

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Panels des prédispositions aux cancers pédiatriques par séquençage de nouvelle génération

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



Panels des prédispositions aux cancers pédiatriques par séquençage de nouvelle génération

Rédaction

Simon Bélanger
Alexandre Paré
Catherine Gravel
Amélie Rousseau

Coordination scientifique

Éric Potvin

Direction

Sylvie Bouchard

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

Membres de l'équipe de projet

Auteures et auteurs principaux

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.
Alexandre Paré, Ph. D.
Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.
Amélie Rousseau, M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Directrice

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

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.
Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
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, 2023
ISBN 978-2-550-95597-9 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2023

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 ou figures 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). Panels des prédispositions aux cancers pédiatriques par séquençage de nouvelle génération. État des connaissances rédigé par Simon Bélanger, Alexandre Paré, Catherine Gravel et Amélie Rousseau. Québec, Qc : INESSS; 2023. 30 p.

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

Comité consultatif

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

M^{me} Daniela Bezerra Da Silva, conseillère en génétique, CHU Sainte-Justine

M^{me} Lysanne Castonguay, conseillère en génétique, CHU de Québec

D^{re} Valérie Désilet, médecin généticienne et obstétricienne-gynécologue, CHUS

D^r Bruno Michon, hémato-oncologue pédiatrique, CHU de Québec

Déclaration d'intérêts

D^{re} Désilet est présidente de l'Association des médecins généticiens du Québec.

Responsabilité

Ce rapport est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
MISE EN CONTEXTE ET MANDAT	1
1 MÉTHODOLOGIE	2
2 ANALYSES ÉVALUÉES	3
2.1 Nom et objectif de l'analyse	3
2.2 Demandeur et laboratoires désignés.....	3
2.3 Méthode analytique proposée	3
2.4 Types de spécimens.....	4
2.5 Temps de réponse.....	4
2.6 Règles d'interprétation des variants	4
3 CONTEXTE CLINIQUE	5
3.1 Brève description de la maladie	5
3.2 Situation actuelle au Québec	6
3.3 Populations ciblées par les analyses proposées	7
3.3.1 Indications et critères cliniques.....	7
3.3.2 Exclusions.....	7
3.4 Algorithmes cliniques proposés.....	7
3.4.1 Prise en charge globale des cas de cancer pédiatrique	7
3.4.2 Algorithme clinique proposé pour les prédispositions aux cancers hématologiques pédiatriques	8
3.4.3 Prescription des analyses.....	11
3.4.4 Logistique et trajectoire des échantillons	11
3.4.5 Processus de mise à jour	11
4 VALIDITÉ CLINIQUE.....	12
4.1 Preuves fournies par le demandeur	12
4.1.1 Validité clinique des gènes sélectionnés.....	12
4.1.2 Vérification et validation des gènes par l'INESSS	13
4.1.3 Rendement diagnostique de l'analyse proposée	14
5 UTILITÉ CLINIQUE	15
5.1 Perspective du demandeur	15
5.2 Positionnement international sur l'analyse des panels par SNG dans la prise en charge des conditions visées.....	15
5.2.1 Organisations gouvernementales	15
5.2.2 Sociétés savantes et organismes indépendants	16
6 PERSPECTIVES DES EXPERTS CONSULTÉS – ENJEUX ET CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION.....	19

6.1	Dimension clinique	19
6.1.1	Prise en charge actuelle des prédispositions aux cancers pédiatriques.....	19
6.1.2	Analyses proposées pour les prédispositions aux cancers pédiatriques.....	19
6.2	Dimension populationnelle	20
6.2.1	Indications et algorithmes cliniques	20
6.3	Dimension organisationnelle	21
6.3.1	Temps de réponse et traçabilité des échantillons.....	21
6.3.2	Planification des besoins, répercussions sur les interventions subséquentes et accès à la génétique médicale	21
6.4	Dimensions éthiques et sociales	22
6.4.1	Risque de découvertes fortuites et consentement.....	22
6.4.2	Risques psychosociaux associés à une prédisposition aux cancers.....	22
7	ANALYSE ÉCONOMIQUE.....	24
7.1	Revue de la documentation scientifique	24
7.2	Impact budgétaire.....	24
7.3	Enjeux économiques	26
	CONCLUSION	28
	RÉFÉRENCES.....	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Estimation du nombre de cas annuels de cancers pédiatriques au Québec entre 2015 et 2020	5
Tableau 2	Estimation du nombre des principaux types de cancer sur 1 000 enfants de moins de 15 ans chez qui un cancer a été diagnostiqué au Canada en 2022.....	6
Tableau 3	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire de panels de gènes associés aux syndromes de prédispositions aux cancers pédiatriques</i> analysés à partir des données de séquençage de l'exome germlinal	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme clinique global proposé par le RQDM pour l'investigation moléculaire des cancers pédiatriques (volets germlinal et somatique).....	9
Figure 2	Algorithme clinique proposé pour le panel virtuel de prédispositions aux cancers hématologiques pédiatriques.....	10

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

Le mandat du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), dont fait partie le Centre québécois de génomique clinique (CQGC), est de répondre aux besoins actuels et futurs du réseau de la santé et des services sociaux dans le domaine du diagnostic moléculaire et de la médecine personnalisée, notamment en ce qui concerne le diagnostic des maladies rares et la cancérologie. À cette fin, le RQDM, appuyé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un vaste exercice de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement d'analyses effectuées hors Québec par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce projet entraîne indubitablement des possibilités et des risques pour l'offre de services globale de SNG et nécessite qu'une réflexion en ce sens soit réalisée.

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé une évaluation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associées aux analyses développées par le RQDM, et ce, dans la perspective globale du système de santé québécois. L'information relative à chaque analyse qui a été captée par l'INESSS est consolidée dans des documents individuels comme celui-ci. Le présent rapport traite des panels virtuels de gènes associés à la prédisposition aux cancers pédiatriques analysés par SNG.

Méthodologie

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Seuls les documents présentant des données de synthèse ou des recommandations en lien avec l'utilisation du SNG pour établir le diagnostic de syndromes de prédispositions aux cancers pédiatriques ont été retenus. L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif dans lequel les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux et aspects de l'implantation clinique associés à l'analyse proposée. Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, de la position des principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Contextes cliniques et analyses proposées

Les prédispositions aux cancers héréditaires pédiatriques représentent un groupe hétérogène de syndromes associés au développement de cancers à signature pédiatrique. Il est estimé qu'au moins 10 % des patients atteints d'un cancer pédiatrique sont porteurs d'une mutation dans un des gènes associés à un syndrome de prédisposition au cancer. Le diagnostic de ces syndromes peut influencer sur la prise en charge des cancers infantiles ainsi que sur le suivi préventif qui serait fait par la suite.

Le demandeur propose deux panels virtuels réalisés à partir du séquençage de l'exome par SNG, l'un pour les patients chez qui on a diagnostiqué une tumeur solide, l'autre pour les patients qui présentent un cancer hématologique. L'objectif est de remplacer les analyses réalisées hors Québec par ces deux panels virtuels.

Validité clinique

En génétique héréditaire, la validité clinique d'un panel multigénique analysé par séquençage est, entre autres, déterminée par l'association des gènes du panel à la maladie ciblée. Le panel devrait donc inclure tous les gènes pour lesquels des variants ont été clairement reconnus comme responsables de la maladie (variants pathogéniques). Les gènes inclus dans chaque panel virtuel ont été sélectionnés par le groupe de travail du RQDM sur l'investigation moléculaire des syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers pédiatriques, sur la base des preuves scientifiques disponibles au moment de leur évaluation.

Le contenu des deux panels virtuels proposés par le demandeur a été comparé à celui des panels de prédisposition aux cancers héréditaires proposés par les sociétés ClinGen et PanelApp. Au total, plus de 75 % des gènes dans chacun des panels virtuels se trouvent dans l'un des panels proposés par ces sociétés. La validité des gènes *KLLN* (tumeur solide) et *BRAF*, *CSF3R*, *FANCM*, *LZTR1*, *NRAS*, *RAD51C* et *RIT1* (cancer hématologique) est incertaine, car ceux-ci ne sont pas classés comme cliniquement pertinents dans les panels des sociétés mentionnées. Finalement, le rendement diagnostique des analyses proposées a été estimé à 10 %, soit l'équivalent de la proportion des cas de cancers pédiatriques pour lesquels des mutations germinales dans un oncogène ont été observées.

Utilité clinique

Sur la base des données fournies par le demandeur et de la littérature recensée, l'analyse des prédispositions germinales aux cancers héréditaires pédiatriques est utile essentiellement pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer. En effet, la découverte de variants germinaux associés à des syndromes de prédisposition aux cancers héréditaires conditionnera également le choix de la thérapie pour lutter contre le cancer et les modalités de suivi à long terme de ces patients. Les membres de la famille d'un patient chez qui un variant pathogénique a été identifié pourraient également être porteurs et ainsi bénéficier d'une surveillance médicale accrue.

Considérations d'implantation

Les experts consultés sont d'avis qu'un algorithme adapté aux différents types de tumeurs solides devrait être employé plutôt qu'une analyse réflexe avec le panel virtuel de 99 gènes pour tous les cas. La pertinence d'avoir sur le même panel virtuel des gènes de prédisposition associés aux tumeurs cérébrales et aux autres tumeurs solides est remise en question par certains experts. De plus, des patients atteints d'une tumeur à signature pédiatrique devraient, dans certaines circonstances, avoir accès aux analyses proposées même si leur diagnostic est fait après l'âge de 18 ans.

Selon plusieurs experts, l'offre des analyses moléculaires pour les enfants atteints de cancer est actuellement hétérogène à l'échelle provinciale. L'introduction des tests proposés contribuerait à uniformiser l'offre et la qualité des services. Les délais d'analyse de 4 à 6 semaines proposés par le demandeur sont plus rapides que ceux des envois hors Québec non urgents. Certains experts estiment que le système employé doit être assez flexible pour répondre aux situations urgentes. Ils ont aussi indiqué que la traçabilité des échantillons et des rapports ainsi que les délais associés au transport d'échantillons, particulièrement en dehors des grands centres, constituent actuellement des enjeux importants qui devraient être abordés pour améliorer les services aux patients.

