


ÉTAT DES
CONNAISSANCES

Panel pour la recherche de mutations
myéloïdes par séquençage de nouvelle
génération

Rapport d'évaluation sur le rapatriement
d'analyses réalisées hors Québec

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

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



Panel pour la recherche de mutations myéloïdes par séquençage de nouvelle génération

Rapport d'évaluation sur le rapatriement
d'analyses réalisées hors Québec

Rédaction

Simon Bélanger
Julie Nieminen

Collaboration


Richard Bisailon
Catherine Gravel

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

Auteur et auteure principaux

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

Julie Nieminen, Ph. D.

Collaborateur et collaboratrice internes

Richard Bisailon Ph. D.

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

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.

Vicky Tessier, 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

Gilles Bordage, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023

ISBN 978-2-550-96108-6 (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). Panel pour la recherche de mutations myéloïdes par séquençage de nouvelle génération - Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec. État des connaissances rédigé par Simon Bélanger et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2023. 26 p.

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

Comité consultatif

D^{re} Méлина Boutin, hémato-oncologue, Hôpital Charles-Lemoyne, CISSS de la Montérégie-Centre

D^{re} Stéphanie Corriveau Désilets, hémato-oncologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

D^r Olivier Larochelle, hémato-oncologue, CHU de Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Michael Munger, hémato-oncologue, CHU de Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Déclaration d'intérêts

Les conflits d'intérêts déclarés ont été jugés « nuls » pour tous les experts.

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.

Il est à noter que les constats et conclusions de ce rapport sont issus de la littérature de synthèse et de la consultation d'experts québécois en fonction de l'information disponible au moment de la réalisation de ces travaux.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
MISE EN CONTEXTE ET MANDAT	1
1 MÉTHODOLOGIE	2
2 CONTEXTE CLINIQUE	3
2.1 Brève description des maladies ciblées	3
2.2 Diagnostic	3
2.3 Brève description de la situation actuelle	4
3 ANALYSE ÉVALUÉE	6
3.1 Laboratoire demandeur et laboratoires désignés	6
3.2 Nom et objectif de l'analyse	6
3.3 Méthode analytique proposée.....	6
3.3.1 Types de spécimens	7
3.3.2 Temps de réponse	7
3.4 Populations ciblées	7
3.4.1 Critères cliniques proposés	7
3.5 Algorithmes cliniques proposés	7
3.5.1 Remplacement d'analyses existantes	7
4 VALIDITÉ CLINIQUE.....	11
4.1 Preuves fournies par le demandeur	11
5 UTILITÉ CLINIQUE	13
5.1 Perspective du demandeur	13
5.2 Recommandations et positions des sociétés savantes.....	13
6 PERSPECTIVES DES EXPERTS CONSULTÉS ET CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION	16
6.1 Dimension clinique	16
6.1.1 Populations ciblées	16
6.1.2 Liste de gènes.....	16
6.2 Dimension organisationnelle.....	17
6.2.1 Analyse évaluée	17
6.2.2 Spécialistes identifiés pour prescrire le test	17
6.2.3 Trajectoire des échantillons	18
6.2.4 Accès à l'analyse	18
6.2.5 Rapports	19
6.3 Dimensions éthiques, sociales et juridiques	20
6.3.1 Interventions subséquentes.....	20
6.3.2 Possibilité de découvertes fortuites.....	20

7 ASPECTS ÉCONOMIQUES.....	21
7.1 Revue de la documentation scientifique.....	21
7.2 Impact budgétaire.....	21
7.3 Enjeux économiques	23
CONCLUSION	24
RÉFÉRENCES.....	25

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Définition des cytopénies selon l’OMS.....	3
Tableau 2	Liste des gènes inclus dans le <i>QIAseq targeted DNA Panel – Human myeloid neoplasms</i>	12
Tableau 3	Impact budgétaire de l’introduction au <i>Répertoire</i> du panel de gènes associés aux mutations myéloïdes	23

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme clinique simplifié proposé pour l’investigation d’un syndrome myélodysplasique (SMD) classique et de la néoplasie myélodysplasique/myéloproliférative.....	8
Figure 2	Algorithme clinique simplifié proposé pour l’investigation de la néoplasie myéloproliférative (NMP).....	9
Figure 3	Algorithme clinique simplifié proposé pour l’investigation d’une cytopénie (CCUS).....	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 les domaines 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, soutenu par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un vaste projet de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement d'analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce projet entraîne indubitablement des opportunités 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 s'appliquait, des modalités optimales d'implantation associés aux analyses développées par le RQDM, et ce, dans une perspective globale du système de santé québécois. Les informations relatives à chaque analyse qui ont été recueillies par l'INESSS sont consolidées dans des documents individuels autoportants comme celui-ci. Le présent rapport traite spécifiquement des panels de gènes par SNG destinés à la recherche de mutations myéloïdes.

Méthode

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 d'un test par SNG pour la recherche de mutations myéloïdes ont été retenus. L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif où les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés au rapatriement de l'analyse proposée. Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, des positions prises par les principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Contextes cliniques et analyses proposées

Les trois groupes de conditions visés par le panel des mutations myéloïdes sont les syndromes myélodysplasiques (SMD), les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) et les cytopénies clonales de signification indéterminée (CCUS). Le diagnostic de ces conditions est actuellement principalement appuyé par les analyses cytomorphologiques, la pathologie, la cytométrie en flux, la recherche de mutations spécifiques et par la cytogénétique. Toutefois, la recherche de mutations dans un plus grand nombre de gènes peut contribuer au diagnostic ou à la stratification pronostique de la maladie. Ces mutations sont couvertes par le panel de gènes actuellement utilisé pour la

stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës (LMA), test disponible au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) depuis 2015. Il s'agit d'une trousse commerciale de 143 gènes associés aux cancers myéloïdes, desquels les résultats de 46 gènes seront rapportés dans le contexte des connaissances actuelles en oncologie hématologique. Le séquençage sera effectué à partir de l'ADN extrait d'échantillons de moelle osseuse, de sang ou de tissu fixé.

Validité et utilité clinique

En génétique somatique, la validité clinique d'une analyse multigénique effectuée par SNG est définie par sa capacité à établir de manière précise et fiable la séquence des gènes ou des locus d'intérêt clinique à partir de tissus ou de cellules. La limite de détection de la fréquence allélique avec la technologie sélectionnée est d'environ 5 % pour une couverture de 500X, et ce, autant pour les substitutions que pour les microdélétions.

La sélection des gènes du panel a été effectuée en se basant sur la littérature scientifique publiée et les recommandations de sociétés savantes. La majorité des gènes et des mutations qui seront analysés sont associés à un pronostic favorable ou défavorable dans le contexte du SMD et du NMP ou permettent de déterminer la clonalité. Quelques gènes permettent de préciser le diagnostic ou sont associés à une prédisposition héréditaire aux hémopathies myéloïdes.

Il est à noter qu'il existe peu de recommandations de sociétés savantes pour le diagnostic et la stratification pronostique des CCUS, qui n'ont fait leur entrée dans la classification officielle de l'OMS qu'en 2022. Dans cette classification, les CCUS sont définies par des cytopénies associées à une hématopoïèse clonale avec la présence de mutations associées aux cancers myéloïdes à une fréquence allélique supérieure ou égale à 2 %.

Considérations d'implantation

Les membres du comité consultatif ont souligné la complexité du diagnostic et de la stratification pronostique des hémopathies malignes. Selon eux, les signes et les symptômes, les résultats sanguins et les résultats de l'aspiration médullaire font tous partie intégrante du diagnostic. De plus, pour que les résultats soient disponibles dans des délais acceptables, les analyses de cytogénétique traditionnelles sont souvent effectuées en parallèle et, dans certains cas, il pourrait s'avérer difficile d'attendre les résultats d'une analyse avant de procéder à la seconde. Afin d'assurer la pertinence des demandes d'évaluation et de ne pas transférer l'entièreté de la responsabilité de gestion des demandes au laboratoire, les membres du comité consultatif suggèrent d'autoriser la prescription par d'autres spécialistes, tels les internistes, mais proposent que cette prescription soit validée par un hématologue, sans nécessiter de consultation pour le patient.

Certains experts soulignent des préoccupations quant à la capacité du réseau à offrir l'analyse à tous les patients avec suspicion d'hémopathie maligne pour lesquels un prélèvement de moelle est effectué. La crainte qu'une augmentation rapide du nombre de demandes puisse avoir un impact négatif sur les délais de traitement des échantillons d'aspiration médullaire a été soulevée par certains experts. Considérant la charge technique et les coûts, en contexte de pénurie de main-d'œuvre, il serait justifié, selon le comité consultatif, de limiter dans un premier temps l'accès au panel aux cas de suspicion de LMA, de SMD et de NMP (résultats du médullogramme anormaux).

La liste de gènes proposée par le demandeur devrait être évaluée régulièrement selon les membres du comité consultatif. Certains experts ont suggéré une mise à jour minimalement deux fois par année.

