

Détection de la mutation D816V du gène *KIT* par TAAN

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

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

Détection de la mutation D816V du gène *KIT* par TAAN

Rédaction

Emmanuelle Tchekanda

Collaboration

Annie Dubé

Coordination scientifique

Éric Potvin

Coordination économique

Patrick Dufort

Direction

Sylvie Bouchard

Mélanie Caron

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Collaboratrice interne

Annie Dubé, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Coordonnateur économique

Patrick Dufort, M. Sc.

Directrice adjointe

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Directrice

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

(jusqu'en janvier 2024)

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-97616-5 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Détection de la mutation D816V du gène *KIT* par TAAN. Avis rédigé par Emmanuelle Tchekanda. Québec, Qc : INESSS; 2024. 30 p.

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

Experts consultés ad hoc

Pour ce rapport, les cliniciens sont :

D^{re} Geneviève Faucher, hématologue et oncologue médicale, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) des Laurentides, Hôpital régional de Saint-Jérôme

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

D^r Denis Soulières, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)

Lecteurs externes

Pour ce rapport, aucune lecture externe n'a été réalisée.

Déclaration d'intérêts

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

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
GLOSSAIRE	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODE D'ÉVALUATION	2
1.1 Question décisionnelle.....	2
1.2 Questions d'évaluation	2
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	3
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	3
1.4 Données contextuelles et expérientielles	3
1.5 Évaluation économique.....	4
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	4
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	5
2.1 Problématique	5
2.2 Détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN	5
2.2.1 Principe analytique.....	5
2.2.2 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire désigné	5
2.3 Interventions comparatives	6
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	7
3.1 Recommandations des agences et de groupes d'experts sur la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN	7
3.2 Contexte social et politique	7
3.2.1 Aspects socioculturels liés à la vie de l'individu atteint de mastocytose systémique.....	8
4 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	9
4.1 La mastocytose et ses sous-catégories.....	9
4.1.1 Présentation de la maladie	9
4.1.2 La mutation <i>KIT</i> D816V et son action dans le développement et l'expansion des mastocytes	10
4.2 Gravité de la mastocytose systémique.....	11
4.3 Diagnostic et traitement de la mastocytose systémique.....	11
4.3.1 Diagnostic de la mastocytose systémique	11
4.3.2 Traitement de la mastocytose systémique	12
4.4 Situation actuelle au Québec et besoins non comblés.....	13
4.5 Constats	13

5	DIMENSION CLINIQUE DE L'ÉVALUATION	14
5.1	Validité clinique.....	14
5.1.1	Données issues de la documentation scientifique.....	14
5.1.2	Performance globale du test dans la population adulte	16
5.1.3	Performance globale du test dans la population pédiatrique	17
5.1.4	Perspective des cliniciens	18
5.1.5	Constats	18
5.2	Utilité clinique	18
5.2.1	Données issues de la littérature scientifique	18
5.2.2	Stratification du risque et valeur pronostique de l'analyse	18
5.2.3	Détection de la mutation <i>KIT</i> D816V pour le suivi thérapeutique	20
5.2.4	Perspective des cliniciens	21
5.2.5	Constats	21
6	DIMENSION ORGANISATIONNELLE	22
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE	23
7.1	Efficience.....	23
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	23
7.1.2	Efficience d'une analyse par TAAN permettant la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V selon l'INESSS.....	23
7.2	Analyse d'impact budgétaire	23
7.3	Constats	25
	CONSTATS ET INCERTITUDES	26
	RECOMMANDATIONS DE L'INESSS	28
	RÉFÉRENCES.....	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande	1
Tableau 2	Questions d'évaluation	2
Tableau 3	Formes et sous-types de la mastocytose	10
Tableau 4	Critères diagnostiques de la mastocytose établis par l'OMS	12
Tableau 5	Études retenues pour la dimension clinique	15
Tableau 6	Données sur la performance clinique de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN relativement au diagnostic de MS.....	17
Tableau 7	Données sur l'utilité clinique et la valeur pronostique de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN	20
Tableau 8	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> d'une analyse par TAAN pour la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V.....	24

RÉSUMÉ

Introduction

La 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 déposée par le laboratoire de diagnostic moléculaire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et transmise à l'INESSS selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale.

Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, clinique et économique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciennes et cliniciens et autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour de six questions d'évaluation portant sur les cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction au *Répertoire* d'un test de détection de la mutation *KIT* D816V a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système québécois de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété afin d'apprécier la pertinence de recommander au ministre de la Santé et des Services sociaux d'introduire le test au *Répertoire*.

Contexte de l'évaluation

La mastocytose est un groupe hétérogène de néoplasies définies par une augmentation et une accumulation de mastocytes dans un ou plusieurs organes. La maladie peut être divisée essentiellement en mastocytose cutanée (MC), en mastocytose systémique (MS) et en sarcome des mastocytes qui représente une forme plus agressive et plus rare. La mastocytose systémique est généralement associée à des mutations somatiques du gène *KIT* parmi lesquelles on trouve la mutation *KIT* D816V. Les signes et symptômes de la mastocytose systémique sont connus comme pouvant être diffus, ce qui en complexifie la compréhension et le diagnostic. Cette présentation clinique génère des erreurs de diagnostic ou des prises en charge tardives, et pourrait causer la prolongation de symptômes neurologiques inexpliqués ou d'une autre nature, compromettant ainsi la qualité de vie au quotidien des personnes atteintes.

Dimension socioculturelle

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'utilisation de la détection de la mutation *KIT* D816V parmi les critères diagnostiques mineurs de la mastocytose systémique. Dans ce cas, la méthode à privilégier est le TAAN, comme le soulignent également le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). En raison de la complexité liée au diagnostic de la mastocytose systémique, plusieurs associations à l'échelle nationale et

internationale ont été créées dans le but de soutenir les personnes qui en souffrent et de procurer de l'information au personnel soignant afin de renforcer la connaissance de cette maladie.

Dimension populationnelle

La mastocytose systémique est une maladie rare susceptible de causer des complications importantes telles que l'anaphylaxie et l'ostéoporose si elle n'est pas prise en charge. Il s'agit d'une maladie difficilement curable, mais dont les symptômes pourraient être réduits. La détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN permet d'établir un diagnostic de mastocytose systémique. Lorsque la mutation *KIT* D816V n'est pas détectée malgré la persistance des symptômes de la mastocytose systémique, il pourrait être important d'effectuer le séquençage du gène *KIT* au complet afin de déceler d'autres mutations possiblement liées à la maladie. Bien que l'analyse soit déjà disponible au Québec depuis près de dix ans et utilisée aux fins d'établir le diagnostic de mastocytose systémique, elle ne figure pas dans le *Répertoire*.

Dimension clinique

Sept études permettant d'étayer la validité clinique du test, dont cinq présentant également des données sur l'utilité clinique, ont été repérées. Selon les études consultées, la valeur clinique de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN pour établir un diagnostic de mastocytose systémique est reconnue. De plus, la sensibilité du TAAN pour la détection de cette mutation dépendrait également du fait qu'il s'agit d'une mastocytose systémique de type indolente, « smouldering », ou avancée. Dans le contexte de l'utilité clinique, la détection de la mutation *KIT* D816V permettrait d'évaluer le niveau de risque de la mastocytose systémique et de déterminer si la personne atteinte a un pronostic favorable ou non. Par ailleurs, la détection de cette mutation par TAAN aiderait au suivi thérapeutique de la mastocytose systémique. Selon les cliniciens et cliniciennes consultés, le diagnostic précoce de la mastocytose systémique aiderait à limiter la survenue de ses complications telles que les organopathies et l'ostéoporose.

Dimension organisationnelle

La détection de la mutation *KIT* D816V est disponible et utilisée dans le réseau québécois de la santé et des services sociaux. Cependant, son inscription au *Répertoire* la rendrait officielle et permettrait une meilleure diffusion du test. Cela pourrait conduire à une légère augmentation du volume des tests malgré le caractère rare de la mastocytose systémique. Le temps de réponse avancé de quatre à six semaines est jugé adéquat par les cliniciens et cliniciennes. Le test serait principalement prescrit par les médecins spécialistes tels que les hémato-oncologues, les internistes, certains dermatologues avec une spécialisation en oncologie, les allergologues et les rhumatologues. Une séance d'information sur le test, son rôle et son interprétation devrait être mise à la disposition des professionnels de la santé par le laboratoire.

Dimension économique

L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée avec justesse, considérant que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés. La valeur pondérée de cette analyse est de 69,66 \$. À celle-ci s'ajoutent les coûts de 2,70 \$ associés au transport des échantillons. L'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts de 3 907 \$ au cours des trois premières années. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net de l'analyse proposée pourrait varier de 0 à 7 815 \$.

Conclusion

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande l'introduction de l'analyse portant sur la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN au *Répertoire*, étant donné que :

- Cette analyse compte parmi les cinq critères énumérés par l'OMS pour confirmer le diagnostic de la MS;
- La valeur clinique de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN est reconnue par la littérature scientifique et par les cliniciens. Elle permet d'évaluer le niveau de risque de la MS et de déterminer si la personne atteinte a un pronostic favorable ou non. De plus, elle peut aider au suivi thérapeutique de la MS.
- L'analyse est disponible depuis plus de dix années dans le réseau québécois de la santé et des services sociaux;
- L'utilisation de l'analyse dans le contexte de la MS ne pourrait constituer un usage non responsable des ressources;
- Le risque économique anticipé de l'inscription de l'analyse au *Répertoire* est jugé très faible.

Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

KIT D816V mutation detection by NAAT

Introduction

A request to include a new test in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter the “*Répertoire*”) was filed by the Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR)’s molecular diagnosis laboratory and sent to INESSS as per the procedure for the evaluation of new medical laboratory tests.

Methodology

The assessment process includes a review of the scientific, clinical and economic literature, a search of the gray literature, and consultations with clinicians and other stakeholders. The methodology was used for six assessment questions concerning the five dimensions outlined in INESSS’s statement of principles for the framework for appraising the value of interventions. A budget impact analysis examining the costs associated with including a test for detecting the *KIT* D816V mutation was performed. The costs were projected over a 3-year time horizon from the perspective of Québec’s health-care system. All of the scientific, contextual and experiential data were interpreted for the purpose of determining the relevance of recommending to the Minister of Health and Social Services the inscription of the test in the *Répertoire*.

Assessment context

Mastocytosis is a heterogeneous group of neoplasms characterized by an increase and accumulation of mastocytes in one or more organs. The disorder can basically be divided into cutaneous mastocytosis (CM), systemic mastocytosis (SM) and mast cell sarcoma, which is a more aggressive and rarer form. Systemic mastocytosis is usually associated with somatic mutations of the *KIT* gene, one of which is the *KIT* D816V mutation. The signs and symptoms of systemic mastocytosis are known for their potential to be diffuse, which makes it more difficult to understand and diagnose. This clinical presentation results in misdiagnosis and delayed management and may lead to a prolongation of unexplained neurological symptoms, which will compromise the affected individual’s quality of life.

Sociocultural dimension

The World Health Organization (WHO) recommends using the detection of the *KIT* D816V mutation as one of the minor diagnostic criteria for systemic mastocytosis. For this, the preferred method is NAAT, as also emphasized by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). Since systemic mastocytosis is difficult to diagnose, a number of national and international organizations have been created to support people with this disorder and to provide information to health professionals in order to improve their knowledge of it.

Populational dimension

Systemic mastocytosis is a rare disorder that can cause major complications, such as anaphylaxis and osteoporosis, if it is not treated. It is difficult to cure, but the symptoms can be reduced. *KIT* D816V mutation detection by NAAT is used to diagnose systemic mastocytosis. If the *KIT* D816V mutation is not detected, despite the persistence of systemic mastocytosis symptoms, it may be important to perform whole *KIT* gene sequencing to detect other mutations that might be associated with the disorder. Although this test has been available in Québec for nearly 10 years and is used to diagnose systemic mastocytosis, it is not in the *Répertoire*.

Clinical dimension

Seven studies supporting the clinical validity of this test, five of which also present clinical utility data, were found. According to the studies consulted, the clinical value of *KIT* D816V mutation detection by NAAT for diagnosing systemic mastocytosis is recognized. Furthermore, the sensitivity of NAAT for detecting this mutation also depends on the type of systemic mastocytosis, i.e., indolent, smouldering or advanced. In terms of clinical utility, *KIT* D816V mutation detection is used to assess the risk level for systemic mastocytosis and to determine if the affected individual's prognosis is favourable or unfavourable. Moreover, the detection of this mutation by NAAT appears to be of help in the therapeutic monitoring of systemic mastocytosis. According to the clinicians consulted, early diagnosis of systemic mastocytosis helps limit the occurrence of its complications, such as organopathy and osteoporosis.

Organizational dimension

KIT D816V mutation detection is available and is being used in Québec's health and social services system. However, including it in the *Répertoire* would make it official and would lead to better dissemination of the test. This could result in a slight increase in the test volume, despite the rarity of systemic mastocytosis. Clinicians find a turnaround time of 4 to 6 weeks acceptable. The test would be ordered mainly by specialists, such as hematologists/oncologists, internists, certain dermatologists who specialize in oncology, allergists and rheumatologists. The laboratory should offer health professionals an information session on the test, its role and its interpretation.

Economic dimension

The cost-effectiveness of the proposed test cannot be accurately determined, given that the clinical outcomes and the costs cannot be reliably measured or approximated. The weighted value of this test is \$69,66. Additionally, there is the cost of \$2,70 attributable to specimen transport. Including the test in *Répertoire* could generate costs of \$3,907 over the first 3 years. The sensitivity analyses performed show that the net impact of the proposed test could vary from \$0 to \$7,815.

Conclusion

In light of the above, INESSS recommends that the NAAT test for detecting the *KIT* D816V mutation be included in the *Répertoire*, given that:

- This test is one of the five WHO criteria for confirming a diagnosis of SM;
- The clinical value of detecting the *KIT* D816V mutation by NAAT is recognized in the scientific literature and by clinicians. It is used to assess the risk of SM and to determine if the affected individual has a favourable or unfavourable prognosis. In addition, it can be of help in the therapeutic monitoring of SM.
- The test has been available in Québec' health and social services system for more than 10 years.
- Using the test in the context of SM would not constitute an irresponsible use of resources;
- The anticipated economic risk associated with including the test in the *Répertoire* is considered low.

The designated laboratory or laboratories will have to meet the requirements of ISO 15189.

SIGLES ET ACRONYMES

AHS	Alberta Health Services
AMS	Australasian Mastocytosis Society
ARMS	Amplification refractory mutation system
ASOq-PCR	De l'anglais <i>allele-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis
ETS	Évaluation des technologies de la santé
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
HQO	Health Quality Ontario
HRQoL	Qualité de vie liée à la santé
LM	Leucémie à mastocytes
MC	Mastocytose cutanée
MMO	Mastocytose de la moelle osseuse
MS	Mastocytose systémique
MSA	Mastocytose systémique agressive
MSC	Mastocytosis Society Canada
MSS	Mastocytose systémique « smouldering »
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHA	Néoplasme hématologique associé
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and care Excellence
NIH	National Institutes of Health
PCR	Polymerase chain reaction
QUADAS	<i>Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies</i>
RRI	Risque relatif instantané
ROBIS	<i>Risk of bias in systematic reviews</i>
SAM	Syndrome d'activation des mastocytes
SFC	Facteur des cellules souches
SM	Sarcome à mastocytes
SNG	Séquençage de nouvelle génération
TAAN	Test d'amplificationss d'acides nucléiques
VAF	<i>Variant allele frequency</i>

VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative
UP	Urticaire pigmentaire

GLOSSAIRE

Valeur pondérée

La valeur pondérée est une valeur relative et moyenne basée sur une convention de calcul. Le calcul de la valeur pondérée est toujours effectué pour la production d'un résultat. Les éléments du calcul sont les suivants :

- le temps d'exécution d'une analyse (temps travaillé), en minutes;
- le temps de soutien à l'exécution d'une analyse (25 % du temps d'exécution);
- le temps rémunéré non travaillé (31 % du temps total);
- le coût des réactifs et les taxes.

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

La 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 présentée par le laboratoire de diagnostic moléculaire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et transmise à l'INESSS selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale¹.

Cet avis a pour but de présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation relative à l'introduction au *Répertoire* d'une analyse portant sur la détection de la mutation D816V du gène *KIT* (ci-après nommée *KIT* D816V) par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Il est à noter que cette évaluation a été réalisée selon la perspective de tous les laboratoires publics de biologie médicale de la province.

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR)
Nom de l'analyse	Détection de la mutation <i>KIT</i> D816V du gène <i>KIT</i> par TAAN
Objectif	Aide à confirmer un diagnostic de mastocytose systémique
Population cible	Enfants atteints de mastocytose cutanée et adultes soupçonnés de mastocytose systémique
Intervention proposée	Détection de la mutation <i>KIT</i> D816V du gène <i>KIT</i> au moyen d'un TAAN maison à partir d'échantillons de sang et de moelle osseuse.
Comparateurs	L'analyse proposée fait partie d'un ensemble de critères diagnostiques qui permettent de confirmer la présence d'une mastocytose systémique et d'en faciliter la prise en charge. Bien que l'analyse soit réalisée depuis 10 ans aux frais du centre à l'origine de la demande, cette évaluation considère que l'intervention comparatrice est l'absence du test.
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps réponse	L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Le temps de réponse avancé dans la demande initiale est d'environ 30 jours ouvrables. Le prélèvement de sang ou de moelle osseuse est effectué à l'interne, à l'externe ou à l'urgence. L'échantillon est ensuite envoyé au laboratoire et apprêté pour le TAAN.
Valeur pondérée	La valeur pondérée est de 69,66 \$ par analyse dans le cas où le protocole développé par le laboratoire à l'origine de la demande est appliqué.
Analyses prévues annuellement	108 analyses à l'échelle de la province

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Biologie médicale* [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medicate/>. (consulté le 6 février 2024).

1 MÉTHODE D'ÉVALUATION

1.1 Question décisionnelle

Dans le contexte du diagnostic et du suivi clinique de la mastocytose systémique, est-ce que la détection de la mutation D816V du gène *KIT* (*KIT* D816V) par TAAN est suffisamment pertinente pour être introduite au *Répertoire* ?

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation *ad hoc* menée auprès de cliniciennes et cliniciens spécialisés en hématologie et oncologie médicale et d'un biochimiste clinique. Afin de réaliser le présent mandat, les questions d'évaluation présentées dans le [tableau 2](#) ont été formulées.

