadth.ca/10-trends-shaping-future-health-care-canada-2023> (consulté le 10 mai 2024).

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Analyse pharmacoéconomique

7.1.1 Revue de la littérature économique

Une recherche de la littérature économique a permis de recenser cinq études ayant évalué l'efficacité et la valeur économique de la BL comme méthode de profilage moléculaire des CPNPC avancés [Englmeier *et al.*, 2023; Isla *et al.*, 2023; Ezeife *et al.*, 2022; Patel *et al.*, 2021; Lopes *et al.*, 2020]. Deux des études recensées sont canadiennes, une a été menée aux États-Unis et les deux autres ont été réalisées en Europe.

Les deux études canadiennes ont estimé les répercussions cliniques et économiques de la BL dans un contexte de CPNPC avancé. L'INESSS juge que ces études sont de bonne qualité, que les populations sont relativement semblables, que les principales hypothèses ainsi que les algorithmes de détection et de traitement sont applicables au contexte québécois. Cependant, seules les altérations *EGFR*, *ALK* et *ROS1* ont été prises en compte dans les études alors que des traitements pour les altérations *MET* et *RET* sont inscrits sur les listes de médicaments au Québec. De plus, l'INESSS note que les coûts liés aux tests moléculaires, les coûts des médicaments ainsi que tous les frais administratifs provenaient de sources de données ontariennes et n'étaient pas toujours représentatifs de ceux observés en contexte québécois. Somme toute, ces variations n'influenceraient pas de manière significative les résultats et l'Institut adhère globalement aux résultats et conclusions de ces deux études :

- L'étude de Patel et collaborateurs [Patel *et al.*, 2021] a estimé les effets sur la santé et les coûts associés à l'utilisation de la BL pour le profilage tumoral pour des patients atteints d'un CPNPC avancé pour lesquels la BT est contre-indiquée ou doit être reprise. Les résultats de l'étude indiquent que l'utilisation de la BL pourrait permettre à 346 patients canadiens d'amorcer une thérapie ciblée, sur un horizon temporel de 3 ans, ce qui se traduirait par un gain de 168 années de vie pour cette période. L'impact budgétaire net est estimé à 14,7 M\$ sur 3 ans. Bien que cette étude traite l'aspect économique de l'utilisation de la BL comme outil de profilage moléculaire, elle ne permet pas de statuer sur son efficacité.
- L'étude de Ezeife et collaborateurs [Ezeife *et al.*, 2022] avait pour objectif d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'ajout de la BL à la BT dans le système de santé canadien pour le profilage moléculaire chez les patients atteints de CPNPC non épidermoïdes avancés et ayant un historique de tabagisme minimal (≤ 10 paquets-année). Les résultats de l'étude démontrent que l'approche combinant la BL à la BT était une option dominante puisqu'elle avait généré un gain en QALY et des coûts moindres, même si certaines incertitudes ont été soulevées. Selon les auteurs de l'étude, cette approche avait permis de détecter davantage d'altérations génétiques actionnables (68,5 % contre 52,7 %) qui se

sont traduites en un gain de 0,02 QALY. De plus, en considérant un horizon temporel de 2 ans, le coût total par patient de l'approche BT seule était plus élevé que celui de l'approche combinant la BL à la BT (244 063 \$ contre 240 998 \$), générant ainsi des coûts moindres de 3 056 \$ par patient. La proportion plus importante de patients traités avec des thérapies ciblées, comparativement à la chimio-immunothérapie, était responsable de la différence entre les deux approches. Il convient de mentionner qu'uniquement les patients qui n'avaient jamais fumé ou avaient un historique de tabagisme minimal étaient admissibles à l'étude. Selon les auteurs, cette sélection est une limite puisque ce groupe de patients présente une prévalence plus élevée d'altérations exploitables, ce qui pourrait affecter l'ampleur du résultat.

Comme mentionné plus haut, deux études européennes [Englmeier *et al.*, 2023; Isla *et al.*, 2023] et une américaine [Lopes *et al.*, 2020] ont évalué l'efficacité de la BL pour le profilage moléculaire pour les patients atteints de CNPC avancés. Les résultats de ces études montrent que l'utilisation de la BL dans le parcours de soins des patients permettrait des gains de QALY et générerait, selon les études, des économies ou des coûts supplémentaires qui donneraient des ratios coût-utilité entre 50 000 \$ et 100 000 \$/QALY lorsque les devises étrangères sont converties en dollars canadiens. Quoiqu'empreints d'incertitudes quant à la transposabilité de l'entièreté des conclusions, en raison des variations des paramètres d'accès et de coûts, l'INESSS estime que ces résultats pourraient être généralisables au contexte québécois.

- L'étude de Englmeier et collaborateurs [Englmeier *et al.*, 2023] réalisée en Allemagne avait comme objectif l'évaluation du rapport coût-efficacité de l'utilisation de la BL en complément à la BT comparativement à la BT seule comme outil de profilage moléculaire chez les patients atteints de CPNPC métastatique. Toutefois, les mutations *MET* et *RET* n'avaient pas été considérées et des différences dans l'algorithme de traitement par rapport au contexte québécois ont été relevées par l'INESSS. Il ressort de cette étude que le recours à la BL en complément à la BT était plus coûteux (238 442 \$ contre 237 794 \$), mais plus efficace (1,20 contre 1,19 QALY). Le RCUI résultant est de 88 003 \$/QALY gagné.
- Le but de l'étude de Isla et collaborateurs [Isla *et al.*, 2023] menée en Espagne était d'évaluer l'utilisation de la BL comme méthode de diagnostic moléculaire chez les patients pour lesquels la BT n'était pas réalisable. En plus des patients porteurs de mutations *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *MET* et *RET*, cette étude avait considéré les mutations *BRAF*, *NTRK*, *HER2* et *KRAS*. Les résultats montrent que, dans une cohorte de 1 000 patients, la BL avait permis à 166 d'entre eux d'avoir accès à des thérapies ciblées. De plus, sur un horizon temporel d'une vie entière, l'utilisation de la BL était associée à un gain de 360,54 QALY, mais entraînait des coûts supplémentaires de 26,9 M\$. Le RCUI résultant était de 74 705 \$/QALY gagné.