Analyse économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été réalisée. Cependant, aucune étude d'efficacité concernant l'usage d'un panel de gènes pour la caractérisation diagnostique et pronostique des cancers hématologiques myéloïdes n'a été retenue. Précisons qu'étant donné la nature du mandat octroyé à l'INESSS par le MSSS, aucune modélisation n'a été effectuée. Néanmoins, comparativement aux panels commerciaux actuellement envoyés hors Québec, le panel proposé est moins coûteux. Notons que l'efficacité des panels commerciaux envoyés hors Québec n'a toutefois jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS.

Bien que des incertitudes économiques demeurent, l'analyse d'impact budgétaire laisse présager que l'introduction au *Répertoire* du panel de gènes associés aux cancers hématologiques myéloïdes pourrait générer une réduction des coûts d'environ 1,5 M\$ au cours des trois premières années.

Conclusion

Les constats et les conclusions 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 expérimentaux. Cet état des connaissances vise à outiller le MSSS dans sa décision de rendre disponible une analyse permettant d'effectuer le diagnostic et la stratification pronostique des hémopathies malignes. Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée et l'information recueillie soutient la pertinence d'offrir cette analyse. Toutefois, certaines incertitudes liées à la disponibilité des ressources et à l'organisation des services entourant la réalisation de cette analyse au Québec ont été mises en lumière et devraient être explorées pour assurer une implantation optimale.

SUMMARY

Gene panel for the identification of myeloid mutations by NGS –
Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside
of the province of Québec

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, is to meet the current and future needs of the health and social services network in the fields of molecular diagnostics and personalized medicine, particularly regarding the diagnosis of rare diseases and cancer. To this end, 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) analyses. The implementation of this project undoubtedly entails both opportunities and risks for the overall NGS service offering and requires careful consideration.

At the request of the MSSS, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) carried out a rapid assessment of the relevance, issues and, where applicable, optimal implementation modalities associated with the analyses developed by RQDM, from a global perspective of the Quebec healthcare system. The information gathered by INESSS on each analysis is consolidated in individual, self-supporting documents such as this one. This report deals specifically with SNG gene panels to detect myeloid mutations.

Method

The approach includes a rapid review of the scientific and grey literature for the clinical and economic aspects, a budget impact analysis, and consultations with Quebec experts. Only documents presenting synthesis data or recommendations related to the use of N testing for myeloid mutations were retained. INESSS set up an advisory committee where members were invited to express their views on the various issues associated with the repatriation of the proposed test. The final findings are based on the triangulation of scientific data, the positions taken by the main learned societies consulted, and the contextual data and experiential knowledge gathered.

Clinical Contexts and Proposed Analyses

The three groups of conditions covered by the myeloid mutations panel are myelodysplastic syndromes (MDS), myeloproliferative neoplasms (MPN) and clonal cytopenias of undetermined significance (CCUS). Diagnosis of these conditions is currently mainly supported by cytomorphological analysis, pathology, flow cytometry, specific mutation testing and cytogenetics. However, the search for mutations in a larger number of genes may contribute to the diagnosis or prognostic stratification of the disease. These mutations are covered by the gene panel currently used for prognostic stratification of acute myeloid leukemia (AML); a test available from the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as *Répertoire*) since 2015. This is a commercial kit of 143 genes associated with myeloid cancers, from which the results of 46 genes will be reported in the context of current knowledge in hematological oncology. Sequencing will be performed on DNA extracted from bone marrow, blood, or fixed tissue samples.

Validity and Clinical Utility

In somatic genetics, the clinical validity of a multigene analysis performed by SNG is defined by its ability to establish the sequence of genes or loci of clinical interest from tissues or cells. The allele frequency detection limit with the selected technology is approximately 5% at 500X coverage, for both substitutions and microdeletions.

The selection of genes for the panel was based on published scientific literature and recommendations from learned societies. Most genes and mutations to be analyzed are associated with a favorable or unfavorable prognosis in the context of MDS and MPN or allow clonality to be determined. A few genes help to clarify the diagnosis or are associated with an inherited predisposition to myeloid hemopathies.

It should be noted that there are few recommendations from learned societies for the diagnosis and prognostic stratification of CCUS, which only entered the official WHO classification in 2022. In this classification, CCUS are defined by cytopenias associated with clonal hematopoiesis, with the presence of mutations associated with myeloid cancers at an allelic frequency greater than or equal to 2%.

Implementation Considerations

Members of the Advisory Committee stressed the complexity of diagnosis and prognostic stratification of hematological malignancies. In their view, signs and symptoms, blood and bone marrow aspirate results are all integral to diagnosis. Moreover, to ensure that results are available within an acceptable timeframe, traditional cytogenetic tests are often performed in parallel, and in some cases, it may be difficult to wait for the results of one test before proceeding with the second. To ensure the relevance of requests for evaluation, and to avoid transferring the entire responsibility for managing requests to the laboratory, members of the Advisory Committee propose authorizing prescriptions by

other specialists, such as internists, but that such prescriptions be validated by a hematologist, without requiring a consultation for the patient.

Some experts raised concerns about the network's ability to offer analysis to all patients with suspected hematological malignancies for whom marrow aspiration is performed. The fear that a rapid increase in the number of requests could have a negative impact on processing times for marrow aspiration samples was raised by some experts. Considering the technical workload and costs involved, and in the context of a labour shortage, the Advisory Committee felt that it would be justified to initially limit access to the panel to cases of suspected AML, MDS and MPN (abnormal medullogram results).

The list of genes proposed by the applicant should be evaluated regularly, according to the members of the Advisory Committee. Some experts suggested that it should be updated at least twice a year.

Economic Analysis

A rapid review of the scientific literature was conducted. However, no cost-effectiveness studies regarding the use of a gene panel for the diagnostic and prognostic characterization of myeloid hematological cancers were retained. Given the nature of the mandate given to INESSS by the MSSS, no economic modeling was done. Nevertheless, compared with commercial panels currently sent outside Quebec, the proposed panel is less costly. It should be noted that the efficiency of commercial panels sent outside Quebec has never been evaluated by INESSS.

Although economic uncertainties remain, the budget impact analysis suggests that the introduction of the panel of genes associated with myeloid hematological cancers to the *Repertoire* could generate a cost reduction of around \$1.5 million over the first three years.

Conclusion

The findings and conclusions of this report are based on a rapid review of the scientific and grey literature, as well as contextual data and experiential knowledge. This state of the art is intended to support the MSSS in its decision to make available an analysis for the diagnosis and prognostic stratification of hematological malignancies. During this exercise, no major concerns were identified, and the information gathered supports the relevance of offering this analysis. However, uncertainties related to the availability of resources and the organization of services surrounding the performance of this analysis in the province of Quebec were highlighted and should be explored to ensure optimal implementation.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ANPGM	Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
CCMG	Canadian College of Medical Geneticists
CCUS	Cytopénie clonale de signification indéterminée
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval
CQGC	Centre québécois de génomique clinique
ESMO	European Society for Medical Oncology
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LMA	Leucémie myéloïde aiguë
MSAC	Medical Services Advisory Committee
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMP	Néoplasie myéloproliférative
OMS	Organisation mondiale de la santé
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SMD	Syndrome myélodysplasique
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

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, soutenu par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un vaste projet de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement d'analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce projet entraîne indubitablement des opportunités 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 s'appliquait, des modalités optimales d'implantation associés aux analyses développées par le RQDM, et ce, dans une perspective globale du système de santé québécois. Les informations relatives à chaque analyse qui ont été recueillies par l'INESSS sont consolidées dans des documents individuels autoportants comme celui-ci. Le présent rapport traite spécifiquement des panels virtuels de gènes par SNG destinés à la recherche de mutations myéloïdes dans les contextes des syndromes myélodysplasiques (SMD), des néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) et des cytopénies clonales de signification indéterminée (ou CCUS, de l'anglais *clonal cytopenias of undetermined significance*).

Il est à noter qu'un panel virtuel de gènes pour la stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës (LMA) est disponible au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) depuis 2015 (code 65091). Comme la prise en charge des patients dans le contexte des hémopathies malignes s'effectue dans un continuum, certains éléments relatifs à la LMA seront également présentés dans ce document.

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 présentant des données de synthèse ou des recommandations en lien avec l'utilisation d'un test par SNG pour la recherche de mutations myéloïdes ont été retenus. La sélection des documents et l'extraction de l'information pertinente ont été effectuées par une professionnelle scientifique. Une synthèse narrative des données extraites a été réalisée.

L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif où les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés au rapatriement de l'analyse proposée. 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 des conflits d'intérêts et de rôles.

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

Pour plus d'information, la méthodologie d'évaluation est détaillée à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

2 CONTEXTE CLINIQUE

2.1 Brève description des maladies ciblées

Plusieurs conditions sont associées à des mutations de la lignée myéloïde et ont en commun un dérèglement de la production des cellules, tels des cytopénies ([tableau 1](#)) ou encore des excès de production de certaines lignées cellulaires [Fenaux *et al.*, 2021]. L'âge médian des personnes atteintes est de 70 ans avec une incidence entre 40 et 50 cas par 100 000 habitants dans cette tranche d'âge. L'incidence dans la population générale est de 4 cas par 100 000 habitants [Fenaux *et al.*, 2021]. Ces conditions sont des cancers myéloïdes ou peuvent évoluer vers de tels cancers. Les trois groupes de conditions visés par le panel des mutations myéloïdes sont les syndromes myélodysplasiques (SMD), les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) et les cytopénies clonales de signification indéterminée (CCUS). Comme mentionné précédemment, les LMA sont déjà investiguées à l'aide de ce panel et seront donc également brièvement abordées.