Les experts ont partagé plusieurs enjeux associés aux services de génétique médicale. D'abord, les rapports produits devront être conviviaux pour faciliter leur interprétation par les prescripteurs et limiter les demandes en génétique médicale. L'accès aux consultations en génétique médicale est d'ailleurs très long en raison des ressources limitées et des besoins grandissants. L'ouverture des analyses germinales à tous les cas de cancer pédiatrique augmentera nécessairement le nombre des demandes de services en génétique médicale et la pression sur le personnel. Une augmentation du volume de demandes d'analyse chez les apparentés d'une personne qui possède un variant pathogénique germinale devrait également être envisagée dans la planification des ressources, notamment en conseil génétique.

Le risque de découvertes fortuites n'est pas négligeable compte tenu du nombre de gènes inclus dans chaque panel virtuel et de la grande hétérogénéité génétique des cancers pédiatriques. Les experts consultés ont souligné l'importance d'obtenir un consentement éclairé et d'offrir un conseil génétique avant et après la réalisation des analyses génétiques germinales pédiatriques. Les conséquences d'un résultat positif sur le patient atteint d'un cancer ainsi que sur sa famille peuvent être considérables et elles doivent être clairement énoncées et comprises.

Analyse économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été réalisée. Cependant, aucune étude de l'efficacité concernant l'exome complet pour établir le diagnostic moléculaire de la prédisposition héréditaire aux cancers pédiatriques n'a été retenue. Précisons que, étant donné la nature du mandat octroyé à l'INESSS par le MSSS, aucune modélisation n'a été effectuée. Néanmoins, en considérant que leurs avantages cliniques sont minimalement équivalents à ceux des panels commerciaux actuellement envoyés hors Québec, les panels virtuels proposés pourraient être efficaces, puisqu'ils sont moins coûteux. L'efficacité des panels commerciaux envoyés hors Québec n'a toutefois jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS.

Même si de grandes incertitudes économiques demeurent, notamment au regard des coûts liés à l'implantation et à l'organisation des services, l'analyse d'impact budgétaire laisse présager que l'introduction au *Répertoire des panels de gènes associés aux cancers pédiatriques* pourrait générer une augmentation des coûts d'environ 449 K\$ au

cours des trois premières années. Cela est essentiellement dû à un volume de demandes plus important suivant le rapatriement.

Conclusion

Les constats et la conclusion du présent rapport sont fondés sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérimentiels. La démarche consiste en une analyse sommaire des risques pour guider la décision ministérielle relativement à l'analyse des syndromes de prédisposition aux cancers héréditaires pédiatriques par séquençage de nouvelle génération. Certains enjeux relatifs au seuil d'âge, aux algorithmes cliniques ainsi qu'à l'accès aux services de génétique médicale, y compris le conseil génétique, ont été soulevés. La mise en place des analyses proposées favoriserait l'harmonisation des pratiques en matière de diagnostic moléculaire pour les cas de cancer pédiatrique. Des améliorations organisationnelles relatives au transport d'échantillons et à la traçabilité des spécimens biologiques et des rapports d'analyse pourraient toutefois bonifier la situation actuelle. Il est primordial que les conséquences d'un résultat positif à une analyse génétique germinale soient clairement expliquées aux patients et à leur famille.

Les panels proposés ont un coût par analyse plus faible comparativement à ceux actuellement réalisés dans le même contexte clinique mais hors Québec.

Leur implantation pourrait toutefois générer des coûts supplémentaires d'environ 449 K\$ au cours des trois premières années.

SUMMARY

Pediatric cancer predisposition using next-generation sequencing panels

Background and mandate

The mandate of the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), of which the Centre québécois de génomique clinique (CQGC) is a part of, is to meet the current and future needs of the health and social services system in the field of molecular diagnostics and personalized medicine, particularly with regard to the diagnosis of rare diseases and oncology. To this end, the RQDM, with the support of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), has undertaken a vast project to upgrade technology and develop and repatriate next-generation sequencing (NGS) tests performed outside Québec. The rollout of this project undoubtedly entails opportunities and risks for the overall offer of NGS services and will require reflection in this regard.

At the MSSS's request, the Institut national d'excellence en santé et en services *sociaux* (INESSS) carried out a rapid assessment of the relevance and challenges of the tests developed by the RQDM and, where advisable, how best to implement them from the overall perspective of Québec's healthcare system. The information on each test gathered by INESSS is consolidated in individual reports like this one. This report concerns virtual panels of genes associated with the predisposition to pediatric cancers analyzed by NGS.

Methodology

The approach included a rapid review of the scientific and grey literature for the clinical and economic aspects, a budget impact analysis, and consultations with Québec experts. Only items containing synthesis data or recommendations relating to the use of NGS to diagnose pediatric cancer predisposition syndromes were selected. INESSS set up an advisory committee whose members were invited to express their views on the various clinical implementation issues and aspects relating to the proposed test. The final findings stem from the triangulation of the scientific data, the positions of the main learned societies consulted, and the contextual data and experiential knowledge that were gathered.

Clinical contexts and proposed tests

Predispositions to pediatric hereditary cancers constitute a heterogeneous group of syndromes associated with the development of pediatric signature cancers. It is estimated that at least 10 % of patients with a pediatric cancer carry a mutation in one of the genes associated with a cancer predisposition syndrome. Diagnosing these syndromes can influence the management of childhood cancers and the preventive follow-up that would be done afterwards.

The requester is proposing two virtual NGS exome-sequencing panels, one for patients diagnosed with a solid tumour, the other for patients with a hematologic cancer. The objective is to replace the tests performed outside Québec with these two virtual panels.

Clinical validity

In hereditary genetics, the clinical validity of a multigene panel analyzed by sequencing is determined, among other things, by the correspondence of the genes in the panel with the target disease. The panel should therefore include all the genes for which variants have been clearly identified as being responsible for the disease (pathogenic variants). The genes included in each virtual panel were selected by the RQDM's working group on the molecular investigation of hereditary pediatric cancer predisposition syndromes on the basis of the scientific evidence available when they were evaluated.

The contents of the two virtual panels proposed by the requester were compared with those of the hereditary cancer predisposition panels recommended by ClinGen and PanelApp. In all, more than 75 % of the genes in each of the virtual panels are in one of the panels recommended by these two organizations. The validity of the *KLLN* (solid tumour panel) and *BRAF*, *CSF3R*, *FANCM*, *LZTR1*, *NRAS*, *RAD51C* and *RIT1* (hematologic cancer panel) genes is uncertain, as they are not classified as being clinically relevant in these organizations' panels. Lastly, the diagnostic performance of the proposed tests has been estimated at 10 %, which is the proportion of pediatric cancer cases in which germline mutations in an oncogene have been observed.

Clinical utility

Based on the data provided by the requester and on the reviewed literature, the analysis of germline predispositions to hereditary pediatric cancers is useful primarily for managing cancer patients. Indeed, the discovery of germline variants associated with hereditary cancer predisposition syndromes will also determine the choice of cancer therapy and how these patients will be followed in the long-term. The family members of a patient in whom a pathogenic variant has been identified could be carriers as well and thus benefit from increased medical surveillance.

Implementation considerations

The experts consulted feel that an algorithm adapted to the different types of solid tumours should be used rather than a routine analysis with the virtual 99-gene panel across the board. Some experts question the advisability of having predisposition genes associated with brain tumours and other solid tumours in the same virtual panel. Furthermore, patients with a pediatric signature tumour should, in certain circumstances, have access to the proposed tests even if they are diagnosed after the age of 18 years.

According to several experts, the availability, across the province, of molecular tests for children with cancer is currently uneven. Introducing the proposed tests would help ensure the uniformity of the supply and quality of the services. The 4- to 6-week test turnaround time proposed by the requester is shorter than that for non-urgent shipments outside Québec. Some experts believe that the system used should be flexible enough to

respond to urgent situations. They also indicated that sample and report traceability, and sample transport times, particularly outside major centres, are currently major issues that should be addressed to improve patient services.

The experts shared several issues involved in medical genetics services. Firstly, the reports produced will need to be user-friendly to make their interpretation by the professionals who order the tests easier and to limit the number of medical genetics requests. At the moment, the wait time for accessing medical genetics consultations is very long because of the limited resources and growing needs. Opening germline testing to all cases of pediatric cancer will necessarily increase the number of requests for medical genetics services and the strain on staff. An increase in the volume of test requests for relatives of a person with a germline pathogenic variant should also be considered in resource planning, particularly for genetic counselling.

The risk of incidental findings is not negligible, given the number of genes included in each virtual panel and the high genetic heterogeneity of pediatric cancers. The experts consulted stressed the importance of obtaining informed consent and offering genetic counseling before and after pediatric germline genetic testing. The impact of a positive result on the cancer patient and their family can be considerable and must be clearly stated and understood.

Economic analysis

A rapid review of the scientific literature was carried out. However, no cost-effectiveness studies on the use of the whole exome to molecularly diagnose a hereditary predisposition to pediatric cancers were selected. It should be noted that, given the nature of the MSSS's request to INESSS, no modeling was done. Nevertheless, considering that their clinical benefits are at least equivalent to those of the commercial panels currently sent outside Québec, the proposed virtual panels could be cost-effective, since they are less expensive. However, the cost-effectiveness of the commercial panels sent outside Québec has never been evaluated by INESSS.

Even if major economic uncertainties remain, particularly with regard to the costs associated with implementing and organizing the services, the budget impact analysis suggests that including the two gene panels in question in the *Répertoire des panels de gènes associés aux cancers pédiatriques* could result in a cost increase of approximately \$ 449,000 over the first three years. This would essentially be due to the higher volume of requests following repatriation.

Conclusion

The findings and conclusions of this report are based on a rapid review of the scientific and grey literature, and on contextual data and experiential knowledge. The approach consists of a summary risk analysis to guide the MSSS's decision regarding testing for hereditary pediatric cancer predisposition syndromes by next-generation sequencing. Certain issues were raised concerning the age limits, clinical algorithms and access to medical genetics services, including genetic counselling. Implementing the proposed tests would help harmonize molecular diagnostic practices for pediatric cancer cases. Organizational improvements in sample transport and in biological specimen and test report traceability could, however, improve the current situation. It is essential that the impact of a positive germline genetic test result are clearly explained to patients and their families.