- L'étude de Lopes et collaborateurs [Lopes *et al.*, 2020] aux États-Unis visait à évaluer la rentabilité du séquençage de l'ADN circulant, obtenu par BL, dans l'orientation de la prise en charge thérapeutique des patients pour lesquels le profilage moléculaire par BT n'était pas réalisable. Les résultats de cette étude rapportent en moyenne des gains de survie sans progression et de survie globale de l'ordre de 0,75 et 1,24 mois, respectivement. Selon les auteurs, des économies de coûts par patient de 2 731 \$ sont générées¹¹.

7.1.2 Évaluation – INESSS

7.1.2.1 Coûts

Dans l'état actuel de la pratique, les cliniciens consultés n'envisagent pas que la BL puisse remplacer la BT comme méthode de profilage moléculaire des CPNPC avancés. Ainsi, l'ajout de la BL au *Répertoire* engendrerait nécessairement des coûts supplémentaires pour les laboratoires d'analyse par rapport à l'utilisation de la BT seule :

- la valeur pondérée (VP) proposée par le laboratoire demandeur est de 1 127. Celle-ci comprend le temps technique et l'interprétation;
- les coûts liés à l'acquisition d'équipement ne sont pas considérés dans la VP;
- les frais d'honoraires des médecins impliqués dans le prélèvement de la BL tout comme les coûts découlant des modalités de prélèvement et de transport des échantillons sont exclus de la VP.

7.1.2.2 Efficience des thérapies ciblées

La BL a pour objectif d'identifier des altérations actionnables non détectables par BT, permettant ainsi à certains patients d'avoir accès à une thérapie ciblée. Dans le cadre de travaux antérieurs, l'INESSS s'est positionné sur l'efficience des traitements de première intention pour le traitement des patients atteints de CPNPC avancés. L'Institut a émis des recommandations positives pour l'inscription sur les listes de médicaments de thérapies ciblées pour les altérations *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *MET* et *RET*. Ces thérapies n'avaient pas été jugées efficaces lors de leur évaluation ou leur efficience n'était pas connue.

- Pour les patients dont le cancer présente la mutation *EGFR*, l'osimertinib constitue le principal traitement de première intention ([INESSS 2018b](#)). L'INESSS avait conclu que, dans le scénario inférieur, l'utilisation de l'osimertinib pour cette intention de traitement générerait 0,77 QALY de plus que le géfitinib pour un coût supplémentaire de 171 826 \$, soit un ratio de 223 493 \$/QALY gagné. Dans le scénario supérieur, l'utilisation de l'osimertinib générerait 0,08 QALY de plus que le

¹¹ Les devises étrangères ont été converties en \$ CA en utilisant le taux de conversion suivant : 1 € 2007 = 1,79 \$ CA 2007 (OECD, disponible au : <https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm#indicator-chart>). Elles ont été ajustées en \$ CA 2024 à l'aide de l'outil IPC de la Banque du Canada (disponible au : <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>).

comparateur pour un coût supplémentaire de 164 821 \$, soit un ratio de 2 013 687 \$/QALY gagné.

- Pour les patients dont le cancer présente la translocation/fusion *ALK*, l'alectinib ([INESSS 2018a](#)), le brigatinib ([INESSS 2021](#)), le lorlatinib ([INESSS 2022a](#)) et le crizotinib ([INESSS 2015](#)) sont les options thérapeutiques inscrites sur les listes de médicaments. Toutefois, le crizotinib n'est plus un standard de soin de première intention. Dans l'évaluation de l'alectinib, l'INESSS avait conclu que, dans le scénario inférieur, son utilisation pour cette intention de traitement générerait 0,83 QALY de plus que le crizotinib pour un coût supplémentaire de 170 133 \$, soit un ratio de 204 538 \$/QALY gagné. Dans le scénario supérieur, l'utilisation de l'alectinib générerait 0,36 QALY de plus que le comparateur pour un coût supplémentaire de 171 725 \$, soit un ratio de 482 120 \$/QALY gagné. Par ailleurs, l'INESSS a reconnu une efficacité et une innocuité similaires entre l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib et avait effectué une analyse de minimisation de coûts lors de l'évaluation du lorlatinib. Il ressort de cette analyse que le coût moyen de traitement annuel par le lorlatinib est inférieur (3 177 \$, -2,5 %) à celui du brigatinib, mais supérieur (5 444 \$, +4,6 %) à celui de l'alectinib.
- Pour les patients dont le cancer présente la fusion *ROS1*, les traitements ciblés inscrits sur les listes de médicaments sont l'entrectinib ([INESSS 2020](#)) et le crizotinib ([INESSS 2019](#)). Lors de l'évaluation de ce dernier, l'INESSS avait conclu qu'il est difficile d'apprécier convenablement son efficacité pour cette indication. Les scénarios exploratoires effectués ne démontrent pas que le crizotinib est efficace par rapport au pemetrexed associé à l'un des sels de platine (chimiothérapie). De plus, par rapport au pembrolizumab (immunothérapie), son efficacité est inconnue. Lors de l'évaluation de l'entrectinib, le gain de survie sans progression en faveur de l'entrectinib par rapport au crizotinib était hautement incertain. Sous l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité somme toute comparables entre l'entrectinib et le crizotinib, une analyse de minimisation des coûts avait été réalisée par l'INESSS. Il en ressort que le coût moyen de traitement de l'entrectinib (164 954 \$) est supérieur à celui du crizotinib (150 042 \$). Sous l'hypothèse d'une efficacité incrémentale, les scénarios exploratoires générés par l'INESSS variaient de 598 982 à 4 565 276 \$/QALY gagné. Il est important de rappeler que ces résultats constituent des mesures imparfaites de l'efficacité et que des données cliniques comparatives de meilleure qualité sont requises pour apprécier adéquatement cet aspect.
- En ce qui concerne les mutations *MET*, seul le tépotinib ([INESSS 2022b](#)) est inscrit sur les listes de médicaments. Lors de son évaluation, l'INESSS n'était pas en mesure de statuer sur son efficacité et son innocuité comparativement à celles du pembrolizumab en monothérapie ou en association avec des chimiothérapies et avait réalisé une analyse coût-conséquences, laquelle met en parallèle les données cliniques et économiques. Le coût de traitement total variait de 79 686 à 122 535 \$ pour le tépotinib et était de 84 988 \$ pour le comparateur.