2.2 Diagnostic

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié une liste de critères pour la classification des conditions hématologiques de la lignée myéloïde [Arber *et al.*, 2016] qui a été mise à jour en 2022 [Khoury *et al.*, 2022]. Cette classification permet d'harmoniser le diagnostic et de différencier les conditions selon les plus récentes informations scientifiques disponibles. Des groupes de travail ont également participé à l'élaboration de critères diagnostiques minimaux [Chanas *et al.*, 2021; Tefferi, 2021].

Tableau 1 Définition des cytopénies selon l'OMS

CYTOPÉNIE		
Anémie	Hémoglobine	< 13 g/dl ♂ < 12 g/dl ♀
Leucopénie	Décompte neutrophile	< 1,8 x 10 ⁹ /L
Thrombocytémie	Décompte plaquettaire	< 150 x 10 ⁹ /L

Source : Traduit de Khoury *et al.* [2022]

SMD

Les SMD sont causés par une dysfonction de l'hématopoïèse qui mène à des défauts de maturation, à de l'inflammation de la moelle osseuse et à des cytopénies périphériques et ils peuvent progresser vers la LMA [Chanas *et al.*, 2021]. Le critère diagnostique majeur est la présence d'une cytopénie depuis au moins 4 mois (> 10 % pour au moins une lignée) ainsi qu'une dysplasie morphologique [Khoury *et al.*, 2022; Arber *et al.*, 2016]. La classification des SMD s'établit selon la présence d'anomalies génétiques et selon la

morphologie (voir l'annexe D du document *Annexes complémentaires*). L'âge médian du diagnostic est de 72 ans [Chanas *et al.*, 2021].

NMP

Plusieurs conditions font partie de la famille des NMP, telles que la thrombocythémie essentielle (TE), la polycythémie vraie (PV) et la myélofibrose primaire (MP), et ont en commun la production excessive d'une lignée cellulaire myéloïde (granulocytes, érythrocytes, mégacaryocytes; annexe D du document *Annexes complémentaires*). Les NMP peuvent mener à la myélofibrose et à la leucémie aiguë [Wong et Pozdnyakova, 2019].

CCUS

Les cytopénies sont des conditions fréquentes et sont de multiples étiologies. L'identification de mutations somatiques telles que retrouvées dans l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (ou CHIP, de l'anglais *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*) confirme une condition précancéreuse avec un risque variable de progresser à un cancer hématologique. Ceci permet de distinguer ces cytopénies des cytopénies idiopathiques dont le pronostic est plus favorable. Ces différentes conditions sont plus amplement détaillées à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*.

LMA

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une hémopathie maligne hétérogène caractérisée par l'expansion clonale de cellules myéloblastiques dans le sang, la moelle osseuse ou dans d'autres tissus. Il s'agit de la forme la plus commune de leucémie aiguë chez les adultes. L'âge médian est de 67 ans au moment du diagnostic [Pollyea *et al.*, 2021]. Certains cas de LMA sont dits de novo (ou primaires) et d'autres peuvent être consécutifs aux traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie. La détermination de la catégorie de risque des LMA est effectuée par la cytogénétique et par l'analyse du profil mutationnel par panel de gènes.

2.3 Brève description de la situation actuelle

Dans les cas de SMD, de NMP ou de CCUS, la recherche de certaines mutations peut contribuer au diagnostic ou à la stratification pronostique de la maladie. Toutefois, l'utilisation de panels de gènes dans ces contextes est une avancée récente et n'est pas généralisée dans la pratique clinique. Depuis 6 ans, l'HMR effectue des envois extérieurs pour ces conditions. Les analyses sont effectuées à la clinique Mayo à l'aide d'un panel de 143 gènes (OncoHeme Next-Generation Sequencing for Myeloid Neoplasm) dont 43 sont associés aux SMD, aux NMP et aux CCUS. Selon les données du MSSS, 48 envois hors Québec ont été effectués en 2019-2020.

Il est à noter qu'un panel de gènes pour la stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës (LMA) est disponible au *Répertoire* depuis 2015 (code 65091 – *Leucémie LMA, stratification pronostique, panel 8 gènes par SNG*). Au moment de l'évaluation de ce panel par l'INESSS, il s'agissait de la trousse commerciale Ion AmpliSeq^{MC} AML (Life Technologies) comportant 19 gènes, dont 8 étaient démasqués dans le contexte de la stratification pronostique des LMA au Québec¹. Aujourd'hui, l'investigation moléculaire des LMA est effectuée à l'aide de la trousse QIAseq targeted DNA panel; Human myeloid neoplasms. Il s'agit du même panel que celui proposé pour l'investigation moléculaire des SMD, des NMP et des CCUS et qui fait l'objet du présent rapport (voir la section 5.3 *Méthode analytique proposée*).

¹ *FLT3, NPM1, CEBPA* biallélique, *RUNX1, KIT, TP53, ASXL1, IDH1*.

3 ANALYSE ÉVALUÉE

3.1 Laboratoire demandeur² et laboratoires désignés³

La demande provient de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR). Le laboratoire de diagnostic moléculaire de l'HMR est un des principaux centres québécois d'analyses pour les hémopathies malignes chez l'adulte et a reçu le mandat du RQDM pour le développement de ces analyses. Selon la cartographie du RQDM, outre l'HMR, les laboratoires du CHU de Québec, du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et de l'Hôpital général juif (HGF) pourraient également être désignés pour ces analyses.

3.2 Nom et objectif de l'analyse

Le panel pour la recherche de mutations myéloïdes par SNG a pour objectifs d'établir un diagnostic de façon plus précise et de raffiner le pronostic.

3.3 Méthode analytique proposée

Il s'agit d'un panel ciblé de 143 gènes associés aux cancers myéloïdes offerts par la compagnie QIAgen (QIAseq targeted DNA panel; Human myeloid neoplasms panel). Le panel n'est pas homologué par Santé Canada et n'est pas destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies. L'utilisation du panel dans le contexte du diagnostic et de la stratification pronostique des SMD, NMP et CCUS a toutefois fait l'objet d'une vérification analytique par le laboratoire demandeur (validité analytique, sensibilité, spécificité, reproductibilité, robustesse et fiabilité de la technologie; annexe E du document *Annexes complémentaires*). Les gènes seront analysés à partir des données de SNG et les résultats de 46 gènes seront rapportés dans le contexte des connaissances actuelles en oncologie hématologique (annexe F du document *Annexes complémentaires*). Le séquençage sera effectué au laboratoire de diagnostic moléculaire de l'HMR sur la plateforme MiSeq (Illumina^{MD}) à partir de l'ADN extrait d'échantillons de moelle osseuse, de sang ou de tissu fixé.

² Dans le cadre des travaux du RQDM, le laboratoire demandeur (ci-après nommé « demandeur ») est celui qui porte la responsabilité de proposer au MSSS une offre de service qui permettra de rapatrier ou de développer une nouvelle analyse en SNG. Les détails cliniques, analytiques et organisationnels entourant cette nouvelle offre de service doivent être déterminés en partenariat avec les autres laboratoires du réseau initialement désignés par le MSSS pour offrir un service similaire au terme du déploiement de ladite analyse.

³ Laboratoires de biologie médicale du réseau de la santé et des services sociaux mandatés par le MSSS pour réaliser une analyse de laboratoire.

3.3.1 Types de spécimens

Les prélèvements de moelle osseuse, ou de sang périphérique en cas de contre-indication à l'aspiration médullaire, seront effectués dans les centres de prélèvements du Québec pour les patients ambulatoires ou en établissement pour les patients hospitalisés. Une extraction d'ADN de tissus fixés est également possible. Le spécimen sera par la suite acheminé au laboratoire de diagnostic moléculaire de l'HMR.

3.3.2 Temps de réponse

Le temps de réponse proposé est de 4 à 6 semaines suivant la réception des prélèvements au laboratoire.

3.4 Populations ciblées

3.4.1 Critères cliniques proposés

Ce panel est destiné aux patients avec suspicion ou diagnostic de conditions associées à la lignée myéloïde. Ce panel vise à compléter l'information obtenue par l'évaluation en hématologie, en cytogénétique et en pathologie.

Une consultation en hématologie est requise afin d'évaluer la présence de critères cliniques et paracliniques et, ainsi, de valider le choix des investigations moléculaires. De plus, l'évaluation est notamment basée sur la classification de l'OMS [Khoury *et al.*, 2022; Arber *et al.*, 2016] ainsi que sur d'autres guides de pratique clinique et consensus d'experts [Enjeti *et al.*, 2022; Gerds *et al.*, 2022; Greenberg *et al.*, 2022; Fenaux *et al.*, 2021; Killick *et al.*, 2021; Greenberg *et al.*, 2017]. Puisque le type de spécimen privilégié est la biopsie de moelle osseuse, les risques de prescriptions abusives de cette analyse devraient être limités en raison de la nature effractive du prélèvement.