Tableau 2 Questions d'évaluation

DIMENSION	QUESTION D'ÉVALUATION
Socioculturelle	Quelles sont les caractéristiques du contexte socioculturel entourant l'introduction au <i>Répertoire</i> de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN ?
Populationnelle	Dans quelle mesure la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V contribue-t-elle à un meilleur état de santé et de bien-être de la population atteinte ou soupçonnée de mastocytose systémique, dans un souci d'équité ?
Clinique	• Quelle est la performance clinique de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN (valeur diagnostique, sensibilité, spécificité) ? • Quels sont les bénéfices cliniques anticipés qui découleraient de l'utilisation de cette analyse ? • L'analyse aura-t-elle un quelconque impact sur l'expérience de soins et la qualité de vie des patientes et des patients ?
Organisationnelle	Quelles seraient les répercussions organisationnelles engendrées par l'introduction au <i>Répertoire</i> de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN en ce qui concerne : les procédés et structures administratives, les installations, les équipements, les compétences professionnelles, l'organisation des ressources hospitalières, médicales ou professionnelles, les protocoles cliniques, les modalités de suivi des personnes atteintes, le temps de réponse, le transport des échantillons et la volumétrie d'analyses ?
Économique	• La détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN est-elle une approche efficiente pour le diagnostic ou la prise en charge de la mastocytose systémique ? • Quel serait l'impact budgétaire lié à l'introduction au <i>Répertoire</i> de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN ?

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

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

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique de l'INESSS. La littérature scientifique a été recherchée en interrogeant les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) à l'aide de mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (Annexe A du document *Annexes complémentaires*).

La littérature grise a été recherchée sur les sites d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes afin d'y repérer des guides de pratique clinique, des consensus d'experts ou des énoncés de positions relatives à la détection de la mutation *KIT* D816V dans le contexte de la mastocytose systémique (Annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les références des documents retenus ont été également consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les documents transmis par le centre demandeur ont été examinés pour compléter la collecte d'information.

Les critères de sélection et d'exclusion des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée par deux professionnelles. L'extraction de l'information et des résultats d'intérêt a été effectuée par une seule professionnelle, mais elle a été validée par une seconde – les tableaux d'extraction sont disponibles sur demande.

1.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, des consultations *ad hoc* ont été réalisées auprès de cliniciennes et cliniciens spécialisés en hématologie et oncologie médicale et d'un biochimiste clinique. L'information et les perspectives pertinentes à l'évaluation sont résumées sous une forme narrative qui expose les principaux constats et incertitudes exprimés.

Parallèlement, l'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès de la direction de laboratoires de biologie médicale afin de s'enquérir de l'ampleur de l'utilisation de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN dans les laboratoires de la province. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

L'information recueillie par ces sondages est présentée comme source supplémentaire de données contextuelles dans les sections prévues à cet effet.

1.5 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin de repérer des données relatives à l'efficacité de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN pour établir le diagnostic et réaliser la prise en charge de la mastocytose systémique.

La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Une analyse d'impact budgétaire qui tient compte des coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de ce test a été réalisée. Ces coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur l'appréciation globale de la valeur définie selon cinq dimensions : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Les constats issus de cette démarche évaluative ont guidé les discussions et le processus d'analyse de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration de conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, et ceux-ci sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

La mastocytose est un groupe hétérogène de néoplasies définies par une augmentation et une accumulation de mastocytes clonaux dans un ou plusieurs organes. La maladie peut être divisée essentiellement en mastocytose cutanée (MC), en mastocytose systémique (MS) et en sarcome des mastocytes qui représente une forme plus agressive et plus rare. Les signes et symptômes de la mastocytose systémique sont reconnus comme pouvant être diffus, s'apparentant à des réactions allergiques ou à de l'inflammation sévère, ce qui en complexifie le diagnostic. Cette présentation clinique génère des erreurs de diagnostic ou une prise en charge tardive, et elle pourrait causer la prolongation de symptômes neurologiques inexpliqués ou d'une autre nature, en compromettant la vie de la personne atteinte au quotidien.

2.2 Détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN

La détection de la mutation *KIT* D816V par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) permettrait de confirmer le diagnostic de mastocytose systémique et contribuerait à la stratification des niveaux de risque afin d'adapter la prise en charge en conséquence. Une classification de la mastocytose a été élaborée sur la base de critères majeurs et mineurs dont la détection de la mutation *KIT* D816V fait partie. Cette classification a été adoptée par l'OMS (voir [section 4.3.1](#) pour plus de détails).

2.2.1 Principe analytique

La détection de la mutation *KIT* D816V est réalisée à partir de l'ADN génomique extrait d'échantillons de sang ou de moelle osseuse. Le principe analytique proposé est celui de la PCR (*polymerase chain reaction*) en ARMS (*amplification refractory mutation system*) dont l'une des deux amorces possède, à l'avant-dernier nucléotide de l'extrémité 3', le nucléotide complémentaire à la mutation recherchée ou à la séquence normale. Le dernier nucléotide en 3' possède un mésappariement de plus, de manière à augmenter la spécificité. Ainsi, l'amorce ne possédant qu'un seul mésappariement s'hybridera avec une plus grande affinité que l'amorce possédant deux mésappariements. Les limites de spécificité ou de sensibilité de cette analyse seront discutées dans les sections subséquentes.

2.2.2 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire désigné

L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Le prélèvement de sang ou de moelle osseuse sera ensuite transmis au laboratoire de diagnostic moléculaire désigné pour l'extraction de l'ADN génomique et la détection de la mutation ciblée par TAAN. Après avoir été validé et enregistré dans le système d'information du laboratoire, le résultat sera transmis à l'équipe clinique qui oriente la suite des traitements des personnes atteintes.

2.3 Interventions comparatives

L'analyse proposée fait partie d'un ensemble de critères diagnostiques qui permettent de confirmer la présence d'une mastocytose et d'en faciliter la prise en charge. Bien que l'analyse soit réalisée depuis dix ans aux frais du centre à l'origine de la demande, cette évaluation considère que l'intervention comparative est l'absence du test.

3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

3.1 Recommandations des agences et de groupes d'experts sur la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN

Plusieurs recommandations internationales relatives au diagnostic de la MS ont été repérées. L'Organisation mondiale de la santé décrit des critères majeurs et mineurs pour établir le diagnostic de la MS. Ils sont présentés dans la [section 4.3](#) de cet avis. Parmi les critères mineurs, l'OMS recommande la détection de la mutation *KIT* D816V à partir de la moelle osseuse, du sang périphérique et tout autre organe extracutané [Horny *et al.*, 2017]. Lorsque le résultat de la détection de la mutation *KIT* D816V demeure négatif malgré un fort soupçon de MS, l'OMS et le National Comprehensive Cancer Network recommandent, autant que possible, le séquençage du gène *KIT* en raison de la présence d'autres mutations potentiellement liées à la maladie [Gerds *et al.*, 2023; Horny *et al.*, 2017]. En cas de MS soupçonnée, le NCCN préconise l'utilisation du TAAN pour détecter la mutation *KIT* D816V dans le sang [Gerds *et al.*, 2023]. De plus, il y associe la mesure du niveau de la tryptase sérique et l'évaluation des signes cliniques ou des symptômes. Cette dernière recommandation est similaire à celle qui a également été formulée par l'European Competence Network on Mastocytosis [Valent *et al.*, 2023b]. Ce réseau souligne cependant que le spécimen de référence demeure la ponction de la moelle osseuse [Hoermann *et al.*, 2022]. Il est à noter que le NCCN ne recommande pas d'utiliser seulement des panels de mutations myéloïdes réalisés par séquençage de nouvelle génération (SNG) lorsqu'il s'agit de détecter la mutation *KIT* D816V chez des personnes atteintes d'une mastocytose systémique ou d'une de ses sous-catégories. Il souligne que les tests par SNG ont une sensibilité limitée et mentionne qu'une sensibilité plutôt élevée est requise pour cette analyse [Gerds *et al.*, 2023].

3.2 Contexte social et politique

Le nombre de personnes atteintes de mastocytose ou du syndrome d'activation des mastocytes (SAM) tend à croître au fil des années. La complexité liée ou associée au diagnostic de la mastocytose est à l'origine de la création de plusieurs associations à l'échelle nationale et internationale. La Société canadienne de la mastocytose² a été créée dans le but de fournir aux patients et patientes ainsi qu'au personnel de la santé une meilleure connaissance de cette maladie, et afin d'instaurer un soutien mutuel entre ces parties prenantes. Dans cet ordre d'idées, la Journée internationale de la mastocytose, qui est soulignée le 20 octobre de chaque année depuis 2018, permet de sensibiliser à l'importance d'améliorer le diagnostic et le contrôle de cette maladie, et d'augmenter l'accès à une prise en charge appropriée pour les personnes concernées³.

² Information recueillie sur la page Web de la MSC à l'adresse suivante : <https://www.mastocytosis.ca/en/about-us/background>, consultée le 24 novembre 2023.

³ Information recueillie sur la page Web de la journée dédiée à la sensibilisation à la mastocytose (*mastocytosis and mast cell diseases awareness day*) à l'adresse suivante <https://mastocytosis-mcas.org/mastocytosis-mast-cell-diseases-awareness-day-2023/>, consultée le 1^{er} décembre 2023.

À l'échelle internationale, des organisations de soutien aux patientes et aux patients atteints de la MS existent également aux États-Unis⁴ et en Australie⁵.

3.2.1 Aspects socioculturels liés à la vie de l'individu atteint de mastocytose systémique

Dans une étude qualitative visant à décrire les expériences quotidiennes de vie des personnes atteintes d'une MS indolente ou avancée (voir [tableau 3](#)), Mesa et ses collaborateurs [2022] ont souligné qu'en cas de mauvais diagnostic ces personnes courraient le risque de recevoir inutilement un traitement contre le cancer [Mesa *et al.*, 2022].

