

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques

Rapport en soutien au déploiement du
profilage moléculaire des tumeurs solides
adultes

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



Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques

Rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes

Rédaction

Cynthia Mbuya-Bienge
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

Auteures principales

Cynthia Mbuya-Bienge, M. Sc.
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 d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022
ISBN 978-2-550-92671-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques – Rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. État des connaissances rédigé par Cynthia Mbuya-Bienge et Catherine Gravel. Québec, Qc : INESSS; 2022. 20 p.

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

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.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
CONTEXTE ET MANDAT	1
1 MÉTHODES	2
1.1 Question d'évaluation	2
1.2 Stratégie de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise	2
1.3 Sélection des publications et synthèse des données publiées	2
1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des publications	3
1.5 Validation et assurance qualité	3
2 RÉSULTATS	4
2.1 Description sommaire des stratégies de classification	4
2.1.1 États-Unis – Lignes directrices conjointes de l'AMP/ASCO/CAP	5
2.1.2 Europe – Système ESCAT de l'ESMO	5
2.1.3 Allemagne – Système du German Cancer Consortium	5
2.1.4 Canada – Système du University Health Network	6
2.1.5 Australie – Système TOPOGRAPH	6
2.2 Analyse comparative des stratégies de classification	7
2.2.1 Tiers supérieurs – Cibles constituant la norme de soins et cibles émergentes pour un type spécifique de cancer	7
2.2.2 Tiers intermédiaires supérieurs – Cibles potentielles et accès aux essais cliniques.....	8
2.2.3 Tiers intermédiaires inférieurs – Cibles hypothétiques	12
2.2.4 Tiers inférieurs – Absence ou insuffisance de preuves de l'utilité clinique	12
2.3 Exemple d'application des stratégies de classification pour le cancer du poumon non à petites cellules	13
2.4 Divulgence des variants et biomarqueurs somatiques	15
2.5 Enjeux et autres considérations	16
CONCLUSION	18
RÉFÉRENCES.....	19

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Harmonisation des niveaux de preuve dans la classification des variants somatiques et des thérapies pour les tumeurs solides selon les différents systèmes repérés	10
Tableau 2	Classification des gènes associés aux tumeurs solides du Focus Panel (Illumina ^{MC}) concernant le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) selon les différents systèmes repérés.....	14
Tableau 3	Classification des gènes prédictifs d'une résistance à certains médicaments associés aux tumeurs solides du Focus Panel (Illumina ^{MC}) concernant le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) selon les différents systèmes repérés.....	15

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à une évaluation rapide de la pertinence, des enjeux et des modalités optimales d'implantation de l'AmpliSeq^{MC} pour le Focus Panel d'Illumina^{MC} (ci-après nommé Focus Panel^{MC}). Il s'agit d'une trousse commerciale par séquençage de nouvelle génération (SNG) qui permet l'analyse simultanée de 52 gènes identifiés comme biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou prédictifs d'une réponse à un traitement dans le contexte des tumeurs solides. Dès l'amorce de ces travaux, des enjeux spécifiques liés à l'utilisation éventuelle de ce panel ont été soulignés, notamment au regard des attentes anticipées relativement à l'accès et au remboursement de thérapies pharmacologiques ciblées.

En phase avec son mandat de soutenir les travaux du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), l'INESSS a produit un état des connaissances qui résume les meilleures pratiques destinées à stratifier et standardiser l'information générée par l'utilisation des panels multigéniques permettant l'analyse simultanée de plusieurs biomarqueurs somatiques de divers types de cancer.

Méthodologie

Pour accomplir ce mandat, l'INESSS a réalisé une revue de la littérature afin de repérer des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, des revues systématiques, des lignes directrices et des guides de pratique clinique traitant de l'interprétation, de la divulgation et de la classification des résultats issus du profilage moléculaire des tumeurs solides par SNG. Les stratégies de recherche de l'information ont ciblé principalement les productions d'autorités ou de sociétés savantes qui exercent dans un système de soins et de services de santé comparable à celui du Québec. Seuls les documents publiés en français ou en anglais à partir de 2010 ont été considérés. Une évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues a également été effectuée. Le document produit a fait l'objet d'une validation auprès de la coordination scientifique et de la direction responsable de sa production. Il n'a pas été soumis à une lecture externe.

Résultats

Cinq documents provenant de pays d'Europe, de l'Australie, des États-Unis et du Canada ont été repérés sur le sujet. Chacun propose un système de classification des biomarqueurs ou des thérapies par catégories appelées des « tiers ». La définition d'un tiers se base généralement sur le niveau de preuve scientifique qui soutient la valeur diagnostique, pronostique ou prédictive d'un biomarqueur dans un type tumoral précis. Les règles de composition des tiers restent hétérogènes, notamment en termes de niveau de preuve, surtout dans les tiers intermédiaires regroupant des cibles

thérapeutiques potentielles, en cours d'investigation ou hypothétiques qui permettent généralement l'accès à des essais cliniques.

La stratégie de classification des variants somatiques proposée conjointement par l'Association for Molecular Pathology (AMP), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et le College of American Pathologists (CAP) (AMP/ASCO/CAP) propose quatre tiers définis selon leur niveau de preuve clinique en tenant également compte des approbations réglementaires de la Food and Drug Administration (FDA).

L'European Society of Medical Oncology (ESMO) a établi son échelle d'*actionnabilité*¹ clinique (ESCAT, de l'anglais *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) comprenant six catégories de niveau de preuve clinique pour les cibles moléculaires en fonction des implications pour la prise en charge des patients. Le German Cancer Consortium du National Center for Tumor Diseases (NCTD) présente une catégorisation des mutations *actionnables* selon huit niveaux de preuve clinique ou préclinique dans l'association entre un biomarqueur moléculaire, la réponse à un médicament spécifique et le type tumoral. Au Canada, le système du University Health Network (UHN) tient compte de la relation entre le niveau de preuve d'*actionnabilité* clinique, le site primaire et l'histologie de la tumeur, la pathogénicité du variant et sa récurrence dans la littérature pour établir une classification en cinq catégories des variants *actionnables*. Finalement, le système TOPOGRAPH (*Therapy Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anticancer Pharmaceuticals*) de l'Australie propose une catégorisation des thérapies approuvées et remboursées dans le contexte australien et expérimentales selon les niveaux de preuve scientifique de leur relation avec un biomarqueur dans un type tumoral précis.