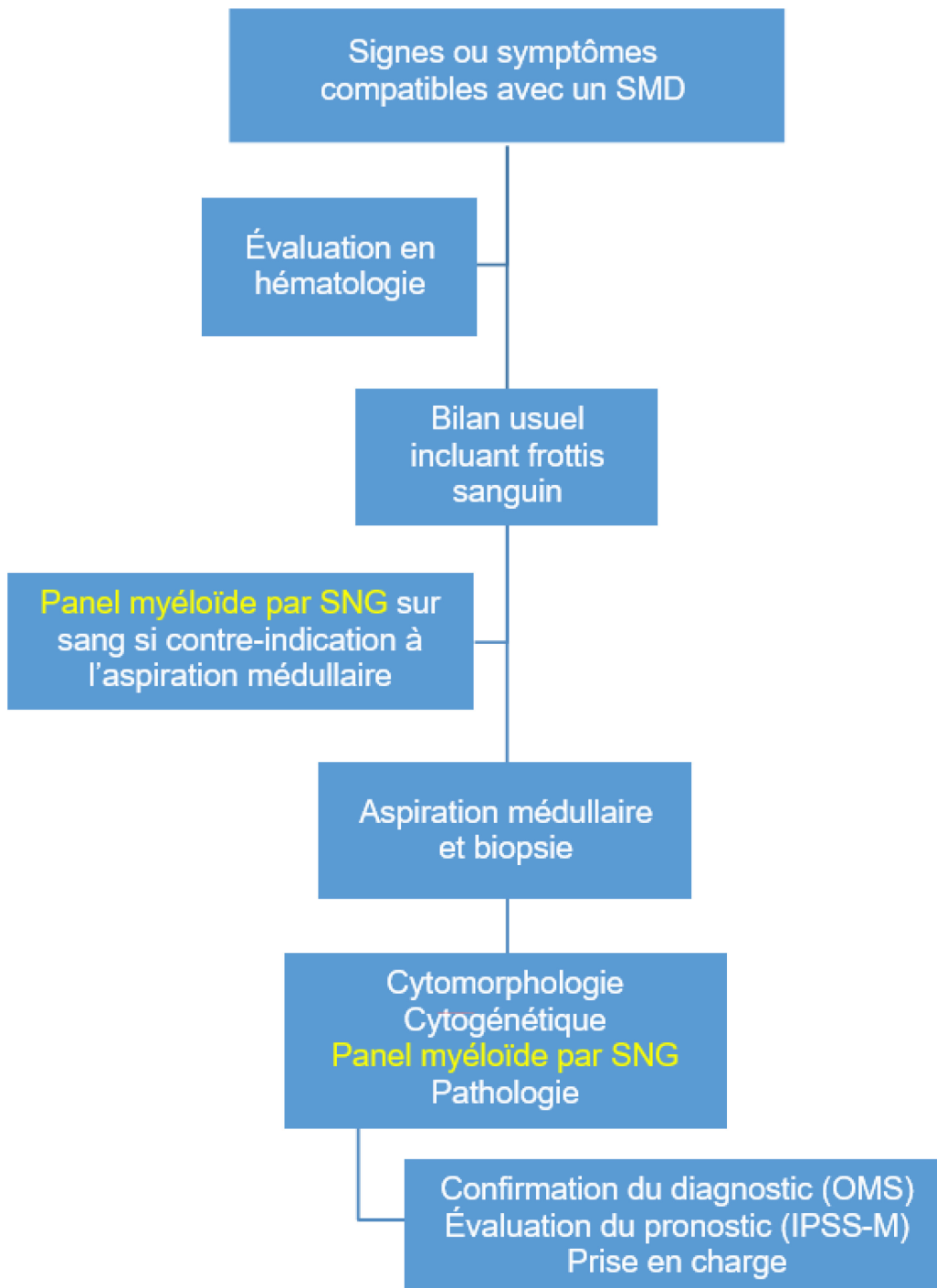
3.5 Algorithmes cliniques proposés

Des algorithmes cliniques pour les SMD ([figure 1](#)), les NMP ([figure 2](#)) ainsi que les CCUS ([figure 3](#)) ont été élaborés par le demandeur. Ces algorithmes présentent les étapes diagnostiques proposées pour chacune des indications ciblées.

3.5.1 Remplacement d'analyses existantes

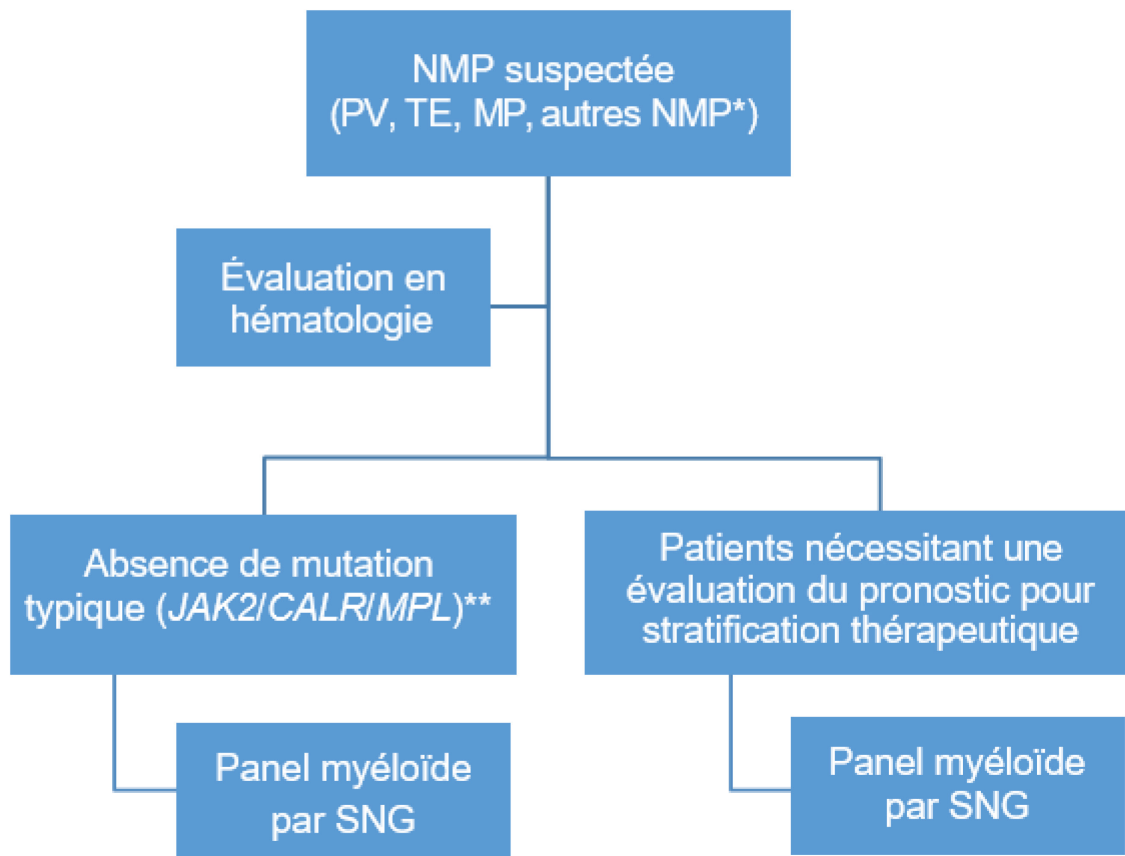
Des analyses pour quelques gènes effectuées par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) et par séquençage ciblé sont déjà disponibles au *Répertoire*, telles que *JAK2*, *MPL* et *CALR*, mais ne seront pas remplacées par le panel de mutations myéloïdes. Celles-ci demeurent pertinentes étant donné leur importance diagnostique et la rapidité d'obtention des résultats.

Figure 1 Algorithme clinique simplifié proposé pour l'investigation d'un syndrome myélodysplasique (SMD) classique et de la néoplasie myélodysplasique/myéloproliférative



Sigles et acronymes : IPSS-M : de l'anglais *International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes*;
OMS : Organisation mondiale de la Santé; SMD : syndrome myélodysplasique; SNG : séquençage de nouvelle génération

Figure 2 Algorithme clinique simplifié proposé pour l'investigation de la néoplasie myéloproliférative (NMP)