Une autre étude sur les méfaits de l'absence de diagnostic chez les patientes et les patients qui présentent des signes et symptômes de la mastocytose souligne l'importance d'une écoute attentive du médecin traitant pendant la description des symptômes par la personne atteinte. Selon les auteurs, les symptômes gastro-intestinaux, le prurit, les éruptions cutanées, les allergies de différentes sources, une syncope récurrente ou une réaction anaphylactique, la réduction de l'habileté cognitive ou des fluctuations de l'humeur devraient alerter le personnel médical de première ligne sur l'importance d'orienter ces patientes et ces patients vers la médecine spécialisée [Hamberg Levedahl *et al.*, 2022].

3.2.2 Constat

- L'OMS recommande la détection de la mutation *KIT* D816V parmi les critères diagnostiques mineurs de la mastocytose systémique. Dans ce cas, la méthode à privilégier est le TAAN, également soulignée par le NCCN et l'ECNM.
- Selon l'OMS et le NCCN, lorsque la mutation *KIT* D816V est absente malgré la persistance des symptômes de la MS, il serait important d'effectuer le séquençage du gène *KIT* au complet afin de déceler d'autres mutations possiblement liées à la maladie.
- Lorsque la MS n'est pas bien diagnostiquée, la persistance de certains symptômes pourrait augmenter le nombre de visites médicales.

⁴ Information recueillie sur la page Web du National Center for Advancing Translational Sciences; Genetic and Rare Diseases Information Center, <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8616/systemic-mastocytosis>, consultée le 17 décembre 2023.

⁵ Information recueillie sur la page Web du TAMS à l'adresse <https://mastocytosis.org.au/>, consultée le 17 décembre 2023.

4 DIMENSION POPULATIONNELLE

4.1 La mastocytose et ses sous-catégories

4.1.1 Présentation de la maladie

La mastocytose désigne un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une prolifération clonale de mastocytes néoplasiques, qui s'accumulent dans un ou plusieurs systèmes d'organes et de tissus – la peau, la moelle osseuse, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et le tractus gastro-intestinal [Horny *et al.*, 2017]. La mastocytose se décline en trois formes : mastocytose cutanée (MC), mastocytose systémique (MS) et sarcome à mastocytes (forme de mastocytose plus agressive et plus rare) [Valent *et al.*, 2023a]. Elle est caractérisée par l'atteinte d'au moins un organe extracutané avec ou sans preuve de lésions cutanées [Horny *et al.*, 2017]. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence est approximativement de 1 cas par 100 000 habitants dans les pays industrialisés. La prévalence de la MS est évaluée à 1 cas pour sur 10 000 habitants. Les différentes formes de la mastocytose de même que certaines données épidémiologiques sont présentées au [tableau 3](#). Bien que la mastocytose puisse apparaître à tout âge, la MC est plus courante chez les enfants et elle peut être présente à la naissance, tandis que les adultes sont plus enclins à développer la MS [Valent *et al.*, 2023a]. Les causes génétiques de la mastocytose, ainsi que les facteurs hormonaux, métaboliques et autres pouvant contribuer aux manifestations cliniques et à l'évolution de ces affections, ne sont pas clairement établis [Valent *et al.*, 2023a].

Tableau 3 Formes et sous-types de la mastocytose

Formes et sous-types	Population atteinte	Estimation de la prévalence de la mastocytose*	Estimation de la survie médiane (années)
Mastocytose cutanée (MC)			
MC maculopapuleuse aussi nommé urticaire pigmentaire (UP)	Enfants	30 - 60 %	> 50**
MC diffuse	Enfants	< 10 %	> 50**
Mastocytome de la peau	Enfants	< 5 %	> 50**
Mastocytose systémique (MS)			
Formes de MS non avancée			
Mastocytose de la moelle osseuse (MMO)	Adultes	< 10 %	> 20**
MS indolente	Adultes	30 - 50 %	> 20**
MS <i>smouldering</i> (MSS)	Adultes	5 %	> 10
Formes avancées de MS			
MS avec un néoplasme hématologique associé (NHA)	Adultes	5 %	1 - 5
MS agressive (MSA)	Adultes	< 5 %	2 - 5
Leucémie à mastocytes (LM)	Adultes	< 1 %	< 2†
Tumeur locale et agressive de mastocytes			
Sarcome à mastocytes (SM)	Adultes	< 0,1 %	< 2

Source : Adapté de [Valent *et al.*, 2023a]

* La mastocytose est une maladie rare avec une incidence estimée à approximativement 1/100 000 par an dans les pays industrialisés.

** L'espérance de vie est normale ou presque chez ces groupes de patients.

† Dans le cas d'un type chronique de leucémie à mastocytes, défini par l'absence de l'affection des organes par la MS, la durée de survie est de plus de deux ans, à moins que l'état du patient ne progresse vers une LM aiguë.

4.1.2 La mutation *KIT* D816V et son action dans le développement et l'expansion des mastocytes

Chez les personnes atteintes de mastocytose cutanée et de MS, plusieurs voies et récepteurs de cytokines semblent être présents dans la pathogenèse de la maladie. Le principal récepteur de cytokines impliqué et dérégulé est la protéine KIT. En effet, chez plusieurs de ces patientes et patients, les cellules néoplasiques portent des mutations ponctuelles somatiques dans l'oncogène *KIT*. Chez la plupart d'entre eux, il s'agit de mutations activatrices qui favorisent la croissance de mastocytes, et ce, indépendamment du facteur des cellules souches (de l'anglais SFC, *stem cell factor*)⁶ [Valent *et al.*, 2023a]. La mutation *KIT* D816V, trouvée chez plus de 80 % des adultes atteints de MS et chez 30 % des enfants atteints de la mastocytose cutanée, est la plus

⁶ Facteur de cellules souches, de l'anglais *stem cell factor* (SCF), est le ligand des cellules souches pour le récepteur de tyrosine kinase. Il est le régulateur le plus important de la croissance, la différenciation, la maturation et la survie des mastocytes humaines et de leurs prédecesseurs au cours des différentes étapes du développement des cellules souches [Valent *et al.*, 2023]

prévalente. Toutefois, d'autres mutations activatrices localisées dans différents codons du gène *KIT* ont également été détectées chez des enfants atteints de mastocytose cutanée ou systémique [Valent *et al.*, 2023a]. Par ailleurs, plus de 90 % des personnes atteintes de la MS de type indolente (*smouldering*) ou avec une néoplasie hématologique associée présentent des mastocytes portant la mutation *KIT* D816V [Valent *et al.*, 2023a].

4.2 Gravité de la mastocytose systémique

Les symptômes de la MS peuvent être modérés ou potentiellement mortels [Horny *et al.*, 2017]. Les symptômes de la MS sont regroupés en quatre catégories, soit :

- les symptômes constitutionnels (fatigue, perte de poids, fièvre et diaphorèse);
- les manifestations cutanées (prurit, urticaire, dermographisme, *flushing*⁷);
- les événements systémiques liés à un médiateur (douleur abdominale, détresse gastro-intestinale, syncope, mal de tête, hypotension, tachycardie);
- les symptômes respiratoires et musculosquelettiques (douleur osseuse, ostéopénie, ostéoporose, fractures, arthralgies, myalgies).

Par ailleurs, les anomalies hématologiques associées à la MS incluent l'anémie, la leucocytose, l'éosinophilie, la neutropénie et la thrombocytopénie. Près de 30 % des cas de MS vont présenter d'emblée ou développer une néoplasie hématologique. La gravité des symptômes est illustrée en deux groupes qui permettent de stratifier le fardeau de la maladie, notamment le groupe de symptômes B indiquant l'implication d'un organe sans son dysfonctionnement, et les symptômes C qui requièrent une cytoréduction et signalent la défaillance d'un organe. En effet, en présence d'un symptôme B, le diagnostic est celui d'une MS indolente. Or, lorsque deux symptômes B ou plus sont présents, le diagnostic devient celui d'une MS de type *smouldering* [Horny *et al.*, 2017]. D'autres complications de la MS peuvent inclure une réaction anaphylactique, un ulcère gastroduodéal et une réduction de la densité osseuse [Mayo-Clinic, 2020].

4.3 Diagnostic et traitement de la mastocytose systémique

4.3.1 Diagnostic de la mastocytose systémique

Le diagnostic de la MS repose sur des critères majeurs et mineurs énoncés par l'OMS et qui sont décisifs pour le type d'analyse à effectuer. Il est établi lorsque le critère majeur et au moins un critère mineur sont présents, ou lorsque trois critères mineurs ou plus sont vérifiés [Horny *et al.*, 2017]. Selon l'OMS, la détection de la mutation *KIT* D816V dans la moelle osseuse, le sang ou autres organes constitue un critère mineur ([Tableau 4](#)). Il est

⁷ Le *flushing* est défini comme une sensation de chaleur sur la peau accompagnée d'un érythème visible. Il est notamment associé à une augmentation du débit sanguin cutané engendré par une vasodilatation superficielle. Information disponible aux adresses <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9288692/> et <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8293240/>, consultées le 12 janvier 2024.

à noter que le pronostic des personnes atteintes de MS pourrait corrélérer avec le type et le nombre de lésions moléculaires et avec la fréquence allélique de la mutation *KIT* D816V. Ainsi, les patientes et les patients atteints de multiples lésions et qui ont une fréquence allélique élevée ont le pronostic plus sombre [Valent *et al.*, 2023a].