Même si les recommandations sur l'interprétation des biomarqueurs et variants somatiques sont bien documentées, celles concernant l'information que le laboratoire devrait rapporter au clinicien sont limitées. Néanmoins, il y a une volonté de produire des rapports standardisés, clairs et concis comprenant tous les renseignements nécessaires qui pourraient influencer sur l'interprétation clinique des résultats des tests, y compris les limites et incertitudes. Quant à la divulgation au clinicien traitant des résultats produits par les analyses de SNG, l'AMP/ASCO/CAP recommande de rapporter leurs tiers I à III tandis que l'ESMO estime qu'il n'y aurait pas de bénéfices cliniques prouvés à la détection d'altérations *actionnables* au-delà du tiers I de l'ESCAT. La capacité des panels multigéniques par SNG de produire une grande quantité d'information entraîne des enjeux pour le laboratoire, le clinicien traitant, le patient et le système de santé. Il est jugé important que l'information mise à la disposition des cliniciens demeure cohérente avec l'organisation des soins et l'accès aux traitements dont la valeur clinique est démontrée. De plus, les patients doivent être en mesure de donner un consentement éclairé concernant l'utilisation de panels multigéniques, ce qui implique qu'ils soient conscients de leur pertinence clinique parfois faible et des découvertes fortuites qui peuvent en découler.

¹ Dans ce document, les termes *actionnabilité* et *actionnable(s)* réfèrent aux biomarqueurs impliqués dans le développement tumoral et pour lesquels une action médicale spécifique peut être posée, comme l'administration d'un traitement ciblé par exemple.

Conclusion

Malgré tous les défis et considérations qui accompagnent le déploiement à l'échelle provinciale de panels multigéniques pour plusieurs types de cancer, la médecine personnalisée en oncologie ne cessera de prendre de l'ampleur dans le système de santé. Pour répondre à des demandes d'analyse de plus en plus nombreuses en évitant de créer des disparités dans l'accès aux services ou aux traitements, l'utilisation de l'information générée par ces tests devrait être encadrée comme le proposent plusieurs organisations. L'adoption d'un système de classification des variants ou des thérapies, fondé sur des niveaux de preuve d'*actionnabilité* des biomarqueurs et adapté au contexte local, constitue une étape importante dans l'implantation judicieuse d'analyses permettant le profilage moléculaire des tumeurs solides.

SUMMARY

Somatic variant classification and stratification strategies

Background and mandate

At the request of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) conducted a rapid assessment of the relevance of, the issues surrounding and the optimal implementation mechanisms for AmpliSeq™ for the Illumina Focus Panel™ (hereafter "Focus Panel™"). This is a commercial next-generation sequencing (NGS) kit for the simultaneous analysis of 52 genes identified as biomarkers that are diagnostic, prognostic or predictive of a therapeutic response in the context of solid tumours. At the outset of this task, specific issues related to the potential use of this panel were raised, particularly with respect to the anticipated expectations regarding access to and coverage of targeted pharmacological therapies.

In line with its mandate to support the work of the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), INESSS has produced a state-of-knowledge report that summarizes the best practices for stratifying and standardizing the information generated by the use of multigene panels for the simultaneous analysis of several somatic biomarkers of various types of cancer.

Methodology

For the purpose of this task, INESSS conducted a literature review to identify health technology assessment reports, systematic reviews, guidance documents and clinical practice guidelines dealing with the interpretation, reporting and classification of results of NGS molecular profiling of solid tumours. The information search strategies targeted mainly the productions from authorities or learned societies that operate in a health care and services system comparable to Québec's. Only items published in French or English after 2010 were consulted. The methodological quality of the selected publications was assessed. The report produced was validated by Scientific Coordination and the management responsible for its production. It was not submitted for external review.

Results

Five publications on this topic from Europe, Australia, the United States and Canada were identified. Each proposes a system for classifying biomarkers or therapies into categories called "tiers". The definition of a tier is generally based on the level of scientific evidence that supports the diagnostic, prognostic or predictive value of a biomarker in a specific tumour type. The rules concerning the composition of tiers are heterogeneous, particularly in terms of the level of evidence, especially in the middle tiers grouping together potential or hypothetical therapeutic targets or therapeutic targets under investigation that generally permit access to clinical trials.

The Association for Molecular Pathology (AMP), American Society of Clinical Oncology (ASCO), and College of American Pathologists (CAP) (AMP/ASCO/CAP) joint classification strategy for somatic variants involves four tiers based on their level of clinical evidence that also take into account the Food and Drug Administration (FDA)'s regulatory approvals. The European Society of Medical Oncology (ESMO) has created its ESMO Scale for Clinical Actionability² of molecular Targets (ESCAT), which defines six categories of clinical evidence for molecular targets according to the implications for patient management. The German Cancer Consortium of the National Center for Tumor Diseases (NCTD) proposes a classification of actionable mutations based on eight levels of clinical or preclinical evidence regarding the association between a molecular biomarker, the response to a specific drug and tumour type. In Canada, the University Health Network (UHN) system takes into account the relationship between the level of clinical actionability evidence, the primary site and tumour histology, the variant's pathogenicity, and its recurrence in the literature to establish a 5-category classification of actionable variants. Lastly, Australia's Therapy Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anticancer Pharmaceuticals (TOPOGRAPH) system provides a classification of approved and covered therapies in the Australian context and experimental therapies based on levels of scientific evidence of their relationship with a biomarker in a specific tumour type.