The proposed panels have a lower per-test cost than those currently performed in the same clinical context but outside Québec. However, their implementation could generate additional costs of approximately \$ 449,000 over the first three years.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
CCO	Cancer care Ontario
CHU	Centre hospitalier universitaire
CQGC	Centre québécois de génomique clinique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
INESSS	Institut National d'excellence en santé et en services sociaux
LMA	Leucémie myéloïde aigüe
LLA	Leucémie lymphoblastique aigüe
SMD	Syndrome myélodysplasique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NMP	Néoplasie myéloproliférative
OMS	Organisation mondiale de la santé
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SIL	Système informatique des laboratoires
SNC	Système nerveux central
SNG	Séquençage de nouvelle génération
VSI	Variants de signification incertaine
WES	Séquençage de l'exome entier (de l'anglais <i>Whole Exome Sequencing</i>)

MISE EN CONTEXTE ET MANDAT

Le mandat du Réseau québécois de diagnostic moléculaire, dont fait partie le Centre québécois de génomique clinique (CQGC), est de répondre aux besoins actuels et futurs du réseau de la santé et des services sociaux dans le domaine du diagnostic moléculaire et de la médecine personnalisée, notamment en ce qui concerne les maladies rares et la cancérologie. À cette fin, le RQDM, appuyé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un projet de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement des analyses effectuées hors Québec par séquençage de nouvelle génération (SNG).

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé une évaluation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associées aux analyses développées par le RQDM, et ce, dans la perspective globale du système de santé québécois. L'information relative à chaque analyse qui a été captée par l'INESSS est consolidée dans des documents individuels comme celui-ci.

Le présent rapport traite spécifiquement des panels de gènes analysés à partir du séquençage de l'exome complet destiné au diagnostic moléculaire des prédispositions héréditaires aux cancers pédiatriques, soient les tumeurs solides et les hémopathies malignes chez l'enfant.

1 MÉTHODOLOGIE

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Seuls les documents de synthèse ou présentant des recommandations relatives à l'utilisation d'analyses par SNG pour établir le diagnostic moléculaire des prédispositions héréditaires aux cancers pédiatriques ont été retenus. La sélection des documents et l'extraction de l'information pertinente ont été effectuées par un professionnel scientifique. Une synthèse narrative des données extraites a été réalisée.

L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif dans lequel les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés au développement et à l'implantation des analyses proposées. Les associations et ordres professionnels ont été sollicités pour le recrutement des membres de ce comité. Toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration de conflits d'intérêts et de rôles.

Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, de la position des principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Pour plus d'information, la méthodologie d'évaluation est détaillée dans le document *Annexes complémentaires* de ce rapport (Annexe A).

2 ANALYSES ÉVALUÉES

2.1 Nom et objectif de l'analyse

Les panels de prédisposition aux cancers pédiatriques par SNG ont pour objectif de repérer la présence de variants de séquence pathogéniques ou probablement pathogéniques dans des gènes associés aux syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques.

2.2 Demandeur et laboratoires désignés

Selon le demandeur, la cartographie du RQDM pour les panels de prédisposition aux cancers pédiatriques prévoit que le CHU de Québec, le CUSM et le CHU Sainte-Justine seront les centres désignés pour ces analyses.

Outre ces centres, l'Hôpital général juif (Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal) et l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal) pourraient être désignés pour l'investigation des prédispositions aux tumeurs solides pédiatriques et aux cancers hématologiques de l'enfant, respectivement.

2.3 Méthode analytique proposée

Il s'agit de deux panels virtuels de gènes associés aux syndromes de prédisposition aux tumeurs solides (99 gènes) et aux hémopathies malignes (68 gènes) pédiatriques.

Les analyses seront réalisées à partir des données de séquençage de l'exome entier (ou WES, de l'anglais *Whole Exome Sequencing*) effectué au CQGC sur un appareil NovaSeq 6000 à partir de l'ADN germlinal. La capture des régions codantes de l'ADN génomique sera effectuée à l'aide de la trousse KAPA HyperExome (Roche^{MC}). La recherche des variants associés à la présentation clinique sera limitée à des panels virtuels de gènes qui seront générés par l'application de filtres.

Pour plus d'information sur le processus de sélection des gènes qui seront analysés et des variants qui seront rapportés, voir la [section 4.1](#) *Validité clinique – Preuves fournies par le demandeur* et l'annexe H du document *Annexes complémentaires – Conception des panels de gènes associés aux syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques*.

2.4 Types de spécimens

Les extractions d'ADN germlinal seront effectuées à partir du sang total dans les cas de tumeurs solides.

En raison de la possibilité de mutations somatiques acquises de l'hématopoïèse, l'ADN extrait de fibroblastes cultivés à partir d'une biopsie de peau sera utilisé dans les cas de cancer hématologique. Advenant la non-disponibilité de fibroblastes, ou lorsqu'un résultat rapide sera requis, une analyse à partir des cellules épithéliales de la bouche pourra être effectuée. L'utilisation de ce type d'échantillon comporte toutefois un risque de contamination, puisque la salive peut contenir des cellules cancéreuses (p. ex. leucémie) pouvant entraîner un résultat faussement positif.

2.5 Temps de réponse

Un temps de réponse de 4 à 6 semaines suivant la réception des prélèvements au laboratoire est proposé par le demandeur. Ce délai pourrait varier en fonction du stade du cancer et des traitements envisagés.

2.6 Règles d'interprétation des variants

Selon les documents fournis par le demandeur, les critères de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) seront appliqués pour la classification des variants de séquence [Richards *et al.*, 2015].

Les variants pathogéniques et probablement pathogéniques seront rapportés d'emblée. Les variants de signification incertaine (VSI) seront ou non rapportés en fonction de la nature du variant détecté, du type tumoral et de la littérature pertinente au moment de l'analyse; cette approche est tirée de consensus publiés [Morales et Hershberger, 2018; Weck, 2018; Hoffman-Andrews, 2017]. Une interprétation détaillée de chaque variant jugé pertinent sera inscrite au rapport, et elle sera accompagnée d'une description des preuves employées pour sa classification.

Les panels discutés dans ce document sont assujettis aux règles d'interprétation des variants germlinaux mises de l'avant par le RQDM et le Ministère.

3 CONTEXTE CLINIQUE

3.1 Brève description de la maladie

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il est reconnu que les cancers pédiatriques ont une composante génétique importante [Pfister *et al.*, 2022].

Au moment du diagnostic de la tumeur, le risque qu'un syndrome de prédisposition ait une composante génétique dépend du type tumoral, de l'âge de l'enfant et des antécédents familiaux [Grobner *et al.*, 2018].

Les tumeurs pédiatriques et leur prise en charge représentent un défi, entre autres en raison de leur rareté, de leur hétérogénéité et des mécanismes pathogénétiques qui diffèrent de ceux des tumeurs adultes [Pfister *et al.*, 2022]. Plus d'une cinquantaine de syndromes différents, causés par des mutations distinctes, sont associés à un risque accru de développer un ou plusieurs types de cancers spécifiques [Brodeur *et al.*, 2017].

Au Québec, le taux d'incidence normalisé de cancer selon l'âge chez les enfants de moins de 15 ans était de 145 sur 1 000 000 en 2020¹. Des estimations du nombre annuel de cas de cancer pédiatrique selon l'âge au Québec, entre 2015 et 2020, sont présentées au [tableau 1](#).

Des estimations du nombre des principaux types de cancers pédiatriques sur 1 000 enfants chez qui un cancer est diagnostiqué au Canada sont également présentées au [tableau 2](#). Les leucémies (31 %) seraient le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, suivies des tumeurs du système nerveux central (24 %) et des lymphomes (12 %).

Tableau 1 Estimation du nombre de cas annuels de cancers pédiatriques au Québec entre 2015 et 2020

ÂGE	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<1 an	20	40	20	25	25	30
1 à 4 ans	80	75	60	85	80	65
5 à 9 ans	65	50	65	65	50	55
10 à 14 ans	50	70	45	70	55	45
Total (0 à 15 ans)	215	235	195	245	210	190

Source : Gouvernement du Canada, *Outil de données sur le cancer chez les jeunes au Canada* : <https://sante-infobase.canada.ca/outils-de-donnees/ccjc/> (consulté le 5 octobre 2022).

Note : Ces données sont des estimations de nombre de cas annuels; le total (0 à 15 ans) n'est donc pas nécessairement équivalent à l'addition des nombres individuels par groupe d'âge. Pour plus de détails sur les méthodes de calcul, se référer aux *Notes techniques* de l'*Outil de données sur le cancer chez les jeunes au Canada* : <https://sante-infobase.canada.ca/outils-de-donnees/ccjc/notes-techniques.html?tool=incident>.

¹ *Outil de données sur le cancer chez les jeunes au Canada* : <https://sante-infobase.canada.ca/outils-de-donnees/ccjc/> (consulté le 5 octobre 2022).

Tableau 2 Estimation du nombre des principaux types de cancer sur 1 000 enfants de moins de 15 ans chez qui un cancer a été diagnostiqué au Canada en 2022

TYPES DE CANCER	NOMBRE D'ENFANTS, N		
	GARÇONS	FILLES	TOTAL
Leucémies	172	139	311
Tumeurs du système nerveux central	136	104	240
Lymphomes	78	43	121
Neuroblastomes	44	33	77
Sarcomes des tissus mous	33	27	60
Tumeurs rénales	23	22	45
Tumeurs osseuses	19	20	39
Tumeurs des cellules germinales	18	18	36
Carcinomes et mélanomes	12	19	31
Rétinoblastomes	9	9	18
Tumeurs hépatiques	10	8	18
Autres cancers	1	3	4
TOTAL	555	445	1 000

Source : Tableau adapté du rapport *Incidence du cancer chez les enfants au Canada* : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/incidence-cancer-enfants-canada.html> (consulté le 27 juin 2023).

3.2 Situation actuelle au Québec

Selon le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*), peu de tests qui pourraient être utilisés pour évaluer le risque de prédisposition héréditaire aux cancers pédiatriques sont actuellement disponibles. Les investigations moléculaires germinales répertoriées sont réalisées par séquençage Sanger sur des gènes individuels (p. ex. *GATA2*, *RUNX1*, *PAX5* et *TP53*). Il existe aussi un panel SNG de quelques gènes ciblés employé pour l'analyse somatique des cancers hématologiques chez l'enfant. Toutefois, selon les experts consultés, ces analyses seraient rarement employées dans le contexte du syndrome de prédisposition aux cancers pédiatriques.

Des analyses par SNG plus exhaustives et plus adaptées pour ces indications sont donc couramment réalisées à l'extérieur du Québec, entre autres à l'Université de Chicago (p. ex. *Comprehensive Hereditary Cancer Panel*, *Hereditary Myeloid Malignancy Panel* et *Hereditary Hematopoietic Malignancy/Immunodeficiency Predisposition Panel*) et dans des laboratoires privés (p. ex. *Pediatric Cancer Panel* de BluePrint Genetics), et ce, à un coût moyen estimé à 1 300 \$ par analyse.