- Pour les patients dont le cancer présente la mutation *RET*, le selpercatinib ([INESSS 2023a](#)) est la seule thérapie inscrite sur les listes de médicaments. Lors de son évaluation, l'INESSS n'a pas pu juger son efficacité pour cette indication en raison de l'absence de données comparant l'efficacité et l'innocuité relative entre les options thérapeutiques. Notons que le pralsétinib a fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS ([INESSS 2023b](#)), recommandation pour laquelle le ministre a sursis à sa décision. Il n'est donc pas inscrit sur les listes de médicaments.

Il convient de rappeler que l'efficacité de ces thérapies ciblées comparativement à l'association de l'immunothérapie avec la chimiothérapie n'a pas été mesurée chez une population positive à une altération. De plus, il convient de rappeler que certains traitements ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles ([rapport annuel de la RAMQ](#)).

7.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'inscription au *Répertoire* de la BL comme méthode de profilage moléculaire des CPNPC avancés et les coûts liés aux traitements ciblés amorcés à la suite d'un résultat positif a été réalisée. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel la BL n'est pas introduite au *Répertoire* et 2) le nouveau scénario selon lequel elle y est ajoutée sur la base des données scientifiques, expérientielles et contextuelles colligées dans les présents travaux. L'analyse de l'INESSS repose sur des renseignements obtenus de diverses sources incluant la consultation de cliniciens impliqués dans la prise en charge de patients atteints de CPNPC avancés, des écrits scientifiques et des données épidémiologiques et médico-administratives. Les principales hypothèses formulées aux fins de l'analyse sont mentionnées ci-dessous :

Coûts liés au volume anticipé d'analyses :

- Les données provenant de la banque de données Centralab¹² pour les années 2021 à 2023 combinées à des hypothèses épidémiologiques ont été employées afin de projeter le nombre anticipé de BL au cours des trois prochaines années dans le nouveau scénario. Selon les cliniciens consultés, le nombre de BT issu des deux analyses nommées « Panel multigène à but diagnostique, pronostique ou prédictif pour le cancer broncho-pulmonaire (SNG), code 65220 » et « Cancer du poumon non à petites cellules; PD-L1 (IHC), code 60040 » est cohérent avec ce qu'ils observent dans leur pratique.

¹² Banque de données provinciale qui compile les renseignements sur les activités des laboratoires publics du Québec (volumétrie des analyses réalisées) selon la liste des procédures publiée et révisée annuellement dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

- La VP proposée par le laboratoire demandeur est de 1 127.
- L'analyse de base considère une proportion de patients dont les analyses de biomarqueurs sur tissu sont insuffisantes ou incomplètes de 7,5 %. La documentation scientifique rapporte un taux d'échec de profilage moléculaire par BT de l'ordre de 5 à 10 % pour les différents centres au Canada. Les cliniciens consultés sont d'avis que ce taux est cohérent avec celui observé au Québec.
- Il est estimé que moins de 5 % de tous les patients atteints de CPNPC avancés recevront une BL simultanément à une BT. En fait, certains patients nécessiteraient le recours à une BL puisque leur maladie progresse rapidement au point où leur survie est menacée si les résultats des biomarqueurs surviennent au-delà de 10 jours ouvrables. Cependant, les cliniciens consultés mentionnent que la BT demeure le standard pour le profilage moléculaire des tumeurs et devrait être privilégiée, mais ils reconnaissent tout de même l'utilité d'avoir accès à une BL afin d'amorcer rapidement le traitement. Cette estimation est empreinte d'incertitude et a été explorée en analyse de sensibilité.
- Concernant l'utilisation de la BL comme méthode de suivi des patients préalablement traités avec une thérapie ciblée, l'INESSS n'a pas considéré d'analyse supplémentaire pour cette population. En effet, à l'heure actuelle, pratiquement toutes les indications reconnues pour le paiement pour chacun de ces traitements empêchent leur utilisation après un échec à un autre traitement de la même classe thérapeutique. Les exceptions sont l'alectinib ou le ceritinib après le crizotinib pour les patients porteurs d'une mutation *ALK* et les traitements *EGFR* après l'osimertinib. Toutefois, en pratique, cela ne semble pas être fait de routine. Il est possible que les cliniciens demandent la réalisation de BL pour identifier de nouvelles altérations actionnables pour des traitements non inscrits aux listes de médicaments mais qui pourraient être remboursés par certains assureurs privés ou obtenus par l'entremise de différents programmes d'accès. En raison du manque d'informations, l'INESSS n'est pas en mesure de considérer ces demandes dans son analyse.

Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 4](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment le taux d'échec du profilage moléculaire par BT ainsi que la proportion de patients nécessitant une BL pour un résultat de profilage rapide.

Tableau 4 Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* de la BL comme outil de profilage moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancés

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout de la BL au <i>Répertoire</i>				
Nombre de BL	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario : ajout de la BL au <i>Répertoire</i>				
Nombre de BL	710	722	735	2 167
Coûts	800 170 \$	813 694 \$	828 345 \$	2 442 209 \$
Impact net*	800 170 \$	813 694 \$	828 345 \$	2 442 209 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			1 466 227 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			3 659 369 \$

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

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du taux d'échec du profilage moléculaire par BT ($\pm 2,5$ %) et de la proportion de patients nécessitant une BL pour un résultat de profilage rapide (± 2 %).

