


Suivi de la maladie résiduelle
mesurable par RT-qPCR des variants
oncogéniques prédominants du gène
NPM1 chez les personnes atteintes de
leucémie myéloïde aigüe

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



Suivi de la maladie résiduelle mesurable
par RT-qPCR des variants oncogéniques
prédominants du gène *NPM1* chez les
personnes atteintes de leucémie myéloïde
aigüe

Rédaction

Kossay Zaoui
Louis-Philippe Bergeron-Sandoval
Rania Saidi

Collaboration

Marianne Bouchard

Coordination scientifique

Catherine Gravel

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



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

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Kossay Zaoui, Ph. D.
Louis-Philippe Bergeron-Sandoval, Ph. D.
Rania Saidi, M. Sc.

Collaboratrice interne

Marianne Bouchard, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.

Directrice adjointe – volet innovation technologique et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD. D

Repérage de l'information scientifique

Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt. comp.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lourdes Michaela Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Josée De Angelis, révision de la traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025
ISBN 978-2-555-02347-5 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

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 (2025). Suivi de la maladie résiduelle mesurable par RT-qPCR des variants oncogéniques prédominants du gène *NPM1* chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde aigüe. Québec, Qc : INESSS. 27 p.

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

Consultations *ad hoc*

Pour ce rapport, les personnes consultées sont :

D^{re} Méлина Boutin, médecin hémato-oncologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Longueuil

D^r Lambert Busque, médecin hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

D^{re} Chantal Cassis, médecin hématologue, Hôpital général juif, Montréal

D^r Jean-Nicolas Champagne, médecin hémato-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal

D^r Benjamin Neveu, biochimiste clinique, Institut de cardiologie de Montréal

Lecteur externe

Le D^r Jean-Sébastien Claveau, médecin hématologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, a relu et commenté l'avis final.

Déclaration d'intérêts

Le D^r Lambert Busque est médecin hématologue au Laboratoire de diagnostic moléculaire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, grappe Montréal – CHUM.

Les autres personnes consultées ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles en lien avec la présente évaluation.

Les auteurs et l'auteure de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux.

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 personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
INTRODUCTION.....	1
1 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	2
1.1 Description sommaire de la leucémie myéloïde aigüe	2
1.1.1 Diagnostic et stratification pronostique	2
1.1.2 Traitement.....	2
1.2 Description de la maladie résiduelle mesurable.....	3
1.2.1 Variants du gène <i>NPM1</i> et suivi de la maladie résiduelle mesurable dans la LMA.....	3
1.3 Population visée par l'analyse.....	4
1.3.1 Place de l'analyse dans le parcours de soins.....	4
1.4 Situation actuelle	5
1.5 Besoins de santé.....	6
1.6 Constats	6
2 DIMENSION CLINIQUE.....	8
2.1 Validité clinique.....	8
2.1.1 Méthodes analytiques proposées pour le suivi de la MRM dans la LMA.....	8
2.1.2 Survie sans rechute, incidence cumulée de rechute et risque de rechute des personnes atteintes de LMA avec variants prédominants du gène <i>NPM1</i> selon le statut de la MRM.....	10
2.2 Utilité clinique	11
2.2.1 Survie globale des personnes atteintes de LMA associée aux variants prédominants du gène <i>NPM1</i> selon le statut de la MRM.....	11
2.3 Constats	13
3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	14
3.1 Impacts organisationnels	14
3.2 Temps de réponse.....	14
3.3 Types et nombre d'échantillons.....	14
3.4 Prescription et interprétation des résultats.....	15
3.5 Trajectoire de soins des personnes atteintes de LMA.....	15
3.6 Analyses réalisées hors Québec.....	15
3.7 Constats	16
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	17
4.1 Recommandations d'agences et de sociétés savantes à l'égard du suivi de la MRM par la quantification des variants prédominants du gène <i>NPM1</i> chez les personnes atteintes de LMA.....	17
4.2 Constats	17

5	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	18
5.1	Efficienc.....	18
5.1.1	Efficienc du suivi de la MRM par RT-qPCR.....	18
5.2	Analyse d'impact budgétaire	20
5.3	Constats	23
	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	24
	RÉFÉRENCES.....	26

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande.....	1
Tableau 2	Caractéristiques des méthodes analytiques employées pour le suivi de la MRM dans la LMA.....	9
Tableau 3	Survie sans rechute, incidence cumulée de rechute et risque de rechute selon le statut de la MRM déterminée par RT-qPCR chez les personnes atteintes de LMA avec variants prédominants du gène <i>NPM1</i>	10
Tableau 4	Survie globale à 3 ans selon le statut de la MRM déterminé par RT-qPCR chez des personnes atteintes de LMA associée aux variants prédominants du gène <i>NPM1</i> , bénéficiaires ou non d'une allogreffe	11
Tableau 5	Survie globale à 2 ou 3 ans selon le statut de la MRM déterminé par RT-qPCR chez les personnes atteintes de LMA associée aux variants prédominants du gène <i>NPM1</i> , à différentes étapes de leur traitement	12
Tableau 6	Analyse des coûts comparant le suivi de la MRM par RT-qPCR (au Québec ou hors Québec) à l'absence d'analyse.....	19
Tableau 7	Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène <i>NPM1</i> dans les cas de LMA.....	20
Tableau 8	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène <i>NPM1</i> dans les cas de LMA.....	22

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme d'évaluation de la maladie résiduelle mesurable des LMA à partir des variants du gène <i>NPM1</i> selon l'European LeukemiaNet.....	5
----------	--	---

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 au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal – Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le suivi de la maladie résiduelle mesurable (MRM) par réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (RT-qPCR) des variants du gène de la nucléophosmine 1 (*NPM1*) chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde aigüe (LMA). L'évaluation concerne le suivi des variants prédominants des types A, B et D dans le gène *NPM1*.

Dimension populationnelle

- La LMA est un cancer rare qui touche essentiellement les personnes de 65 ans et plus. À partir de données canadiennes, l'INESSS estime qu'environ 340 nouveaux cas de LMA sont diagnostiqués chaque année au Québec.
- Le traitement de la LMA repose principalement sur une stratification pronostique en trois groupes de risque de rechute : favorable, intermédiaire ou défavorable. Ce risque est défini, notamment, par les caractéristiques génétiques de la maladie.
- La MRM est une mesure des cellules cancéreuses résiduelles effectuée par des méthodes analytiques de haute sensibilité. Elle permet d'évaluer la chimiosensibilité des cellules tumorales, de prédire un état profond de rémission et de reconnaître une rechute imminente.
- L'exon 12 du gène *NPM1* est altéré dans environ 30 % des cas de LMA nouvellement diagnostiqués, avec une répartition approximative de 72 % pour le variant de type A, 12 % pour le type B, 4 % pour le type D et 12 % d'autres sous-types plus rares. Au Québec, on estime qu'environ 90 cas annuels de LMA présentent un variant de type A, B ou D.
- L'analyse par RT-qPCR des variants du gène *NPM1*, lesquels sont associés aux cellules leucémiques, permet de suivre le statut de la MRM chez les personnes atteintes de LMA comportant ce type de variants.
- Au Québec, le suivi de la MRM par RT-qPCR chez les personnes atteintes de LMA avec un variant du gène *NPM1* n'est pas systématiquement réalisé. Lorsqu'elle est demandée, cette analyse est réalisée hors Québec.
- Certaines des analyses hors Québec sont effectuées par RT-qPCR multiplexe, adaptée d'un protocole qui a fait l'objet de publications, et qui permet de détecter environ 95 % des variants de l'exon 12 du gène *NPM1*.

- Le laboratoire demandeur propose d'utiliser des trousse commerciales qui ciblent les variants de types A, B et D, ce qui représente environ 88 % des variants de l'exon 12 du gène *NPM1*.

Dimension clinique

- La RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* présente une sensibilité supérieure pour la détection de la MRM chez les personnes atteintes de LMA comparativement aux méthodes de séquençage de nouvelle génération (SNG) et de cytométrie en flux multiparamétrique (CFM).
- Les personnes atteintes de LMA comportant un variant prédominant du gène *NPM1* qui ont une MRM négative présenteraient un risque de rechute plus faible et une amélioration de la survie sans rechute par rapport aux personnes atteintes d'une MRM positive.
- Les personnes atteintes de LMA comportant un variant prédominant du gène *NPM1* et qui ont une MRM négative auraient une meilleure survie globale que celles dont la MRM est positive.
- Chez les personnes atteintes de LMA comportant un variant prédominant du gène *NPM1* et qui ont une MRM positive, celles qui ont reçu une allogreffe auraient une survie globale supérieure par rapport à celles sans l'allogreffe.
- L'âge médian de 49 à 54 ans des participants dans les études repérées pourrait restreindre la transférabilité au contexte québécois des résultats présentés, puisque la LMA touche principalement les personnes de 65 ans et plus.
- Les cliniciens consultés reconnaissent la pertinence du suivi de la MRM pour affiner la stratification pronostique des LMA et pour guider les décisions relatives aux allogreffes.

Dimension organisationnelle

- Bien que la disponibilité de personnel qualifié demeure un enjeu pour l'ensemble des laboratoires québécois, aucun autre obstacle n'a été reconnu pour l'introduction de l'analyse au *Répertoire*. Les ressources humaines et matérielles nécessaires à la réalisation de l'analyse seraient disponibles, selon les consultations menées.
- Le suivi de la MRM peut être effectué sur des échantillons de sang périphérique ou de moelle osseuse. Le nombre et le type d'échantillons requis peuvent varier selon le jugement clinique, le parcours de soins et le choix éclairé de chaque personne atteinte de LMA. Le nombre d'analyses par personne pourrait généralement varier entre 5 et 10 analyses par année (sur un suivi maximal d'environ 30 mois).

- Le temps de réponse de 30 jours proposé par le laboratoire demandeur est jugé cliniquement acceptable par les cliniciens consultés, même s'il est plus long que celui associé aux analyses actuellement réalisées hors Québec.
- Selon les cliniciens consultés, les résultats de l'analyse pourraient modifier le parcours de soins de certaines personnes atteintes de LMA. Ces résultats favoriseraient également une utilisation plus judicieuse des ressources en hémato-oncologie, notamment celles allouées à la réalisation d'allogreffes qui sont limitées au Québec.
- Selon la littérature et les professionnels de laboratoire consultés, le développement d'une RT-qPCR multiplexe permettrait d'offrir le suivi de la MRM à un plus grand nombre de personnes atteintes de LMA avec variants du gène *NPM1* et de potentiellement réduire les coûts des analyses.
- Selon les cliniciens et les professionnels de laboratoire consultés, le développement et la validation analytique d'une RT-qPCR multiplexe sont plus complexes et exigeraient des investissements en ressources humaines et matérielles.

Dimension socioculturelle

- Plusieurs sociétés savantes recommandent le suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants de *NPM1* chez les personnes atteintes de LMA pour affiner la stratification pronostique de la maladie et repérer précocement une rechute.
- Les sociétés savantes n'ont pas émis de recommandation concernant le suivi de la MRM pour une éventuelle réorientation du traitement de chimiothérapie chez les personnes atteintes de LMA comportant des variants prédominants du gène *NPM1*.