Tableau 4 Critères diagnostiques de la mastocytose établis par l'OMS

Critères	Description
Critère majeur	Infiltration multifocale dense des mastocytes (≥ 15 mastocytes dans les agrégats)*
Critères mineurs	> 25 % de mastocytes dans l'infiltration ont une forme de fuseau ou une morphologie atypique* ou > 25 % des mastocytes dans les traces de moelle osseuse aspirée sont immatures ou atypiques.
	La détection d'une mutation activatrice au codon 816 du gène <i>KIT</i> dans la moelle osseuse, le sang ou autres organes extracutanés.
	Expression de CD25 avec ou sans CD2, en plus des marqueurs b normaux de mastocytes, dans les mastocytes dans la moelle osseuse, le sang ou autres organes extracutanés
	La tryptase totale sérique demeure > 20 ng/ml, à moins qu'il y ait un néoplasme myéloïde associé; dans lequel ce cas, ce paramètre ne serait pas valide.
Si au moins un critère majeur ou trois critères mineurs sont observés, on établit un diagnostic de mastocytose systémique (MS)	

Source : modifiée selon [Horny *et al.*, 2017].

* Dans les sections de moelle osseuse ou autres organes extracutanés.

4.3.2 Traitement de la mastocytose systémique

La seule approche curative de la MS est une transplantation de cellules souches hématopoïétiques [Valent *et al.*, 2023a]. Le traitement de la MS contribue généralement à l'amélioration ou au contrôle des symptômes. Il repose sur une approche multidisciplinaire susceptible de varier en fonction du cas pris en charge [Gerds *et al.*, 2023]. L'utilisation des thérapies cytoréductrices (p. ex. cladribine) est généralement réservée aux personnes atteintes d'une MS avancée : MS agressive, MS avec un néoplasme hématologique associé ou la leucémie à mastocytes. Dans les cas plus rares, la cytoréduction peut être recommandée pour un sous-groupe de personnes qui présentent des symptômes de MS indolente et réfractaire aux traitements conventionnels avec des antiméiateurs tels que des antihistaminiques. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. midostaurine)⁸ peuvent également constituer un traitement de la MS ou en combinaison avec une polychimiothérapie chez certains patients et patientes atteints d'une MS avancée [Valent *et al.*, 2023a].

⁸ Il est à préciser que ces médicaments, bien que constituant des approches thérapeutiques identifiées au sein de la documentation scientifique, n'ont jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour cette indication. De plus, seule la midostaurine a fait l'objet d'une homologation par Santé Canada pour cette indication.

4.4 Situation actuelle au Québec et besoins non comblés

- À ce jour, aucune analyse permettant la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN ne figure au *Répertoire*.
- Depuis 2014, cette analyse est réalisée dans le laboratoire de diagnostic moléculaire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.
- La MS est une maladie difficilement curable, mais une maladie dont les symptômes peuvent être contrôlés.
- À ce jour, les signes et symptômes de la MS sont connus comme pouvant être diffus, ce qui en complexifie la compréhension et le diagnostic. L'analyse proposée permettrait d'établir et de confirmer un diagnostic de MS tout en stratifiant le niveau de risque.
- La MS est sous-diagnostiquée et elle est associée à des complications importantes.

4.5 Constats

- La MS est une maladie rare susceptible de causer des complications importantes si elle n'est pas prise en charge.
- La détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN permet d'établir un diagnostic de la MS.
- La MS est une maladie difficilement curable. Cependant, ses symptômes pourraient être améliorés.
- Bien que l'analyse soit déjà disponible au Québec depuis près de dix ans et utilisée aux fins d'établir un diagnostic de la MS, elle ne figure pas au *Répertoire*.

5 DIMENSION CLINIQUE DE L'ÉVALUATION

5.1 Validité clinique

5.1.1 Données issues de la documentation scientifique

Une recherche structurée de la documentation scientifique a permis de repérer sept études dont les objectifs et le contenu sont sommairement présentés dans le [tableau 5](#). Une présentation plus détaillée des études peut être fournie sur demande. La qualité de ces études est jugée somme toute satisfaisante pour soutenir l'évaluation de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN. La validité clinique repose sur la capacité du test à distinguer certains sous-types de la MS et elle est influencée par la fréquence allélique du variant (VAF), l'âge des patients inclus et es autres manifestations cliniques observées.

D'ordre général, plusieurs techniques de TAAN ont été repérées dans la littérature. Toutefois, ce rapport ne vise pas à comparer la validité analytique de ces différentes techniques, la méthode TAAN étant considérée comme un ensemble ([Tableau 5](#)). Par ailleurs, les études retenues ont généralement été effectuées avec des échantillons de moelle osseuse et de sang ([Tableau 5](#)).

Tableau 5 Études retenues pour la dimension clinique

Étude [Auteurs, Année] Pays, Devis	Population (n)	Objectifs	Interventions Types d'échantillons	Résultats
[Kristensen <i>et al.</i> , 2011] Danemark Étude rétrospective	31 adultes avec un Dx de MS	Évaluer un test <i>Real-time qPCR</i> spécifique à la mutation <i>KIT</i> D816V	<i>Real-time qPCR</i> -peau -MO -Sang	PC : sensibilité de la RT-qPCR, spécificité
[Greiner <i>et al.</i> , 2018] Autriche Étude rétrospective	156 adultes avec Dx de mastocytose (Échantillons : n = 302)	Évaluation des caractéristiques de performance de la ddPCR pour la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V	ddPCR : Comparateurs : clamp-PCR et qPCR - MO - Sang périphérique	PC : détection de <i>KIT</i> D816V, concordance entre les techniques ddPCR et qPCR UC : valeur pronostique des VAF, mesure quantitative (Δ VAF entre MS avancée vs MS indolente), survie de la maladie
[Greiner <i>et al.</i> , 2020] Autriche Étude rétrospective	116 adultes avec Dx de mastocytose (Échantillons : n = 390)	Quantification de la mutation <i>KIT</i> D816V à partir de tissus de moelle osseuse afin de déterminer en nouveau biomarqueur de la MS	dPCR, Clamp (PAN)-PCR - Tissus de MO - Ponction de MO - Sang	PC : sensibilité, VAF, présence de la mutation <i>KIT</i> D816V chez les cas de MSI vs MSA UC : survie sans progression de la MS, survie globale, réponse thérapeutique
[Navarro-Navarro <i>et al.</i> , 2023] Espagne Étude prospective (à partir de patients anciennement diagnostiqués)	368 adultes avec un diagnostic de syndrome d'activation des mastocytes (SAM) et la mastocytose	Détecter le statut mutationnel dans les échantillons appariés de sang et de MO pour sous-types de mastocytose	- ASO-qPCR - PAN PCR - Séquençage SANGER - MO - Sang	PC : sensibilité, spécificité, exactitude UC : risque de progression de la maladie, survie sans progression de la maladie
[Czarny <i>et al.</i> , 2020] Pologne Étude rétrospective	32 enfants de 1 à 14 ans avec des lésions cutanées	Évaluer la détection routinière de la mutation <i>KIT</i> D816V comme outil diagnostique de la MS	Universal Taqman PCR + AmpErase ^{MC} - MO - Sang	PC : détection de <i>KIT</i> D816V, sensibilité spécificité, stratification de la MS
[Carter <i>et al.</i> , 2018] États-Unis Étude rétrospective	65 enfants atteints de MC	Évaluer la pertinence clinique de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V	ASqPCR, RT-PCR (RFLP) - MO - Sang	PC : sensibilité, spécificité, VPN, VPP UC : diminution de la prise quotidienne de médicaments durant une période de 7 à 13 ans.
[Naumann <i>et al.</i> , 2021] Allemagne, Danemark, Royaume-Uni Étude rétrospective	161 patients atteints de MS	Évaluation quantitative de la mutation <i>KIT</i> D816V sur l'ADN et l'ARN.	dPCR -MO -Sang	PC : mesure de VAF, UC : progression de la maladie, stratification de sous-type de MS Décès

Sigles : AS-qPCR : *allele-specific quantitative polymerase chain reaction*; ASO-qPCR : *allele-specific oligonucleotide-qPCR*; ddPCR : digital droplet PCR; Dx : diagnostic; VAF : *variant allele frequency*; MS : mastocytose systémique; MSA : mastocytose systémique avancée; MSI : mastocytose systémique indolente; MCM : mastocytose systémique maculopapuleuse; n : nombre; PC : performance clinique; Clamp (PAN)-PCR : *peptide nucleic acid mediated PCR clamping*; SAM : syndrome d'activation des mastocytes; UC : utilité clinique.

5.1.2 Performance globale du test dans la population adulte

5.1.2.1 Capacité du test à discriminer les porteurs de la mutation *KIT* D816V

Quatre des études repérées portent sur des personnes adultes atteintes de la MS [Naumann *et al.*, 2021; Greiner *et al.*, 2020; 2018; Kristensen *et al.*, 2011]. La cinquième étude réalisée sur une population adulte inclut cependant des personnes atteintes de mastocytose et du syndrome d'activation des mastocytes (SAM) [Navarro-Navarro *et al.*, 2023]. Greiner et ses collaborateurs [2020] ont rapporté une valeur médiane de distribution allélique (VAF) de 1,9 %, pouvant varier entre 0,027 et 60 %, témoignant ainsi de la différence substantielle de VAF entre les patients, qui pourrait varier selon plusieurs ordres de grandeur [Greiner *et al.*, 2020]. Comme sommairement présentés dans le [tableau 5](#), les tests ont globalement été réalisés sur des échantillons de moelle osseuse et de sang avec une sensibilité variant entre 68 et 95 % et une spécificité entre 80,7 et 100 % [Navarro-Navarro *et al.*, 2023; Greiner *et al.*, 2020]. Selon l'étude de Greiner et ses collaborateurs [2018], la médiane de la distribution allélique de la mutation *KIT* D816V chez toutes les personnes qui avaient un diagnostic positif de mastocytose varie, en fonction de la technique utilisée entre 0,137 et 0,156 %. Aucune des études retenues sur les populations adultes ne contenait des valeurs prédictives positives et négatives du test à l'étude. Selon les auteurs, les différentes techniques de TAAN employées témoignent de la performance de ce test pour l'identification des personnes porteuses de la mutation *KIT* D816V.