Coûts liés à l'utilisation de médicaments :

- L'inscription de la BL au *Répertoire* aura pour conséquence d'accroître le nombre d'altérations actionnables identifiées. Ainsi, le nombre anticipé de patients qui auraient accès à des thérapies ciblées est estimé en considérant seulement les traitements en première intention selon l'[algorithme](#) d'investigation, de traitement et de suivi du cancer du poumon élaboré par l'INESSS. Ce nombre exclut les altérations actionnables déjà identifiées par la BT.
- Les coûts moyens des traitements, les durées moyennes des traitements ainsi que les proportions de patients porteurs de mutations *ALK*, *EGFR*, *ROS1*, *RET*, *MET* parmi ceux atteints de CPNPC avancés ont été obtenus à partir des anciennes évaluations de l'INESSS ([INESSS 2022a](#), [INESSS 2021b](#), [INESSS 2020](#), [INESSS 2022b](#), [INESSS 2023a](#), [INESSS 2022c](#)). Lorsqu'elles n'étaient pas disponibles, les durées moyennes des traitements ont été obtenues en numérisant les courbes de Kaplan Meier de survie sans progression issues de la documentation scientifique et en appliquant une distribution paramétrique avec un risque de survenue d'événement constant dans le temps. De plus, les proportions d'usage des médicaments ont été obtenues à partir des plus récentes données de facturation de la RAMQ. Dans l'analyse, il a été considéré que les patients commençaient leur traitement à un moment aléatoire de l'année. Les données des thérapies ciblées qui ont été retenues dans l'analyse sont présentées à l'annexe J du document *Annexes complémentaires*.

- Notons qu'une limite réside dans l'analyse. En effet, celle-ci présente seulement les coûts de la première intention de traitement, mais n'intègre pas les coûts des traitements subséquents. Ainsi, si la maladie du patient progresse après un traitement par thérapie ciblée pour les altérations *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *MET* ou *RET* en première intention, il est supposé que la chimiothérapie seule ou en association avec l'immunothérapie serait utilisée par la suite. Toutefois, les proportions précises de patients admissibles à ces traitements de deuxième intention et les durées de ceux-ci ne sont pas connues.
- Notons également que certains médicaments inclus dans l'analyse ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle, mais que celle-ci n'a été prise en compte dans les analyses effectuées par l'INESSS.
- L'inscription de nouveaux médicaments ou l'ajout d'indications pour les traitements actuels en deuxième intention combinés à une pertinence de génotypage pour y avoir accès pourraient engendrer une augmentation de la volumétrie et avoir un impact sur l'utilisation de médicaments pour cette intention de traitement.

Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 5](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment le taux d'échec du profilage moléculaire par BT.

Selon les hypothèses retenues, l'introduction de la BL au *Répertoire* comme outil de profilage moléculaire des CPNPC avancés pourrait engendrer des coûts supplémentaires de 2,4 M\$ sur 3 ans. Sur cet horizon temporel, il est estimé qu'environ 2 167 analyses pourraient être réalisées. L'impact net sur 3 ans pourrait varier entre environ 1,5 M\$ et 3,7 M\$ selon les analyses de sensibilité réalisées.

À cela s'ajouteraient aussi des coûts d'environ 3,8 M\$ sur 3 ans si les coûts liés aux traitements ciblés amorcés à la suite d'un résultat positif de la BL sont considérés. Ainsi, dans son analyse, l'INESSS estime que l'introduction de la BL permettrait à 247 patients d'amorcer une thérapie ciblée sur 3 ans. Sur cet horizon temporel, l'impact net pourrait varier entre environ 2,5 M\$ et 5 M\$ selon les analyses de sensibilité réalisées. En tenant compte de l'utilisation de l'association immunothérapie/chimiothérapie ou de la chimiothérapie seule comme traitements subséquents, cet impact serait vraisemblablement sous-estimé.

Les analyses de l'INESSS ont été réalisées dans le cadre des indications demandées. L'Institut a toutefois relevé plusieurs situations qui pourraient venir accroître le nombre de tests réalisés et ainsi les coûts présentés. Il s'agit en particulier d'une utilisation de la BL à des stades plus précoces, pour réaliser le suivi de l'évolution de la maladie des patients, ou encore d'une utilisation pour d'autres sites tumoraux.

Tableau 5 Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* de la BL comme outil de profilage moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancés sur l'utilisation de médicaments

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout au <i>Répertoire</i> de la BL				
Nombre de patients traités avec une immunothérapie associée ou non à une chimiothérapie	532	541	551	1 624
Nombre de patients porteurs de mutations traités avec une thérapie ciblée	0	0	0	0
Coûts	30 835 632 \$	63 541 711 \$	66 015 049 \$	160 392 392 \$
Nouveau scénario : ajout au <i>Répertoire</i> de la BL				
Nombre de patients traités avec une immunothérapie associée ou non à une chimiothérapie	452	458	467	1 377
Nombre de patients porteurs de mutations traités avec une thérapie ciblée	80	83	84	247
EGFR	42	43	44	129
ALK	13	14	14	41
ROS1	6	6	6	18
MET	13	14	14	41
RET	6	6	6	18
Coûts	30 263 484 \$	64 353 768 \$	69 577 309 \$	164 194 561 \$
Immunothérapie/chimiothérapie	26 194 308 \$	53 940 673 \$	56 031 883 \$	136 166 864 \$
EGFR	2 066 295 \$	5 404 051 \$	7 487 046 \$	14 957 392 \$
ALK	797 248 \$	2 147 528 \$	3 041 642 \$	5 986 418 \$
ROS1	244 227 \$	621 678 \$	827 577 \$	1 693 482 \$
MET	496 808 \$	1 031 832 \$	535 024 \$	2 063 664 \$
RET	464 598 \$	1 208 007 \$	1 654 137 \$	3 326 742 \$
Impact net*	-572 148 \$	812 058 \$	3 562 260 \$	3 802 170 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			2 462 003 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			5 036 678 \$

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

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du taux d'échec du profilage moléculaire par BT ($\pm 2,5\%$).

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes sociétés savantes ainsi que la perspective des cliniciens permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence du profilage moléculaire par BL des CPNPC de stades avancés. Ces constats et incertitudes ont également été soulevés dans les sections respectives de cet avis.