Dimension économique

- L'efficacité de l'analyse ne peut pas être estimée sans données permettant de quantifier les avantages de santé découlant de son utilisation et sans étude évaluant l'efficacité du suivi de la MRM par RT-qPCR par rapport au suivi usuel des personnes atteintes de LMA.
- Le coût total associé à l'analyse pour les variants de type A, B ou D proposée par le laboratoire demandeur est plus élevé que celui de l'analyse réalisée à l'extérieur du Québec d'environ 45 \$ (type A) à 440 \$ (types B ou D). Comparativement à l'absence de l'analyse, elle est plus coûteuse d'environ 600 \$ à 1 200 \$. L'introduction de l'analyse au *Répertoire* pour les personnes atteintes de LMA admissibles aux allogreffes en première rémission entraînerait des coûts de plus de 1 M\$ au cours des trois premières années pour le suivi d'environ 100 personnes (1 548 analyses). L'analyse de l'INESSS ne tient pas compte des économies potentielles pouvant découler d'une meilleure utilisation des

ressources en allogreffes, qui seraient ainsi proposées aux personnes les plus susceptibles d'en tirer un avantage.

- Advenant une utilisation élargie de l'analyse chez toutes les personnes atteintes d'une LMA nouvellement diagnostiquée avec les variants prédominants du gène *NPM1*, des coûts de plus de 2,2 M\$ seraient engendrés au cours des trois premières années pour le suivi d'environ 200 personnes (3 097 analyses).
- Advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire* comme proposé, certains envois hors Québec seront à prévoir pour le suivi des LMA comportant des variants du gène *NPM1* autres que ceux de type A, B ou D.

Conclusion

RECOMMANDATION DE L'INESSS
<p>À la lumière des constats dégagés à partir de l'appréciation des cinq dimensions de la valeur, l'INESSS recommande au ministre l'introduction au <i>Répertoire</i> de l'analyse portant sur le suivi de la maladie résiduelle mesurable (MRM) par réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (RT-qPCR) des variants prédominants du gène <i>NPM1</i> des types A, B et D chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde aigüe (LMA) qui présentent ce type de variants.</p>
Précisions accompagnant la recommandation
<ul style="list-style-type: none">• Dans une perspective de création de valeur pour les personnes atteintes de LMA et pour le système de santé, l'INESSS précise que le suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène <i>NPM1</i> soit utilisé chez les personnes atteintes de LMA admissibles à l'allogreffe en première rémission complète à la suite d'un traitement intensif.• Considérant les incertitudes soulevées, notamment sur l'utilité clinique de l'analyse chez les personnes de 65 ans et plus atteintes de LMA et sur le nombre d'allogreffes, l'INESSS souligne l'intérêt de mettre en place la collecte et l'analyse des données cliniques prospectives issues du suivi de la MRM par RT-qPCR des variants du gène <i>NPM1</i>.• Advenant son introduction au <i>Répertoire</i>, l'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.• Considérant les avantages allégués de certaines analyses actuellement effectuées hors Québec par RT-qPCR multiplexe, notamment sur les types de variants du gène <i>NPM1</i> qui pourraient être ciblés et les coûts des analyses pour le suivi des personnes atteintes de LMA, l'INESSS souligne l'intérêt d'évaluer les coûts et la faisabilité de développer une offre similaire au Québec.

SUMMARY

RT-qPCR Monitoring of *NPM1* Variants for Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia

Introduction

A request to introduce a new test to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the "*Répertoire*") was submitted to the Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) by the Montreal Cluster – Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). The MSSS mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to evaluate the relevance of adding to the *Répertoire* the monitoring of measurable residual disease (MRD) by reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) of nucleophosmin 1 (*NPM1*) gene variants in patients with acute myeloid leukemia (AML). The evaluation concerns the monitoring of the predominant variants of types A, B, and D in the *NPM1* gene.

Population dimension

- AML is a rare cancer that mainly affects people aged 65 and older. Based on Canadian data, INESSS estimates that approximately 340 new cases of AML are diagnosed each year in Quebec.
- The treatment of AML is primarily based on prognostic stratification into three relapse-risk groups: favorable, intermediate, or unfavorable. This risk is determined in part by the genetic characteristics of the disease.
- MRD is the measurement of residual cancer cells using sensitive analytical methods. It makes it possible to assess the chemosensitivity of tumor cells, predict the likelihood of achieving deep remission, and detect an impending relapse.
- Exon 12 of the *NPM1* gene is altered in approximately 30% of newly diagnosed AML cases, with an estimated distribution of 72% for type A, 12% for type B, 4% for type D, and 12% for other, rarer subtypes. In Quebec, roughly 90 cases of AML each year are expected to carry a type A, B, or D variant.
- RT-qPCR analysis of *NPM1* gene variants associated with leukemic cells is used to monitor MRD status in people with AML carrying these variants.
- In Quebec, MRD monitoring by RT-qPCR in people with AML harboring an *NPM1* gene variant is not performed systematically. When requested, this analysis is conducted outside Quebec.

- Some analyses performed outside Quebec are conducted using multiplex RT-qPCR, adapted from a published protocol, which can detect approximately 95% of exon 12 variants of the *NPM1* gene.
- The requesting laboratory proposes the use of commercial kits that target type A, B, and D variants, which account for approximately 88% of exon 12 variants of the *NPM1* gene.

Clinical dimension

- RT-qPCR of the predominant *NPM1* gene variants has higher sensitivity for detecting MRD in people with AML compared with next-generation sequencing (NGS) and multiparametric flow cytometry (MFC) methods.
- People with AML who have a predominant *NPM1* gene variant who test negative for MRD have a lower risk of relapse and improved relapse-free survival compared to those who test positive.
- People with AML carrying a predominant *NPM1* gene variant who are MRD-negative have better overall survival than those who are MRD-positive.
- Among people with AML harboring a predominant *NPM1* gene variant who are MRD-positive, those who undergo an allogeneic transplant have superior overall survival compared with those who do not.
- The median age of participants in the identified studies (49 to 54 years) may limit the applicability of the results presented to the Quebec context, since AML predominantly affects people aged 65 and older.
- Clinicians consulted acknowledge the relevance of MRD monitoring for refining the prognostic stratification of AML and informing decisions regarding allogeneic transplants.

Organizational dimension

- While the availability of qualified personnel remains a challenge across Quebec laboratories, no other barriers were identified for the introduction of this analysis into the *Répertoire*. Consultations indicate that the necessary human and material resources to perform the analysis are available.
- MRD monitoring can be performed using peripheral blood or bone marrow samples. The number and type of samples required may vary depending on clinical judgment, the patient's care pathway, and the informed preference of each person with AML. Generally, the number of tests per person is expected to range from 5 to 10 tests per year, over a follow-up period of up to approximately 30 months.

- The 30-day turnaround time proposed by the requesting laboratory is considered clinically acceptable by consulted clinicians, even though it is longer than that associated with tests currently performed outside Quebec.
- According to these clinicians, the results could influence the care pathway for some people with AML. They could also promote more efficient use of hematology-oncology resources, particularly those allocated to allogeneic transplants, which are limited in Quebec.
- According to the literature and consulted laboratory professionals, developing a multiplex RT-qPCR would allow MRD monitoring to be offered to a larger number of people with AML with *NPM1* gene variants and could potentially reduce testing costs.
- According to consulted clinicians and laboratory professionals, the development and analytical validation of multiplex RT-qPCR assay are more complex and would require investments in both human and material resources.

Sociocultural dimension

- Several learned societies recommend MRD monitoring by RT-qPCR for the predominant *NPM1* variants in people with AML, to refine disease prognosis stratification and enable early detection of relapse.
- Learned societies have not issued recommendations on using MRD monitoring to guide chemotherapy adjustments in people with AML carrying predominant *NPM1* gene variants.

Economic dimension

- The efficiency of this analysis cannot be determined without data quantifying the health benefits of its use, as well as studies comparing the efficiency of MRD monitoring by RT-qPCR with standard monitoring of people with AML.
- The total cost of the analysis for variants of type A, B, or D, as proposed by the requesting laboratory is higher than that of analyses performed outside Quebec (\$45 for type A; \$440 for types B or D). Compared to not performing the analysis, it would be more costly by \$600 to \$1,200. The introduction of the analysis into the *Répertoire* for people with AML eligible for allogeneic transplants in first remission would result in costs exceeding \$1 million over the first three years to monitor approximately 100 people (1,548 analyses). The INESSS assessment does not take into account potential savings from a more efficient allocation of allogeneic transplant resources, which could then be offered to patients most likely to benefit.
- If the test were to be used more broadly for all newly diagnosed people with AML harboring predominant *NPM1* gene variants, costs would exceed \$2.2 million over the first three years to monitor approximately 200 people (3,097 tests).

- If the test is added to the *Répertoire* as proposed, some shipments would still need to be sent outside Quebec to monitor AML cases with *NPM1* gene variants other than types A, B, or D.

Conclusion

INESSS RECOMMENDATION
Based on the assessment of the five dimensions of value, INESSS recommends that the Minister include in <i>the Répertoire</i> the test for monitoring measurable residual disease (MRD) by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR) for the predominant <i>NPM1</i> gene variant types A, B, and D in people with acute myeloid leukemia (AML) who carry these variants.
Details accompanying the recommendation
<ul style="list-style-type: none"> • To maximize value for people with AML and the healthcare system, INESSS recommends that MRD monitoring by RT-qPCR of predominant <i>NPM1</i> gene variants be performed in AML patients eligible for allogeneic transplantation who are in complete remission following intensive treatment. • Given the remaining uncertainties, particularly regarding the clinical utility of the test in people aged 65 and older and the number of allogeneic transplants, INESSS underscores the importance of collecting and analyzing prospective clinical data from MRD monitoring by RT-qPCR of <i>NPM1</i> gene variants. • If added to the <i>Répertoire</i>, the test must meet the requirements of ISO 15189. • Considering the potential benefits of certain analyses currently performed outside Quebec using multiplex RT-qPCR, especially in terms of targeted <i>NPM1</i> gene variants and the costs of analyses for monitoring people with AML, INESSS emphasizes the importance of assessing costs and feasibility of offering a similar service in Quebec.

SIGLES ET ACRONYMES

CFM	Cytométrie en flux multiparamétrique
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal
ESMO	European Society for Medical Oncology
ELN	European LeukaemiaNet
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LMA	Leucémie myéloïde aigüe
MRM	Maladie résiduelle mesurable
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPM1	Nucléophosmine 1 (protéine)
<i>NPM1</i>	Gène codant pour la nucléophosmine 1
<i>NPM1</i> ^{mut+}	Gène <i>NPM1</i> avec variant prédominant de type A, B ou D (muté)
<i>NPM1</i> ^{mut-}	Gène <i>NPM1</i> sans variant prédominant de type A, B ou D (type sauvage)
OMS	Organisation mondiale de la santé
RT-qPCR	Réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (de l'anglais <i>quantitative reverse transcription polymerase chain reaction</i>)
SNG	Séquençage de nouvelle génération
VP	Valeur pondérée

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 par la grappe Montréal – Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le suivi de la maladie résiduelle mesurable (MRM) par réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (ou RT-qPCR, de l'anglais *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*) des variants prédominants du gène de la protéine nucléophosmine 1 (*NPM1*) chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde aiguë (LMA). L'évaluation concerne le suivi spécifique des variants de type A, B ou D dans le gène *NPM1*.