3.3 Populations ciblées par les analyses proposées

3.3.1 Indications et critères cliniques

Le séquençage de l'exome germlinal clinique et l'analyse de panels virtuels de gènes seront offerts à tous les patients de moins de 18 ans qui auront reçu un diagnostic de cancer parmi les suivants :

- Tumeurs solides pédiatriques (panels virtuels de 99 gènes) :
 - Tumeurs solides (tous types confondus);
 - Lymphomes pédiatriques.
- Cancers hématologiques et autres hémopathies (panels virtuels de 68 gènes) :
 - Leucémie myéloïde aigüe (LMA);
 - Leucémie lymphoblastique aigüe (LLA);
 - Syndrome myélodysplasique (SMD);
 - Autres leucémies rares de l'enfant;
 - Cytopénies – bicytopénie ou pancytopénie, comprenant les aplasies médullaires, les thrombocytopénies non acquises persistantes et les neutropénies non acquises persistantes.

Dans le contexte de l'orientation vers une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'analyse doit être prescrite au moment de l'aspiration médullaire et PRIORISÉE en présence d'antécédents familiaux.

3.3.2 Exclusions

Ces analyses ne seront pas réalisées pour l'investigation d'un phénotype clinique suggestif d'un syndrome de prédisposition aux cancers pédiatriques chez les individus qui ne présentent pas de cancer².

3.4 Algorithmes cliniques proposés

3.4.1 Prise en charge globale des cas de cancer pédiatrique

Soulignons que l'offre de services globale de diagnostic moléculaire proposée par le RQDM pour la prise en charge des cancers pédiatriques comprend, en plus des analyses germinales (flèches vertes, [figure 1](#)), le séquençage de l'exome (ADN) et du transcriptome (ARN) somatiques aux fins de profilage moléculaire des cellules cancéreuses (flèches noires, [figure 1](#)). Ces analyses somatiques font l'objet d'une

² Les variants pathogéniques ou potentiellement pathogéniques identifiés chez le probant pourraient toutefois être investigués chez les parents et les apparentés à l'aide d'analyses ciblées (voir [section 3.4.3 Prescription des analyses](#)).

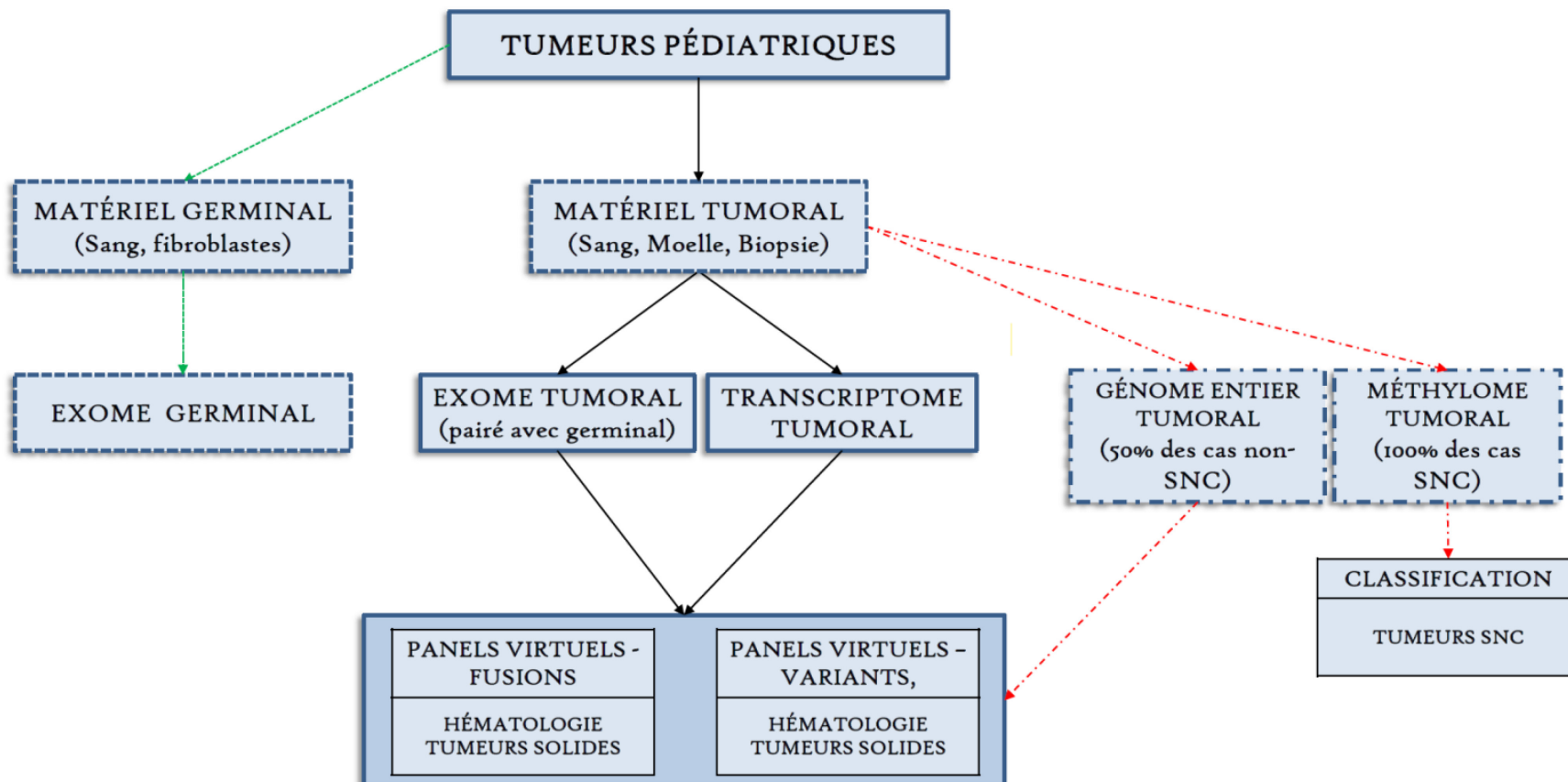
demande distincte ([*Panels des cancers pédiatriques par SNG de l'exome et du transcriptome somatique*](#)) et elles ne sont pas abordées ici.

Par ailleurs, des sous-groupes d'enfants qui présentent des tumeurs à risque élevé bénéficieront d'une analyse complète du génome (environ 50 % des tumeurs localisées hors du système nerveux central – SNC), et tous les enfants atteints de tumeurs du SNC bénéficieront d'une l'analyse du méthylome (flèches rouges, [*figure 1*](#)). Le demandeur souligne que ces analyses seront entièrement payées par un cofinancement sécurisé en provenance d'initiatives de recherche et de la philanthropie (Programme d'intégration de la génomique en santé de Génome Québec et Fondation Charles-Bruneau), et elles ne sont donc pas abordées ici. Aucune information sur la pérennité de ce programme n'a été obtenue.

3.4.2 Algorithme clinique proposé pour les prédispositions aux cancers hématologiques pédiatriques

Dans le contexte des hémopathies pédiatriques, l'analyse complète des 68 gènes du panel virtuel sera réalisée en seconde intention, de façon réflexive, uniquement à la suite d'un résultat négatif par sous-panels virtuels en fonction du phénotype (détails à la [*figure 2*](#)). Selon le demandeur, cette approche vise à réduire le nombre de VSI et les risques de découvertes fortuites tout en répondant à la grande diversité des conditions prédisposant aux cancers hématologiques chez l'enfant.

Figure 1 Algorithme clinique global proposé par le RQDM pour l'investigation moléculaire des cancers pédiatriques (volets germlinal et somatique)

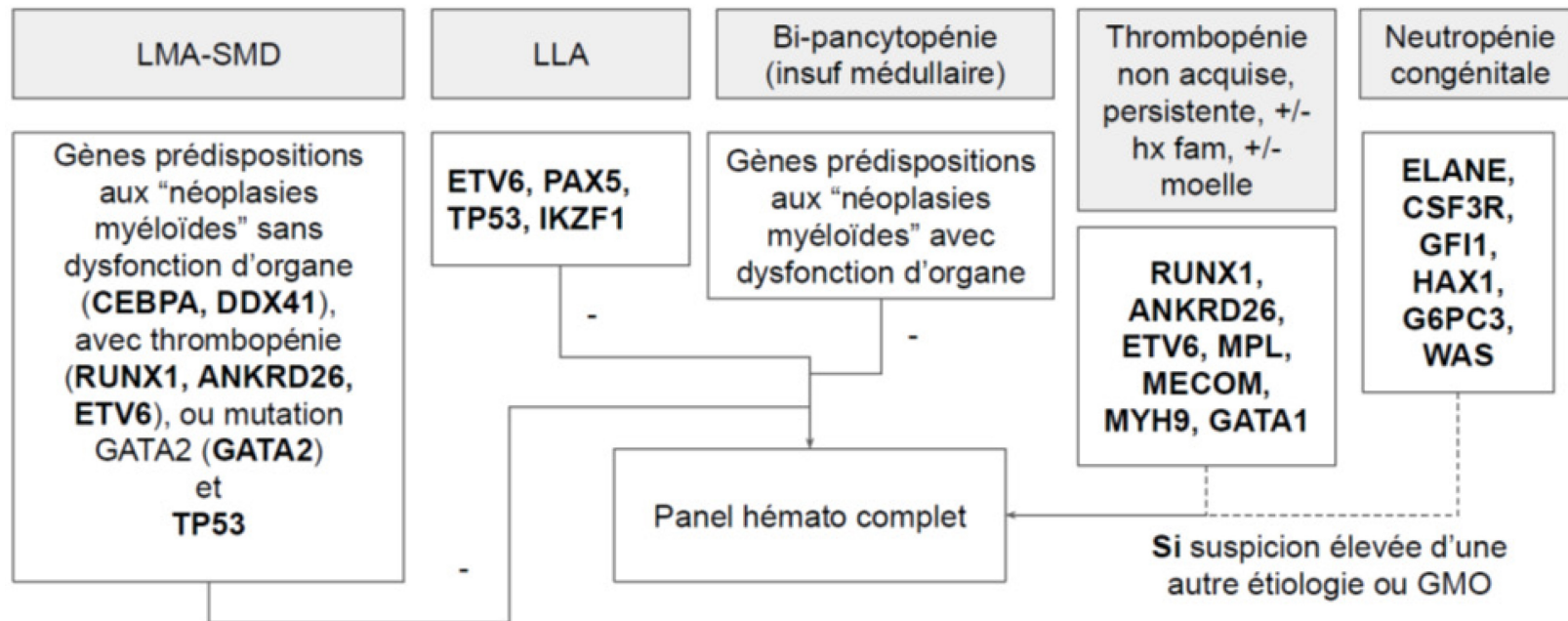


Source : Document de validation de l'analyse fourni par le demandeur en date du 10 février 2022.