Although the recommendations regarding the interpretation of biomarkers and somatic variants are well documented, those regarding the information to be reported to the clinician by the laboratory are limited. Nevertheless, there is a desire to produce clear, concise reports that include all the necessary information that could influence the clinical interpretation of the test results, including limitations and uncertainties. With respect to disclosure of NGS test results to the treating clinician, the AMP/ASCO/CAP recommends reporting their tiers I to III, whereas the ESMO considers that there would be no proven clinical benefit to detecting actionable alterations beyond ESCAT tier I. The ability of NGS multigene panels to produce a large amount of information poses some issues for the laboratory, the treating clinician, the patient, and the healthcare system. It is considered important that the information made available to clinicians be consistent with the organization of care and access to treatments with demonstrated clinical value. In addition, patients must be able to give informed consent regarding the use of multigene panels, which implies that they are aware of their sometimes low clinical relevance and of the potential incidental findings from these panels.

² In this report, the terms *actionability* and *actionable* refer to biomarkers implicated in tumour development and for which specific medical action can be taken, such as administering a targeted therapy.

Conclusion

Despite all the challenges and considerations that accompany the province-wide rollout of multigene panels for several types of cancer, personalized medicine in oncology will continue to grow in the healthcare system. To respond to the increasing number of requests for analysis while avoiding creating disparities in access to services or treatments, the use of the information generated by these tests should be regulated, as proposed by several organizations. Adopting a classification system for variants or therapies that is based on levels of evidence for actionability of biomarkers and adapted to the local context is an important step in the appropriate implementation of tests for the molecular profiling of solid tumours.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Global Rating Scale Instrument</i>
AMP	Association for Molecular Pathology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAP	College of American Pathologists
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
ESCAT	<i>ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets</i>
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (l'Institut)
MCBS	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (le Ministère)
NCTD	National Center for Tumor Diseases
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Schedule</i>
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SNG	Séquençage de nouvelle génération
TGA	Therapeutic Goods Administration
TOPOGRAPH	<i>Therapy Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anticancer Pharmaceuticals</i>

CONTEXTE ET MANDAT

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a effectué une évaluation rapide de la pertinence, des enjeux et des modalités optimales d'implantation de l'AmpliSeq^{MC} pour le Focus Panel d'Illumina^{MC} (ci-après nommé Focus Panel) [INESSS, 2022]. Il s'agit d'une trousse commerciale par séquençage de nouvelle génération (SNG) qui permet l'analyse simultanée de 52 gènes identifiés comme biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou prédictifs d'une réponse³ à un traitement dans le contexte des tumeurs solides. Dès l'amorce de ces travaux, des enjeux spécifiques liés à l'utilisation éventuelle de ce panel ont été soulignés, notamment au regard des attentes anticipées face à l'accès et au remboursement des thérapies pharmacologiques ciblées.

En phase avec le mandat octroyé à l'INESSS de soutenir les travaux du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), le présent rapport résume les meilleures pratiques destinées à stratifier et standardiser l'information générée par l'utilisation des panels multigéniques qui permettent l'analyse simultanée de plusieurs biomarqueurs somatiques de divers types de cancer.

³ Ou de l'absence d'une réponse dans certains cas.

1 MÉTHODES

Le présent état des connaissances est une synthèse des résultats d'une revue de la littérature que l'INESSS a effectuée, qui portait sur les stratégies de classification des variants somatiques en fonction de leur pertinence clinique. L'état des connaissances vise ainsi à déterminer les meilleures pratiques, il est à finalité informative et ne constitue pas un exposé de position (*position paper*) ou de recommandations.

1.1 Question d'évaluation

Compte tenu de l'implantation en contexte clinique d'un panel multigénique permettant l'analyse simultanée de plusieurs biomarqueurs somatiques associés à divers types de tumeurs solides, quelles sont les meilleures pratiques relativement à l'interprétation et à la divulgation des résultats pour ces analyses dans le contexte d'un système de soins et de services de santé comparable à celui du Québec?

1.2 Stratégie de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise

Les stratégies de recherche, qui incluent des mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH), ont été élaborées en collaboration avec un conseiller en information scientifique (document *Annexes complémentaires*, annexe A). Les documents publiés en français ou en anglais à partir de 2010 ont été considérés.

Les bases de données bibliographiques suivantes ont été interrogées : MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database).

La recherche d'information a été complétée par la consultation de sites Web de sociétés savantes, d'organisations professionnelles, réglementaires et gouvernementales d'intérêt (document *Annexes complémentaires*, annexe B). Une recherche manuelle des bibliographies des publications jugées pertinentes a également été effectuée.

1.3 Sélection des publications et synthèse des données publiées

Les publications considérées étaient les rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les lignes directrices et les guides de pratique clinique traitant de la classification des variants somatiques identifiés par SNG dans le cas des tumeurs solides. Les études ont été sélectionnées de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques en fonction des critères PIPOH suivants :

- Population à qui s'adresse l'intervention : patients atteints d'une tumeur solide.
- Intervention : analyse par SNG de l'ADN somatique de tumeurs solides.

- Professionnels à qui s'adressent les travaux : pathologistes moléculaires, oncologues et autres professionnels qui participent à la décision d'offrir une thérapie ciblée aux patients.
- Résultat d'intérêt [de l'anglais *outcome*] : classement des variants somatiques en fonction des niveaux de preuve scientifique de leur utilité clinique pour orienter la prise en charge des patients et le choix d'une thérapie ciblée.
- Milieu de soins [de l'anglais *Health care setting*] : milieux cliniques avec un système de santé comparable à celui du Québec.

Les désaccords à propos de la sélection finale des publications ont été résolus en présence du coordonnateur scientifique. Le diagramme de sélection des publications est présenté à l'annexe C (document *Annexes complémentaires*).

L'extraction de l'information pertinente issue des publications sélectionnées a été réalisée par la professionnelle responsable de l'évaluation, puis vérifiée par une professionnelle associée. Les données d'intérêt extraites sont présentées à l'annexe D (document *Annexes complémentaires*). Les principaux constats sont résumés dans le rapport sous forme d'une synthèse narrative appuyée par des tableaux au besoin.

1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des publications

L'évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues a été effectuée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques à l'aide de l'outil AGREE GRS (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Global Rating Scale Instrument*) [Brouwers *et al.*, 2012]. Elles étaient jugées de bonne qualité méthodologique avec un score global fixé arbitrairement à 75 % ou plus; de qualité modérée avec un score global de 50 % à 74 %; de faible qualité avec un score global de 25 % à 49 %; et de très faible qualité avec un score global de moins de 25 %. Les résultats de cette évaluation sont présentés à l'annexe E (document *Annexes complémentaires*).