Tableau 6 Constats et incertitudes relevés

	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	- Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Québec et représente la première cause de décès par cancer. - Le CPNPC est le sous-type de cancer pulmonaire le plus fréquent et la majorité des patients sont diagnostiqués à des stades avancés. - La BT est utilisée pour confirmer le diagnostic histologique, mais aussi pour réaliser des analyses moléculaires requises pour avoir accès à certaines thérapies ciblées. - À l'heure actuelle, les gènes pour lesquels le statut mutationnel détermine l'admissibilité à des thérapies ciblées inscrites aux listes de médicaments sont <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>ROS1</i>, <i>RET</i> et <i>MET</i>. Populations ciblées par l'analyse - Individus atteints de CPNPC de stades IIIb à IV dont : - l'analyse de biomarqueurs sur tissu est insuffisante ou incomplète; - aucun matériel tissulaire ne peut être obtenu de façon sécuritaire; - la situation clinique progresse rapidement au point où la survie est menacée si les résultats des biomarqueurs surviennent au-delà de 10 jours ouvrables; - la maladie progresse après une thérapie ciblée et chez lesquels l'identification de résistances acquises actionnables pourrait mener à l'utilisation d'un agent thérapeutique de deuxième intention, s'il est inscrit aux listes de médicaments.	- Selon les cliniciens consultés, les délais de prise en charge des patients, les méthodes de BT et les taux d'échec du profilage moléculaire sur BT sont hétérogènes au Québec. - Les définitions des populations ciblées sont vagues, ce qui ajoute de l'incertitude aux volumétries estimées.

	CONSTATS	INCERTITUDES
	Besoin non comblé ▪ Selon les cliniciens consultés, il existe un besoin d'élargir l'accès au profilage moléculaire et de raccourcir les délais pour amorcer une thérapie ciblée chez les patients atteints de CPNPC. Parmi ces derniers, les populations ciblées par le demandeur sont celles qui présentent le besoin diagnostique non comblé le plus prononcé.	▪ Les cliniciens indiquent que les besoins sont hétérogènes entre les différents centres où sont pris en charge les individus atteints de CPNPC de stades avancés.
CLINIQUE	▪ Les données de 32 études observationnelles permettent d'apprécier la performance et l'utilité clinique du profilage moléculaire sur BL. Ces études sont d'une qualité méthodologique faible à modérée. ▪ Dans l'ensemble, les données de performance indiquent que le profilage moléculaire sur BL présente une spécificité comparable, mais une sensibilité inférieure à celui effectué sur BT. Par conséquent, les cliniciens consultés sont d'avis que tous les résultats négatifs obtenus par BL devraient être confirmés sur une BT, lorsque cela est possible. ▪ La concordance entre les résultats de profilage effectués sur BL et BT est supérieure à 90 % dans la plupart des études. Certaines altérations actionnables sont uniquement identifiées par l'une ou l'autre des méthodes de biopsie, laissant supposer une complémentarité des techniques. ▪ Lorsqu'elle est effectuée en complément de la BT, certaines études rapportent que la BL pourrait augmenter le taux de détection d'altérations actionnable de 48 à 57 %. ▪ Toutes les études repérées documentent une utilité clinique potentielle de l'approche par BL, notamment dans les situations où le matériel tissulaire est insuffisant ou indisponible pour réaliser le profilage par BT. ▪ D'après la littérature et de l'avis des cliniciens consultés, la méthode de biopsie utilisée n'aurait pas de répercussion sur l'efficacité des thérapies ciblées amorcées sur la base des analyses moléculaires. ▪ La pertinence du profilage tumoral des patients dont la maladie progresse sous thérapie ciblée est faible à l'heure actuelle compte tenu de l'absence de thérapie ciblée en deuxième intention de traitement inscrite aux listes de médicaments.	▪ Selon les cliniciens, l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées efficaces en deuxième intention devrait renforcer l'utilité clinique du profilage moléculaire au moment des rechutes dans les prochaines années.

	CONSTATS	INCERTITUDES
ORGANISATIONNELLE	- La trajectoire diagnostique impliquant la BT mobilise des ressources humaines et matérielles non négligeables dans le système de santé. - Les cliniciens indiquent que les temps d'attente actuels pour effectuer une BT, établir le diagnostic histologique, réaliser le profilage moléculaire et amorcer une thérapie ciblée sont sous-optimaux, notamment en raison des pénuries de personnel. - Les études retenues rapportent un temps de réponse significativement plus court lorsque le profilage moléculaire est effectué à partir d'une BL par rapport à une BT. - Trois études indiquent que le profilage tumoral sur un échantillon de BL permettrait d'accélérer l'administration des thérapies ciblées, une observation appuyée par les cliniciens consultés. - Selon les cliniciens, un délai de 10 jours ouvrables pour obtenir les résultats du profilage moléculaire par BL, tel que proposé par le demandeur, serait optimal pour la prise en charge thérapeutique des patients. - Le rapport d'analyse du profilage sur BL devrait être semblable à celui utilisé pour la BT. Les cliniciens indiquent qu'il devrait toutefois mentionner les limitations analytiques de l'approche par BL et les implications pour l'interprétation des résultats.	- D'après les cliniciens, les délais associés aux différentes étapes de la trajectoire de soins des patients sont très hétérogènes à l'échelle de la province. - Il existe des incertitudes quant à la capacité des différents centres testeurs à respecter ce délai, d'autant plus si la volumétrie des analyses dépasse les prévisions. - Les opinions des cliniciens divergent quant à la pertinence de divulguer les résultats relatifs aux variants de signification incertaine. - Certains des cliniciens consultés estiment que l'ajout au <i>Répertoire</i> du profilage par BL pourrait avoir un impact sur les ressources du système de santé, particulièrement si les analyses sur BL et BT sont faites en parallèle.
SOCIOCULTURELLE	- Plusieurs sociétés savantes et consensus d'experts sont favorables à l'utilisation de la BL pour le profilage moléculaire des CPNPC, en complément de l'approche par BT, pour certaines populations définies. - Dans son plan d'action 2023-2030, le Programme québécois de cancérologie (PCQ) identifie la BL comme une approche d'intérêt pour optimiser la trajectoire de soins des patients atteints de cancers et recommande de favoriser son déploiement en temps opportun. - Un programme pancanadien d'accès gratuit au profilage moléculaire des tumeurs solides par BL (programme ACTT) a pris fin en août 2023. - Selon les cliniciens consultés, l'engouement pour la BL dans la communauté scientifique et médicale est élevé.	Le nombre de patients québécois atteints de CPNPC ayant bénéficié du programme est incertain.