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique et une recherche de la littérature grise, la consultation des parties prenantes ainsi qu'une analyse de l'impact budgétaire. La méthodologie déployée pour réaliser cette évaluation est décrite à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 1 Description de la demande

Laboratoire demandeur	Grappe Montréal – CHUM : Laboratoire de diagnostic moléculaire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Nom de l'analyse	Suivi de la maladie résiduelle mesurable à partir des variants prédominants de type A, B ou D dans le gène <i>NPM1</i>
Objectifs	Préciser le pronostic afin d'affiner la stratification du risque de rechute et d'orienter la stratégie thérapeutique.
Population cible	Personnes atteintes de LMA avec variants prédominants de type A, B ou D dans le gène <i>NPM1</i> .
Intervention proposée	RT-qPCR à l'aide de deux trousse commerciales de Qiagen (ipsogen ^{MC} <i>NPM1</i> mut MutaQuant Kit)* : l'une spécifique au variant de type A et l'autre aux variants des types B et D simultanément.
Comparateur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suivi clinique sans mesure des variants prédominants de type A, B ou D dans le gène <i>NPM1</i>. ▪ Envois hors Québec (analyses réalisées par RT-qPCR)
Trajectoire de l'échantillon	Le prélèvement de sang ou de moelle est effectué au centre de prélèvement de l'établissement local. Le spécimen est ensuite envoyé au laboratoire désigné et préparé pour une analyse par RT-qPCR. L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale.
Temps de réponse	30 jours suivant la réception de l'échantillon au laboratoire
Valeur pondérée†	614,77 par échantillon pour le variant de type A et 1 010,57 pour ceux des types B et D.

Sigles et acronymes : CMF : cytométrie en flux multiparamétrique; LMA : leucémie myéloïde aiguë; *NPM1* : gène codant de la protéine nucléophosmine 1; RT-qPCR : réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (de l'anglais *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*); CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

* La trousse ipsogen^{MC} *NPM1* mut MutaQuant Kit n'est pas homologuée par Santé Canada.

† La valeur pondérée (VP) est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

1 DIMENSION POPULATIONNELLE

1.1 Description sommaire de la leucémie myéloïde aigüe

La LMA est un cancer hématologique agressif caractérisé par la prolifération de cellules myéloïdes cancéreuses dans la moelle osseuse, qui perturbe la production normale des cellules sanguines. C'est une tumeur maligne cliniquement et génétiquement hétérogène dont le pronostic demeure sombre [Zarka *et al.*, 2020].

La LMA survient principalement chez les adultes, et elle est associée à des facteurs de risque tels que les troubles hématologiques préexistants et certains variants génétiques spécifiques [Falini et Dillon, 2024].

Au Canada, le taux d'incidence annuel de la LMA est d'environ 4 nouveaux cas sur 100 000 personnes [Statistique Canada, 2024]. Cela représente environ 340 nouveaux cas de LMA pour le Québec chaque année. Elle est le deuxième type de leucémie le plus courant chez les adultes [Statistique Canada, 2024]. Environ 63 % et 37 % des cas diagnostiqués concernent des personnes de 65 ans et plus et de 75 ans et plus, respectivement.

1.1.1 Diagnostic et stratification pronostique

Le diagnostic de la LMA est généralement réalisé à l'aide d'examens sanguins (hémogramme), suivis de celui de la moelle osseuse (myélogramme) et, entre autres, d'analyses immunophénotypiques, cytogénétiques et de biologie moléculaire [Chea *et al.*, 2024]. Celles-ci permettent de révéler les anomalies spécifiques aux LMA et d'en établir le diagnostic, la classification (sous-type) et la stratification pronostique [Falini et Dillon, 2024].

La stratification pronostique des LMA est catégorisée en trois groupes de risque de rechute, soit favorable (risque faible de rechute), intermédiaire ou défavorable (risque élevé de rechute) [Dohner *et al.*, 2022]. Le risque est défini par la présence de réarrangements chromosomiques et de variants oncogéniques ponctuels (biomarqueurs) dans certains gènes, notamment *NPM1*, *KIT* et *FLT3* [Venugopal et Sekeres, 2024; Raeisi *et al.*, 2019].

1.1.2 Traitement

En juin 2024, l'INESSS a mis à jour l'algorithme de traitement de la LMA [INESSS, 2024]. Cet algorithme a pour but de faciliter la prise de décisions concernant le traitement de cette maladie chez l'adulte et d'uniformiser la pratique entre les établissements de santé du Québec. Selon cet algorithme, le choix de traitement repose, entre autres, sur la stratification du risque de rechute et l'admissibilité du patient à recevoir un traitement d'induction [INESSS, 2024].

En première intention, les personnes atteintes de LMA qui ne sont pas candidates à un traitement d'induction intensif, notamment en raison d'un faible statut de performance ou de certaines comorbidités. Elles sont orientées vers d'autres traitements de chimiothérapie, comme la combinaison d'azacitidine (Vidaza^{MC} et versions génériques) et de vénétoclax (Venclexta^{MC}), qui sont poursuivis jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition de signes de toxicité [INESSS, 2024].

Pour les personnes atteintes de LMA admissibles à un traitement intensif, celui-ci comprend généralement deux phases : une phase d'induction, visant à éliminer un maximum de cellules leucémiques par une chimiothérapie intensive, suivie d'une phase de consolidation destinée à prévenir la rechute et à prolonger la rémission, notamment par une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques [Parmar *et al.*, 2024].

1.2 Description de la maladie résiduelle mesurable

La MRM fait référence à la persistance de cellules cancéreuses résiduelles résistantes à la chimiothérapie et qui sont souvent responsables de la rechute de la maladie [Ravandi *et al.*, 2018]. Ces cellules résiduelles sont difficilement détectables par les techniques morphologiques usuelles comme le frottis sanguin ou le myélogramme [Forghieri *et al.*, 2018]. Par conséquent, des techniques de laboratoire plus sensibles, comme la RT-qPCR, le SNG de haute sensibilité et la cytométrie en flux multiparamétrique (CFM), sont employées pour détecter, quantifier et suivre la MRM [Nagler *et al.*, 2021]. La détection et la quantification de la MRM sont effectuées à partir de biomarqueurs spécifiques aux cellules tumorales.

En cours de chimiothérapie, la cinétique de réduction de la MRM reflète la chimiosensibilité des cellules tumorales et la réponse au traitement. En phase de rémission, une augmentation de la MRM peut indiquer une rechute potentielle. La MRM est donc considérée comme un facteur pronostique permettant une évaluation précoce de l'état de rémission des personnes atteintes de LMA ainsi que du risque de rechute [Chen *et al.*, 2024].

1.2.1 Variants du gène *NPM1* et suivi de la maladie résiduelle mesurable dans la LMA

Le gène *NPM1* code pour une phosphoprotéine nucléaire, la nucléophosmine 1, qui joue un rôle dans le contrôle de la stabilité du génome. Le gène *NPM1* est altéré dans environ 30 % des cas nouvellement diagnostiqués de LMA [Falini *et al.*, 2005]. Les variants oncogéniques de *NPM1* dans la LMA sont principalement attribuables à des insertions de quatre nucléotides limités à la position 863 de l'exon 12, avec une répartition approximative de 72 % pour le type A (TCTG), 12 % pour le type B (CATG), 4 % pour le type D (CCTG) et 12 % d'autres sous-types plus rares [Falini *et al.*, 2005]. Les variants de l'exon 12 du gène *NPM1* peuvent être utilisés comme cibles pour suivre la MRM par RT-qPCR dans les cas de leucémie myéloïde aigüe comportant ce type de variants [Dohner *et al.*, 2022].

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs hématopoïétiques reconnaît la LMA avec un variant oncogénique de l'exon 12 du gène *NPM1* comme une entité distincte [Swerdlow. *et al.*, 2017]. S'il n'y a pas d'autres anomalies génétiques, un variant du gène *NPM1* constitue un facteur prédictif d'un pronostic favorable. Les cas admissibles sont traités par chimiothérapie intensive [Falini *et al.*, 2020]. L'allogreffe n'est généralement pas effectuée pour les personnes qui répondent bien à ce traitement [Awada *et al.*, 2022]. En présence de variants concomitants des gènes *NPM1* et *FLT3* (*Fms-like tyrosine kinase 3*), la LMA est classée dans la catégorie à risque intermédiaire et l'allogreffe est souvent effectuée en traitement de consolidation, chez les personnes admissibles, après une chimiothérapie intensive [Awada *et al.*, 2022].

1.3 Population visée par l'analyse

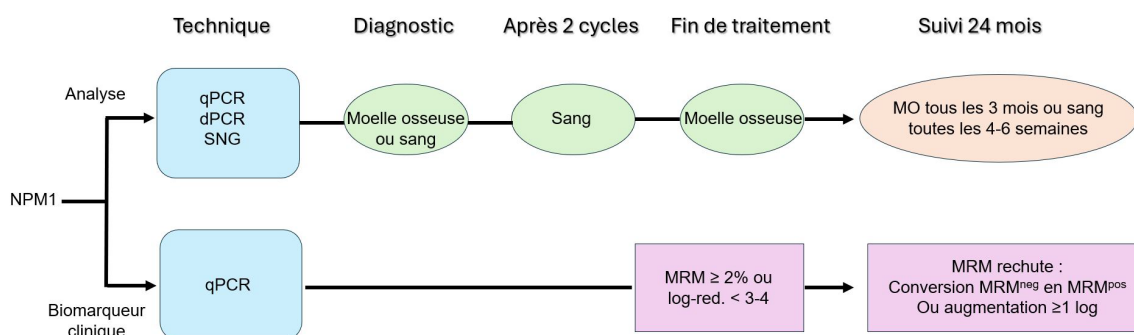
Selon la demande transmise à l'INESSS, ainsi que les spécifications des trousse commerciales proposées pour réaliser les analyses, le suivi de la MRM par RT-qPCR serait proposé aux personnes atteintes de LMA avec un variant prédominant de type A, B ou D du gène *NPM1*, admissibles à l'allogreffe en première rémission complète à la suite d'un traitement intensif.

1.3.1 Place de l'analyse dans le parcours de soins

Selon les informations fournies par le laboratoire demandeur et les cliniciens consultés, l'analyse serait réalisée sur un échantillon de moelle osseuse au moment du diagnostic, sur sang après 2 cycles de chimiothérapie (un cycle d'induction et un autre de consolidation) et sur moelle osseuse à la fin du traitement de consolidation. Pendant le suivi d'environ 24 mois, elle serait réalisée sur sang toutes les 4 à 6 semaines. De plus, pour environ 10 % des personnes atteintes de LMA, une analyse supplémentaire réalisée sur un échantillon de moelle osseuse serait requise pour confirmer les résultats obtenus sur un échantillon de sang.

Les cliniciens consultés soulignent que, lorsque demandé, le suivi de la MRM est effectué selon l'algorithme clinique proposé par l'European LeukenaNet (ELN) ([Figure 1](#)) [Dohner *et al.*, 2022].

Figure 1 Algorithme d'évaluation de la maladie résiduelle mesurable des LMA à partir des variants du gène *NPM1* selon l'European LeukemiaNet



Les ovales indiquent le type d'échantillon à privilégier en fonction du point de suivi de la MRM. Les encadrés en rose indiquent les points de suivi en fonction d'une modification thérapeutique. Par exemple, si la MRM détectable par RT-qPCR est supérieure ou égale à 2 % ou si les taux de transcrits n'ont pas diminué d'au moins 3 à 4 log après la fin de la consolidation, un changement thérapeutique peut être envisagé.