Sigle : SNC : système nerveux central.

Légende : flèches vertes : volet germlinal (objet du présent rapport); flèches noires : volet somatique – tests financés par le MSSS; flèches rouges : volet somatique – tests financés par les fonds de recherche et la philanthropie.

Figure 2 Algorithme clinique proposé pour le panel virtuel de prédispositions aux cancers hématologiques pédiatriques



Source : Document fourni par le demandeur et intitulé *Conception des panels des cancers héréditaires hémato* – modifié le 4 juin 2022.

Sigles : GMO : greffe de moelle osseuse (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques); LLA : leucémie lymphoblastique aigüe; LMA : leucémie myéloblastique aigüe; SMD : syndrome myélodysplasique.

Note : Selon le demandeur, les analyses séquentielles proposées dans cet algorithme visent à réduire le nombre de variants de signification incertaine et de découvertes fortuites tout en répondant à la grande diversité de conditions prédisposant aux cancers hématologiques chez l'enfant.

3.4.3 Prescription des analyses

La prescription des panels de prédispositions aux cancers pédiatriques sera faite par les généticiens et les hématologues-oncologues pédiatriques des centres désignés après l'obtention d'un consentement libre et éclairé du patient et/ou des parents. Un conseil génétique sera proposé pour accompagner les résultats de ces analyses. Les variants pathogéniques et potentiellement pathogéniques reconnus chez l'enfant seront investigués chez les parents à l'aide d'analyses ciblées et, si pertinent, chez les apparentés.

Le demandeur précise qu'un groupe de travail sera formé pour déterminer la procédure à suivre pour élargir l'accès à l'ensemble de la communauté hémato-oncologique.

Des balises et des outils de formation à la prescription de ce type d'analyse seront offerts en collaboration avec les associations médicales concernées.

3.4.4 Logistique et trajectoire des échantillons

La logistique de traitement des demandes d'analyse indiquant la trajectoire des échantillons a également été fournie par le demandeur. En résumé, les prélèvements de tissus tumoraux et normaux (germinaux) seront effectués dans un des centres en oncologie pédiatrique du Québec et acheminés au laboratoire de diagnostic moléculaire désigné où les extractions d'ADN et d'ARN seront effectuées. L'ADN et l'ARN seront acheminés au CQGC pour la préparation des librairies et le SNG. La procédure bio-informatique sera effectuée au CQGC sur un serveur interne sécurisé.

L'annotation, l'application des filtres des panels virtuels, l'analyse et l'interprétation des données ainsi que la rédaction du rapport seront faites dans les laboratoires de diagnostic moléculaire des centres pédiatriques désignés selon la cartographie du RQDM en fonction du type de cancer pédiatrique.

3.4.5 Processus de mise à jour

Le demandeur souligne que les algorithmes cliniques et les listes de gènes des panels seront mis à jour périodiquement. Aucune spécification relative au moment ou à la fréquence de ces mises à jour n'a toutefois été précisée.

4 VALIDITÉ CLINIQUE

En génétique héréditaire, la validité clinique d'un panel multigénique traité par séquençage est, entre autres, déterminée par l'association des gènes du panel avec la maladie ciblée. Le panel devrait donc inclure tous les gènes dans lesquels des variants pathogéniques ont été clairement reconnus comme responsables d'un syndrome de prédisposition aux cancers pédiatriques (corrélation génotype/phénotype).

4.1 Preuves fournies par le demandeur

4.1.1 Validité clinique des gènes sélectionnés

La liste des gènes inclus dans les panels virtuels a été déterminée par le groupe de travail sur l'investigation moléculaire des syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers pédiatriques du RQDM (Annexe G du document *Annexes complémentaires*) sur la base des preuves scientifiques disponibles au moment de l'évaluation. La démarche de sélection des gènes est intégralement présentée à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*. Les listes de gènes inclus dans les différents panels ainsi que le niveau de preuve scientifique associé y sont également présentés. Essentiellement, les gènes proposés ont été validés par ClinGen³ et PanelApp⁴ ou ils sont recommandés par des sociétés savantes comme l'OMS et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

En résumé, un total de 99 gènes associés aux tumeurs solides pédiatriques et de 68 gènes associés aux hémopathies malignes de l'enfant ont été retenus sur la base des preuves scientifiques et selon l'avis des experts consultés.

Le demandeur précise que les listes de gènes seront révisées et mises à jour en fonction des nouvelles preuves cliniques. D'ailleurs, au moment de la rédaction de ce rapport, au moins 10 gènes auraient été ajoutés par le demandeur au panel des tumeurs solides pédiatriques, pour un total de 109 gènes qui seront analysés dans le contexte des connaissances actuelles. Le MSSS, en collaboration avec les experts du RQDM, a demandé à l'INESSS de produire un état des connaissances sur les critères qui encadrent la décision d'inclure ou non un gène à un panel. Ce [document](#) a été publié au cours du printemps 2023.

³ ClinGen – Hereditary Cancer Expert Panel [Site Web]. Disponible à : <https://search.clinicalgenome.org/kb/affiliate/10023?page=1&size=25&search=>.

⁴ Genomics England PanelApp (Royaume-Uni) – Childhood solid tumours cancer susceptibility (Version 1.20) et Tumour predisposition - childhood onset (Version 2.33) [Site Web]. Disponibles à : <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/259/> et <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/243/>.

4.1.2 Vérification et validation des gènes par l'INESSS

Panels de prédisposition aux tumeurs solides et aux lymphomes pédiatriques

Des 99 gènes ciblés par le demandeur, 60,6 % ont la mention « *definitive* » dans le panel de cancer héréditaire de ClinGen³, 44,4 % et 49,5 % ont la mention « *green* » dans le panel de susceptibilité aux tumeurs solides pédiatriques et le panel de prédisposition aux tumeurs débutant à l'enfance de PanelApp⁴, respectivement (détail à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*). Au total, 75,8 % des 99 gènes ciblés se trouvent sur un de ces trois panels et 31 % se trouvent sur les trois panels. L'analyse des panels de ClinGen et PanelApp a également permis de recenser 44 gènes dont la validité clinique justifierait potentiellement leur ajout au panel virtuel du demandeur (détails à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*).

La validité du gène *KLLN*, présent sur le panel du demandeur, est incertaine puisque celui-ci est classé « Red » dans le panel de prédisposition aux tumeurs débutant au cours de l'enfance de PanelApp. Le demandeur a fourni une étude prospective publiée en 2014 comme justification de l'inclusion du gène *KLLN* dans le panel virtuel (détail à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*).

Panels des hémopathies pédiatriques malignes

Des 68 gènes ciblés par le demandeur, 26,5 % ont la mention « *definitive* » dans le panel de cancer héréditaire de ClinGen³, 75,0 % et 36,8 % ont la mention « *green* » dans le panel de susceptibilité aux cancers hématologiques pédiatriques et panel de prédisposition aux tumeurs débutant à l'enfance de PanelApp⁵, respectivement (détail à l'annexe H). Au total, 79,4 % des 68 gènes ciblés par le demandeur se trouvent sur un de ces trois panels et 23,5 % se trouvent sur les trois panels. L'analyse des panels de ClinGen et PanelApp a également permis de recenser 112 gènes dont la validité clinique justifierait potentiellement leur ajout au panel virtuel du demandeur (détail à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*).

La validité des gènes *BRAF*, *CSF3R*, *FANCM*, *LZTR1*, *NRAS*, *RAD51C* et *RIT1* est incertaine, puisque ceux-ci sont classés « Amber » ou « Red » dans les panels de prédisposition aux tumeurs pédiatriques de PanelApp. Le demandeur fait référence au panel du syndrome de Noonan (ClinGen) comme justificatif de l'inclusion des gènes *BRAF*, *LZTR1*, *NRAS* et *RIT1* ainsi qu'à d'autres panels ou publications pour l'inclusion des gènes *CSF3R*, *FANCM* et *RAD51C* (détail à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*).

⁵ Genomics England PanelApp (Royaume-Uni) – Haematological malignancies cancer susceptibility (version 2.39) et Tumour predisposition - childhood onset (version 2.33) [Site Web]. Disponibles à : <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/59/> et <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/243/>

4.1.3 Rendement diagnostique de l'analyse proposée

Comme mentionné plus haut, il est estimé que 10 % des cancers seraient attribuables à des mutations germinales dans un oncogène [Pfister *et al.*, 2022]. Puisque le rendement diagnostique dépend des gènes inclus sur les différents panels et que l'indication comprend tous les enfants qui présentent un cancer, un rendement minimal d'environ 10 % est à prévoir. À titre indicatif, une étude nord-américaine récente a rapporté une valeur prédictive positive de 17,6 % en employant l'algorithme *McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines* chez des patients pédiatriques atteints d'un cancer [Goudie *et al.*, 2021].

5 UTILITÉ CLINIQUE

5.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, le résultat de l'analyse des gènes de prédispositions aux cancers pédiatriques comporte une valeur diagnostique, thérapeutique et de surveillance, celles-ci étant individuelles et propres à chaque patient et gène altéré. Les principaux avantages cliniques attendus sont les suivants :

- Pour les patients chez qui un variant pathogénique a été observé ainsi que pour leur famille, le suivi régulier peut être planifié afin de détecter un potentiel cancer à un stade précoce et ainsi adapter la prise en charge, le cas échéant. Ce suivi est également pertinent chez les enfants qui survivent à leur cancer, notamment par la surveillance du développement d'un cancer à d'autres sites.
- Pour certains patients, l'identification de variants qui prédisposent aux cancers influera sur la prise en charge et les traitements, par exemple chez un patient plus vulnérable à la toxicité associée à l'irradiation dans le cas du syndrome de Li-Fraumeni (mutations germinales causales délétères du gène *TP53*).
- Pour les patients atteints de SMD, LMA ou LLA et dont le traitement peut inclure une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, un diagnostic adéquat permettra de faire le dépistage chez les autres membres de la famille en vue de repérer un éventuel donneur non porteur de la même mutation.