	CONSTATS	INCERTITUDES
ÉCONOMIQUE	Efficiences : - La valeur pondérée de cette analyse est de 1 127. - Selon la littérature, l'approche par la BL comme outil de profilage moléculaire des CPNPC avancés a été rapportée comme étant efficiente dans les contextes étudiés. Son utilisation augmente la proportion de patients pouvant accéder à un traitement ciblé approprié, générant ainsi des gains de QALY et, selon les études, des économies ou des coûts supplémentaires qui donnent des ratios coût-utilité entre 50 000 \$ et 100 000 \$/QALY. Cette tendance est observée dans plusieurs juridictions. - Les thérapies ciblées évaluées à l'INESSS ont toutes été jugées non efficaces ou leur efficacité n'est pas connue. Analyse d'impact budgétaire : - La volumétrie anticipée est d'environ 700 analyses par année. - L'introduction de l'analyse proposée au <i>Répertoire</i> pourrait engendrer des coûts supplémentaires de 2 442 209 \$ (1 466 227 \$ à 3 659 369 \$) au cours des trois premières années. - L'introduction de la BL permettrait à 247 patients supplémentaires d'amorcer une thérapie ciblée sur 3 ans. - En considérant les coûts liés aux traitements ciblés amorcés, des coûts de 3 802 170 \$ (2 462 003 \$ à 5 036 678 \$) pourraient s'y ajouter.	- Il réside de l'incertitude quant à l'ampleur de l'efficacité et à la généralisation de ces résultats au contexte québécois en raison des variations liées aux populations des études, aux algorithmes de traitements, aux altérations actionnables considérées et aux coûts des interventions. - Advenant l'inscription de thérapies ciblées approuvées pour un usage en deuxième intention, une augmentation parallèle des demandes de profilage par BL dans le but d'identifier des altérations actionnables par des thérapies ciblées de deuxième intention serait à anticiper. - Actuellement, il est possible que les cliniciens demandent la réalisation de BL pour identifier de nouvelles altérations actionnables pour des traitements non inscrits aux listes de médicaments mais couverts par certains assureurs privés ou obtenus par l'entremise de différents programmes d'accès. Ces demandes ne sont pas considérées dans l'analyse de l'INESSS. - Il réside une incertitude quant aux résultats des coûts liés à l'utilisation des médicaments en raison de la non-considération des traitements subséquents.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

Délibération du comité délibératif ad hoc – Approches diagnostiques et dépistage et Remboursement et accès sur la pertinence de la demande

Les membres du comité délibératif sont unanimement d'avis que le profilage moléculaire des CPNPC de stades avancés par biopsie liquide devrait être introduit au *Répertoire*. La décision du comité repose sur les arguments suivants :

- Les membres soulignent que le profilage moléculaire par BT demeure le standard de pratique et que l'approche par BL devrait seulement être utilisée en seconde intention selon les critères d'admissibilité proposés par le demandeur.
- Les membres reconnaissent la pertinence du profilage moléculaire par SNG pour la prise en charge thérapeutique des CPNPC et sont sensibles au fardeau de l'approche par BT pour les patients.
- Ils reconnaissent également que les délais actuels pour effectuer une BT et obtenir les résultats du profilage moléculaire sont hétérogènes à l'échelle provinciale et souvent trop longs pour garantir une prise en charge optimale des patients.
- Dans ce contexte, les membres sont d'avis que la BL présente un bénéfice clinique avéré et que son utilisation pourrait contribuer à optimiser la trajectoire de soins des patients atteints de CPNPC, en particulier dans les situations où le matériel prélevé par BT est insuffisant, où la maladie progresse rapidement ou dans le cas de patients résidant en régions éloignées.
- Bien que la BL permette d'accélérer la trajectoire diagnostique et la prise en charge des patients, les membres soulignent l'importance de s'attaquer aux problèmes organisationnels des laboratoires de biologie médicale. Certains membres recommandent la mise en place d'une plateforme provinciale pour faciliter l'accès aux rapports des analyses moléculaires.
- Considérant l'engouement pour la BL dans la communauté médicale et chez les patients, certains membres sont préoccupés par les risques d'utilisation du test en première intention et pour des conditions ou usages autres que ceux visés par cette demande. Bien qu'ils partagent ces préoccupations, d'autres membres estiment que la sensibilité inférieure de la BL et la mise en place de mesures d'encadrement devraient limiter l'utilisation du test au-delà des usages reconnus.
- Étant donné l'incertitude des analyses économiques sur l'efficacité du test et les risques d'accroissement de la volumétrie, les membres recommandent unanimement de mettre en place des modalités de suivi pour documenter l'utilisation du test et les coûts engendrés à la suite de son implantation.

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le profilage moléculaire des CPNPC de stades avancés par biopsie liquide au *Répertoire*. Toutefois, le profilage moléculaire par BT demeure le standard de pratique et l'approche par BL devrait seulement être utilisée en seconde intention. Considérant les risques d'utilisation au-delà des usages reconnus, l'INESSS recommande la mise en place des mesures suivantes pour bien encadrer l'utilisation du test :

Précisions accompagnant la recommandation

- La création d'un code spécifique pour le test précisant l'indication visée, soit les CPNPC de stades avancés (IIIB-IV);
- La création d'un formulaire de requête spécifique permettant de sélectionner l'indication clinique admissible au test, soit les patients pour lesquels :
 - les analyses de biomarqueurs sur tissu sont insuffisantes ou incomplètes avec une tentative antérieure ou un rapport de pathologie insuffisant,
 - aucun matériel tissulaire ne peut être obtenu de façon sécuritaire,
 - la situation clinique progresse rapidement au point où la survie est menacée si les résultats des biomarqueurs surviennent au-delà de 10 jours ouvrables,
 - l'identification de résistances à une thérapie ciblée reconnue pourrait mener à l'utilisation d'un agent thérapeutique de deuxième intention, si celui-ci est inscrit aux listes des médicaments;
- L'inclusion dans le rapport d'analyse des éléments suivants :
 - un système de classement des altérations détectées en fonction de leur pertinence clinique pour la prise en charge des CPNPC au Québec,
 - une note destinée à informer les prescripteurs sur les limites analytiques inhérentes à la biopsie liquide;
- La réalisation d'un suivi d'implantation du test sur une base annuelle afin de documenter les indications cliniques, les temps de réponse, la volumétrie ainsi que les coûts d'analyse;
- La conformité du test aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