1.5 Validation et assurance qualité

La validation du document a été faite par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

2 RÉSULTATS

Cinq publications abordant les meilleures pratiques d'introduction et d'utilisation des résultats de l'analyse simultanée de plusieurs biomarqueurs somatiques de divers types de tumeurs solides ont été retenues à la suite de la revue de la littérature. De celles-ci, seulement deux ont pu répondre aux caractéristiques minimales pour être qualifiées de guides de pratique, c'est-à-dire qu'elles présentaient suffisamment de détails méthodologiques pour une évaluation par la grille AGREE II. La qualité méthodologique a été jugée bonne pour le guide de pratique conjoint de l'AMP/CAP/ASCO et modérée pour les lignes directrices TOPOGRAPH (document *Annexes complémentaires*, annexe E). Malgré une qualité méthodologique insuffisante pour la majorité des documents, il est important de souligner qu'une certaine cohérence est observée entre les différentes stratégies et recommandations.

Les systèmes de classification des variants somatiques repérés reposent sur des regroupements des biomarqueurs ou des thérapies par catégories communément appelées des « tiers ». Les tiers suivent une hiérarchisation des biomarqueurs ou des thérapies en fonction du niveau des preuves scientifiques disponibles sur leur utilité clinique (*actionnabilité*) pour un type de cancer donné. Ces preuves sont ainsi pondérées différemment selon leur importance dans la prise de décision clinique.

Les critères qui définissent les principales stratégies de classification repérées sont détaillés à l'annexe D (document *Annexes complémentaires*). Dans un effort de synthèse et d'harmonisation des critères, ils sont ici présentés sous forme d'un tableau comparatif ([Tableau 1](#)) en fonction des niveaux de preuve respectivement considérés par les auteurs pour chacun des tiers proposés.

Les paragraphes qui suivent présentent une description sommaire des différentes initiatives retenues. Ils sont suivis d'une analyse comparative et d'un résumé des principaux constats associés aux différents tiers par ordre décroissant de l'utilité clinique pour un type spécifique de cancer.

2.1 Description sommaire des stratégies de classification

Les documents repérés basent leur système de classification soit en fonction des biomarqueurs ($n = 4$) [Horak *et al.*, 2022; Mateo *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2017; Sukhai *et al.*, 2016], soit des thérapies disponibles ($n = 1$) [Lin *et al.*, 2021]. La catégorisation s'appuie principalement sur l'association entre un biomarqueur ou un variant de séquence et sa signification relativement à la réponse ou à la résistance à une thérapie approuvée ou expérimentale appuyée par un certain niveau de preuve scientifique dans un type tumoral précis. Les biomarqueurs peuvent aussi être classés selon leur utilité clinique, soit prédictive d'une réponse à un traitement, pronostique, diagnostique et/ou préventive en fonction de leur potentiel à modifier la prise en charge d'un patient (*actionnabilité* clinique). Deux stratégies [Li *et al.*, 2017; Sukhai *et al.*, 2016] tiennent compte de toutes les formes d'utilité clinique mentionnées précédemment tandis que trois [Horak *et al.*,

2022; Lin *et al.*, 2021; Mateo *et al.*, 2018] traitent uniquement de l'utilité thérapeutique d'un biomarqueur.

2.1.1 États-Unis – Lignes directrices conjointes de l'AMP/ASCO/CAP

Le regroupement AMP/ASCO/CAP propose un classement des variants somatiques en quatre tiers en fonction de l'interprétation moléculaire du variant et de sa signification clinique : 1) variants avec une signification clinique élevée; 2) variants avec signification clinique potentielle; 3) variants de signification clinique inconnue; et 4) variants bénins ou probablement bénins. Les variants *actionnables* des deux premiers tiers sont classés en fonction de leur capacité à prédire la sensibilité, la résistance ou la toxicité d'une thérapie spécifique, d'altérer la fonction du gène ciblé par un médicament approuvé ou expérimental, de servir de critère d'inclusion pour une étude clinique, d'influer sur le pronostic, d'aider au diagnostic, à la surveillance ou encore au dépistage du cancer. Les niveaux de preuve examinés comportent notamment les approbations réglementaires de la Food And Drug Administration et l'inclusion d'un biomarqueur dans des guides de pratique clinique professionnelle [Li *et al.*, 2017].

2.1.2 Europe – Système ESCAT de l'ESMO

Ayant comme objectif d'être applicable dans tous les pays d'Europe, l'échelle d'*actionnabilité* clinique des cibles moléculaires proposée par l'European Society for Medical Oncology – ESMO (ESCAT, de l'anglais *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) se concentre uniquement sur les avantages cliniques des biomarqueurs et des thérapies associées tels qu'évalués par la *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) de l'ESMO. Les statuts d'approbation réglementaire et les lignes directrices ne sont donc pas examinés. Les critères de classification sont exclusivement fondés sur les niveaux de preuve clinique et préclinique d'*actionnabilité* selon six tiers : 1) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine; 2) cibles expérimentales; 3) cibles hypothétiques; 4) preuves précliniques d'*actionnabilité*; 5) développement de cociblages (combinaisons potentielles de thérapies); et 6) manque de preuves d'*actionnabilité* [Mateo *et al.*, 2018].

2.1.3 Allemagne – Système du German Cancer Consortium

Le German Cancer Consortium du National Center for Tumor Diseases (NCTD) a récemment proposé une révision de son système de classification des biomarqueurs moléculaires associés aux thérapies [Horak *et al.*, 2022; Horak *et al.*, 2017]. Comme pour l'échelle ESCAT, ce système ne tient pas compte des lignes directrices, mais de la force de l'association entre une altération moléculaire et la réponse à un traitement spécifique dans le type tumoral d'intérêt ou dans d'autres types tumoraux. La classification repose donc sur trois éléments : 1) l'entité tumorale (c'est-à-dire la classification histopathologique); 2) les preuves cliniques ou précliniques; et 3) la force de la preuve.