5.1.2.2 Performance du test dans les sous-groupes de mastocytose systémique

Greiner et ses collaborateurs ont rapporté une détection globale de la mutation *KIT* D816V chez 68 % (17/25) des personnes atteintes d'une MS avancée alors qu'elle augmentait à 97 % (88/91) chez celles atteintes de la MS indolente [Greiner *et al.*, 2020]. Par ailleurs, selon l'étude de Greiner et ses collaborateurs [2018], la différence médiane de VAF dans la détection de la mutation *KIT* D816V en cas de MS avancée ou de MS indolente variait significativement entre 2,37 ou 2,43 % et entre 0,138 ou 0,143 %, respectivement. Ainsi, le seuil de VAF a été fixé à 2 % afin de distinguer ces deux sous-groupes de la MS [Greiner *et al.*, 2018]. Dans le même ordre d'idées, Navarro-Navarro et ses collaborateurs [2023] ont établi un seuil de VAF de 3,5 % ou plus pour la stratification au diagnostic des patientes et des patients atteints de MS. Selon cette étude, la comparaison entre les personnes atteintes de MS indolente et celles avec une MS de type *smouldering* a montré une différence claire et significative entre les médianes de pourcentage de cellules mutées dans le sang : 1,5 % (0-30,3) contre 42 % (0,69-92); ($p < 0,0001$) et dans la moelle osseuse : 2,8 % (0-38) contre 44 % (3,96-84,7); ($p < 0,0001$) [Navarro-Navarro *et al.*, 2023]. Le profil mutationnel des patients atteints de MS avancée, indolente ou de type *smouldering* a également été évalué par Greiner et ses collaborateurs [2020]. Parmi tous les cas positifs pour *KIT* D816V, les personnes atteintes d'une MS avancée avaient des VAF significativement plus élevées, autant dans le sang (21,31 % contre 0,34 %; $p < 0,01$) que dans la moelle osseuse (23,40 % contre 1,65 %; $p < 0,001$). De même, les patientes et les patients de la cohorte MS indolente et

ceux atteints de la forme *smouldering* (n = 8) présentaient une VAF médiane plus élevée, autant dans les spécimens liquides : 35,40 % (10,60-39,10) que dans les tissus : 10,94 % (3,90 - 36,90) [Greiner *et al.*, 2020]. Globalement, il pourrait en être déduit que la fréquence allélique de la mutation *KIT* D816V apporte une information diagnostique, puisqu'elle varie en fonction du sous-groupe de MS concerné.

5.1.3 Performance globale du test dans la population pédiatrique

5.1.3.1 Détection de la mutation *KIT* D816V en cas de mastocytose cutanée

L'étude de Czarny et ses collaborateurs [2020] a évalué la détection de la mutation *KIT* D816V chez 32 enfants (1 à 14 ans) atteints de lésions cutanées et régulièrement admis au centre de mastocytose. Les auteurs ont rapporté chez cette population une sensibilité de 100 % avec une spécificité de 75 % du test utilisé ([Tableau 6](#)). Ils soulignent que la mutation est détectable chez tous les enfants qui ont finalement obtenu un diagnostic de MS (4/4), alors qu'elle était présente chez 25 % de ceux atteints de la mastocytose cutanée (7/28). En effet, les sept enfants porteurs de la mutation et le reste des patients sans mutation (n = 21) n'ont pas besoin de davantage de procédures diagnostiques en raison d'une baisse des niveaux de tryptase sérique [Czarny *et al.*, 2020]. Par ailleurs, Carter et ses collaborateurs [2018] ont rapporté au sein d'une population pédiatrique présentant des manifestations de MC (n = 65) qu'aucun de ceux présentant uniquement la forme cutanée (n = 37) n'était positif pour la mutation *KIT* D816V (spécificité de 100 %). Parmi les patientes et les patients dont le diagnostic était établi (n = 23) ou probable (n = 5) de MS, respectivement 16 (69,6%) et 5 (100%) avaient une détection positive de la mutation *KIT* D816V (sensibilité globale de 85,2 %) [Carter *et al.*, 2018]. Les données montrent que, chez les enfants présentant une mastocytose cutanée, la présence de la mutation *KIT* D816V dans le sang permet d'identifier ceux qui ont un risque de progression vers une forme systémique et qui pourraient bénéficier d'analyses supplémentaires.

Tableau 6 Données sur la performance clinique de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN relativement au diagnostic de MS

Études	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
[Carter <i>et al.</i> , 2018]*	85,2 %	100 %	100 %	84,1 %
[Greiner <i>et al.</i> , 2020]	68 % (MSA) 89 - 97 % (MSI) [†]	100 %	-	-
[Czarny <i>et al.</i> , 2020] *	100 %	75 %	-	-
[Navarro-Navarro <i>et al.</i> , 2022]**	Sang : 68,4 % MO : 84,2 %	Sang : 87,9 % MO : 80,7 %	-	-

Sigles : MSA : mastocytose systémique avancée; MSI : mastocytose systémique indolente; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

* Population pédiatrique.

** Les données se réfèrent à l'utilisation de l'analyse pour la stratification des risques au cours du diagnostic chez les patients atteints de mastocytose systémique.

[†] Dans l'étude, ces valeurs de sensibilité semblent être les résultats de la détection de la mutation chez les patients. Les auteurs estiment qu'elles témoignent de la sensibilité du test.

5.1.4 Perspective des cliniciens

Selon les cliniciens consultés :

- la valeur diagnostique de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN est reconnue;
- les prélèvements de moelle osseuse et de sang sont toujours requis dans le cadre du diagnostic de la MS.

5.1.5 Constats

- La valeur clinique de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN pour établir le diagnostic de la MS est reconnue par la littérature scientifique et par les cliniciens.
- Chez les adultes atteints de la MS, la fréquence allélique de la mutation *KIT* D816V mesurée dans le sang ou la moelle osseuse permet de distinguer certaines formes de la maladie.
- Chez les enfants présentant une MC, la détection de la mutation *KIT* D816V permet d'identifier ceux dont l'état est à risque de progresser vers une forme systémique. Texte

5.2 Utilité clinique

5.2.1 Données issues de la littérature scientifique

Une recherche structurée de la documentation scientifique a permis de repérer cinq études dont les objectifs et le contenu ont été sommairement présentés dans le [tableau 6](#) [Navarro-Navarro *et al.*, 2023; Naumann *et al.*, 2021; Greiner *et al.*, 2020; Carter *et al.*, 2018; Greiner *et al.*, 2018]. Une présentation plus détaillée des études peut être fournie sur demande. L'utilité clinique du test repose sur sa capacité à donner de l'information de nature pronostique et à contribuer à la prise en charge des patients.

5.2.2 Stratification du risque et valeur pronostique de l'analyse

5.2.2.1 Population adulte

Dans trois des études repérées, les auteurs ont montré que le seuil de distribution allélique contribue à une meilleure stratification pronostique en termes de progression de la maladie ou de survie globale. Ainsi, le seuil de VAF peut varier entre 2 %, 3,5 % et 9 % suivant l'étude et l'interprétation des résultats obtenus [Navarro-Navarro *et al.*, 2023; Greiner *et al.*, 2020; 2018]. Greiner et ses collaborateurs [2018] ont rapporté une différence significative de la survie globale à partir des courbes de survie en adoptant une valeur seuil < 2 % ou ≥ 2 % ($p < 0,001$). Ils ont pu discriminer les personnes atteintes

de la MS avancée et qui avaient besoin d'une prise en charge plus élaborée, de celles qui avaient une MS indolente dont la prise en charge est moins exigeante [Greiner *et al.*, 2018]. L'étude de Navarro-Navarro et ses collaborateurs [2023] a permis d'établir que, pour les personnes dont la VAF se situait en dessous ou au-dessus du seuil de 3,5 %, les taux médians de survie sans progression à 10 ans étaient de 92 % [IC95 % : 81-97] contre 48 % [IC95 % : 23-69] ($p < 0,0001$) et de 98 % [IC95 % : 91-100] contre 43 % [IC95 % : 21-63] ($p < 0,0001$) pour des échantillons de sang et de moelle osseuse, respectivement [Navarro-Navarro *et al.*, 2023].