- Alix-Panabieres C et Pantel K. Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discov* 2021;11(4):858-73.
- Cheema PK, Banerji SO, Blais N, Chu QS, Desmeules P, Juergens RA, *et al.* Canadian Consensus Recommendations on the Management of MET-Altered NSCLC. *Curr Oncol* 2021;28(6):4552-76.
- Cheema PK, Banerji SO, Blais N, Chu QS, Juergens RA, Leighl NB, *et al.* Canadian Consensus Recommendations on the Management of KRAS G12C-Mutated NSCLC. *Curr Oncol* 2023;30(7):6473-96.
- Chen KH, Barnes TA, Laskin J, Cheema P, Liu G, Iqbal M, *et al.* The Perceived Value of Liquid Biopsy: Results From a Canadian Validation Study of Circulating Tumor DNA T790M Testing-Patient's Willingness-to-Pay: A Brief Report. *JTO clinical and research reports* 2024;5(1):100615.
- Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon de la Société canadienne du cancer. . Toronto (Ontario) 2020 :. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2020-canadian-cancerstatistics-special-report/2020-canadian-cancer-statistics-special-reportfr.pdf?rev=4b89d1d582234f79876b433537153de1&hash=97D04BA62BFA50A5817C1D137826F36B>.
- Cui W, Milner-Watts C, O'Sullivan H, Lyons H, Minchom A, Bhosle J, *et al.* Up-front cell-free DNA next generation sequencing improves target identification in UK first line advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2022;171:44-54.
- De Carlo E, Schiappacassi M, Urbani M, Doliana R, Baldassarre G, Da Ros V, *et al.* Therapeutic decision based on molecular detection of resistance mechanism in an ALK-rearranged lung cancer patient: a case report. *OncoTargets and therapy* 2018;11:8945-50.
- Desmeules P, Dusselier M, Bouffard C, Bafaro J, Fortin M, Labbe C, Joubert P. Retrospective Assessment of Complementary Liquid Biopsy on Tissue Single-Gene Testing for Tumor Genotyping in Advanced NSCLC. *Current oncology* (Toronto, Ont) 2023;30(1):575-85.
- Devereaux KA, Souers RJ, Merker JD, Lindeman NI, Graham RP, Hameed MR, *et al.* Clinical Testing for Tumor Cell-Free DNA: College of American Pathologists Proficiency Programs Reveal Practice Trends. *Arch Pathol Lab Med* 2023;147(4):425-33.
- Englmeier F, Bleckmann A, Bruckl W, Griesinger F, Fleitz A, Nagels K. Clinical benefit and cost-effectiveness analysis of liquid biopsy application in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a modelling approach. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2023;149(4):1495-511.

- Ezeife DA, Spackman E, Juergens RA, Laskin JJ, Agulnik JS, Hao D, *et al.* The economic value of liquid biopsy for genomic profiling in advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology* 2022;14:17588359221112696.
- Garcia-Pardo M, Czarnecka-Kujawa K, Law JH, Salvarrey AM, Fernandes R, Fan ZJ, *et al.* Association of Circulating Tumor DNA Testing Before Tissue Diagnosis With Time to Treatment Among Patients With Suspected Advanced Lung Cancer: The ACCELERATE Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2023;6(7):e2325332.
- Guo RQ, Peng JZ, Sun J, Li YM. Clinical significance of circulating tumor DNA in localized non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2023;23(5):1621-31.
- Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *European radiology* 2017;27:138-48.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, *et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(4):339-57.
- Herbreteau G, Vallee A, Charpentier S, Normanno N, Hofman P, Denis MG. Circulating free tumor DNA in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical application and future perspectives. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 1):S113-S26.
- 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 Health Quality Ontario (HQO)*; 2020.
- Husain H, Pavlick DC, Fendler BJ, Madison RW, Decker B, Gjoerup O, *et al.* Tumor Fraction Correlates With Detection of Actionable Variants Across > 23,000 Circulating Tumor DNA Samples. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2200261.
- Husain H, Phallen J, Parpart-Li S, Murphy DM, Adleff V, Angiuoli SV, *et al.* A non-invasive liquid biopsy approach for therapeutic stratification of lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(15 SUPPL. 1)
- INESSS. Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes - focus panelmc (Illumina^{MC}) - analyse de 52 biomarqueurs somatiques. 2022a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelmc-illuminamc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>.
- 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). 2022b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/detection-de-la-mutation-t790m-de-l'exon-20-du-gene-egfr-dans-le-cancer-du-poumon-resistant-aux-inhibiteurs-de-legr-sur-adn-tumoral-circulant-biopsie-liquide.html>.