Source : Algorithme traduit de [Dohner *et al.*, 2022], avec permission des auteurs, sous licence CC BY-NC-ND 4.0.

Sigles et acronymes : *NPM1* : gène codant de la nucléophosmine 1; dPCR : *digital polymerase chain reaction*; log-red : log réduction; MRM : maladie résiduelle mesurable; MO : moelle osseuse; SNG : séquençage de nouvelle génération; pos : positive; neg : négative; RT-qPCR : réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (de l'anglais *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*).

1.4 Situation actuelle

Au Québec, la stratification pronostique des LMA est effectuée au moment du diagnostic de la maladie à l'aide, entre autres, d'un panel multigénique disponible au *Répertoire* depuis 2015 [code 65091 – Leucémie LMA, stratification pronostique, panel de gènes (SNG)]. Ce panel couvre 143 gènes et biomarqueurs des cancers myéloïdes, dont 9 sont analysés dans le contexte de la LMA¹, y compris le gène *NPM1*. La stratification pronostique préthérapeutique de la LMA ainsi que la présence de variants du gène *NPM1* sont donc déterminées à cette étape. Selon les consultations réalisées, cette analyse n'est toutefois pas suffisamment sensible pour faire le suivi de la MRM.

Selon les cliniciens consultés, le suivi de la MRM chez les personnes atteintes de LMA avec variants du gène *NPM1* n'est pas systématiquement réalisé au Québec. Lorsque demandées, ces analyses sont faites hors Québec, notamment à Toronto en Ontario.

La RT-qPCR utilisée par certains laboratoires à l'extérieur du Québec est réalisée selon un protocole « maison » qui a fait l'objet de publications [Mencia-Trinchant *et al.*, 2017; Gorello *et al.*, 2006]. Il s'agit d'une RT-qPCR multiplexe qui permet de détecter 95 % des variants de l'exon 12 du gène *NPM1* [Mencia-Trinchant *et al.*, 2017].

Le laboratoire à l'origine de la présente demande prévoit utiliser des trousse commerciales de Qiagen (ipsogen^{MC} *NPM1* mut MutaQuant Kit) spécifiques aux variants prédominants du gène *NPM1*, dont une pour le variant de type A (ID : 677513), ainsi qu'une autre destinée aux variants B et D (ID : 677613). Ces deux trousse permettent de détecter 88 % des variants de l'exon 12 du gène *NPM1*.

¹ Les 9 gènes analysés aux fins de la stratification pronostique des LMA sont *TET2*, *IDH2*, *ASXL1*, *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* biallélique, *RUNX1*, *KIT* et *TP53* [INESSS, 2024].

1.5 Besoins de santé

Les cliniciens consultés mentionnent qu'à défaut de la quantification des variants des types A, B et D du gène *NPM1*, la stratification pronostique et les décisions thérapeutiques des LMA sont principalement basées sur les groupes de risque initialement définis au moment du diagnostic. Dans ce contexte, le suivi clinique repose sur la détection et la quantification de cellules leucémiques dans la moelle osseuse par des examens histopathologiques peu sensibles, ou sur l'apparition éventuelle des signes et symptômes d'une rechute. Par conséquent, les personnes atteintes de LMA qui sont admissibles à une allogreffe doivent parfois subir un second cycle d'induction. Selon les cliniciens, l'accès à la quantification de ces variants permettrait une meilleure prise en charge des personnes atteintes de LMA.

1.6 Constats

- La LMA est un cancer rare qui touche essentiellement les personnes de 65 ans et plus. À partir de données canadiennes, l'INESSS estime qu'environ 340 nouveaux cas de LMA sont diagnostiqués chaque année au Québec.
- Le traitement de la LMA repose principalement sur une stratification pronostique en trois groupes de risque de rechute : favorable, intermédiaire ou défavorable. Ce risque est défini, notamment, par les caractéristiques génétiques de la maladie.
- La MRM est une mesure des cellules cancéreuses résiduelles effectuée par des méthodes analytiques de haute sensibilité. Elle permet d'évaluer la chimiosensibilité des cellules tumorales, de prédire un état profond de rémission et de reconnaître une rechute imminente.
- L'exon 12 du gène *NPM1* est altéré dans environ 30 % des cas de LMA nouvellement diagnostiqués, avec une répartition approximative de 72 % pour le variant de type A, 12 % pour le type B, 4 % pour le type D et 12 % d'autres sous-types plus rares. Au Québec, on estime qu'environ 90 cas annuels de LMA présentent un variant de type A, B ou D.
- L'analyse par RT-qPCR des variants du gène *NPM1*, lesquels sont associés aux cellules leucémiques, permet de suivre le statut de la MRM chez les personnes atteintes de LMA comportant ce type de variants.

- Au Québec, le suivi de la MRM par RT-qPCR chez les personnes atteintes de LMA avec un variant du gène *NPM1* n'est pas systématiquement réalisé. Lorsqu'elle est demandée, cette analyse est réalisée hors Québec.
- Certaines des analyses hors Québec sont effectuées par RT-qPCR multiplexe, adaptée d'un protocole qui a fait l'objet de publications, et qui permet de détecter environ 95 % des variants de l'exon 12 du gène *NPM1*.
- Le laboratoire demandeur propose d'utiliser des trousseaux commerciales qui ciblent les variants de types A, B et D, ce qui représente environ 88 % des variants de l'exon 12 du gène *NPM1*.

2 DIMENSION CLINIQUE

Le guide de pratique clinique de l'ELN [Dohner *et al.*, 2022] et quatre des études repérées présentent des données relatives à la validité et à l'utilité clinique du suivi de la MRM mesurée par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* chez les personnes atteintes de LMA [Othman *et al.*, 2024; Bataller *et al.*, 2020; Balsat *et al.*, 2017; Ivey *et al.*, 2016].

Le guide de l'ELN est jugé de bonne qualité méthodologique, et les quatre études présentent un risque de biais méthodologique faible (voir annexe F des *Annexes complémentaires*). Toutefois, puisque la LMA touche principalement les personnes de 65 ans et plus, l'âge médian des participants entre 49 et 54 ans dans les études repérées pourrait restreindre la transférabilité au contexte québécois des résultats sur la survie sans rechute, l'incidence cumulée de rechute, le risque de rechute et la survie globale.

2.1 Validité clinique

La validité clinique d'un test repose sur sa sensibilité et sa spécificité pour détecter une condition clinique au sein d'une population donnée. La validité clinique d'un biomarqueur traduit sa capacité à prédire le risque d'apparition d'une maladie, la présence d'une maladie ou son évolution [NCI, 2025; SCC, 2024]. Dans le contexte du suivi de la MRM à partir des variants prédominants du gène *NPM1* dans les LMA, la validité clinique du test est définie par la limite de détection des transcrits de type A, B ou D ainsi que par sa capacité à prédire le risque de rechute de la maladie.

Au total, trois études [Bataller *et al.*, 2020; Balsat *et al.*, 2017; Ivey *et al.*, 2016] ainsi que le guide de pratique clinique de l'ELN [Dohner *et al.*, 2022], présentant des données sur la validité clinique, ont été retenues.

2.1.1 Méthodes analytiques proposées pour le suivi de la MRM dans la LMA

Les informations relatives aux cibles et à la sensibilité (limite de détection) des méthodes analytiques validées et employées pour le suivi de la MRM dans les LMA, comme elles sont rapportées par le guide de pratique clinique de l'ELN, sont présentées dans le [tableau 2](#) [Dohner *et al.*, 2022].

Tableau 2 Caractéristiques des méthodes analytiques employées pour le suivi de la MRM dans la LMA

Méthode	Cibles	Sensibilité	Proportion de LMA applicables	Limites
RT-qPCR	<i>NPM1</i> ; <i>CBFB::MYH11</i> ; <i>RUNX1::RUNX1T1</i> ; <i>KMT2A::MLLT3</i> ; <i>DEK::NUP214</i> ; <i>BCR::ABL1</i> ; <i>WT1</i>	10 ⁻⁴ à 10 ⁻⁵	30 % à 50 %*	Application limitée aux LMA possédant un des biomarqueurs ciblés; nécessite des étalons internes
CFM	Immunophénotype associé à la leucémie ou de type aberrant « différent du normal »	10 ⁻³ à 10 ⁻⁴	85 % à 90 %	Sensibilité non optimale, analyse subjective
SNG [†]	Potentiellement tout variant somatique	10 ⁻³ à 10 ⁻⁴	~100 %	Sensibilité non optimale, analyse coûteuse, techniquement complexe

Source : Traduit de [Dohner *et al.*, 2022], sous la licence CC BY-NC-ND 4.0 de la publication.

Sigles et acronymes : CFM : Cytométrie en flux multiparamétrique; LMA : Leucémie myéloïde aigüe; *NPM1* : gène codant pour la protéine nucléophosmine 1; *CBFB* : gène codant pour le facteur de transcription CBFB (de l'anglais *Core-binding factor subunit beta*); *MYH11* : gène codant pour la chaîne lourde de la myosine 11; *RUNX1* : gène codant pour le facteur de transcription RUNX1 (de l'anglais *Runt-related transcription factor 1*); *RUNX1T1* : gène codant pour le partenaire de translocation 1 de RUNX1 (de l'anglais *RUNX1 translocation partner 1*); *KMT2A* : gène codant pour la lysine N-méthyltransférase 2A; *MLLT3* : gène codant pour la protéine AF9 (de l'anglais *Mixed-Lineage Leukemia Translocated to 3*); *DEK* : gène codant pour une oncoprotéine DEK; *NUP214* : gène codant pour la nucléoprotéine 214; *BCR-ABL1* : gène codant pour la protéine de fusion BCR-ABL1 (de l'anglais *BCR : Breakpoint Cluster Region*; *ABL1 : Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*); *WT1* : gène codant pour la protéine tumorale de Wilms (de l'anglais *Wilms Tumor protein 1*); RT-qPCR : réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (de l'anglais *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*); SNG : séquençage de nouvelle génération.

* *NPM1* est altéré dans environ 50 % des cas nouvellement diagnostiqués de LMA qui présentent un caryotype normal [Falini *et al.*, 2005]. Cette fréquence serait plus faible chez les patients > 60 ans [Dohner *et al.*, 2022].

† Un SNG de haute sensibilité avec une profondeur de lecture supérieure à 10 000X est utilisé pour le suivi de la MRM.

Selon les recommandations de l'ELN, la méthode employée pour quantifier la MRM doit atteindre une limite de détection analytique d'au moins 10⁻³ [Dohner *et al.*, 2022]. Le sang périphérique et la moelle osseuse peuvent être utilisés, bien que la sensibilité d'un test réalisé à partir du sang soit généralement moindre que celui fait à partir de la moelle osseuse [Dohner *et al.*, 2022].

Comparativement à d'autres méthodes d'analyse moléculaire, notamment le SNG de haute sensibilité et la CFM, la RT-qPCR offre une sensibilité supérieure pour détecter les variants prédominants du gène *NPM1* dans les faibles niveaux de cellules leucémiques résiduelles, que ce soit à partir d'échantillons de sang périphérique ou de moelle osseuse [Buckley *et al.*, 2017].

Selon les consultations menées auprès des cliniciens et d'un biochimiste clinique, la RT-qPCR serait une technique adaptée et validée pour quantifier les variants prédominants du gène *NPM1* dans le suivi de la MRM chez les personnes atteintes de LMA.