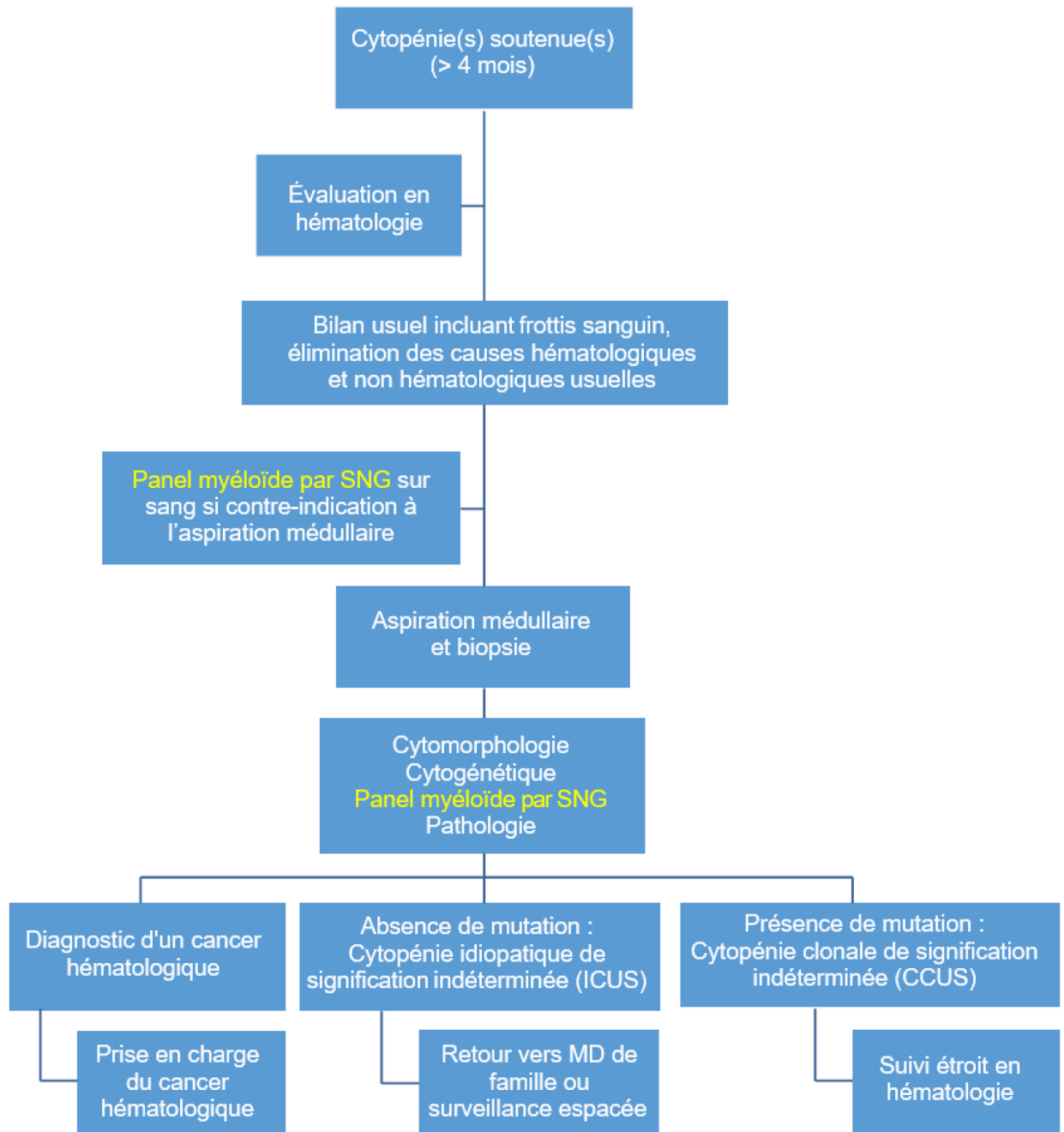


Sigles et acronymes : NMP : néoplasie myéloproliférative; PV : polycythémie vraie; SNG : séquençage de nouvelle génération; TE : thrombocythémie essentielle; MP : myélofibrose primaire

* Autres NMP : Leucémie neutrophilique chronique, leucémie éosinophilique, leucémie myélomonocytaire juvénile, NMP non spécifiée ou NOS (de l'anglais *non-otherwise specified*), mastocytose (catégorie distincte de l'OMS).

** Critère diagnostique mineur de l'OMS [2017]

Figure 3 Algorithme clinique simplifié proposé pour l'investigation d'une cytopénie (CCUS)



Sigles et acronymes : CCUS : cytopénies clonales de signification indéterminée (de l'anglais clonal *cytopenias of undetermined significance*); ICUS : cytopénie idiopatique de signification indéterminée (de l'anglais *idiopathic cytopenia of undetermined significance*); MD : médecin (*Medicinae Doctor*); SNG : séquençage de nouvelle génération.

4 VALIDITÉ CLINIQUE

En génétique somatique, la validité clinique d'une analyse multigénique effectuée par SNG est définie par sa capacité à établir de manière précise et fiable la séquence des gènes ou des locus d'intérêt clinique à partir de tissus ou de cellules [INESSS, 2015]. Au moment de la validation clinique d'un test somatique, les sources biologiques pouvant potentiellement avoir un impact sur la performance de ce dernier doivent être identifiées et quantifiées dans le type d'échantillon qu'il est prévu d'analyser en clinique. Ce processus influence la portée d'une analyse relativement à son utilité clinique. La définition d'intervalles des mesures dites normales ou anormales fournit une information utile et pragmatique qui permet d'influer directement sur la prise en charge des patients [INESSS, 2021; Jennings *et al.*, 2017; Jennings *et al.*, 2009].

Selon le demandeur, la limite de détection de la fréquence allélique (VAF; *variant allele frequency*) avec la technologie sélectionnée est d'environ 5 % pour une couverture de 500X, et ce, autant pour les substitutions que pour les microdélétions. La sensibilité et l'exactitude de la technique ont également été évaluées par le demandeur et les valeurs obtenues sont comparables à celles attendues selon les données du fabricant (Horizon), soit 100 % dans les deux cas. La spécificité analytique a également été évaluée à 100 % par le demandeur.

4.1 Preuves fournies par le demandeur

D'après la documentation du fabricant (voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires*), la sélection des gènes a été effectuée en se basant sur la littérature scientifique publiée et les recommandations de sociétés savantes. Le rationnel appuyant l'inclusion ou l'exclusion de chacun des gènes n'est toutefois pas détaillé.

En résumé, 143 gènes sont inclus dans le panel du manufacturier. Les gènes qui seront rapportés par le demandeur sont ceux indiqués en caractères gras (46 cibles). Il est à noter que, selon les suspicions cliniques, les 46 gènes pourraient ne pas tous être rapportés. Seuls les résultats pour les cibles pertinentes par rapport au contexte clinique précis le seront.

Tableau 2 Liste des gènes inclus dans le *QIaseq targeted DNA Panel – Human myeloid neoplasms*

<i>ABL1</i>	<i>CBL</i>	<i>EGFR</i>	<i>HNRNPK</i>	<i>KMT2A</i>	<i>NSD1</i>	<i>RAD21</i>	<i>STXBP2</i>
<i>ADA</i>	<i>CBLB</i>	<i>ELANE</i>	<i>HRAS</i>	<i>KMT2C</i>	<i>NTRK3</i>	<i>RB1</i>	<i>SUZ12</i>
<i>ANKRD26</i>	<i>CBLC</i>	<i>EP300</i>	<i>IDH1</i>	<i>KRAS</i>	<i>OR13H1</i>	<i>RELN</i>	<i>TAL1</i>
<i>ASXL1</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>ETNK1</i>	<i>IDH2</i>	<i>LRRC4</i>	<i>OR8B12</i>	<i>RUNX1</i>	<i>TERC</i>
<i>ASXL2</i>	<i>CEBPA</i>	<i>ETV6</i>	<i>IKZF1</i>	<i>LUC7L2</i>	<i>P2RY2</i>	<i>SETBP1</i>	<i>TERT</i>
<i>ATM</i>	<i>CHEK2</i>	<i>EZH2</i>	<i>IKZF3</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>PAX5</i>	<i>SF1</i>	<i>TET2</i>
<i>ATRX</i>	<i>CREBBP</i>	<i>FAM154B</i>	<i>IL7R</i>	<i>MLH1</i>	<i>PCDHB1</i>	<i>SF3A1</i>	<i>TNFRSF13B</i>
<i>BCL6</i>	<i>CRLF2</i>	<i>FAM47A</i>	<i>JAK1</i>	<i>MPL</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>SF3B1</i>	<i>TP53</i>
<i>BCOR</i>	<i>CSF1R</i>	<i>FAM5C</i>	<i>JAK2</i>	<i>MSH2</i>	<i>PHF6</i>	<i>SH2B3</i>	<i>TPMT</i>
<i>BCORL1</i>	<i>CSF3R</i>	<i>FAS</i>	<i>JAK3</i>	<i>MSH6</i>	<i>PML</i>	<i>SH2D1A</i>	<i>TUBA3C</i>
<i>BCR</i>	<i>CTCF</i>	<i>FBXW7</i>	<i>KAT6A</i>	<i>MYC</i>	<i>PMS2</i>	<i>SMARCA2</i>	<i>U2AF1</i>
<i>BIRC3</i>	<i>CUX1</i>	<i>FLRT2</i>	<i>KCNA4</i>	<i>MYD88</i>	<i>PPM1D</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>U2AF2</i>
<i>BLM</i>	<i>DAXX</i>	<i>FLT3</i>	<i>KCNK13</i>	<i>NBN</i>	<i>PRAMEF2</i>	<i>SMC1A</i>	<i>WAS</i>
<i>BRAF</i>	<i>DDX41</i>	<i>GATA1</i>	<i>KDM6A</i>	<i>NF1</i>	<i>PRF1</i>	<i>SMC3</i>	<i>WRN</i>
<i>BRCA1</i>	<i>DNM2</i>	<i>GATA2</i>	<i>KDR</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>PRPF40B</i>	<i>SRP72</i>	<i>WT1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>DNMT1</i>	<i>GJB3</i>	<i>KIT</i>	<i>NPAT</i>	<i>PRPF8</i>	<i>SRSF2</i>	<i>XPO1</i>
<i>CALR</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>GNAS</i>	<i>KLHDC8B</i>	<i>NPM1</i>	<i>PTEN</i>	<i>STAG2</i>	<i>ZRSR2</i>
<i>CARD11</i>	<i>EED</i>	<i>GNB1</i>	<i>KLHL6</i>	<i>NRAS</i>	<i>PTPN11</i>	<i>STAT3</i>	

5 UTILITÉ CLINIQUE

5.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, les panels proposés pour l'investigation des mutations myéloïdes permettent :

- de clarifier le diagnostic clinique;
- d'évaluer le pronostic;
- d'adapter la prise en charge médicale.