Quatre tiers découlent de ces éléments auxquels peuvent s'ajouter des modificateurs additionnels sous forme de suffixes, notamment pour la résistance à un médicament (R) ou pour le statut d'approbation d'un médicament pour le biomarqueur spécifique (Z). Les tiers m1 et m2 correspondent respectivement aux cibles pour lesquelles des preuves ont été recueillies dans la même entité tumorale et dans une autre entité tumorale en fonction des niveaux de preuve, soit des études prospectives ou des méta-analyses (niveaux A, m1A / m2A), des études de cohortes rétrospectives ou des études cas-témoins (niveaux B, m1B / m2B) et des études de cas (niveaux C, m1C / m2C). Les tiers m3 et m4 incluent les preuves précliniques telles que les modèles *in vitro*, *in vivo* (m3) et les justifications biologiques (m4) [Horak *et al.*, 2022].

2.1.4 Canada – Système du University Health Network

L'University Health Network (UHN), réseau public d'hôpitaux de recherche et d'enseignement établi à Toronto, a proposé en 2015 un système de classification des variants somatiques en cinq catégories basées sur quatre éléments : 1) niveau de preuve d'*actionnabilité* clinique; 2) site primaire et histologie de la tumeur; 3) pathogénicité du variant; et 4) récurrence du variant dans la littérature. Un variant est cliniquement *actionnable* s'il a une incidence sur le diagnostic ou la classification de la tumeur, est associé à une thérapie ciblée connue, au pronostic du patient et/ou à une réponse au traitement.

Les deux premiers tiers comprennent les variants dont l'*actionnabilité* a été reconnue dans le site ou l'histologie primaire (tiers 1) et dans un site ou une histologie différente (tiers 2). Les tiers 3 et 4 incluent des variants qui peuvent être utilisés dans les soins directs au patient à la discrétion de l'oncologue traitant. Ce sont des variants identifiés dans un gène établi comme *actionnable* dans le même site ou la même histologie tumorale (tiers 3) ou dans un autre type de cancer (tiers 4) que celui diagnostiqué, mais qui ne correspondent pas aux mutations les plus couramment rapportées dans ce gène. Des algorithmes informatiques de prédiction fonctionnelle ont donc été employés pour déterminer l'effet prédit du variant sur la fonction de la protéine. Le tiers 5 contient les variants de signification inconnue dont l'*actionnabilité* n'a été établie pour aucun variant dans le gène d'intérêt et dans aucun site ou aucune histologie tumorale [Sukhai *et al.*, 2016].

2.1.5 Australie – Système TOPOGRAPH

Publié récemment [Lin *et al.*, 2021], le système TOPOGRAPH (*Therapy Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anticancer Pharmaceuticals*) propose une hiérarchisation des thérapies et non des variants ou des biomarqueurs somatiques. Il s'agit d'un catalogue des thérapies approuvées et expérimentales, qui indique leur relation avec les biomarqueurs associés et le type de cancer – triplet « biomarqueur / cancer / thérapie ». Les thérapies sont ainsi classées en fonction de leur accessibilité dans le contexte australien, y compris, notamment, les statuts d'approbation, de remboursement par le système public et des preuves scientifiques de l'efficacité et de l'activité antitumorale.

Les lignes directrices TOPOGRAPH comportent quatre tiers principaux : 1) thérapies standards approuvées par l'autorité réglementaire australienne en présence du biomarqueur, remboursées (1A) ou non (1B) par le régime public de santé; 2) thérapies standards en présence du biomarqueur non approuvées par l'autorité réglementaire fédérale (p. ex. approbation d'autres autorités, lignes directrices, etc.); 3) thérapies avec de fortes preuves cliniques d'une activité antitumorale en présence du biomarqueur; et 4) thérapies avec des preuves précliniques ou cliniques précoces d'activité antitumorale.

Les thérapies associées à des biomarqueurs qui prédisent une résistance au traitement sont classées dans des tiers indépendants identifiés par « R ». Le tiers R1 est l'équivalent du tiers 1, mais pour les thérapies non recommandées en présence du biomarqueur par une autorité réglementaire ou un guide de pratique clinique (niveau de preuve élevé), alors que le tiers R2 correspond aux tiers 2 et 3 dans le même système (niveau de preuve de modéré à faible).

2.2 Analyse comparative des stratégies de classification

De prime à bord, bien que tous les systèmes emploient cette approche par tiers hiérarchiques, une différence est observée dans le nombre et la composition de ceux-ci en termes de niveau de preuve, surtout dans les tiers intermédiaires. De manière générale, il ne semble pas y avoir de critères universels établis par les différents systèmes de classification pour définir les niveaux de preuve associés à un tiers. Ainsi, le même biomarqueur peut se trouver dans différents tiers d'une stratégie à l'autre et être à l'origine d'une discordance dans l'interprétation de son utilité clinique [Horak *et al.*, 2022] – voir [section 2.3](#) pour un exemple appliqué au cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

Les sections suivantes résument les principaux constats de l'analyse comparative des systèmes de classification en fonction d'un regroupement des différents tiers (tiers harmonisés) par ordre décroissant de l'utilité clinique et du niveau de preuves associé pour un type spécifique de cancer ([Tableau 1](#)). Précisons que, en raison de l'hétérogénéité, de la complexité et des différences dans la pondération des variables pertinentes des systèmes examinés, les tiers harmonisés ne regroupent pas nécessairement des tiers équivalents, particulièrement dans le cas des tiers intermédiaires.

2.2.1 Tiers supérieurs – Cibles constituant la norme de soins et cibles émergentes pour un type spécifique de cancer

Les tiers supérieurs comportent généralement des cibles pour lesquelles l'utilité clinique dans un type spécifique de cancer est établie ou fortement appuyée par des preuves scientifiques élevées et de bonne qualité. Il s'agit donc de biomarqueurs ou de thérapies considérés comme la norme de soins ou de cibles émergentes prometteuses pour un type de cancer spécifique.