2.1.2 Survie sans rechute, incidence cumulée de rechute et risque de rechute des personnes atteintes de LMA avec variants prédominants du gène *NPM1* selon le statut de la MRM

Les trois études repérées rapportent des données sur l'association entre la MRM mesurée par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* et la survie sans rechute, l'incidence cumulée de rechute ou le risque de rechute chez les personnes atteintes de LMA en fonction du statut de la MRM et à différentes étapes du traitement [Bataller *et al.*, 2020; Balsat *et al.*, 2017; Ivey *et al.*, 2016]. Ces données sont présentées dans le [tableau 3](#).

Tableau 3 Survie sans rechute, incidence cumulée de rechute et risque de rechute selon le statut de la MRM déterminée par RT-qPCR chez les personnes atteintes de LMA avec variants prédominants du gène *NPM1*

ÉTUDE, PAYS, DEVIS	POPULATION, ÂGE MÉDIAN, SUIVI	RÉSULTATS
[Bataller <i>et al.</i> , 2020], Espagne, <i>Étude prospective multicentrique</i>	110 pts <i>NPM1</i> ^{mut+} avec échec moléculaire ou rechute hématologique après le 1 ^{er} traitement de consolidation Âge : 54 (de 18 à 71 ans) Suivi : 2 ans	<u>SSR</u> MRM+ c. MRM- [†] 40 % ± 7,3 c. 77 % ± 6,8 <i>p</i> < 0,001
[Balsat <i>et al.</i> , 2017], France, <i>Étude rétrospective</i>	152 pts <i>NPM1</i> ^{mut+} après une thérapie d'induction Âge : 49 (de 21 à 61 ans) Suivi : 3 ans	<u>ICR</u> MRM+ c. MRM- RRP [‡] = 5,14; [IC95 % de 2,28-11,58] <i>p</i> < 0,001
[Ivey <i>et al.</i> , 2016] Royaume-Uni <i>Étude prospective</i>	346 pts sélectionnés après le 2 ^e cycle de chimiothérapie Âge : 50 (de 6 à 68 ans) Suivi : 3 ans	<u>Risque de rechute</u> MRM+ c. MRM- 82 % c. 30 % RR = 4,8 [IC95 % 2,95-7,8] <i>p</i> < 0,001

Sigles et acronymes : SSR : survie sans rechute; ICR : incidence cumulée de rechute; *NPM1*^{mut+} : LMA associée au gène *NPM1* muté; RRP : rapport de risque partiel; RR : rapport de risque; IC : intervalle de confiance; pts : patients.

[†] La MRM a été calculée en fonction du ratio des transcrits associés aux cellules tumorales (*NPM1*^{mut}) par rapport à ceux des cellules normales (*ABL1* - gène codant de la protéine tyrosine kinase ABL). La MRM- correspond à un ratio < 0,05 et la MRM+ à ≥ 0,05.

[‡] La MRM+ correspond à une réduction > 4 log en analyse multivariée.

Les résultats indiquent qu'une MRM négative est associée à une amélioration statistiquement significative de la survie sans rechute de la maladie [Bataller *et al.*, 2020; Balsat *et al.*, 2017]. De plus, deux des études retenues rapportent des risques relatifs de rechute environ cinq fois plus élevés (*p* < 0,001) chez les personnes avec une MRM positive par rapport à celles qui ont une MRM négative [Balsat *et al.*, 2017]. La détection d'une MRM constituerait donc un biomarqueur prédictif de rechute de la LMA selon certains auteurs [Bataller *et al.*, 2020].

D'après les cliniciens consultés, le suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants de types A, B et D du gène *NPM1* permet de détecter précocement une éventuelle rechute, en particulier chez les personnes atteintes d'une LMA classée à risque favorable.

2.2 Utilité clinique

L'utilité clinique d'un test fait référence à son aptitude à améliorer le devenir clinique des personnes en fonction d'évènements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de décision de traitement et en corollaire de stratégie thérapeutique [HAS, 2014].

Quatre des études repérées présentent des données sur l'association entre le statut de la MRM mesuré par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* et la survie globale des personnes atteintes de LMA, qu'elles aient reçu ou non une allogreffe, ou à différentes étapes de leur traitement [Othman *et al.*, 2024; Bataller *et al.*, 2020; Balsat *et al.*, 2017; Ivey *et al.*, 2016].

2.2.1 Survie globale des personnes atteintes de LMA associée aux variants prédominants du gène *NPM1* selon le statut de la MRM

2.2.1.1 Personnes bénéficiaires ou non d'une allogreffe

Le [tableau 4](#) présente les résultats de l'étude d'Othman et ses collaborateurs [2024] qui a comparé la survie globale à 3 ans des personnes atteintes de LMA selon le statut de la MRM et des décisions prises concernant l'allogreffe en première rémission complète.

Tableau 4 Survie globale à 3 ans selon le statut de la MRM déterminé par RT-qPCR chez des personnes atteintes de LMA associée aux variants prédominants du gène *NPM1*, bénéficiaires ou non d'une allogreffe

ÉTUDE, PAYS, DEVIS	POPULATION, ÂGE MÉDIAN	SURVIE GLOBALE À 3 ANS (% DE PERSONNES)		
		MRM+	MRM-	
[Othman <i>et al.</i> , 2024] Royaume-Uni <i>Étude prospective</i>	737 pts <i>NPM1</i> ^{mut+} candidats à une allogreffe (AG) en 1 ^{re} rémission complète, comprenant 286 pts <i>NPM1</i> ^{mut+} <i>FLT3-ITD</i> Âge : 52 (de 6 à 71 ans)	LMA <i>NPM1</i> ^{mut+} (N = 737)	61 % avec AG c. 24 % sans AG RR = 0,39; [IC95 % 0,24- 0,64]; <i>p</i> < 0,001	79 % avec AG c. 82 % sans AG RR = 0,82; [IC 95 % 0,50- 1,33]; <i>p</i> = 0,4 (n. s.)
		LMA <i>NPM1</i> ^{mut+} <i>FLT3-ITD</i> (N = 286) *	45 % avec AG c. 18 % sans AG RR = 0,52 [IC95 % 0,29- 0,93]; <i>p</i> = 0,03	83 % avec AG c. 76 % sans AG RR = 0,80 [IC 95 % 0,37- 1,71]; <i>p</i> = 0,6 (n. s.)

Sigles et acronymes : AG : allogreffe; MRM+ : maladie résiduelle mesurable positive; MRM- : maladie résiduelle mesurable négative; *NPM1*^{mut+} : LMA associée au gène *NPM1* muté; *FLT3-ITD* : LMA associée à une duplication interne en tandem du gène *FLT3* (*FLT3 internal tandem duplication*); pts : patients; RR : rapport de risque; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n. s : non significatif.

* Les LMA avec variants *NPM1* et *FLT3-IDT* ont un risque intermédiaire de rechute.

Les résultats démontrent que, parmi les personnes atteintes de LMA qui ont un variant prédominant du gène *NPM1* et une MRM positive, celles qui ont reçu une allogreffe en première rémission complète ont une survie globale significativement supérieure par rapport à celles qui n'ont pas reçu d'allogreffe [Othman *et al.*, 2024]. Cette différence est également significative dans le sous-groupe des LMA de risque intermédiaire (*NPM1*^{mut+} et *FLT3-ITD*) [Othman *et al.*, 2024]. À l'inverse, aucune différence statistiquement

significative de survie globale n'a été observée chez les personnes atteintes d'une MRM négative, qu'elles aient reçu ou non une allogreffe.

Les auteurs suggèrent qu'en première rémission le statut de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* permet d'affiner la stratification pronostique et de guider les décisions en matière d'allogreffe pour des personnes atteintes de LMA, et ce, qu'elles soient à risque favorable (*NPM1*^{mut+}) ou intermédiaire (*NPM1*^{mut+} et *FLT3-ITD*) [Othman *et al.*, 2024]. Les cliniciens consultés confirment que le statut de la MRM permettrait d'identifier les personnes qui devraient bénéficier d'une allogreffe en première rémission, particulièrement les personnes âgées de moins de 60 ans.

2.2.1.2 Personnes à différentes étapes de leur traitement

Le [tableau 5](#) présente les résultats de la survie globale à 2 ou 3 ans des personnes atteintes de LMA à différentes étapes de traitement en fonction du statut de la MRM.

Tableau 5 Survie globale à 2 ou 3 ans selon le statut de la MRM déterminé par RT-qPCR chez les personnes atteintes de LMA associée aux variants prédominants du gène *NPM1*, à différentes étapes de leur traitement

ÉTUDE, PAYS, DEVIS	POPULATION, ÂGE MÉDIAN	SURVIE GLOBALE À 2 OU 3 ANS* (% DE PERSONNES)
[Bataller <i>et al.</i> , 2020]* Espagne <i>Étude prospective</i>	110 pts en CR2 (après rechute moléculaire ou hématologique suivant le 1 ^{er} traitement de consolidation) Âge : 54 (de 18 à 71 ans)	MRM+ c. MRM- [†] 82,7 % ± 6,0 c. 95,2 % ± 3,3 <i>p</i> < 0,02
[Balsat <i>et al.</i> , 2017] France <i>Étude rétrospective</i>	152 pts après une thérapie d'induction Âge : 49 (de 21 à 61 ans)	MRM+ c. MRM- RRP [‡] = 5,10 [IC95 % 2,21-11,78] <i>p</i> < 0,001
[Ivey <i>et al.</i> , 2016] Royaume-Uni <i>Étude prospective</i>	346 pts sélectionnés après le 2 ^e cycle de chimiothérapie Âge : 50 (de 6 à 68 ans)	MRM+ c. MRM- 24 % c. 75 % RR = 4,38 [IC95 % 2,57-7,47] <i>p</i> < 0,001

Sigles et acronymes : CR2 : rémission complète à la suite d'un 2^e protocole d'induction (de l'anglais *second complete remission*); MRM+ : maladie résiduelle mesurable positive; MRM- : maladie résiduelle mesurable négative; pts : patients; RRP : rapport de risque partiel; RR : rapport de risque; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; c. : contre.

* Les résultats relatifs à la survie globale à 3 ans sont présentés, sauf pour l'étude de Battaller *et col.* [Bataller *et al.*, 2020] pour laquelle la survie globale à 2 ans a été employée comme paramètre.

† La MRM a été calculée en fonction du ratio des transcrits associés aux cellules tumorales (*NPM1*^{mut}) par rapport à ceux des cellules normales (*ABL1* - gène codant de la protéine tyrosine kinase ABL). La MRM- correspond à un ratio < 0,05 et la MRM+ à ≥ 0,05 [Bataller, 2020].

‡ La MRM+ correspond à une réduction >4 log en analyse multivariée.

Dans l'ensemble, les résultats des études [Bataller *et al.*, 2020; Balsat *et al.*, 2017; Ivey *et al.*, 2016] suggèrent que les personnes atteintes de LMA qui ont une MRM négative présentent, indépendamment du nombre de cycles de traitement reçus, une survie globale supérieure comparativement à celles qui ont une MRM positive. Ces études suggèrent qu'une MRM négative constitue un facteur de pronostic favorable de la LMA. Toutefois, des auteurs mentionnent que les résultats obtenus concernant la survie globale

nécessitent une validation sur un plus grand nombre de personnes [Balsat *et al.*, 2017], principalement celles âgées de 65 ans et plus [Bataller *et al.*, 2020].