5.2 Recommandations et positions des sociétés savantes

La recherche documentaire a permis de repérer plusieurs publications de sociétés savantes relatives à l'analyse de gènes pour le diagnostic et la stratification pronostique des SMD (9 publications), des NMP (5 publications) et des CCUS (1 publication). Les principales recommandations et conclusions sont résumées dans les paragraphes suivants. Les données scientifiques dans le domaine évoluent très rapidement, il est donc ardu de générer des listes de gènes définitives pour chacune des indications. Toutefois, des informations sommaires concernant les gènes à rapporter selon la condition et le type d'information souhaité sont aussi présentées lorsque jugées pertinentes.

SMD

Comme mentionné dans la section 5, le diagnostic et la stratification pronostique des SMD s'effectuent à l'aide de l'examen du sang et de la moelle osseuse, de la cytogénétique et de l'évaluation en génétique moléculaire. La majorité des sociétés savantes consultées considèrent maintenant les analyses moléculaires comme faisant partie intégrante du diagnostic des SMD (OMS : [Khoury *et al.*, 2022; Arber *et al.*, 2016], ESMO : [Fenaux *et al.*, 2021], EHA : [van de Loosdrecht et Mandac Smoljanovic, 2022], NCCN : [Greenberg *et al.*, 2022; Greenberg *et al.*, 2017], BSH : [Enjeti *et al.*, 2022; Chantias *et al.*, 2021; Killick *et al.*, 2021]).

Les gènes le plus souvent mentionnés sont les suivants :

Gène	Incidence	Pronostic
TET2	20-25 %	
DNMT3A	12-18 %	Défavorable pour les patients sans mutation SF3B1
ASXL1	15-25 %	Défavorable
EZH2	5-10 %	Défavorable
SF3B1	20-30 %	Favorable
SRSF2	10-15 %	Défavorable
U2AF1	8-12 %	Défavorable
ZRSR2	5-10 %	Défavorable

Gène	Incidence	Pronostic
TP53	8-12 %	Défavorable
STAG2	5-10 %	Défavorable
NRAS/KRAS	5-10 %	Défavorable
CBL	< 5 %	
JAK2	< 5 %	
NF1	< 5 %	
RUNX1	10-15 %	Défavorable
ETV6	< 5 %	Défavorable
IDH1	< 5 %	
IDH2	< 5 %	Défavorable
SETBP1	< 5 %	
PHF6	< 5 %	Neutre
BCOR	< 5 %	Défavorable
PRPF40B	1-2 %	
CEBPA	1-2 %	
GATA2	1-2 %	
PTEN	1 %	
STAG1	1 %	
RAD21	1 %	
NPM1	1-2 %	
FLT3	2 %	

NMP

Comme c'est le cas pour le SMD, les recommandations de la majorité des sociétés savantes (OMS : [Khoury *et al.*, 2022; Arber *et al.*, 2016], NCCN : [Gerds *et al.*, 2022], ICC : [Arber *et al.*, 2022; Enjeti *et al.*, 2022]) soulignent que le diagnostic et la stratification pronostique des NMP reposent principalement sur les caractéristiques cliniques, le diagnostic moléculaire (cytogénétique et génétique moléculaire) et l'analyse morphologique d'une biopsie de moelle osseuse. L'incidence associée aux différentes mutations pourra varier grandement selon le sous-type de NMP, soit la polycythémie vraie (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primaire (MP).

Les mutations principalement recherchées pour ces conditions sont les suivantes :

Gène	Incidence PV	Incidence TE	Incidence MP
JAK2 V617F	95 %	80 %	75 %
CALR			
MPL			
JAK2 Exon 12			

Les mutations complémentaires dans les gènes suivants sont habituellement indicatives d'un mauvais pronostic : *CBL, LNK/SH2B3, TET2, EZH2, IDH1, IDH2, ASXL1, DNMT3A, SF3B1, SRSF2, U2AF1, TP53, RAS, RUNX1*.

CCUS

Il existe peu de recommandations de sociétés savantes pour le diagnostic et la stratification pronostique des CCUS. Elles n'ont en effet fait leur entrée dans la classification officielle de l'OMS que très récemment [Khoury *et al.*, 2022]. Dans cette classification, les CCUS sont définies par des cytopénies associées à une hématopoïèse clonale avec la présence de mutations associées aux cancers myéloïdes à une fréquence allélique supérieure ou égale à 2 % en l'absence d'autres critères diagnostiques de cancers hématologiques.

Les gènes suivants sont mentionnés (en ordre approximatif de fréquence) :

Gènes fréquemment mutés ou cliniquement significatifs				Autres gènes
<i>DNMT3A</i>	<i>KRAS</i>	<i>JAK3</i>	<i>RUNX1</i>	<i>BRAF</i>
<i>TET2</i>	<i>NRAS</i>	<i>KDM6A</i>	<i>SETBP1</i>	<i>CALR</i>
<i>ASXL1</i>	<i>CTCF</i>	<i>KIT</i>	<i>SF1</i>	<i>CEBPA</i>
<i>JAK2</i>	<i>CBL</i>	<i>KMT2A</i>	<i>SF3A1</i>	<i>CREBBP</i>
<i>TP53</i>	<i>GNB1</i>	<i>MPL</i>	<i>SMC1A</i>	<i>CSF1R</i>
<i>SF3B1</i>	<i>BRCC3</i>	<i>MYD88</i>	<i>SMC3</i>	<i>CSF3R</i>
<i>PPM1D</i>	<i>PTPN11</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>STAG2</i>	<i>CUX1</i>
<i>SRSF2</i>	<i>GNAS</i>	<i>PHF6</i>	<i>STAT3</i>	<i>ETV6</i>
<i>ZBTB33</i>	<i>BCOR</i>	<i>PIGA</i>	<i>U2AF2</i>	
<i>IDH1</i>	<i>BCORL1</i>	<i>PRPF40B</i>	<i>WT1</i>	
<i>IDH2</i>	<i>EZH2</i>	<i>PTEN</i>	<i>ZRSR2</i>	
<i>U2AF1</i>	<i>GATA2</i>	<i>RAD21</i>		

6 PERSPECTIVES DES EXPERTS CONSULTÉS ET CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION

6.1 Dimension clinique

6.1.1 Populations ciblées

Selon certains experts consultés, il n'est pas toujours possible, au moment de soumettre un échantillon pour analyse, de circonscrire la recherche à une condition particulière. Il est donc possible que le diagnostic ne soit pas encore précis au moment d'envoyer l'échantillon au laboratoire. Dans un tel cas, l'accès à cette analyse demeure important selon eux puisque les résultats pourraient modifier la prise en charge du patient. Toutefois, certains experts font part de préoccupations quant à la capacité du réseau à offrir l'analyse à tous les patients avec une suspicion d'hémopathie maligne pour lesquels un prélèvement de moelle est effectué. Les membres du comité consultatif se sont donc questionnés quant à la pertinence d'offrir le test aux patients avec une cytopénie ou une pancytopenie dont les résultats d'analyse de la biopsie de moelle (médullogramme) sont normaux (suspicion de CCUS). Considérant la charge technique et les coûts, en contexte de pénurie de main-d'œuvre, il serait justifié, selon le comité consultatif, de limiter dans un premier temps l'accès au panel aux cas de suspicion de LMA, de SMD et de NMP (résultats du médullogramme anormaux), tout en mettant en place les mesures nécessaires pour étendre l'accès dans le futur afin de se conformer aux lignes directrices. Selon eux, l'analyse par panel des mutations myéloïdes, bien que cliniquement pertinente, n'est pas indispensable au diagnostic de CCUS, et représenterait par ailleurs une volumétrie importante. De plus, dans les cas de CCUS, les experts soulignent que les résultats de l'analyse des mutations myéloïdes par panel auront rarement un impact sur la prise en charge des patients, sauf pour modifier la fréquence ou la nécessité du suivi. Advenant la progression rapide de la condition, le panel pourrait être demandé lors du suivi du patient.