5.2 Positionnement international sur l'analyse des panels par SNG dans la prise en charge des conditions visées

La recherche documentaire a permis de repérer 11 publications de sociétés savantes concernant l'analyse par SNG de panels de gènes pour l'identification de mutations associées à la prédisposition aux cancers pédiatriques. Les principales recommandations et conclusions sont résumées dans les paragraphes suivants. Pour plus de détails, l'ensemble des données extraites de ces documents est présenté à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés est présentée à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

5.2.1 Organisations gouvernementales

Le **Cancer Care Ontario** (CCO) a publié en 2022 une troisième version des critères d'admissibilité au dépistage de différents cancers héréditaires [CCO, 2022]. L'organisme indique que des analyses génétiques peuvent être offertes aux enfants et adolescents de moins de 18 ans pour confirmer un syndrome de cancer héréditaire chez les individus qui répondent aux critères proposés. Des analyses génétiques peuvent également être réalisées chez les enfants et adolescents pour qui un variant pathogénique ou

potentiellement pathogénique est connu dans la famille si sa présence peut servir à la détection précoce d'un cancer, au dépistage ou à la prévention. Les analyses génétiques ne sont toutefois pas indiquées chez les moins de 18 ans si les résultats ne guident pas la prise en charge des patients avant qu'ils ne deviennent adultes ou s'ils sont uniquement employés pour informer sur des risques reproductifs futurs. Le conseil génétique détaillant les risques, les avantages et les limites des analyses est recommandé pour permettre aux enfants, aux adolescents et à leur famille de prendre une décision éclairée. L'organisme précise que des délais de 4 à 8 semaines devraient être respectés dans les cas où les résultats de l'analyse génétique germinale auraient un impact sur la prise en charge du patient atteint de cancer (p. ex. une chirurgie ou un traitement). Le document du CCO propose des critères d'admissibilité à l'analyse génétique germinale pour différents cancers et ethnicités ainsi qu'une liste de gènes ou des panels de gènes à préconiser dans chaque cas.

Le **National Health Services** du Royaume-Uni liste plus d'une vingtaine d'analyses ciblant différents cancers héréditaires ainsi que des critères d'admissibilité pour chacun [NHS, 2022]. Selon les indications cliniques, les analyses incluent les gènes uniques, les petits panels de gènes ainsi que l'exome complet. De plus, l'organisme propose certaines analyses qui combinent l'examen du génome tumoral et germinale dans certains cas de tumeurs pédiatriques comme proposé par le RQDM.

5.2.2 Sociétés savantes et organismes indépendants

L'**OMS** a récemment publié sa classification des tumeurs pédiatriques [Pfister *et al.*, 2022]. Les syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques héréditaires ont été regroupés en cinq catégories en fonction du type tumoral primaire associé : tumeur neurale, tumeur endocrine, tumeur de Wilms, tumeur gastrointestinale et autres cancers. L'organisme juge essentiel que les enfants atteints d'un cancer aient accès à une analyse de génétique germinale pour établir le diagnostic de la tumeur ou pour exclure un syndrome de prédisposition au cancer, et ce, dans le but de prendre les décisions cliniques appropriées. La prise en considération des aspects éthiques d'une telle intervention et l'accès au conseil génétique sont requis pour les enfants atteints d'un cancer et pour leur famille.

Le **NCCN** recommande l'investigation de variants pathogéniques ou possiblement pathogéniques familiaux connus dans les gènes de susceptibilité aux cancers lorsque celle-ci peut aider à la prise en charge du patient – p. ex. les thérapies systémiques ou les interventions chirurgicales [NCCN, 2023a]. En plus de critères généraux de dépistage, certaines recommandations de l'organisme qui ciblent l'analyse génétique germinale ou la prise en charge de différents cancers (sein, ovaire, pancréas, prostate et cancer colorectal) pourraient s'appliquer à la population pédiatrique. Les individus qui correspondent aux critères pour le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Cowden/syndrome tumoral hamartome PTEN⁶ ou le syndrome de Lynch sont également invités à réaliser une analyse germinale. Dans son document sur les risques familiaux et

⁶ De l'anglais *PTEN hamatoma tumor syndrome*.

génétiques de cancer colorectal, le **NCCN** mentionne que, pour les enfants de moins de 18 ans, l'analyse génétique germinale n'est généralement pas recommandée si les résultats ne risquent pas d'influer sur la prise en charge médicale. Les cas d'exception clairement énoncés comme devant être testés chez les moins de 18 ans incluent la présence démontrée dans la famille ou la suspicion chez le probant de la polypose adénomateuse familiale, du syndrome de polypose juvénile, du syndrome de Peutz-Jeghers ou de la déficience constitutionnelle des *mismatch repair* (MMR) [NCCN, 2023b].

En plus d'un conseil génétique pré et post-test, le **NCCN** recommande, pour les cas de susceptibilité aux cancers hématologiques héréditaires, l'usage d'un panel multigénique par SNG conçu pour les variants liés aux syndromes héréditaires. Le **NCCN** recommande une évaluation rapide des mutations prédisposant à la LLA avant la transplantation allogénique. L'organisme recommande également que le conseil génétique et l'analyse du tissu germinale soient proposés à certains patients atteints de LLA et potentiellement à leur famille. Les conditions citées par l'organisme pour les cas de LLA incluent l'histoire familiale suggestive de leucémie, d'autres cancers hématologiques ou différentes conditions dont le syndrome de Li-Fraumeni [NCCN, 2023a; 2023b; 2022a; 2022b].

Au sujet du syndrome de Li-Fraumeni et des syndromes de cancers liés au gène *TP53*, l'**European Reference Network GENTURIS** recommande que tous les patients qui répondent aux critères de Chompret⁷ soient soumis à un test pour détecter une mutation germinale de *TP53* [Frebouret *et al.*, 2020]. L'organisme recommande également un dépistage de ce gène chez les enfants atteints d'un ostéosarcome de la mâchoire ou d'un médulloblastome (induit par la voie *sonic hedgehog*) inexplicé. Le groupe précise que, dans les cas où l'analyse germinale de *TP53* est recommandée, celle-ci devrait être réalisée avant le début du traitement de radiothérapie et de chimiothérapie ou avant l'intervention chirurgicale.

L'**American College of Medical Genetics and Genomics** et la **National Society of Genetic Counselors** proposent une série de critères qui justifient l'évaluation d'une prédisposition génétique pour 28 des syndromes associés aux cancers héréditaires les plus communs [Hampel *et al.*, 2015]. Les recommandations couvrent une série de tumeurs bénignes et malignes communes et rares ainsi que les syndromes à retenir pour chacun. L'orientation du patient vers la médecine génétique est recommandée pour ceux de moins de 18 ans atteints d'un cancer du cerveau, de leucémie (selon certains critères), d'un sarcome ou d'un hépatoblastome. L'orientation vers la médecine génétique est également recommandée pour d'autres cancers lorsqu'ils sont

⁷ OrphaNet – Syndrome de Li-Fraumeni (LFS). Critère de Chompret : (1) individus présentant une tumeur appartenant au spectre tumoral du LFS avant l'âge de 46 ans et au moins un membre de premier ou second degré avec une tumeur LFS avant l'âge de 56 ans, ou présentant de multiples tumeurs, ou (2) individu présentant de multiples tumeurs (à l'exception de tumeurs multiples du sein), dont deux appartenant au spectre des tumeurs du LFS et la survenue de la première tumeur avant l'âge de 46 ans; ou (3) individu présentant un ACC ou un CPC, quels que soient les antécédents familiaux, ou (4) une personne atteinte d'un cancer du sein avant l'âge de 31 ans. Disponible au : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=524&lng=FR#:~:text=Les%20crit%C3%A8res%20de%20Chompret%20peuvent,%C3%A2ge%20de%2056%20ans%2C%20ou (consulté de 24 mars 2023).

diagnostiqués avant un certain âge (détails à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*). Les recommandations produites par les deux organismes en 2015 ont été révisées et réitérées en 2019 [Bashford *et al.*, 2019; Hampel *et al.*, 2015].

La **Society for Pediatric Oncology and Hematology** a publié en 2017 ses recommandations sur le dépistage des syndromes de prédisposition au cancer chez les enfants [Ripperger *et al.*, 2017]. L'organisme recommande le dépistage chez les patients atteints et dans les conditions suivantes : antécédents familiaux évocateurs (p. ex. parent ou fratrie atteint d'un cancer avant l'âge de 45 ans, parents consanguins), type tumoral ou présentation clinique associé à un syndrome de prédisposition au cancer, résultats de l'analyse tumorale suggérant une mutation germinale, patients atteints d'au moins deux tumeurs malignes, patients atteints à la fois d'un cancer et d'autres anomalies congénitales ainsi que les patients qui souffrent de toxicité excessive causée par la thérapie anticancéreuse.

L'**American Association for Cancer Research** recommande une évaluation génétique, quels que soient les antécédents familiaux, pour les enfants de moins de 18 ans atteints de certaines tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique, de tumeurs solides en dehors du système nerveux central ou de tumeurs rénales et génito-urinaires [Druker *et al.*, 2017]. L'organisme détaille également les contextes justifiant l'analyse germinale par gène unique, par panel multigénique, par micropuce à ADN, par séquençage de l'exome ou du génome ainsi qu'une liste des avantages et inconvénients de chaque technique. Selon l'organisme, la découverte de variants pathogéniques ou possiblement pathogéniques peut être employée pour adapter la prise en charge des patients. De plus, cette information pourrait servir pour valider la présence de ce variant chez les membres de la famille.

6 PERSPECTIVES DES EXPERTS CONSULTÉS – ENJEUX ET CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION

6.1 Dimension clinique

6.1.1 Prise en charge actuelle des prédispositions aux cancers pédiatriques

Selon certains experts consultés, entre 10 et 20 % des patients atteints d'un cancer pédiatrique sont présentement orientés vers la génétique médicale ou bénéficient d'une analyse germinale. L'orientation vise surtout les hémato-oncologues pédiatriques ou d'autres spécialités (p. ex. endocrinologues pour le cancer de la thyroïde) sur la base de certains critères précis comme l'âge au diagnostic, le type de cancer et son association avec un syndrome de prédisposition au cancer et la présence d'antécédents familiaux, notamment. À titre d'exemple, au CHU Sainte-Justine, tous les cas de rétinoblastome sont vus en génétique médicale. Certains types de tumeurs de Wilms sont également orientés d'emblée vers cette spécialité.