Les cliniciens consultés ont rapporté que le suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants des types A, B et D du gène *NPM1* permet d'optimiser le parcours de soins et le choix des stratégies thérapeutiques, tout en améliorant la survie des personnes atteintes de LMA.

2.3 Constats

- La RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* présente une sensibilité supérieure pour la détection de la MRM chez les personnes atteintes de LMA comparativement aux méthodes de séquençage de nouvelle génération (SNG) et de cytométrie en flux multiparamétrique (CFM).
- Les personnes atteintes de LMA comportant un variant prédominant du gène *NPM1* qui ont une MRM négative présenteraient un risque de rechute plus faible et une amélioration de la survie sans rechute par rapport aux personnes atteintes d'une MRM positive.
- Les personnes atteintes de LMA comportant un variant prédominant du gène *NPM1* et qui ont une MRM négative auraient une meilleure survie globale que celles dont la MRM est positive.
- Chez les personnes atteintes de LMA comportant un variant prédominant du gène *NPM1* et qui ont une MRM positive, celles qui ont reçu une allogreffe auraient une survie globale supérieure par rapport à celles sans l'allogreffe.
- L'âge médian de 49 à 54 ans des participants dans les études repérées pourrait restreindre la transférabilité au contexte québécois des résultats présentés, puisque la LMA touche principalement les personnes de 65 ans et plus.
- Les cliniciens consultés reconnaissent la pertinence du suivi de la MRM pour affiner la stratification pronostique des LMA et pour guider les décisions relatives aux allogreffes.

3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

3.1 Impacts organisationnels

Bien que la disponibilité de personnel qualifié demeure un enjeu pour l'ensemble des laboratoires québécois, aucun autre obstacle n'a été repéré lors des consultations pour l'éventuelle introduction de cette analyse au *Répertoire*. Les équipements et autres ressources nécessaires à la réalisation de l'analyse seraient accessibles et disponibles.

L'INESSS a repéré d'autres trousse commerciales permettant de quantifier les variants prédominants du gène *NPM1*, dont TRUPCR^{MC} NPM1 Mutation Quantitative Kit (TRUPCR) et Xpert^{MC} NPM1 Mutation (Cepheid). Ces trousse ne sont pas disponibles au Canada et l'INESSS n'a pas trouvé de publications scientifiques rapportant leur utilisation.

Selon les cliniciens et les professionnels de laboratoire consultés, le développement et la validation analytique d'une RT-qPCR multiplexe « maison » sont complexes et exigeraient des investissements en ressources humaines et matérielles.

Advenant l'introduction de l'analyse au *Répertoire*, les cliniciens consultés se prononcent en faveur d'une désignation suprarégionale et jugent qu'un seul laboratoire suffirait probablement à répondre aux besoins de la province.

3.2 Temps de réponse

D'après le centre à l'origine de la demande, l'analyse pourrait être effectuée dans un délai de 30 jours suivant la réception de l'échantillon au laboratoire. Les cliniciens consultés ont indiqué qu'ils reçoivent actuellement les résultats des analyses envoyées hors du Québec dans un délai de 14 à 21 jours. Ils estiment qu'un temps de réponse maximal de 30 jours est cliniquement acceptable étant donné que les signes et les symptômes d'une rechute hématologique peuvent survenir entre 4 et 6 mois après le dernier cycle de traitement.

3.3 Types et nombre d'échantillons

Selon les recommandations récentes de l'ELN [Dohner *et al.*, 2022], l'analyse peut être réalisée sur un échantillon de moelle osseuse tous les 3 mois ou sur un échantillon de sang périphérique toutes les 4 à 6 semaines, et ce, durant une période de 24 mois après le traitement d'induction. Cela est en accord avec la pratique clinique des cliniciens consultés. Cependant, selon eux, le type d'échantillon prélevé peut varier en fonction de la pratique de chaque médecin, du choix de chaque personne atteinte de LMA et des résultats de sa formule sanguine. Bien que la majorité des analyses soient réalisées à partir d'échantillons de sang, les cliniciens consultés soulignent que, durant le suivi de 24 mois, environ 10 % des personnes ont besoin d'analyses supplémentaires sur moelle osseuse pour confirmer les résultats obtenus sur un échantillon de sang.

3.4 Prescription et interprétation des résultats

D'après les cliniciens consultés, ce sont les médecins hématologues-oncologues qui demandent l'analyse de quantification des variants prédominants du gène *NPM1* dans le cadre du suivi de la MRM chez les personnes atteintes de LMA. Selon eux, les médecins qui ont recours à ce type d'analyse ont l'expertise requise pour en faire l'interprétation. De plus, les cliniciens consultés soulignent que les recommandations de l'ELN et les rapports d'analyse produits par les laboratoires dans le cadre des envois extérieurs fournissent des directives claires et complètes pour l'interprétation des résultats, facilitant ainsi la prise de décision clinique.

3.5 Trajectoire de soins des personnes atteintes de LMA

Bien qu'aucune étude concernant l'impact du suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* sur la réorientation du traitement de chimiothérapie pour les personnes atteintes de LMA n'ait été repérée, les cliniciens consultés estiment que le parcours de soins de certaines personnes pourrait être modifié par cette analyse. Le suivi de la MRM pourrait mener à des ajustements du nombre de cycles de chimiothérapie, notamment chez les personnes qui présentent des comorbidités, telles que l'insuffisance cardiaque ou pulmonaire, et qui sont traitées par une combinaison de chimiothérapies. Selon eux, cela permettrait, notamment, de réduire les effets indésirables et les risques de toxicité, limitant ainsi le besoin de visites médicales.

De plus, ils rapportent que le suivi de la MRM aurait un impact sur la gestion des allogreffes en la proposant aux personnes les plus susceptibles d'en tirer un avantage, ce qui pourrait favoriser une utilisation plus judicieuse des ressources en hémato-oncologie, notamment celles allouées à la réalisation d'allogreffes. L'accès à l'allogreffe demeure restreint en raison des contraintes organisationnelles, notamment la gestion des donneurs et des ressources importantes qu'elle requiert.

3.6 Analyses réalisées hors Québec

Selon les informations que l'INESSS a recueillies sur certaines des analyses effectuées à l'extérieur du Québec, le suivi de la MRM des personnes atteintes de LMA est réalisé à partir de la CFM et d'une RT-qPCR multiplexe « maison ». La combinaison de ces deux approches favoriserait une utilisation plus judicieuse des ressources humaines et matérielles qui se consacrent au suivi de la MRM, tout en réduisant les coûts des analyses. La RT-qPCR serait généralement proposée aux étapes déterminantes du parcours de soins des personnes atteintes de LMA qui présentent un variant de l'exon 12 du gène *NPM1*.

Interrogés, des laboratoires hors Québec ont mentionné qu'ils disposent de ressources humaines et matérielles pour répondre à une éventuelle augmentation de la volumétrie des demandes tout en maintenant un temps de réponse de 14 jours. Sur demande, les coûts des analyses effectuées pour le Québec pourraient être ajustés selon le nombre d'analyses anticipées annuellement.

3.7 Constats

- Bien que la disponibilité de personnel qualifié demeure un enjeu pour l'ensemble des laboratoires québécois, aucun autre obstacle n'a été reconnu pour l'introduction de l'analyse au *Répertoire*. Les ressources humaines et matérielles nécessaires à la réalisation de l'analyse seraient disponibles, selon les consultations menées.
- Le suivi de la MRM peut être effectué sur des échantillons de sang périphérique ou de moelle osseuse. Le nombre et le type d'échantillons requis peuvent varier selon le jugement clinique, le parcours de soins et le choix éclairé de chaque personne atteinte de LMA. Le nombre d'analyses par personne pourrait généralement varier entre 5 et 10 analyses par année (sur un suivi maximal d'environ 30 mois).
- Le temps de réponse de 30 jours proposé par le laboratoire demandeur est jugé cliniquement acceptable par les cliniciens consultés, même s'il est plus long que celui associé aux analyses actuellement réalisées hors Québec.
- Selon les cliniciens consultés, les résultats de l'analyse pourraient modifier le parcours de soins de certaines personnes atteintes de LMA. Ces résultats favoriseraient également une utilisation plus judicieuse des ressources en hémato-oncologie, notamment celles allouées à la réalisation d'allogreffes qui sont limitées au Québec.
- Selon la littérature et les professionnels de laboratoire consultés, le développement d'une RT-qPCR multiplexe permettrait d'offrir le suivi de la MRM à un plus grand nombre de personnes atteintes de LMA avec variants du gène *NPM1* et de potentiellement réduire les coûts des analyses.
- Selon les cliniciens et les professionnels de laboratoire consultés, le développement et la validation analytique d'une RT-qPCR multiplexe sont plus complexes et exigeraient des investissements en ressources humaines et matérielles.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

4.1 Recommandations d'agences et de sociétés savantes à l'égard du suivi de la MRM par la quantification des variants prédominants du gène *NPM1* chez les personnes atteintes de LMA

L'ELN recommande le suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* chez les personnes atteintes de LMA [Dohner *et al.*, 2022] pour :

- affiner la stratification pronostique de la LMA à risque favorable ou à risque intermédiaire (reclassification d'un risque favorable à un risque intermédiaire, ou inversement);
- établir un statut de rémission plus précis à l'aide d'une mesure quantitative des cellules cancéreuses potentiellement persistantes;
- préciser l'évaluation du risque de rechute postrémission;
- repérer une rechute imminente afin de permettre une intervention précoce.

De plus, l'agence Cancer Care Alberta [Cancer Care Alberta, 2024], l'European Society for Medical Oncology (ESMO) [Heuser *et al.*, 2020] et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [NCCN, 2024] ont également publié des guides de pratique clinique qui adhèrent aux recommandations de l'ELN relatives au suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* chez les personnes atteintes de LMA.

4.2 Constats

- Plusieurs sociétés savantes recommandent le suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants de *NPM1* chez les personnes atteintes de LMA pour affiner la stratification pronostique de la maladie et repérer précocement une rechute.
- Les sociétés savantes n'ont pas émis de recommandation concernant le suivi de la MRM pour une éventuelle réorientation du traitement de chimiothérapie chez les personnes atteintes de LMA comportant des variants prédominants du gène *NPM1*.

5 DIMENSION ÉCONOMIQUE

5.1 Efficience

Aucune étude évaluant l'efficience du suivi de la MRM par RT-qPCR à partir de variants prédominants du gène *NPM1* chez les personnes atteintes de LMA n'a été recensée.

5.1.1 Efficience du suivi de la MRM par RT-qPCR

L'INESSS ne peut pas évaluer de façon précise l'efficience du suivi de la MRM par RT-qPCR par rapport au suivi clinique usuel. Ni les résultats cliniques ni les coûts évités, dérivés des bienfaits de l'analyse en temps opportun, ne peuvent être quantifiés adéquatement. Toutefois, les avantages allégués du suivi de la MRM incluent, entre autres, une meilleure allocation des allogreffes en la proposant aux personnes les plus susceptibles d'en tirer un avantage clinique ainsi qu'une orientation plus ciblée des stratégies thérapeutiques.

De plus, selon l'es informations fournies par le laboratoire à l'origine de la demande, environ 10 et 20 demandes du suivi de la MRM par RT-qPCR pour les variants de type A et les variants de type B ou D, respectivement, ont été envoyées hors Québec par ce laboratoire au cours de la dernière année financière.