- INESSS. Algorithme : Cancer du poumon. 2023. Disponible à : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithmes-d-investigation-de-traitement-et-de-suivi-du-cancer-du-poumon>.
- Isla D, Alvarez-Alvarez R, Arnal M, Arriola E, Azkarate A, Azkona E, *et al*. Cost-Effectiveness Analysis of Using Foundationone Liquid CDx in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Whom Tissue-Based Testing Is Not Feasible. *Value in Health* 2023;26(12 Supplement):S63-S4.
- Jansen JP, Ragavan MV, Chen C, Douglas MP, Phillips KA. The Health Inequality Impact of Liquid Biopsy to Inform First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Distributional Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health* 2023;26(12):1697-710.
- Jee J, Lebow ES, Yeh R, Das JP, Namakydoust A, Paik PK, *et al*. Overall survival with circulating tumor DNA-guided therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 2022;28(11):2353-63.
- Jiang S, Liu Y, Xu Y, Sang X, Lu X. Research on liquid biopsy for cancer: A bibliometric analysis. *Heliyon* 2023;9(3):e14145.
- Kasi PM, Lee JK, Pasquina LW, Decker B, Vanden Borre P, Pavlick DC, *et al*. Circulating Tumor DNA Enables Sensitive Detection of Actionable Gene Fusions and Rearrangements Across Cancer Types. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2024;30(4):836-48.
- Lee MJ, Hueniken K, Kuehne N, Lu L, Jiang SX, Id Said B, *et al*. Cancer Patient-Reported Preferences and Knowledge for Liquid Biopsies and Blood Biomarkers at a Comprehensive Cancer Center. *Cancer management and research* 2020;12:1163-73.
- Leighl N, Page RD, Raymond VM, Daniel D, Divers S, Reckamp KL, *et al*. Clinical utility of comprehensive cell-free DNA (cfDNA) analysis to identify genomic biomarkers in newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC). *Cancer Research* 2019;79(13 Supplement)
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, *et al*. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(3):321-46.
- Lopes G, Liu E, Raymond V, Scott J, Ho V, Gandara D. PPM2 Comprehensive genomic testing in advanced non-small cell lung cancer (nslc): a cost-effectiveness analysis of plasma-based circulating tumor dna (ctdna) next-generation sequencing (ngs) to inform first-line treatment decisions. *Value in Health* 2020;23(Supplement 1):S326.
- Lu J et Han B. Liquid Biopsy Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Precision Therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533033818801809.

- Malapelle U, Donne AD, Pagni F, Fraggetta F, Rocco EG, Pasello G, *et al.* Standardized and simplified reporting of next-generation sequencing results in advanced non-small-cell lung cancer: Practical indications from an Italian multidisciplinary group. *Critical reviews in oncology/hematology* 2024;193:104217.
- Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, *et al.* Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1631-41.
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2024 — April 23, 2024. 2024. Disponible à : <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
- Olsen S, Liao J, Hayashi H. Real-World Clinical Outcomes after Genomic Profiling of Circulating Tumor DNA in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)* 2022;29(7):4811-26.
- Otto S, Mensel B, Friedrich N, Schafer S, Mahlke C, von Bernstorff W, *et al.* Predictors of technical success and rate of complications of image-guided percutaneous transthoracic lung needle biopsy of pulmonary tumors. *PLoS One* 2015;10(4):e0124947.
- Page RD, Drusbosky LM, Dada H, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, *et al.* Clinical Outcomes for Plasma-Based Comprehensive Genomic Profiling Versus Standard-of-Care Tissue Testing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical lung cancer* 2022;23(1):72-81.
- Palmero R, Taus A, Viteri S, Majem M, Carcereny E, Garde-Noguera J, *et al.* Biomarker Discovery and Outcomes for Comprehensive Cell-Free Circulating Tumor DNA Versus Standard-of-Care Tissue Testing in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2021;5:93-102.
- Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, *et al.* ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2022;33(8):750-68.
- Patel YP, Husereau D, Leighl NB, Melosky B, Nam J. Health and Budget Impact of Liquid-Biopsy-Based Comprehensive Genomic Profile (CGP) Testing in Tissue-Limited Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC) Patients. *Current oncology (Toronto, Ont)* 2021;28(6):5278-94.
- Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, Thunnissen E, Dequeker E, Normanno N, *et al.* Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing - Part 2: Analysis, reporting, and quality assessment. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2022;481(3):351-66.
- Raez LE, Brice K, Dumais K, Lopez-Cohen A, Wietecha D, Izquierdo PA, *et al.* Liquid Biopsy Versus Tissue Biopsy to Determine Front Line Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Clinical lung cancer* 2023;24(2):120-9.

- Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, *et al.* Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the international association for the study of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2021a;16(10):1647-62.
- Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, *et al.* Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2021b;16(10):1647-62.
- Sanchez-Herrero E, Sema-Blasco R, Robado de Lope L, Gonzalez-Rumayor V, Romero A, Provencio M. Circulating Tumor DNA as a Cancer Biomarker: An Overview of Biological Features and Factors That may Impact on ctDNA Analysis. *Front Oncol* 2022;12:943253.
- Sehayek O, Kian W, Onn A, Stoff R, Sorotsky HG, Zemel M, *et al.* Liquid First Is "Solid" in Naive Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Faster Turnaround Time With High Concordance to Solid Next-Generation Sequencing. *Frontiers in oncology* 2022;12:912801.
- Statistiques canadiennes sur le cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer. Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada; 2022. Disponible à : qc-specific-stats-2022-fr.pdf.
- Sugimoto A, Matsumoto S, Udagawa H, Itotani R, Usui Y, Umemura S, *et al.* A Large-Scale Prospective Concordance Study of Plasma- and Tissue-Based Next-Generation Targeted Sequencing for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (LC-SCRUM-Liquid). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2023;29(8):1506-14.
- Sun X, Abrahamson P, Ballew N, Kalilani L, Phiri K, Bell KF, *et al.* The Utility of ctDNA in Lung Cancer Clinical Research and Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Cancer Invest* 2023;41(6):571-92.
- Tivey A, Church M, Rothwell D, Dive C, Cook N. Circulating tumour DNA - looking beyond the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(9):600-12.
- Yang CY, Shih JY, Liao WY, Ho CC, Hsu CL, Tsai TH, *et al.* Upfront liquid next-generation sequencing in treatment-naïve advanced non-small cell lung cancer patients: a prospective randomised study in the Taiwanese health system. *European journal of cancer (Oxford, England : 2023;193:113310.*
- Yi H, Youk J, Lim Y, Roh H, Roh D, Kyung D, *et al.* Analytical and Clinical Validation of a Highly Sensitive NGS-Based ctDNA Assay with Real-World Concordance in NSCLC. *Cancer research and treatment* 2024;
- Zhang Y, Shi L, Simoff MJ, O JW, Lavin J. Biopsy frequency and complications among lung cancer patients in the United States. *Lung Cancer Manag* 2020;9(4):LMT40.

**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