Le regroupement AMP/ASCO/CAP et les lignes directrices TOPOGRAPH s'appuient notamment sur le statut d'approbation des thérapies par les autorités réglementaires ou l'inclusion du biomarqueur dans un guide de pratique professionnelle pour sa valeur diagnostique, pronostique ou prédictive d'une réponse à un traitement pour identifier les cibles du tiers supérieur [Lin *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2017].

Pour l'ESMO, il s'agit de biomarqueurs dont l'*actionnabilité* est soutenue par des essais cliniques prospectifs à répartition aléatoire (*randomisés*) (tiers IA), sans répartition aléatoire (*non randomisés*) (tiers IB) ou des études effectuées sur différents types tumoraux (*basket trials*) à condition que les avantages cliniques observés soient d'ampleur similaire dans l'ensemble des types de cancer étudiés (tiers IC) [Mateo *et al.*, 2018]. Le système de l'Allemagne considère les études cliniques prospectives puissantes et les méta-analyses dans le type tumoral d'intérêt (tiers m1A) [Horak *et al.*, 2022], alors que l'AMP/ASCO/CAP mentionne les études de haut niveau de preuve (sans précision sur les devis d'études considérés) avec consensus d'experts [Li *et al.*, 2017]. Le système TOPOGRAPH, qui fournit une description plus détaillée de ces critères d'inclusion et des niveaux minimaux de preuves associés, considère les essais cliniques prospectifs de phase 3 ainsi que les essais cliniques prospectifs de phase 2 (y compris les *basket trials*) qui ont démontré une efficacité exceptionnelle⁴ en présence du biomarqueur.

2.2.2 Tiers intermédiaires supérieurs – Cibles potentielles et accès aux essais cliniques

Les tiers suivants, soit les tiers intermédiaires supérieurs, comportent généralement des biomarqueurs ou des thérapies qui ont une utilité clinique potentielle ou qui sont en cours d'investigation. Les biomarqueurs qui constituent un critère d'inclusion aux essais cliniques prospectifs sont d'ailleurs explicitement mentionnés dans le système proposé par le regroupement AMP/ASCO/CAP (tiers IIC) [Li *et al.*, 2017].

Outre l'admissibilité aux essais cliniques, les niveaux de preuve scientifique examinés varient grandement d'un système à l'autre. Ils sont aussi, généralement, subdivisés en fonction de la force de la preuve et du type tumoral dans lequel les données probantes ont été obtenues, soit dans le même type de cancer que celui diagnostiqué chez le patient ou dans un autre type cancer. Généralement, les biomarqueurs ou les thérapies qui ont fait leurs preuves dans un type spécifique de cancer (cibles des tiers supérieurs) sont inclus dans les tiers intermédiaires supérieurs s'ils sont découverts dans un autre type de cancer.

⁴ Aucune précision supplémentaire n'a été apportée par les auteurs relativement à l'expression « efficacité exceptionnelle » utilisée dans le document et sur le site Web du système TOPOGRAPH (<https://topograph.info/home.php>).

Parmi les niveaux de preuve examinés dans le même type tumoral que celui diagnostiqué, l'ESMO inclut les études rétrospectives et les essais cliniques prospectifs sans données disponibles concernant les critères de survie [Mateo *et al.*, 2018]. La disponibilité de plusieurs études publiées (sans précision sur le nombre ou les devis considérés) avec un certain consensus est également considérée par l'AMP/ASCO/CAP [Li *et al.*, 2017]. Le système TOPOGRAPH fait état de quatre niveaux de preuve dans le même type tumoral que celui diagnostiqué chez le patient, soit les analyses de sous-groupes de biomarqueurs exploratoires prédéterminés d'essais cliniques de phase 3, les essais cliniques prospectifs positifs de phase 2 (y compris les *basket trials*) sélectionnés par biomarqueurs ou types histologiques) ainsi que les essais cliniques prospectifs de phase 1 de bonne puissance qui ont démontré une efficacité exceptionnelle du médicament en présence du biomarqueur [Lin *et al.*, 2021].

Tableau 1 Harmonisation des niveaux de preuve dans la classification des variants somatiques et des thérapies pour les tumeurs solides selon les différents systèmes repérés

TIERS	AMP / CAP / ASCO États-Unis [Li, 2017]	ESMO – ESCAT Europe [Mateo, 2018]	NCT – MASTER Allemagne [Horak, 2022]	University Health Network Canada [Sukhai, 2016]	TOPOGRAPH Australie [Lin, 2021]
TIERS SUPÉRIEURS	IA : Thérapies approuvées par la FDA / inclusion dans des GPC comme biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou prédictifs de la réponse à un traitement IB : Études de haut niveau de preuve avec consensus d'experts dans le domaine	IA : Essais cliniques prospectifs <i>randomisés</i> dans le type tumoral d'intérêt IB : Essais cliniques prospectifs non <i>randomisés</i> dans le type tumoral d'intérêt IC : Essais cliniques sur différents types tumoraux (<i>basket trials</i>) avec bénéfice clinique similaire dans tous les types tumoraux	m1A : Étude prospective puissante ou méta-analyse portant sur le type tumoral d'intérêt	1 : Variants cliniquement <i>actionnables</i> dans le type tumoral / histologie d'intérêt	1A : Thérapies approuvées par la TGA et remboursées par la PBS 1B : Thérapies approuvées par la TGA non remboursées par la PBS 2 : Thérapies standards approuvées par d'autres agents régulateurs / inclusion dans des GPC / essais cliniques de phase 3 / essais cliniques de phase 2 (incluant <i>basket trials</i>) avec efficacité exceptionnelle R1 : Thérapies standards non recommandées en présence du biomarqueur, comme indiqué par des agents régulateurs ou des guides de pratique clinique
TIERS INTERMÉDIAIRES SUPÉRIEURS	IIC : Thérapies approuvées par la FDA pour un type tumoral différent / critères d'inclusion pour des essais cliniques / plusieurs études publiées avec un certain consensus	IIA : Études rétrospectives sur le type tumoral d'intérêt IIB : Essais cliniques prospectifs, mais aucune donnée disponible sur les critères de survie IIIA : Même définition que tiers I et II, mais dans un type tumoral différent.	m1B : Étude rétrospective ou une étude cas-témoins puissante portant sur le type tumoral d'intérêt m1C : Études de cas sur le type tumoral d'intérêt m2A : Étude prospective puissante ou méta-analyse sur un autre type tumoral m2B : Étude rétrospective ou une étude cas-témoins puissante sur un autre type tumoral m2C : Études de cas sur un autre type tumoral	2 : Variants cliniquement <i>actionnables</i> dans un autre type tumoral / histologie	3A : Sous-groupe exploratoire d'essais cliniques de phase 3 / essais cliniques de phase 2 (incluant <i>basket trials</i>) prospectifs positifs / essais cliniques prospectifs puissants de phase 1 avec efficacité exceptionnelle 3B : Thérapies standards approuvées par la TGA, la FDA ou des lignes directrices (équivalent des tiers 1 à 3A) dans un autre type tumoral R2 : Thérapies prédictives du manque d'activité antitumorale en présence du biomarqueur basées sur des preuves cliniques ou précliniques convaincantes