En raison du manque de données permettant de quantifier l'ampleur des avantages pour la santé qui sont liés au suivi de la MRM par RT-qPCR et pour tenir compte des coûts associés à l'analyse, une analyse de coûts a été effectuée par l'INESSS.

5.1.1.1 Analyse de coûts

Cette analyse vise à présenter les coûts associés au suivi de la MRM par RT-qPCR, comparativement à l'absence de l'analyse et à l'analyse envoyée hors Québec. Les coûts associés aux tests de cytogénétique réalisés dans le cadre du suivi usuel ne sont pas considérés dans l'analyse, puisque ces coûts sont non différentiels entre les différentes options à l'étude. La valeur pondérée soumise par le demandeur pour le suivi de la MRM par RT-qPCR pour les variants de type A dans le gène *NPM1* est de 614,77 \$ par échantillon. Pour les types B et D, elle est de 1 010,57 \$.

L'analyse a été réalisée selon la perspective du système de soins de santé québécois. Les résultats sont présentés au [tableau 6](#).

Tableau 6 Analyse des coûts comparant le suivi de la MRM par RT-qPCR (au Québec ou hors Québec) à l'absence d'analyse

	Coût par analyse (\$)	Coût de prélèvement*(\$)	Transport [†] (\$)	Total (sur sang) (\$)	Total (sur moelle) (\$)
Analyse du demandeur					
- Variant de type A (VP) [‡]	614,77	Sur sang : 10,80	4,04	629,61 [¶]	834,01 [¶]
- Variant de type B ou D (VP) [‡]	1 010,57	Sur moelle : 215,00			
Envoi hors Québec	456,39		117,00	584,39 ^{**}	788,59 ^{**}
Absence d'analyse^{**}	0,00 \$	0,00 \$	0,00 \$	0,00 \$	0,00 \$

* Les coûts de prélèvement sont tirés du *Répertoire 2025-2026* (code 70023 pour le prélèvement veineux et 70027 pour le prélèvement de moelle osseuse), et du *Manuel de rémunération à l'acte des médecins spécialistes* (codes 00234 et 00249).

[†] Les coûts de transport sont tirés du *Répertoire 2025-2026* (code 70006 pour les envois hors Québec et 70003 et 70002 pour les envois au Québec). Il existe des variations pour ces coûts selon la région d'où proviennent les échantillons, et ces variations ne sont pas considérées par cette analyse.

[‡] La VP est employée pour approximer les coûts liés au test ou au prélèvement.

^{||} Ces coûts sont estimés pour une personne adulte. Pour un enfant, le coût de prélèvement est estimé à 25 \$ et 224 \$ s'il est réalisé sur un échantillon de sang ou de moelle, respectivement.

[¶] Ces coûts sont estimés pour une personne adulte. Pour un enfant, le coût total de l'analyse réalisée sur échantillon de sang est de 643,81 \$ et 1 039,61 \$ pour les variants A, et B ou D, respectivement. Lorsque l'analyse est réalisée sur échantillon de moelle, ce coût est de 842,71 \$ et 1 238,51 \$ pour les variants A, et B ou D, respectivement.

^{**} Ces coûts sont estimés pour une personne adulte. Pour un enfant, le coût total d'une analyse envoyée à l'extérieur du Québec est de 598,39 \$ et 797,29 \$ lorsqu'elle est réalisée sur échantillon de sang ou de moelle, respectivement.

^{**} L'absence d'analyse additionnelle correspond au suivi usuel de la MRM par des examens cytogénétiques chez les personnes atteintes de LMA.

Comparaison : la réalisation de l'analyse au Québec et l'envoi hors Québec

Le coût total du suivi de la MRM par RT-qPCR par analyse proposée par le laboratoire demandeur est plus élevé que celui engendré par la réalisation de l'analyse hors Québec, pour des avantages similaires, et des délais d'obtention des résultats plus élevés. En effet, l'analyse proposée par le laboratoire demandeur serait réalisée dans un délai de 30 jours, tandis que les analyses envoyées hors Québec sont généralement réalisées dans un délai de 14 à 21 jours. Par ailleurs, la différence des coûts entre les analyses comparées s'explique notamment par le fait que l'analyse réalisée hors Québec est effectuée à l'aide d'une RT-qPCR multiplexe et développée par le laboratoire (analyse « maison »).

Comparaison avec l'absence d'analyse

Le coût total du suivi de la MRM par RT-qPCR proposé par le laboratoire demandeur est plus élevé que l'absence d'analyse, mais il pourrait avoir des avantages supplémentaires tels qu'une meilleure allocation des allogreffes en la proposant aux personnes les plus susceptibles d'en tirer un avantage.

À titre informatif, le coût d'une allogreffe est estimé jusqu'à environ 270 000 \$ (circulaire du MSSS, 2025-008_Annexe III). Sans données permettant de quantifier ces avantages et d'estimer le nombre d'allogreffes qui seraient ajoutées ou évitées, l'impact économique de l'analyse portant sur ces avantages n'a pas pu être évalué. En effet, l'INESSS ne peut quantifier adéquatement les différentes stratégies de suivi.

5.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du suivi de la MRM par RT-qPCR, à l'aide de trousse commerciales ciblant les variants A, B et D du gène *NPM1*, a été réalisée. Dans le scénario de base, l'analyse porte sur les personnes atteintes de LMA, avec les variants de type A, B ou D du gène *NPM1*, qui sont admissibles à l'allogreffe en première rémission. À titre informatif, l'impact de l'utilisation de l'analyse pour une population plus élargie, correspondant à toutes les personnes atteintes de LMA, avec un variant A, B ou D sur le gène *NPM1*, a également été estimé dans le cadre d'un scénario exploratoire.

Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois advenant un ajout au *Répertoire* de l'analyse proposée.

Les analyses présentent le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le suivi de la MRM par RT-qPCR n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) le scénario selon son introduction au *Répertoire*. Les analyses reposent notamment sur des données tirées de la littérature ainsi que sur celles provenant de la consultation des cliniciens. Les principaux intrants cliniques et économiques employés dans les analyses sont présentés dans le [tableau 7](#).

Tableau 7 Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* dans les cas de LMA

Item	Valeur	Source
Incidence de la LMA au Canada	0,0037 %	[Statistique Canada 2024]
Proportion des cas de LMA nouvellement diagnostiqués avec un variant <i>NPM1</i>	30 %	[Falini <i>et al.</i> , 2005]
Proportion des cas de LMA nouvellement diagnostiqués avec un variant <i>NPM1</i> , admissibles à une allogreffe en première rémission	50 %	[INESSS, 2021]
Proportion des variants <i>NPM1</i> de type :		
A	72 %	[Chin <i>et al.</i> , 2023]
B	12 %	
D	4 %	
Nombre de personnes atteintes de LMA nouvellement diagnostiquée qui ont un variant <i>NPM1</i> de type A, B ou D et sont admissibles à une allogreffe en première rémission (sur 3 ans)	45, 46 et 46	[Statistique Canada 2024], [Falini <i>et al.</i> , 2005] et [Chin <i>et al.</i> , 2023]
Nombre d'envois hors Québec (en 3 ans) :		
Variant de type A	10	Laboratoire demandeur
Variants des types B et D	18-20	
Nombre d'analyses par personne (en 3 ans) :		
Sur échantillon de moelle	2, 0 et 0	Laboratoire demandeur, ELN [Dohner <i>et al.</i> , 2022] et opinion de cliniciens
Sur échantillon de sang	6, 10 et 5	
Proportion des personnes pour lesquelles l'analyse serait réalisée considérant un accès progressif à celle-ci	50, 75 et 100 %	Cliniciens consultés

Item	Valeur	Source
Coûts :		
RT-qPCR <i>NPM1</i> : variant de type A (VP)	614,77 \$	Répertoire , laboratoire demandeur et laboratoire réalisant l'analyse à l'extérieur du Québec
RT-qPCR <i>NPM1</i> : variants des types B et D (VP)	1 010,57 \$	
Envoi intragrappe (VP)	2,60 \$	
Envoi intergrappe (VP)	4,40 \$	
Envoi hors Québec (VP)	117,00 \$	
Analyse <i>NPM1</i> envoyée hors Québec	456,39 \$	

Sigle et acronymes : ELN : European LeukemiaNet [Dohner *et al.* 2022]; LMA : leucémie myéloïde aigüe; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; *NPM1*: gène codant de la protéine nucléophosmine 1; RT-qPCR : réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (de l'anglais *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*); VP : valeur pondérée.

Il convient de préciser que :

- Sans données spécifiques à la population ciblée par l'analyse, la proportion de personnes admissibles à un traitement de chimiothérapie intensif (50 %), considérée par l'INESSS dans son avis publié en 2021 ([INESSS, 2021](#)) et portant sur la LMA, a été employée pour approximer le nombre de personnes admissibles à une allogreffe en première rémission. Cette estimation demeure toutefois incertaine puisque, d'une part, certaines personnes qui ne sont pas candidates au traitement intensif peuvent être admissibles à l'allogreffe, et ne sont ainsi pas incluses dans l'analyse. D'autre part, certaines personnes admissibles au traitement intensif ne sont pas admissibles à l'allogreffe, mais sont incluses dans l'analyse.
- Selon les informations fournies par le laboratoire demandeur et les cliniciens consultés, l'analyse serait réalisée sur un échantillon de moelle osseuse au diagnostic, sur sang après deux cycles de chimiothérapie et sur moelle osseuse à la fin du traitement. Pendant le suivi de 24 mois après le traitement d'induction, elle serait réalisée sur sang toutes les 4 à 6 semaines. De plus, pour environ 10 % des personnes, une analyse supplémentaire réalisée sur un échantillon de moelle osseuse serait requise pour confirmer les résultats réalisés sur un échantillon de sang (voir [section 1.3](#)).
- Sur la base de l'opinion des cliniciens consultés, le nombre de demandes d'analyses hors Québec, qui repose sur des estimations du laboratoire demandeur, n'est pas représentatif de l'ensemble du Québec, notamment parce que certains prescripteurs ignorent l'existence de ce mécanisme et que l'analyse n'est pas systématiquement réalisée dans la province. Les envois hors Québec n'ont donc pas été retenus pour estimer la volumétrie du test proposé.
- Advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire* comme proposé, certains envois hors Québec seront à prévoir pour le suivi des LMA comportant des variants du gène *NPM1* autres que ceux de type A, B ou D.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 8](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment la volumétrie anticipée et la valeur pondérée.

Tableau 8 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire du suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* dans les cas de LMA

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario statu quo : sans ajout au Répertoire (envois hors Québec)				
Nombre d'analyses*	30	30	30	90
Coûts	18 168 \$	18 168 \$	18 168 \$	54 504 \$
Nouveau scénario : ajout au Répertoire				
Nombre d'analyses†	184	513	851	1 548
Coûts	138 681 \$	375 218 \$	618 918 \$	1 132 818 \$
Impact net‡	120 513 \$	357 050 \$	600 750 \$	1 078 314 \$
Analyses de sensibilité§	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			664 309 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			1 740 968 \$

Les chiffres ayant été arrondis, leur somme peut ne pas correspondre au total indiqué.

* Dans ce scénario, la totalité des tests seraient envoyés hors Québec.

† Dans ce scénario, la totalité des tests seraient effectués au Québec.