Les approches employées présentement sont les panels commerciaux de Blueprint Genetics et de l'Université de Chicago ainsi que de petits panels ciblés. Les experts se disent généralement satisfaits des services offerts par les laboratoires privés. Toutefois, les délais associés aux réanalyses, aux réinterprétations ou à l'obtention des données brutes sont très longs, de l'ordre de 9 à 12 mois. Selon certains experts, les analyses d'oncogénétique inscrites au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* sont très peu souvent employées (voir [section 3.2](#)).

L'utilité clinique des analyses germinales réalisées est essentiellement à visée thérapeutique et elle conditionne le choix du traitement à appliquer pour le cancer diagnostiqué et le protocole de surveillance à adopter. Certains experts précisent toutefois qu'il n'existe pas de protocole de surveillance adapté à toutes les trouvailles possibles.

Quelques experts ont mentionné qu'ils préféreraient employer les panels et sous-panels associés à la prédisposition aux cancers héréditaires adultes (comme celui proposé par le [CHUM](#)) plutôt que les deux panels virtuels réalisés à partir du séquençage de l'exome proposés dans ce rapport. Ces experts se justifient en rapportant que la plupart des gènes associés à la prédisposition aux cancers pédiatriques se trouvent également dans les panels de gènes adultes.

6.1.2 Analyses proposées pour les prédispositions aux cancers pédiatriques

Selon plusieurs experts, l'introduction d'une offre de service uniforme à travers la province pourrait réduire l'hétérogénéité dans la prise en charge des patients entre les différents établissements provinciaux.

Les experts ont rapporté qu'il y a une ambiguïté concernant le choix du panel (solide ou hématologique) pour les cas de lymphome. Selon le demandeur, les lymphomes sont couverts par le panel de prédisposition aux tumeurs solides. Toutefois, les experts précisent que les lymphomes sont cliniquement considérés comme des cancers hématologiques et que certaines situations (dont un antécédent familial suggestif) justifieraient l'orientation du patient vers le panel de prédisposition aux cancers hématologiques.

Il est possible que des prescripteurs demandent de démasquer des gènes qui ne sont pas présents sur les panels virtuels, par exemple à la suite d'un résultat négatif. Cependant, il est souligné que ces demandes devraient être accompagnées d'un justificatif détaillé appuyé sur des données probantes qui lient les gènes concernés au phénotype du patient. À ce propos, l'INESSS a également reçu le mandat de rédiger un [état des connaissances](#) sur les critères et principes qui guident l'usage de l'exome et le choix des gènes à inclure dans des panels virtuels.

6.2 Dimension populationnelle

6.2.1 Indications et algorithmes cliniques

Les experts sont d'avis qu'un algorithme adapté aux différentes tumeurs solides devrait être appliqué. À l'instar de l'algorithme proposé pour les syndromes de prédisposition aux cancers hématologiques, celui concernant les tumeurs solides devrait idéalement être constitué de panels virtuels plus petits offerts en première intention en fonction du type de tumeur avec une analyse réflexive du panel global en cas de résultat négatif, si jugé pertinent. D'ailleurs, certains experts se questionnent sur la pertinence de mettre sur le même panel virtuel des gènes de prédisposition associés aux tumeurs cérébrales et aux autres tumeurs solides, deux groupes de tumeurs qui ont des caractéristiques génétiques très distinctes. Un algorithme plus détaillé pourrait réduire le nombre de VSI, le risque de découvertes fortuites ainsi que les conséquences pour la famille (détails à la [section](#) sur les enjeux éthiques et sociaux plus bas).

Plusieurs tumeurs qui se développent chez des individus de plus de 18 ans ont une signature de type pédiatrique (p. ex. le neuroblastome, le rhabdomyosarcome, le sarcome d'Ewing et la LMA). Bien que les experts soient conscients qu'un seuil d'âge peut être pertinent pour restreindre l'indication, ils soulignent que les patients adultes qui ont une tumeur de signature pédiatrique devraient, dans certaines circonstances, avoir accès aux analyses proposées. Notons que cette préoccupation a également été soulevée par les experts consultés pour le volet somatique des tumeurs pédiatriques – rapport sur les panels des cancers pédiatriques par SNG de l'exome et du transcriptome somatiques.

6.3 Dimension organisationnelle

6.3.1 Temps de réponse et traçabilité des échantillons

Le délai de 4 à 6 semaines proposé par le demandeur apparaît adéquat selon les experts comparativement aux délais d'analyse de 2 à 3 mois pour les envois non urgents hors Québec. Certains experts estiment que le système doit toutefois être assez flexible pour permettre à certaines analyses d'être réalisées plus rapidement, notamment dans les situations urgentes.

Les experts précisent cependant que le délai d'analyse ne comprend pas le transport des échantillons au laboratoire désigné, lequel peut être très long selon la région du Québec où est réalisé le prélèvement, ni le temps nécessaire à la culture des fibroblastes dans les cas de cancers hématologiques qui peuvent également engendrer des délais importants – échec de culture, reprise de biopsie, coordination avec l'extérieur. Selon les experts, il s'agit de problèmes notables qui devraient être résolus pour améliorer le temps de réponse et la qualité des services offerts en région.

Des experts ont d'ailleurs souligné que la traçabilité des échantillons et des rapports constitue actuellement un enjeu de taille. Des mesures devraient être appliquées afin d'éviter les erreurs de destinataire et la perte d'échantillons. L'implantation d'un SIL (Système informatique des laboratoires) centralisé pourrait résoudre certains des problèmes organisationnels actuellement rencontrés.

Notons que le RQDM prévoit la mise en place d'un mécanisme de suivi des temps de réponse. Dans les cas où les laboratoires locaux ne seraient pas capables de respecter les délais en temps opportun, les envois hors Québec devraient être maintenus pour éviter les retards.

6.3.2 Planification des besoins, répercussions sur les interventions subséquentes et accès à la génétique médicale

Les experts se sont prononcés sur l'accès présentement difficile à la génétique médicale et sur l'accentuation de la pression que ces analyses pourraient avoir sur les ressources en conseil génétique.

Actuellement, les prescripteurs sont capables d'interpréter la plupart des résultats des analyses germinales. L'avis de la génétique médicale est généralement demandé pour les plus gros panels ou pour certaines indications, dont les antécédents familiaux de cancer. Selon certains experts, les rapports d'analyse devront être accessibles et conviviaux pour faciliter l'interprétation des résultats par les prescripteurs et proposer, le cas échéant, des actions concrètes pour la prise en charge adaptée du patient. Il est précisé que le RQDM prévoit organiser des formations ciblées par spécialité pour soutenir les prescripteurs dans leur interprétation des rapports.

De l'avis des experts, l'ouverture des analyses germinales à tous les cas de cancer pédiatrique augmentera nécessairement le nombre des demandes de consultation en génétique médicale et la pression sur le personnel alors que ces services sont déjà saturés et peinent à répondre à la demande.

La famille des patients chez qui un variant pathogénique ou probablement pathogénique aura été identifié devra se voir offrir un test de porteur ainsi qu'une rencontre en génétique médicale afin de soutenir un processus décisionnel juste et éclairé quant aux interventions subséquentes et à leur impact. Les demandes pour les apparentés d'un cas pédiatrique augmenteront la charge de travail en génétique médicale. Les apparentés chez qui le variant aura été identifié se verront offrir un protocole de surveillance (si un tel protocole existe pour le gène ou variant identifié), ce qui augmentera la charge de travail des professionnels de la santé attirés à ces protocoles. Il n'est pas souhaitable qu'un individu qui a reçu un diagnostic se trouve sans aide et sans ressource à la suite de son résultat positif. L'effet sur les interventions subséquentes ne doit pas être ignoré.

Par ailleurs, l'accès aux ressources d'aide psychologique est très difficile pour les individus qui ont un risque élevé de cancer, par exemple en raison d'un variant pathogénique identifié chez un apparenté, sans toutefois avoir reçu un diagnostic de cancer (voir [section 6.4.2](#) – *Risques psychosociaux associés à une prédisposition aux cancers*). Considérant que le volume d'individus atteints d'un cancer et porteurs d'un variant associé à un syndrome de prédisposition aux cancers héréditaires pourrait augmenter, le nombre d'apparentés augmenterait du même coup, rendant ainsi l'accès aux services d'aide psychologique encore plus difficile.

6.4 Dimensions éthiques et sociales

6.4.1 Risque de découvertes fortuites et consentement

Les experts se sont prononcés sur l'importance d'une prise de décision éclairée et du conseil génétique avant et après la réalisation des analyses génétiques germinales pédiatriques.

Selon certains experts, les patients dont le cancer est peu susceptible d'être causé par un syndrome de prédisposition aux cancers héréditaires (p. ex. la leucémie aigüe lymphoblastique standard) doivent recevoir toute l'information nécessaire pour la prise de décision éclairée, car les risques de découvertes fortuites sont élevés.

6.4.2 Risques psychosociaux associés à une prédisposition aux cancers

Des experts rapportent que les effets des analyses génétiques germinales sur la famille sont de plus en plus analysés par différents groupes de recherche et font l'objet de publications. Il est donc primordial de tenir compte des conséquences importantes que peut avoir un résultat positif, non seulement pour l'enfant atteint, mais aussi pour les membres de sa famille – p. ex. protocole de suivi, anxiété, effets néfastes sur les aptitudes psychosociales, assurabilité.

La découverte de variants pour lesquels aucune conduite clinique préventive n'est établie sera définitivement une source d'anxiété pour le patient et ne modifiera pas la prise en charge par le clinicien.

Certains experts ont mentionné que le RQDM, avec une équipe composée de patients partenaires, prévoit faciliter la compréhension des rapports en génétique par les patients.

7 ANALYSE ÉCONOMIQUE

L'évaluation des aspects économiques liés au séquençage de l'exome complet pour diagnostic moléculaire des prédispositions héréditaires aux cancers pédiatriques repose, d'une part sur une revue rapide de la documentation scientifique et d'autre part sur une analyse d'impact budgétaire. Conformément au mandat que le MSSS a attribué à l'INESSS, aucune modélisation de l'efficacité n'a été effectuée. Enfin, la lecture des différents enjeux et aspects de l'implantation qui pourraient avoir une incidence sur la portée des conclusions émises au niveau économique est présentée.

7.1 Revue de la documentation scientifique

Les stratégies de recherche (Annexe B du document *Annexes complémentaires*) et une revue rapide de la littérature grise n'ont pas permis de repérer d'étude économique pertinente visant à évaluer l'efficacité de l'exome complet pour établir le diagnostic moléculaire de la prédisposition héréditaire aux cancers pédiatriques pour les indications ciblées ([section 3.3](#)).