TIERS	AMP / CAP / ASCO États-Unis [Li, 2017]	ESMO – ESCAT Europe [Mateo, 2018]	NCT – MASTER Allemagne [Horak, 2022]	University Health Network Canada [Sukhai, 2016]	TOPOGRAPH Australie [Lin, 2021]
TIERS INTERMÉDIAIRES INFÉRIEURS	IID : Études précliniques / quelques rapports de cas sans consensus	IIIB : Altération avec un impact prédit dans la même voie ou gène que le tiers I, mais sans données cliniques IV : Preuves précliniques de l' <i>actionnabilité</i> ▪ IVA : Preuves précliniques <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> ▪ IVB : Preuves <i>in silico</i> V : Réponses objectives dans des études prospectives, mais pas d'amélioration des résultats de santé	m3 : Données précliniques <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>	3 : Biomarqueurs établis comme <i>actionnables</i> dans le type tumoral / histologie d'intérêt dont le variant spécifique n'est pas couramment rapporté dans le gène d'intérêt 4 : Biomarqueurs établis comme <i>actionnables</i> dans un autre type tumoral / histologie dont le variant spécifique n'est pas couramment rapporté dans le gène d'intérêt	4A : Sous-groupes exploratoires d'essais cliniques de phase 2 (incluant <i>basket trials</i>) ou équivalent / essais cliniques de phase 1 / études rétrospectives / registres de <i>real-world data</i> / études de cas ou séries de cas / registre d'essais cliniques / recherche préclinique 4B : Même que 4A, mais dans un autre type tumoral
TIERS INFÉRIEURS	III : Variants de signification clinique inconnue ou incertaine (non observé à une fréquence allélique significative dans les bases de données populationnelles, de sous-populations, <i>pan-cancer</i> ou de tumeur spécifique / absence de de preuves d'association avec le cancer) IV : Variants bénins ou probablement bénins (observés à une fréquence allélique significative dans des bases de données populationnelles / aucune preuve d'une association avec un cancer)	X : Variants bénins / aucune preuve d' <i>actionnabilité</i>	m4 : Aucune donnée clinique ou préclinique	5 : Aucune <i>actionnabilité</i> pour aucun variant dans le gène d'intérêt dans aucun type tumoral / histologie ▪ 5A : Aucune étude adéquate n'a établi d' <i>actionnabilité</i> pour ce variant dans le gène d'intérêt dans aucun type tumoral / histologie ▪ 5B : Variants dans le gène d'intérêt n'ont pas été établis comme cliniquement exploitables dans le type tumoral / histologie d'intérêt	

Sigles : AMP : Association for Molecular Pathology; ASCO : American Society of Clinical Oncology; CAP : College of American Pathologists; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; FDA : Food and Drug Administration; NCT: National Center for Tumor Diseases; PBS : *Pharmaceutical Benefits Schedule*; TGA : Therapeutics Goods Administration; TOPOGRAPH : *Therapy-Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anti-cancer Pharmaceuticals*.

* Les tiers harmonisés regroupent les différents tiers qui ont une signification comparable relativement à l'implication clinique potentielle des variants ou des thérapies et des niveaux de preuves associés. Les variants des tiers supérieurs ont une implication clinique directe (cibles constituant la norme de soins – niveau de preuve élevée), ceux des tiers intermédiaires supérieurs ont une implication clinique potentielle (cibles expérimentales), les tiers intermédiaires inférieurs regroupent les variants qui ont une implication clinique potentielle faible (cibles hypothétiques) et les variants des tiers inférieurs n'ont aucune implication clinique (absence ou insuffisance de preuves).

2.2.3 Tiers intermédiaires inférieurs – Cibles hypothétiques

Les tiers intermédiaires inférieurs incluent majoritairement des biomarqueurs dont l'*actionnabilité* est hypothétique ou expérimentale. Ce sont pour la plupart des biomarqueurs pour lesquels il existe des données d'essais cliniques de phases précoces, d'essais précliniques ou encore d'études *in vivo*, *in vitro* ou *in silico*. L'absence de données de bonne qualité peut aussi être un critère.

La gamme des niveaux de preuve scientifique associés à ce tiers dans le système TOPOGRAPH (tiers 4) est très large comparativement aux autres initiatives examinées. Elle comprend les essais cliniques de sous-groupe sur des biomarqueurs exploratoires de phase 2 ou l'équivalent, y compris des « *basket trials* », les essais de phase 1 d'escalade de dose, les études de cohortes rétrospectives, les revues de littérature, les registres de patients, les rapports ou séries de cas, les registres d'essais cliniques de toutes les phases et les études précliniques sur des lignées cellulaires ou des modèles animaux [Lin *et al.*, 2021]. Certains de ces devis d'études pourraient être classés dans les tiers intermédiaires supérieurs par d'autres initiatives, comme celle d'Horak [2022] qui ne tient compte que des données précliniques *in vitro* et *in vivo* pour ce tiers ou celle de l'AMP/ASCO/CAP qui inclut uniquement les études précliniques et les rapports de cas sans consensus [Li *et al.*, 2017].