6.1.2 Liste de gènes

La liste de gènes suggérée par le demandeur devrait être évaluée régulièrement selon les membres du comité consultatif. Ceux-ci se sont par ailleurs questionnés sur la méthodologie et la fréquence de mise à jour des gènes pour lesquels les résultats seraient démasqués par le laboratoire et souhaiteraient que cette information soit disponible pour les prescripteurs. Certains experts ont suggéré une fréquence de mise à jour d'au moins deux fois par année puisque les connaissances évoluent très rapidement dans le domaine. De plus, selon les membres du comité consultatif, une révision des résultats démasqués dans le contexte de la LMA devrait être effectuée afin de tenir compte des plus récentes connaissances. Certains experts ont également mentionné que, selon les plus récentes lignes directrices émises dans le contexte de la LMA, les résultats de mutation pour le gène *KMT2A* devraient être démasqués.

Le choix des gènes à inclure dans le panel complet ainsi que la nécessité de masquer certains résultats selon le contexte clinique constituent un enjeu important pour les experts consultés. La balance entre le dévoilement de résultats non actionnables cliniquement et une information parcellaire qui limite l'interprétation est un défi de taille selon eux. Ceux-ci ajoutent que, dans le contexte où les résultats pour certains gènes peuvent influencer la signification des résultats de certains autres, la qualité et la quantité de l'information transmise revêtent une grande importance.

6.2 Dimension organisationnelle

6.2.1 Analyse évaluée

Questionnés sur le choix de la plateforme commerciale retenue pour l'offre de service du panel de mutations myéloïdes, certains experts consultés ont souligné l'importance d'utiliser une technologie fiable dont les produits sont disponibles facilement. Ils ajoutent qu'une certaine flexibilité est requise afin de modifier la liste des gènes au fil du temps ou même de changer de fournisseur si l'offre ne correspond plus aux besoins, ou encore afin d'éviter des pénuries ou des bris de services.

6.2.2 Spécialistes identifiés pour prescrire le test

La nécessité d'exiger une consultation en hématologie a été bien accueillie par les membres du comité consultatif; selon eux, les hématologues sont les mieux placés pour déterminer la pertinence de l'analyse. Toutefois, ceux-ci sont également préoccupés par une possible affluence de demandes qui pourrait engorger leur pratique. De plus, dans certains centres, la prise en charge des patients avec suspicion d'hémopathie maligne est effectuée par des internistes qui pourraient être appelés à prescrire une analyse des mutations myéloïdes par panel de gènes. Afin d'assurer la pertinence des demandes d'évaluation et de ne pas transférer l'entièreté de la responsabilité de gestion des demandes au laboratoire, les membres du comité consultatif suggèrent d'autoriser la prescription par d'autres spécialistes, tels les internistes, mais proposent que cette prescription soit validée par un hématologue, sans nécessiter de consultation pour le patient.

Les experts soulignent par ailleurs la nécessité de sensibiliser les hématologues au contexte actuel de ressources limitées et à la possibilité d'une augmentation des délais si le nombre d'analyses devait augmenter de façon exponentielle. Ceux-ci devraient être invités à se questionner sur l'impact potentiel des résultats des analyses sur la prise en charge des patients afin d'assurer leur pertinence. Certains experts soulignent également la nécessité de sensibiliser les décideurs quant à l'importance d'investir dans les laboratoires devant le rôle grandissant des analyses moléculaires dans la prise en charge des patients avec néoplasie myéloïde suspectée ou confirmée.

6.2.3 Trajectoire des échantillons

Les membres du comité consultatif ont soulevé des enjeux concernant la trajectoire des échantillons. En effet, les experts consultés précisent que, présentement, les biopsies de moelle osseuse qui sont envoyées au laboratoire sont utilisées pour effectuer différentes analyses telles que le médullogramme et la cytogénétique. Advenant la mise en place de critères d'accès qui nécessiteraient l'obtention des résultats des analyses du médullogramme ou de cytogénétique avant l'approbation de l'analyse par panel de gènes, les experts entrevoient des délais entre les deux séries d'analyses. Des espaces dans les réfrigérateurs du laboratoire seraient alors requis. Selon les volumétries anticipées, les experts consultés se questionnent sur la capacité du laboratoire à prendre en charge les échantillons en attente d'analyse.

Les membres du comité consultatif ont également évalué la pertinence d'autoriser les analyses sur des échantillons de sang. Selon certains experts, l'utilisation d'échantillons de sang devrait être possible afin de faciliter le processus diagnostique. Toutefois, certains experts soulignent que les recommandations préconisent l'utilisation d'échantillons d'aspiration médullaire afin d'assurer la sensibilité du test. De plus, l'ajout d'un critère limitant l'accès aux aspirations médullaires pourrait réduire la surprescription, comme l'ont mentionné auparavant les experts consultés. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis que l'analyse devrait être effectuée sur des échantillons provenant d'une aspiration médullaire dans la majorité des cas, mais que, lorsque celle-ci n'est pas possible, comme lors d'une ponction sèche dans un contexte de myélofibrose, les analyses sur des échantillons de sang périphérique devraient être acceptées.

6.2.4 Accès à l'analyse

Questionnés sur les analyses préalables, les critères d'accès ou les mécanismes de contrôle, les membres du comité consultatif ont souligné la complexité du diagnostic et de la stratification pronostique des hémopathies malignes. Selon eux, les signes et symptômes, les résultats sanguins et les résultats de l'aspiration médullaire font tous partie intégrante du diagnostic. De plus, afin d'assurer la disponibilité des résultats dans des délais acceptables, les analyses de différents types sont souvent effectuées en parallèle et, dans certains cas, il pourrait s'avérer difficile d'attendre les résultats d'une analyse avant de procéder à la seconde. Les experts consultés mentionnent également que, dans plusieurs cas complexes, la présentation clinique est atypique et que le recours à des critères d'accès stricts pourrait empêcher l'accès à des demandes pertinentes. Toutefois, certains experts ont aussi souligné qu'il est fréquent dans la pratique actuelle que le prescripteur demande plusieurs analyses d'emblée lorsqu'une aspiration médullaire est effectuée afin d'éviter des ponctions répétées pour le patient dont le diagnostic est inconnu. Cette pratique viserait à « rentabiliser » les biopsies de moelle osseuse, et ce, même lorsque la pertinence de certaines analyses ne peut être confirmée. Selon l'expérience de certains, au moins le tiers des demandes de caryotype dans le contexte des hémopathies malignes doivent être refusées en raison d'un manque de pertinence.

Selon certains experts, une combinaison de la validation par un hématologue et de l'évaluation de la pertinence des demandes par le laboratoire devrait permettre de limiter la prescription abusive de cette analyse. De plus, la nécessité de soumettre une biopsie de moelle (aspiration médullaire) pour la majorité des demandes devrait permettre de limiter la surprescription. Certains experts suggèrent également de rendre les résultats du médullogramme nécessaires avant de pouvoir lancer l'analyse des mutations myéloïdes par panel de gènes. De cette façon, il pourrait être possible de distinguer les CCUS des autres hémopathies et de confirmer la pertinence de l'analyse.

Les critères d'accès sont nécessaires afin d'assurer un traitement rapide des échantillons par le laboratoire selon les membres du comité consultatif. La crainte qu'une augmentation rapide du nombre de demandes puisse avoir un impact négatif sur les délais de traitement des échantillons d'aspiration médullaire a été soulevée par certains membres du comité. Bien que le délai de 4 à 6 semaines proposé par le demandeur soit acceptable dans le contexte des SMD, certains experts mentionnent qu'en cas de LMA, celui-ci devrait plutôt être de 5 à 10 jours. Dans un contexte de suspicion de SMD, il est possible que les résultats du myélogramme ou de la cytogénétique soit plutôt compatibles avec le diagnostic de LMA, parfois avec un pourcentage de blastes inférieur à 20 %. Selon les experts consultés, le laboratoire devrait avoir des procédures en place afin de raccourcir les délais d'obtention des résultats lorsque ce scénario se présente. De plus, une bonne communication entre le prescripteur et le laboratoire demeure un atout.

6.2.5 Rapports

Les membres du comité consultatif ont identifié plusieurs éléments qu'ils aimeraient voir apparaître dans les rapports fournis par le laboratoire (des exemples de rapports fournis par le demandeur sont disponibles à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*) :

- sensibilité, limite de détection de l'analyse, seuils utilisés;
- information sur les éléments rapportés (gènes démasqués, composition du panel complet, date de la dernière mise à jour);
- identification des mutations cliniquement actionnables et/ou qui représentent des cibles thérapeutiques
- impact pronostique des anomalies détectées lorsqu'il est appuyé par des données probantes.

Certains experts soulignent toutefois que le choix des interventions subséquentes demeure une responsabilité de l'hématologue prescripteur et que celui-ci doit avoir la latitude d'exercer son jugement clinique afin d'orienter la prise en charge du patient. Selon eux, le rapport ne devrait pas suggérer une prise en charge, mais plutôt soutenir une prise de décision juste et éclairée. Par ailleurs, celle-ci ne peut s'appuyer entièrement sur le profil mutationnel. Certains experts soulignent toutefois que de l'aide supplémentaire pourrait être requise pour l'interprétation des résultats selon le degré de familiarité du prescripteur avec les données mutationnelles. Des ressources

supplémentaires pourraient alors être disponibles auprès du laboratoire ou encore auprès de certains spécialistes du réseau. Les membres du comité consultatif mentionnent que le besoin de formation est toujours présent, car les connaissances évoluent très rapidement.