7.2 Impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée. Celle-ci prend en considération les coûts liés à l'introduction au *Répertoire de panels de gènes associés aux syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques* analysés à partir de données de séquençage de l'exome entier effectué par SNG. Elle n'inclut pas les coûts associés à l'analyse de l'exome et du transcriptome somatiques qui, selon le demandeur, sera réalisée de manière concomitante à l'exome germlinal (voir [section 3.4.1 Prise en charge globale des cas de cancer pédiatrique](#)). Ces analyses somatiques et l'impact budgétaire associé font l'objet d'une demande séparée (*Panels des cancers pédiatriques par SNG de l'exome et du transcriptome somatique*) et ne sont donc pas abordés ici.

Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système public de soins de santé québécois. L'analyse présente la différence des coûts entre les deux scénarios suivants :

- 1) *Statu quo* dans lequel les analyses concernées ne sont pas introduites au *Répertoire*;
- 2) Ajout des analyses au *Répertoire*.

L'analyse d'impact budgétaire repose sur des renseignements obtenus de diverses sources comprenant la consultation d'experts engagés dans la prise en charge de patients atteints d'un syndrome de prédisposition aux cancers pédiatriques, et elle s'appuie sur l'algorithme clinique présenté à la [section 3.4.2](#). De fait, l'utilisation des tests de porteurs auprès de la famille des patients chez lesquels un variant pathogénique ou probablement pathogénique a été observé n'a pas été incluse dans l'analyse, bien qu'elle

ait été mentionnée par les experts consultés ([section 6.3.2](#)). Les principales hypothèses formulées pour les fins de l'analyse sont mentionnées ci-dessous :

- Sur la base des moyennes annualisées des quatre centres d'hématologie-oncologie pédiatrique de la province du Québec, le nombre de nouveaux cas de cancer pédiatrique est estimé à 280 par année. Il est attendu que cette volumétrie demeurera relativement stable pour l'ensemble de l'horizon temporel considéré, car rien ne laisse entrevoir un accroissement de l'incidence de ces cancers au Québec à partir des données historiques canadiennes [Xie *et al.*, 2018; Canada, 2012].
- Selon les experts, environ 15 % des cas de cancer pédiatrique bénéficient présentement d'une analyse germinale à partir d'un panel commercial effectué hors Québec dont les coûts sont couverts par le système de soins de santé ([section 6.1](#)). Il n'est pas anticipé que cette proportion augmentera au cours des trois années projetées dans le scénario *statu quo*. Le coût par analyse réalisée hors Québec est estimé à 1 300 \$.
- Il est attendu que l'ensemble des patients qui ont reçu un diagnostic de cancer pédiatrique bénéficieront d'une analyse germinale advenant l'ajout au *Répertoire* des panels virtuels de gènes associés aux syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques.
- Les valeurs pondérées⁸ soumises pour les panels virtuels de gènes associés aux cancers pédiatriques sont :
 - une valeur de 659 \$ pour l'analyse de l'exome germinale, ce qui inclut les coûts liés à l'extraction de l'ADN et au génotypage pour l'identification des échantillons (52 \$), au séquençage (408 \$) et au temps d'interprétation des résultats et à la bio-informatique (199 \$);
 - une valeur de 199,00 \$ pour les cultures de fibroblastes utilisées pour le séquençage de l'exome germinale des cancers hématologiques.
- La valeur pondérée pour les coûts de transport des envois hors Québec est de 111 \$ (code : 70006 au *Répertoire*). Advenant le rapatriement des analyses, aucun coût de transport n'a été considéré en raison de l'incertitude liée au transport des échantillons à l'échelle provinciale. Des frais de transport par échantillon de 1,9 \$ et 2,7 \$ pourraient être ajoutés pour les envois intragrappe et intergrappe, respectivement (codes : 70003 et 70002 au *Répertoire*).
- Les honoraires médicaux ont été exclus de l'analyse. Ces coûts sont, en effet, difficilement quantifiables étant donné qu'aucun code d'acte de facturation spécifique à l'analyse de l'exome ne figure présentement dans le manuel de facturation des médecins spécialistes. Ils sont toutefois jugés négligeables par les experts consultés.

⁸ L'analyse tient compte des valeurs pondérées soumises lors de la demande initiale.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 3](#). Les analyses de sensibilité présentées tiennent compte des variations, à la hausse comme à la baisse, du nombre projeté d'analyses et de la valeur pondérée des analyses.

Selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* des panels de gènes associés aux syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques pourrait générer une augmentation des coûts d'environ 449 K\$ au cours des trois premières années. Cela est essentiellement dû à un volume plus important des analyses suivant le rapatriement. Selon les analyses de sensibilité, l'impact net pourrait varier entre 222 et 641 K\$.

Tableau 3 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire de panels de gènes associés aux syndromes de prédispositions aux cancers pédiatriques* analysés à partir des données de séquençage de l'exome germlinal

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre d'analyses	42	42	42	126
Coûts	54 600 \$	54 600 \$	54 600 \$	163 800 \$
Nouveau scénario : rapatriement des analyses				
Nombre d'analyses	280	280	280	840
Coûts	204 314 \$	204 314 \$	204 314 \$	612 941 \$
Impact net*	149 714 \$	149 714 \$	149 714 \$	449 141 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			221 589 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			641 153 \$

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

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du nombre d'analyses réalisées annuellement par SNG (+ 20 %) et des valeurs pondérées (± 20 %).

7.3 Enjeux économiques

Les enjeux économiques liés aux panels de gènes associés aux syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques sont principalement liés à l'incertitude importante qui entoure leur efficacité étant donné qu'aucune preuve en ce sens n'a été relevée dans la documentation scientifique. L'ampleur des avantages pour la santé qui pourraient être engendrés par les analyses proposées, qui servent essentiellement à choisir le traitement à appliquer et le protocole de surveillance à adopter ([section 6.1.1](#)), est difficilement quantifiable. Néanmoins, en considérant que ces avantages cliniques sont minimalement équivalents à ceux des panels commerciaux actuellement envoyés hors Québec, cela laisse présager que les analyses proposées seront efficaces, puisqu'elles sont moins coûteuses (entre 659 \$ et 858 \$ vs 1 300 \$). L'efficacité des panels actuellement envoyés hors Québec n'a toutefois jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Par ailleurs, l'organisation des services qui entourent la réalisation des panels de gènes

au Québec étant empreinte d'incertitude, le coût par échantillon analysé pourrait varier et, par le fait même, réduire fortement les économies anticipées.

L'incertitude qui entoure le coût d'implantation de la technologie et le débit de séquençage de chacun des appareils pourrait également influencer sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. De plus, comme mentionné à la [section 6.3](#), la famille des patients chez qui un variant pathogénique ou probablement pathogénique aura été observé devra se voir offrir un test de porteur. L'impact budgétaire anticipé sur trois ans pourrait ainsi en être modifié à la hausse.

CONCLUSION

Les constats et la conclusion du présent rapport sont fondés sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels. La démarche consiste en une analyse sommaire des risques pour guider la décision ministérielle relativement à l'analyse des syndromes de prédisposition aux cancers héréditaires pédiatriques par séquençage de nouvelle génération. Certains enjeux relatifs au seuil d'âge, aux algorithmes cliniques ainsi qu'à l'accès aux services de génétique médicale, y compris le conseil génétique, ont été soulevés. La mise en place des analyses proposées favoriserait l'harmonisation des pratiques en matière de diagnostic moléculaire pour les cas de cancer pédiatrique. Des améliorations organisationnelles relatives au transport d'échantillons et à la traçabilité des spécimens biologiques et des rapports d'analyse pourraient toutefois bonifier la situation actuelle. Il est primordial que les conséquences d'un résultat positif à une analyse génétique germinale soient clairement expliquées aux patients et à leur famille.

Les panels proposés ont un coût par analyse plus faible comparativement à ceux actuellement réalisés dans le même contexte clinique mais hors Québec.

Leur implantation pourrait toutefois générer des coûts supplémentaires d'environ 449 K\$ au cours des trois premières années.

RÉFÉRENCES

- Bashford MT, Kohlman W, Everett J, Parrott A, Pollin TI, Practice Guidelines Committee of the National Society of Genetic C, et al. Addendum: A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2019;21(12):2844.
- Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):e1-e5.
- Agence de la santé publique du Canada. Le cancer chez les enfants (de 0 à 14 ans) au Canada [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada; 2012. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/cancer/cancer-chez-enfants-0-a-14-ans-canada.html>.
- Cancer Care Ontario (CCO). 2022 Hereditary Cancer Testing Eligibility Criteria: Version 3. 2022 [site Web]. Toronto, ON : CCO; 2022. Disponible à : <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/70161>.
- Druker H, Zelley K, McGee RB, Scollon SR, Kohlmann WK, Schneider KA, Wolfe Schneider K. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient. *Clin Cancer Res* 2017;23(13):e91-e7.
- Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheim R, Evans DG, European Reference Network G. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020;28(10):1379-86.
- Goudie C, Witkowski L, Cullinan N, Reichman L, Schiller I, Tachdjian M, et al. Performance of the McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines for Identifying Cancer Predisposition Syndromes. *JAMA Oncol* 2021;7(12):1806-14.
- Grobner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018;555(7696):321-7.
- Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL, Guideline Development Group ACoMG, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015;17(1):70-87.
- Hoffman-Andrews L. The known unknown: the challenges of genetic variants of uncertain significance in clinical practice. *J Law Biosci* 2017;4(3):648-57.
- Morales A et Hershberger RE. Variants of Uncertain Significance: Should We Revisit How They Are Evaluated and Disclosed? *Circ Genom Precis Med* 2018;11(6):e002169.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2023. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2023a. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2023. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2023b. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukaemia Version 1.2022. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2022a. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myelodysplastic Syndromes Version 1.2023. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2022b. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf.
- National Health Service (NHS). National Genomic Test Directory - Testing Criteria for Rare and Inherited Disease (v3 April 2022) [site Web]. Angleterre, UK : NHS; 2022. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>.
- Pfister SM, Reyes-Mugica M, Chan JKC, Hasle H, Lazar AJ, Rossi S, et al. A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discov* 2022;12(2):331-55.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.
- Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017;173(4):1017-37.
- Weck KE. Interpretation of genomic sequencing: variants should be considered uncertain until proven guilty. *Genet Med* 2018;20(3):291-3.
- Xie L, Onysko J, Morrison H. Childhood cancer incidence in Canada: demographic and geographic variation of temporal trends (1992-2010). *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2018;38(3):79-115.

*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