En déterminant le seuil de VAF à 9 % ou plus comme dans l'étude de Greiner et ses collaborateurs [2020] portant sur 105/116 patients porteurs de la mutation *KIT* D816V, une analyse multivariée a révélé que ce seuil était un facteur de risque indépendant de la survie sans progression ([Tableau 7](#)). Ainsi, les personnes atteintes d'une VAF ≥ 9 % ($n = 24$) avaient une médiane de survie sans progression de la maladie de 4,1 années et 4,6 années de médiane de survie globale, alors que la médiane n'est pas atteinte chez celles avec une VAF < 9 % ($n = 79$). Les différences entre les valeurs de survie globale et de survie sans progression étaient significatives ($p < 0,0001$). Les 24 patientes et patients avec une VAF ≥ 9 % avaient un risque relatif instantané (RRI) de 15,82 [IC95 % : 5,31-47,16] ($p < 0,0001$) selon l'analyse univariée, qui augmentait à 50,71 [IC95 % : 4,23-607,90] ($p < 0,02$) dans une analyse multivariée et en utilisant des spécimens solides. Pour les spécimens liquides, les auteurs ont rapporté une RRI = 5,99 [IC 95 % : 2,41-14,88] pour une VAF ≥ 2 % dans une analyse univariée ($p < 0,0001$) [Greiner *et al.*, 2020].

5.2.2.2 Population pédiatrique

L'étude de Carter et ses collaborateurs [2018] a révélé la présence d'une MS indolente probable chez 5 des 65 personnes soumises à un test. Un suivi de 61,5 % des patients durant une période de 36 mois a montré ceux dont le résultat était positif le demeuraient. En revanche, malgré des résultats de moelle osseuse positifs qui n'avaient pu être confirmés par des échantillons sanguins décongelés, les auteurs ont observé une amélioration significative de l'état clinique des patients comparativement à la période du prélèvement initial, ainsi que la disparition quasi totale des lésions cutanées [Carter *et al.*, 2018]. De ce fait, la présence de la mutation *KIT* D816V chez une personne atteinte de mastocytose cutanée ou d'une MS indolente probable ne se traduit pas toujours par la progression des symptômes vers une forme plus grave de la MS. Selon les auteurs, l'utilisation du TAAN, pour détecter la mutation *KIT* D816V en conjonction avec les paramètres cliniques indiquerait une maladie systémique et permettrait d'éviter une ponction de moelle osseuse non nécessaire chez les personnes qui ne sont pas susceptibles d'être atteintes de la MS [Carter *et al.*, 2018].

5.2.3 Détection de la mutation *KIT* D816V pour le suivi thérapeutique

Carter et ses collaborateurs [2018] ont rapporté une diminution de la prise quotidienne de médicaments durant une période de 7 à 13 années chez quatre enfants atteints d'une MC chez qui une MS indolente a par la suite été diagnostiquée [Carter *et al.*, 2018]. Par ailleurs, des données tangibles sur le suivi thérapeutique ont été rapportées par Greiner et ses collaborateurs [2020] qui ont évalué la contribution de la détection de la mutation *KIT* D816V sur l'effet des cytoréducteurs. La comparaison des VAF dans les tissus de moelle osseuse avant et après le traitement a révélé une réduction médiane du fardeau allélique de 92 % (Tableau 7). De plus, un patient ayant reçu une allogreffe présentait une maladie résiduelle minimale qui était faiblement détectable. Les auteurs ont souligné la capacité de l'évaluation de la VAF par TAAN à surveiller la réponse aux traitements chez les patientes et les patients atteints de la MS [Greiner *et al.*, 2020].

Tableau 7 Données sur l'utilité clinique et la valeur pronostique de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN

Études	Survie sans progression	Survie globale	Suivi thérapeutique
[Carter <i>et al.</i> , 2018]	n.d.	Amélioration significative de l'état clinique des patients depuis le prélèvement initial	Diminution de la prise quotidienne de médicaments durant une période de 7 à 13 ans
[Greiner <i>et al.</i> , 2020]	DA ≥ 9 %; Médiane : 4,1 ans p < 0,0001	DA ≥ 9 %; Médiane : 4,6 ans p < 0,0001	-Médiane de réduction du fardeau allélique des tissus : 92 %** -Maladie résiduelle minimale faible à 93 jours après l'allogreffe
[Navarro-Navarro <i>et al.</i> , 2022]	Médiane : 10 ans Risque faible : 92 - 98 % Risque élevé : 43 - 48 % SSP (5 ans) = 56,4 % SSP (Minst) = 43 % SSP (Mst) = 100 % p < 0,0001	n.d.	n.d.

Sigles : DA : distribution allélique; Minst : maladie instable; Mst : maladie stable; n.d. : non disponible; SSP : survie sans progression.

* La détection de la mutation *KIT* D816V a été réalisée sur des tissus de moelle osseuse.

** Comparaison des échantillons avant et après le traitement cytoréducteur (cladribine n = 3, midostaurine et cladribine n = 3).

5.2.4 Perspective des cliniciens

Selon les cliniciens consultés :

- la valeur pronostique de la détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN n'est pas évidente; toutefois, avec une VAF élevée, le test pourrait renseigner sur l'évolution de la maladie, par exemple dans le cadre d'un suivi thérapeutique;
- l'analyse permettrait d'orienter plus rapidement les traitements en temps opportun; dans cet ordre d'idées, des mesures adéquates entourant l'administration d'une allogreffe pourraient être prises en temps opportun;
- un diagnostic rapide de la maladie pourrait permettre de ralentir des organopathies secondaires, l'ostéoporose ou toutes autres complications associées à la MS.

5.2.5 Constats

- La détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN peut permettre d'évaluer le niveau de risque de la MS et de déterminer si la personne atteinte a un pronostic favorable ou non.
- La détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN peut aider au suivi thérapeutique de la MS.
- Selon les cliniciens, le diagnostic précoce de la MS peut aider à limiter la survenue de ses complications telles que les organopathies et l'ostéoporose.

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

La détection de la mutation *KIT* D816V par TAAN est disponible depuis près de dix ans dans le réseau québécois de la santé. Dans l'ensemble, les cliniciens consultés et la documentation scientifique n'ont pas laissé entrevoir d'enjeux organisationnels majeurs à ce sujet. Cette section décrit essentiellement des enjeux soulevés par les cliniciens consultés en intégrant les résultats du sondage adressé à la direction des laboratoires OPTILAB.

- Selon les cliniciens consultés, le contexte rare de la maladie ne nécessite pas que le test soit implanté ailleurs que dans les centres spécialisés qui l'offrent actuellement.
- Une attention particulière devrait toutefois être portée à la stabilité des mastocytes, qui est fragile. Selon l'un des cliniciens consultés, il s'avérerait nécessaire de vérifier l'intégrité des mastocytes en procédant à un test de stabilité avant la réalisation de l'extraction de l'ADN.
- Selon les cliniciens consultés et les réponses au sondage, le résultat de l'analyse est généralement disponible en quatre semaines, et ce, même pour des échantillons provenant des régions éloignées de la province. Les experts consultés assurent que ce temps de réponse est suffisant pour une prise en charge diligente de la maladie.
- Selon les cliniciens consultés, une formation adéquate, autant pour la réalisation que pour l'interprétation des résultats du test, devrait être fournie par le laboratoire et mise à la disposition des professionnels de la santé susceptibles de prescrire ce test.
- Selon les résultats du sondage, cette analyse est sollicitée uniquement en cas de mastocytose.
- Les prescripteurs du test devraient être majoritairement des hémato-oncologues, des internistes, des dermatologues avec spécialisation en oncologie, des allergologues et des rhumatologues.
- Une augmentation d'au plus 50 % de l'utilisation du test serait à prévoir après son introduction au *Répertoire*.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience d'une analyse par TAAN permettant la détection de la mutation *KIT* D816V pour établir le diagnostic et réaliser la prise en charge de la MS n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. La documentation scientifique ne fournit donc pas d'orientation quant à la justification du coût de cette analyse par rapport à ses avantages cliniques.

7.1.2 Efficience d'une analyse par TAAN permettant la détection de la mutation *KIT* D816V selon l'INESSS

L'INESSS ne peut évaluer l'efficience de l'analyse proposée. Les issues cliniques dérivées des bienfaits d'une détection de la mutation *KIT* D816V en temps opportun ne peuvent être adéquatement mesurées. Ces bienfaits sont, entre autres, d'établir le diagnostic de la MS, de permettre une meilleure stratification pronostique, d'effectuer le choix et le suivi thérapeutique et de possiblement limiter la survenue de complications graves. Il en va de même pour les coûts qui ne peuvent être approximés.

La valeur pondérée soumise pour l'analyse est de 69,66 \$.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel au *Répertoire* d'un test par TAAN pour la détection de la mutation *KIT* D816V dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la MS. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire*, et 2) le nouveau scénario selon lequel il y est ajouté. L'analyse repose sur des renseignements obtenus de diverses sources incluant la consultation de cliniciens impliqués dans la prise en charge de patientes et de patients atteints de MS. Ses principales hypothèses se déclinent comme suit :

- Selon l'information fournie par le laboratoire demandeur, ce test est déjà réalisé depuis plusieurs années. Au cours de ces années, sa volumétrie annuelle est demeurée relativement stable. Il est estimé qu'elle gravite autour de 108 tests pour l'ensemble des laboratoires du Québec.