6.3 Dimensions éthiques, sociales et juridiques

6.3.1 Interventions subséquentes

Certains experts consultés ont souligné que la pratique se dirigeait rapidement vers une prise en charge liée au profil moléculaire plutôt qu'au site tumoral. Il sera donc de plus en plus difficile de limiter l'accès aux données de SNG selon des critères spécifiques à une condition en particulier. Il en est de même pour les résultats pour des cibles dont le médicament ne serait pas accessible. Dans ces cas, les experts consultés sont d'avis que les patients doivent être informés des possibilités mais aussi des limites des traitements potentiels. Certains experts précisent que certains variants *IDH1/2* peuvent être la cible d'un traitement par inhibiteur. Toutefois, pour l'instant, le taux de positivité pour les variants *IDH1/2* serait d'environ 20 % et le traitement ne serait indiqué que pour une fraction de ces cas. Les experts consultés soulignent cependant que d'autres cibles seront identifiées dans le futur.

6.3.2 Possibilité de découvertes fortuites

Les membres du comité consultatif se sont également questionnés sur la possibilité que des variants héréditaires cliniquement pertinents soient découverts fortuitement (p. ex. *TP53*, *BRCA1/2*). Dans ce cas, une politique de divulgation des découvertes fortuites devrait être en place.

7 ASPECTS ÉCONOMIQUES

Du point de vue économique, les analyses réalisées dans le cadre de cette évaluation portent d'une part sur une revue rapide de la littérature scientifique et d'autre part sur une analyse d'impact budgétaire. Il est à noter qu'étant donné le mandat reçu du MSSS, aucune modélisation de l'efficacité n'a été effectuée par l'INESSS. Enfin, une lecture des différents enjeux et considérations d'implantation pouvant avoir une incidence sur la portée des conclusions économiques formulées est présentée.

7.1 Revue de la documentation scientifique

Les stratégies de recherche figurant à l'annexe B du document *Annexes complémentaires* et une revue rapide de la littérature grise n'ont pas permis de repérer d'études économiques pertinentes visant à évaluer l'efficacité d'un panel de gènes réalisé par SNG pour la caractérisation diagnostique et pronostique des syndromes myélodysplasique (SMD), des néoplasies myéloprolifératives (NMP) et des cytopénies clonales (CCUS).

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* d'un panel de gènes réalisé par SNG pour la caractérisation diagnostique et pronostique des SMD, des NMP et des CCUS. 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 le différentiel des coûts entre les deux scénarios suivants :

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

L'analyse d'impact budgétaire repose sur des renseignements obtenus de diverses sources incluant la consultation d'experts impliqués dans la prise en charge de patients atteints de cancers hématologiques myéloïdes et elle s'appuie notamment sur les algorithmes cliniques présentés à la section 5. Les principales hypothèses formulées pour les fins de l'analyse sont mentionnées ci-dessous :

- Il est anticipé que 150, 300 et 400 analyses pourraient être effectuées pour chacune des trois premières années suivant l'introduction du panel de gènes au *Répertoire*. Ce nombre d'analyses concorde avec la tendance observée dans les envois hors Québec réalisés au cours des trois dernières années. En 2021-2022, le coût moyen de ces envois était de 2 436,91 \$.

- Les analyses effectuées par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) et par séquençage ciblé déjà disponibles au *Répertoire*, telles que JAK2, MPL et CALR, ne seront pas remplacées par le panel de mutations myéloïdes. Celles-ci demeurent pertinentes étant donné leur importance diagnostique et la rapidité d'obtention des résultats.
- La valeur pondérée soumise pour le panel de gènes associés aux mutations myéloïdes est de 800,74. Cela inclut les coûts pour l'interprétation des variants et pour le soutien à la rédaction du rapport, de même que les coûts liés au support informatique et au conseil génétique.
- La valeur pondérée pour les coûts de transport des envois hors Québec est de 111 (code : 70006 au *Répertoire*). Advenant le rapatriement des différentes analyses proposées, la valeur pondérée considérée pour les coûts de transport sera celle correspondant aux envois entre les laboratoires de deux grappes différentes, soit de 2,7 (code 70002 au *Répertoire*). Ces coûts sont considérés comme négligeables pour la première année, car la grande majorité des envois hors Québec proviennent de l'établissement demandeur. Une augmentation progressive à partir de la deuxième année suivant l'introduction de l'analyse au *Répertoire* a été considérée.
- Les honoraires professionnels des médecins de laboratoire pour la validation et l'interprétation des résultats ont été exclus de l'analyse. Ces coûts sont, en effet, difficilement quantifiables, puisqu'aucun code d'acte de facturation spécifique à l'interprétation du panel myéloïde ne figure présentement dans le manuel de facturation des médecins spécialistes.

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 des valeurs pondérées.

Selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* du panel de gènes associés aux mutations myéloïdes pourrait générer une réduction des coûts d'environ 1,5 M\$ au cours des trois premières années. Selon les analyses de sensibilité, l'impact net pourrait varier entre -1,8 M\$ et -1,2 M\$.

Tableau 3 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du panel de gènes associés aux mutations myéloïdes

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre d'analyses	150	300	400	850
Coûts	382 187 \$	764 373 \$	1 019 164 \$	2 165 724 \$
Nouveau scénario : rapatriement des analyses				
Nombre d'analyses	150	300	400	850
Coûts	120 111 \$	240 492 \$	320 566 \$	681 169 \$
Impact net*	-262 076 \$	-523 881 \$	-698 598 \$	-1 484 555 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, économies les plus élevées			-1 781 384 \$
	Sur 3 ans, économies les plus faibles			-1 187 698 \$

* 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 (\pm 20 %).

7.3 Enjeux économiques

Les enjeux économiques liés au panel de gènes associés aux mutations myéloïdes sont principalement liés à l'incertitude importante entourant son efficacité, puisqu'aucune preuve en ce sens n'a été relevée dans la documentation scientifique. L'ampleur des bénéfices de santé qui pourraient être engendrés par les analyses proposées, qui servent essentiellement à la caractérisation diagnostique et pronostique des SMD, des NMP et des CCUS, est difficilement quantifiable. Néanmoins, comparativement aux panels commerciaux actuellement envoyés hors Québec, le panel proposé est moins coûteux (800 \$ contre 2 437 \$). Soulignons aussi que l'efficacité des panels actuellement envoyés hors Québec n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Enfin, notons que, selon les experts, l'utilisation du panel myéloïde, bien que cliniquement pertinente, ne serait pas indispensable au diagnostic de CCUS, dont la volumétrie est jugée importante, ce qui aurait une incidence sur l'analyse d'impact budgétaire présentée. La disponibilité des ressources humaines en laboratoire et l'organisation des services pourraient aussi en influencer les résultats.

CONCLUSION

Les constats et conclusions 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. Cet état des connaissances vise à outiller le MSSS dans sa décision de rendre disponible une analyse permettant d'effectuer le diagnostic et la stratification pronostique des hémopathies malignes. Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée et l'information recueillie soutient la pertinence d'offrir cette analyse. Toutefois, certaines incertitudes liées à la disponibilité des ressources et à l'organisation des services entourant la réalisation de cette analyse au Québec ont été mises en lumière et devraient être explorées pour assurer une implantation optimale.

RÉFÉRENCES

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200-28.
- Chanas I, Stojkov K, Stehle GT, Daskalakis M, Simeunovic H, Njue LM, et al. Myelodysplastic syndromes in the postgenomic era and future perspectives for precision medicine. *Cancers (Basel)* 2021;13(13) (no pagination).
- Enjeti AK, Agarwal R, Blombery P, Chee L, Chua CC, Grigg A, et al. Panel-based gene testing in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes: Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) consensus statement. *Pathology* 2022;54(4):389-98.
- Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(2):142-56.
- Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Dunbar A, Elshoury A, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(9):1033-62.
- Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J* 2017;15(1):60-87.
- Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Bennett JM, Borate U, Brunner AM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2022;20(2):106-17.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Séquençage génétique des cancers. Note informative rédigée par Guylaine Rouleau, Gino Boily. Québec, Qc : INESSS; 2015. 55 p.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Validation analytique de tests cliniques effectués par séquençage de nouvelle génération (SNG) en génétique humaine et en oncologie – Recommandations de bonnes pratiques. Rapport rédigé par Catherine Gravel. Québec, Qc : INESSS; 2021. 70 p.
- Jennings L, Van Deerlin VM, Gulley ML, College of American Pathologists Molecular Pathology Resource C. Recommended principles and practices for validating clinical molecular pathology tests. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):743-55.

- Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(3):341-65.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703-19.
- Killick SB, Wiseman DH, Quek L, Cargo C, Culligan D, Enright H, et al. British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of Adult Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 2021;194(2):282-93.
- Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021;19(1):16-27.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96(1):145-62.
- van de Loosdrecht AA etMandac Smoljanovic I. EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-up for Myelodysplastic Syndromes. *HemaSphere* 2022;6(3):e695.
- Wong WJ et Pozdnyakova O. Myeloproliferative neoplasms: Diagnostic workup of the cythemetic patient. *Int J Lab Hematol* 2019;41 Suppl 1:142-50.

*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