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

§ Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du nombre d'analyses envoyées hors Québec (+ 25 %), de la proportion de personnes qui auront besoin d'une analyse additionnelle sur échantillon de moelle osseuse lors du suivi de 24 mois (± 5 %, soit 5 ou 15 %), de la proportion des patients pour lesquels l'analyse serait réalisée considérant un accès progressif à celle-ci (70, 80 et 100 %), du nombre total d'analyses réalisées par patient en 3 ans (- 50 %, + 25 %) et de la VP (± 15 %).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction de la détection de la MRM par RT-qPCR des variants de type A, B ou D du gène *NPM1* au *Répertoire* pour les personnes admissibles à une allogreffe en première rémission engendrerait des coûts de plus de 1 M\$ (variant d'environ 664 300 \$ à 1,7 M\$ en analyses de sensibilité) au cours des trois premières années, pour le suivi d'environ 100 personnes. Il est estimé que 1 548 analyses seront effectuées durant cette période.

À titre informatif, advenant une utilisation élargie de l'analyse à toutes les personnes atteintes de LMA nouvellement diagnostiquées qui présentent les variants prédominants du gène *NPM1*, des coûts de plus de 2,2 M\$ seraient engendrés au cours des trois premières années pour le suivi d'environ 200 personnes (3 097 analyses).

Il est pertinent de noter que l'impact du suivi de la MRM par RT-qPCR sur le nombre total d'allogreffes réalisées au Québec n'a pas été quantifié et que, par conséquent, l'analyse de l'INESSS ne tient pas compte des économies potentielles découlant d'une meilleure allocation des ressources. En effet, selon les cliniciens consultés, le suivi de la MRM par RT-qPCR pourrait permettre d'éviter des allogreffes pour les personnes chez qui l'avantage clinique potentiel n'est pas clairement établi, ainsi que les complications, traitements ou consultations supplémentaires qui en découleraient.

5.3 Constats

- L'efficacité de l'analyse ne peut pas être estimée sans données permettant de quantifier les avantages de santé découlant de son utilisation et sans étude évaluant l'efficacité du suivi de la MRM par RT-qPCR par rapport au suivi usuel des personnes atteintes de LMA.
- Le coût total associé à l'analyse pour les variants de type A, B ou D proposée par le laboratoire demandeur est plus élevé que celui de l'analyse réalisée à l'extérieur du Québec d'environ 45 \$ (type A) à 440 \$ (types B ou D). Comparativement à l'absence de l'analyse, elle est plus coûteuse d'environ 600 \$ à 1 200 \$. L'introduction de l'analyse au *Répertoire* pour les personnes atteintes de LMA admissibles aux allogreffes en première rémission entraînerait des coûts de plus de 1 M\$ au cours des trois premières années pour le suivi d'environ 100 personnes (1 548 analyses). L'analyse de l'INESSS ne tient pas compte des économies potentielles pouvant découler d'une meilleure utilisation des ressources en allogreffes, qui seraient ainsi proposées aux personnes les plus susceptibles d'en tirer un avantage.
- Advenant une utilisation élargie de l'analyse chez toutes les personnes atteintes d'une LMA nouvellement diagnostiquée avec les variants prédominants du gène *NPM1*, des coûts de plus de 2,2 M\$ seraient engendrés au cours des trois premières années pour le suivi d'environ 200 personnes (3 097 analyses).
- Advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire* comme proposé, certains envois hors Québec seront à prévoir pour le suivi des LMA comportant des variants du gène *NPM1* autres que ceux de type A, B ou D.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'INESSS reconnaît la pertinence du suivi de la maladie résiduelle mesurable (MRM) par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* des types A, B et D chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde aigüe (LMA). Les considérations évoquées pour appuyer cette position sont, notamment, que :

- le suivi de la MRM par RT-qPCR permettrait d'affiner la stratification pronostique de la LMA et de proposer l'allogreffe aux personnes les plus susceptibles d'en tirer un avantage;
- les données cliniques issues des études repérées sont jugées applicables au contexte québécois malgré certaines incertitudes quant aux avantages chez les personnes de 65 ans et plus atteintes de LMA;
- bien que la disponibilité de personnel qualifié demeure un enjeu pour l'ensemble des laboratoires québécois, l'introduction de l'analyse au *Répertoire* ne serait pas limitée par l'accès aux ressources humaines et matérielles;
- le risque d'augmentation du nombre de personnes admissibles à l'analyse, et par conséquent de l'impact budgétaire estimé, est jugé faible considérant que la LMA est une maladie rare et qu'environ 30 % des cas présentent un variant de type A, B ou D du gène *NPM1*;
- advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire* comme proposé, certains envois hors Québec seront à prévoir pour le suivi des LMA comportant des variants du gène *NPM1* autres que ceux de type A, B ou D;
- les coûts associés à l'ajout de l'analyse au *Répertoire* pourraient être surestimés, puisque le statu quo repose sur un volume restreint d'envois hors Québec, qui ne reflète peut-être pas la réalité de la volumétrie à l'échelle provinciale. De plus, l'impact du suivi de la MRM par RT-qPCR sur le nombre total d'allogreffes réalisées au Québec n'a pas été quantifié. Par conséquent, l'analyse de l'INESSS ne tient pas compte des économies potentielles découlant d'une meilleure allocation des ressources en allogreffes;
- selon la littérature et les professionnels de laboratoire consultés, le développement d'une RT-qPCR multiplexe permettrait d'offrir le suivi de la MRM à un plus grand nombre de personnes atteintes de LMA avec variants du gène *NPM1* et de potentiellement réduire les coûts des analyses.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés à partir de l'appréciation des cinq dimensions de la valeur, l'INESSS recommande au ministre l'introduction au *Répertoire* de l'analyse portant sur le suivi de la maladie résiduelle mesurable (MRM) par réaction de polymérisation en chaîne quantitative après transcription inverse (RT-qPCR) des variants prédominants du gène *NPM1* des types A, B et D chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde aigüe (LMA) qui présentent ce type de variants.

Précisions accompagnant la recommandation

- Dans une perspective de création de valeur pour les personnes atteintes de LMA et pour le système de santé, l'INESSS précise que le suivi de la MRM par RT-qPCR des variants prédominants du gène *NPM1* soit utilisé chez les personnes atteintes de LMA admissibles à l'allogreffe en première rémission complète à la suite d'un traitement intensif.
- Considérant les incertitudes soulevées, notamment sur l'utilité clinique de l'analyse chez les personnes de 65 ans et plus atteintes de LMA et sur le nombre d'allogreffes, l'INESSS souligne l'intérêt de mettre en place la collecte et l'analyse des données cliniques prospectives issues du suivi de la MRM par RT-qPCR des variants du gène *NPM1*.
- Advenant son introduction au *Répertoire*, l'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.
- Considérant les avantages allégués de certaines analyses actuellement effectuées hors Québec par RT-qPCR multiplexe, notamment sur les types de variants du gène *NPM1* qui pourraient être ciblés et les coûts des analyses pour le suivi des personnes atteintes de LMA, l'INESSS souligne l'intérêt d'évaluer les coûts et la faisabilité de développer une offre similaire au Québec.

RÉFÉRENCES

- Awada H, Mustafa Ali MK, Thapa B, Awada H, Seymour L, Liu L, et al. A Focus on Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: Sub-Classification Updates and Therapeutic Challenges. *Cancers (Basel)* 2022;14(17)
- Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. *J Clin Oncol* 2017;35(2):185-93.
- Bataller A, Onate G, Diaz-Beya M, Guijarro F, Garrido A, Vives S, et al. Acute myeloid leukemia with NPM1 mutation and favorable European LeukemiaNet category: outcome after preemptive intervention based on measurable residual disease. *Br J Haematol* 2020;191(1):52-61.
- Buckley SA, Wood BL, Othus M, Hourigan CS, Ustun C, Linden MA, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica* 2017;102(5):865-73.
- Cancer Care Alberta. Acute Myeloid Leukemia. 2024;
- Chea M, Rigolot L, Canali A, Vergez F. Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: Old and New Concepts. *Int J Mol Sci* 2024;25(4)
- Chin L, Wong CYG, Gill H. Targeting and Monitoring Acute Myeloid Leukaemia with Nucleophosmin-1 (NPM1) Mutation. *Int J Mol Sci* 2023;24(4)
- Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345-77.
- Falini B, Brunetti L, Sportoletti P, Martelli MP. NPM1-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Blood* 2020;136(15):1707-21.
- Falini B et Dillon R. Criteria for Diagnosis and Molecular Monitoring of NPM1-Mutated AML. *Blood Cancer Discov* 2024;5(1):8-20.
- Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005;352(3):254-66.
- Forghieri F, Comoli P, Marasca R, Potenza L, Luppi M. Minimal/Measurable Residual Disease Monitoring in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Clinical Viewpoint and Perspectives. *Int J Mol Sci* 2018;19(11)
- Gorello P, Cazzaniga G, Alberti F, Dell'Oro MG, Gottardi E, Specchia G, et al. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (NPM1) gene mutations. *Leukemia* 2006;20(6):1103-8.
- Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(6):697-712.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Venclexta et azacitidine (leucémie myéloïde aigüe). Québec, Qc : INESSS; 2021.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Algorithme de traitement de la leucémie myéloïde aiguë. Québec, Qc : INESSS; 2024.
- Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med* 2016;374(5):422-33.
- Mencia-Trinchant N, Hu Y, Alas MA, Ali F, Wouters BJ, Lee S, et al. Minimal Residual Disease Monitoring of Acute Myeloid Leukemia by Massively Multiplex Digital PCR in Patients with NPM1 Mutations. *J Mol Diagn* 2017;19(4):537-48.
- Nagler A, Baron F, Labopin M, Polge E, Esteve J, Bazarbachi A, et al. Measurable residual disease (MRD) testing for acute leukemia in EBMT transplant centers: a survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(1):218-24.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Myeloid Leukemia. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2024.
- National Cancer Institute (NCI). clinical validity. NCI Dictionary of Genetics Terms. Bethesda, MD : NCI; 2025.
- Othman J, Potter N, Ivey A, Jovanovic J, Runglall M, Freeman SD, et al. Postinduction molecular MRD identifies patients with NPM1 AML who benefit from allogeneic transplant in first remission. *Blood* 2024;143(19):1931-6.
- Parmar K, Kundu R, Maiti A, Ball S. Updates in biology, classification, and management of acute myeloid leukemia with antecedent hematologic disorder and therapy related acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2024;144:107546.
- Raeisi M, Nikhanfar AR, Nejate B, Movassaghpour Akbari AA, Dolatkah R, Roosta Y, Sanaat Z. Role of CD135/CD117 on Prognosis and Overall Survival of Acute Myeloid Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(9):2625-31.
- Ravandi F, Walter RB, Freeman SD. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2018;2(11):1356-66.
- Société canadienne du cancer (SCC). biomarqueur. Toronto, ON : SCC; 2024.
- Statistique Canada. Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2024.
- Swerdlow. SH, Campo. E, Harris. NL, Jaffe. ES, Pileri. SA, Stein. H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. OMS; 2017.
- Venugopal S et Sekeres MA. Contemporary Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review. *JAMA Oncol* 2024;10(10):1417-25.
- Zarka J, Short NJ, Kanagal-Shamanna R, Issa GC. Nucleophosmin 1 Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Genes (Basel)* 2020;11(6)

**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