- Malgré tout, les cliniciens consultés anticipent une hausse graduelle de la volumétrie d'au plus 50 % de celle observée au cours de la dernière année suivant l'introduction du test au *Répertoire*. Cette croissance serait justifiée par une diffusion accrue de la disponibilité de ce test auprès des prescripteurs. D'autres cliniciens estiment plutôt un maintien de la volumétrie actuelle, car l'offre de service serait déjà bien connue. Pour les besoins de l'analyse, une augmentation de 25 % est anticipée par l'INESSS. Cette hypothèse est en phase avec les projections du laboratoire demandeur. Bien que l'ampleur de cette croissance demeure incertaine et que des analyses de sensibilité aient été effectuées (0 et 50 %), cette incertitude demeure quantitativement circonscrite compte tenu qu'il s'agit d'un critère diagnostique mineur pour une condition médicale rare.
- Le coût de réalisation du test repose sur une valeur pondérée de 69,66 \$. Celle du transport est de 2,70 \$.
- Ce test n'en remplace aucun autre.
- Les coûts liés à l'acquisition d'équipement n'ont pas été considérés dans l'analyse étant donné que cette technologie est disponible dans les laboratoires québécois qui réalisent déjà ce type d'analyse. Les coûts liés à l'embauche de personnel ont aussi été exclus de l'analyse.
- Les frais d'honoraires des médecins qui interprètent le résultat du test, tout comme les coûts découlant des modalités de prélèvement, ont été exclus de l'analyse.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 8](#).

Tableau 8 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* d'une analyse par TAAN pour la détection de la mutation *KIT D816V*

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre d'analyses actuellement réalisées	108	108	108	324
Coûts	7 815 \$	7 815 \$	7 815 \$	23 445 \$
Nouveau scénario				
Nombre d'analyses futures	117	126	135	378
Impact brut*	8 466 \$	9 117 \$	9 769 \$	27 352 \$
Impact net†	651 \$	1 302 \$	1 954 \$	3 907 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			0 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			7 815 \$

* L'impact brut correspond aux coûts liés à la couverture publique de l'analyse.

† L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée 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 de la croissance de la volumétrie anticipée (0 et 50 %), correspondant à un total sur 3 ans de 352 et 432 analyses.

Selon les hypothèses retenues, l'ajout du test proposé au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts de 3 907 \$ au cours des trois premières années. Sur cet horizon temporel, le nombre d'analyses réalisées est estimé à 378. Les analyses de sensibilité effectuées montrent que l'impact net pourrait varier de 0 à 7 815 \$.

7.3 Constats

- L'efficience de l'analyse proposée ne peut être évaluée étant donné que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés.
- La valeur pondérée de cette analyse est de 69,66 \$. À celle-ci s'ajoute celle associée au transport qui est de 2,70 \$.
- L'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts supplémentaires de 3 907 \$ au cours des trois premières années. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net pourrait varier de 0 à 7 815 \$.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes organisations d'intérêt et sociétés savantes ainsi que la perspective des cliniciens permettent d'établir l'argumentaire suivant relativement à la pertinence d'introduire au *Répertoire* une analyse par TAAN permettant la détection de la mutation *KIT* D816V chez des personnes atteintes ou suspectées d'être atteintes de mastocytose systémique (MS).

DIMENSION	CONSTATS	INCERTITUDES
SOCIOCULTURELLE	▪ L'OMS recommande l'utilisation de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V parmi les critères diagnostiques mineurs de la MS. Dans ce cas, la méthode à privilégier est le TAAN telle qu'également soulignée par le NCCN et l'ECNM. ▪ Lorsque la mutation <i>KIT</i> D816V est absente malgré la persistance des symptômes de la MS, il serait important d'effectuer le séquençage du gène <i>KIT</i> au complet afin de déceler d'autres mutations possiblement liées à la maladie. ▪ Lorsque la MS n'est pas bien diagnostiquée, la persistance de certains symptômes pourrait augmenter le nombre de visites médicales.	
POPULATIONNELLE	▪ La MS est une maladie rare susceptible de causer des complications importantes si elle n'est pas prise en charge. ▪ La détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN permet d'en établir le diagnostic. La MS est une maladie incurable. Son diagnostic pourrait permettre d'en améliorer les symptômes. ▪ Bien que l'analyse soit déjà disponible au Québec depuis près de dix ans afin d'établir un diagnostic, elle ne figure pas au <i>Répertoire</i>.	
CLINIQUE	<u>Performance clinique</u> ▪ La valeur clinique de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN dans le diagnostic de la MS est reconnue par la littérature scientifique et par les cliniciens. ▪ Chez les adultes atteints de la MS, la fréquence allélique de la mutation <i>KIT</i> D816V mesurée dans le sang ou la moelle osseuse permet de distinguer certaines formes de la maladie. ▪ Chez les enfants qui présentent une MC, la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V permet d'identifier ceux dont l'état est à risque de progresser vers une forme systémique.	

DIMENSION	CONSTATS	INCERTITUDES
	<u>Utilité clinique</u> - La détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN peut permettre d'évaluer le niveau de risque de la MS et de déterminer si le patient a un pronostic favorable ou non. - La détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN peut aider au suivi thérapeutique de la MS. - Selon les experts, le diagnostic précoce de la MS peut aider à limiter la survenue de ses complications telles que les organopathies et l'ostéoporose.	
ORGANISATIONNELLE	- Le test est déjà disponible et utilisé dans le réseau québécois de la santé. Cependant, son introduction dans le <i>Répertoire</i> rendrait l'information sur l'existence du test plus officielle et pourrait conduire à une légère augmentation de volumétrie malgré le caractère rare de la MS. - Le test devrait majoritairement être prescrit par des médecins spécialistes. - Une séance d'information sur le test, son rôle et son interprétation devrait être mise à la disposition des professionnels de la santé par le laboratoire.	Le volume de tests à anticiper après l'introduction de l'analyse au <i>Répertoire</i> demeure incertain.
ÉCONOMIQUE	<u>Efficiencie</u> - L'efficiencie de l'analyse proposée ne peut être évaluée étant donné que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés. - La valeur pondérée de cette analyse est de 69,66 \$. À celle-ci s'ajoute celle associée au transport, de 2,70 \$. <u>Analyse d'impact budgétaire</u> - L'introduction de l'analyse proposée au <i>Répertoire</i> pourrait engendrer des coûts supplémentaires de l'ordre de 3 907 \$ au cours des trois premières années. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net pourrait varier de 0 à 7 815 \$.	

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande l'introduction de l'analyse portant sur la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN au <i>Répertoire</i> .
Arguments soutenant la recommandation
• Cette analyse compte parmi les cinq critères énumérés par l'OMS pour confirmer le diagnostic de la MS; • La valeur clinique de la détection de la mutation <i>KIT</i> D816V par TAAN est reconnue par la littérature scientifique et par les cliniciens. Elle permet d'évaluer le niveau de risque associé à la MS et de déterminer si la patiente ou le patient a un pronostic favorable ou non. De plus, elle peut aider au suivi thérapeutique de la MS. • L'analyse est disponible depuis plus de dix années dans le réseau québécois de la santé et des services sociaux; • L'utilisation de l'analyse dans le contexte de la MS ne pourrait constituer une utilisation non responsable des ressources; • Le risque économique de l'inscription de l'analyse au <i>Répertoire</i> est anticipé comme étant très faible. Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

- Carter MC, Bai Y, Ruiz-Esteves KN, Scott LM, Cantave D, Bolan H, et al. Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol* 2018;183(5):775-82.
- Czarny J, Zuk M, Zawrocki A, Plata-Nazar K, Biernat W, Niedozytko M, et al. New Approach to Paediatric Mastocytosis: Implications of KIT D816V Mutation Detection in Peripheral Blood. *Acta Derm Venereol* 2020;100(10):adv00149.
- Gerds AT, Gotlib J, Abdelmessieh J, Ali H, Castells MC, Dunbar A, et al. Systemic mastocytosis, version 4.2023 clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2023;
- Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, Witzeneder N, Class SV, Eisenwort G, et al. Molecular quantification of tissue disease burden is a new biomarker and independent predictor of survival in mastocytosis. *Haematologica* 2020;105(2):366-74.
- Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, Witzeneder N, Simonitsch-Klupp I, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Digital PCR: A Sensitive and Precise Method for KIT D816V Quantification in Mastocytosis. *Clin Chem* 2018;64(3):547-55.
- Hamberg Levedahl K, Nilsson A, Johansson B, Hedström M. How persons with systemic mastocytosis describe the time between symptom onset and receiving diagnosis. *Prim Health Care Res Dev* 2022;23:e54.
- Hoermann G, Sotlar K, Jawhar M, Kristensen T, Bachelot G, Niedozytko B, et al. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022: Recommendations of the EU-US Cooperative Group. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(8):1953-63.
- Horny H-P, Akin C, Arber DA, Peterson LC, Tefferi A, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis: Cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis, mast cell sarcoma (reconduit en 2022 sur la page internet). Dans : Organization WH, réd. *Work Health Organization Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th éd. Lyon, France : OMS/WHO International agency for research on cancer (IARC); 2017 : 62-9.
- Kristensen T, Vestergaard H, Moller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn* 2011;13(2):180-8.
- Mayo-Clinic. Systemic mastocytosis. 2020.
- Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, et al. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer* 2022;128(20):3691-9.

- Naumann N, Lubke J, Baumann S, Schwaab J, Hoffmann O, Kreil S, et al. Adverse Prognostic Impact of the KIT D816V Transcriptional Activity in Advanced Systemic Mastocytosis. *Int J Mol Sci* 2021;22(5)
- Navarro-Navarro P, Alvarez-Twose I, Perez-Pons A, Henriques A, Mayado A, Garcia-Montero AC, et al. KITD816V mutation in blood for the diagnostic screening of systemic mastocytosis and mast cell activation syndromes. *Allergy* 2023;78(5):1347-59.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny H-P, Arock M, Metcalfe DD, Galli SJ. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annual review of pathology* 2023a;18:361-86.
- Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, Sperr WR, Niedoszytko M, Hermine O, et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 20-Year Jubilee, Updates, and Future Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023b;11(6):1706-17.

**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