Pour l'ESMO, outre les preuves précliniques (tiers IV), il peut s'agir de thérapies pour lesquelles une réponse objective est observée en présence du biomarqueur sans toutefois améliorer la survie globale ou la survie sans progression, comme démontré par des études prospectives (tiers V), probablement en partie à cause des mécanismes d'adaptation des cellules. Dans ce contexte, de l'avis de l'ESMO, des essais cliniques évaluant des stratégies de combinaison de médicaments pourraient être envisagés [Mateo *et al.*, 2018].

Pour Sukhai [2016], ces tiers comportent les variants qui ne sont pas couramment rapportés dans un gène jugé *actionnable* dans le type de cancer d'intérêt (tiers 3) ou un autre type de cancer (tiers 4), et dont l'effet prédit sur la fonction de la protéine est déterminé par des algorithmes informatiques. Pour l'ESMO, il pourrait aussi s'agir d'une altération qui a un impact fonctionnel prédit similaire à celui des biomarqueurs des tiers supérieurs, dans le même gène ou la même voie, mais pour laquelle des données cliniques ne sont pas disponibles [Mateo *et al.*, 2018].

2.2.4 Tiers inférieurs – Absence ou insuffisance de preuves de l'utilité clinique

Finalement, le ou les tiers inférieurs incluent les variants de signification incertaine ou inconnue, bénins, probablement bénins ou pour lesquels il n'existe aucune preuve d'utilité clinique ou d'une association avec le cancer d'intérêt ou d'autres types de cancer.

Pour l'AMP/ASCO/CAP, ce sont des variants qui ne sont pas observés à une fréquence allélique significative dans une base de données populationnelle, de sous-population spécifique, *pan-cancer*, de tumeur spécifique ou pour lesquels il n'existe aucune preuve d'une association avec le cancer (tiers III). Les variants bénins ou probablement bénins sont ceux observés à une fréquence allélique significative dans des bases de données

populationnelles, de sous-populations ou pour lesquels il n'existe aucune preuve d'une association avec le cancer (tiers IV) [Li *et al.*, 2017].

Puisque le système TOPOGRAPH constitue un catalogue des thérapies approuvées ou expérimentales et non des variants en soi, il ne comporte pas de catégorie s'apparentant à ce tiers [Lin *et al.*, 2021].

2.3 Exemple d'application des stratégies de classification pour le cancer du poumon non à petites cellules

Le classement d'un biomarqueur dépend du type de variant identifié – variant de nucléotide, de nombre de copies, d'insertion, de délétion ou de fusion – et de son utilité clinique prouvée ou anticipée – valeur diagnostique, pronostique ou prédictive d'une réponse à un traitement – dans un type de cancer donné en fonction des preuves scientifiques actuelles.

Les tableaux 2 et 3 présentent la classification des principaux biomarqueurs associés aux tumeurs solides présentée sur le Focus Panel^{MC} selon les différentes initiatives examinées dans le contexte du cancer du poumon non à petites cellules. Les biomarqueurs qu'il est prévu de rapporter au Québec sont présentés en gras dans ces tableaux⁵. Une classification plus détaillée des biomarqueurs du Focus Panel^{MC} en fonction des variants identifiés et des médicaments associés se trouve à l'annexe F (document *Annexes complémentaires*).

Remarquons que, dans l'exemple du CPNPC, la majorité des biomarqueurs ciblés par le RQDM présentent des niveaux de preuve élevés et sont classés dans les tiers harmonisés supérieurs (tiers 1). Plusieurs gènes du panel se trouvent dans les niveaux intermédiaires ou inférieurs des tiers harmonisés (tiers 2 à 4) et sont considérés comme de potentiels biomarqueurs prédictifs d'une réponse ou d'une résistance à certains médicaments. En outre, il reste des différences notables pour les biomarqueurs des tiers harmonisés intermédiaires. L'exemple de *FGFR1* qu'il est prévu de rapporter illustre bien cette situation. L'utilité clinique de ce biomarqueur dans le CPNPC a d'abord été étudiée dans des modèles précliniques *in vitro* [Zhang *et al.*, 2012] pour ensuite faire l'objet d'une étude d'escalade de dose de phase I [Nogova *et al.*, 2017], le classant ainsi au tiers 3 selon le NCT et TOPOGRAPH et au tiers 4 selon l'ESMO. Dans l'AMP/ASCO/CAP, ce biomarqueur se trouve au tiers IIC, puisqu'il sert de critère d'inclusion à un essai clinique⁶.

De manière générale, le document du regroupement AMP/ASCO/CAP propose une interprétation moins stricte des biomarqueurs comparativement aux autres initiatives. Cependant, il n'y a pas encore suffisamment de preuves scientifiques pour avancer que l'utilisation de panels multigéniques dans le but de faire des recommandations thérapeutiques conduirait à de meilleurs résultats cliniques pour les patients [Wild et

⁵ Information disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelmc-illuminamc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>.

⁶ ClinicalTrials.gov. Infigratinib for the treatment of advanced or metastatic solid tumors in patients with FGFR gene mutations. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233567>.

Grössmann, 2019]. Des biomarqueurs émergents qui seraient considérés comme des cibles thérapeutiques hypothétiques se trouvent donc dans un niveau de classification relativement élevé alors que la démonstration de leur pertinence clinique est souvent limitée. Finalement, les systèmes de classification qui définissent les niveaux de preuve en fonction de la qualité de la littérature scientifique qui les appuie semblent donc mieux refléter la valeur clinique d'un biomarqueur dans un contexte tumoral précis.

Tableau 2 Classification des gènes^a associés aux tumeurs solides du Focus Panel (Illumina^{MC}) concernant le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) selon les différents systèmes repérés

GÈNE / BIOMARQUEUR	SOCIÉTÉ SAVANTE [AUTEUR, ANNÉE], PAYS					TIERS*
	AMP/ASCO/CAP Li, 2017	TOPOGRAPH Lin, 2021	ESCAT/ESMO Mateo, 2018	NCT Horak, 2022	UHN Sukhai, 2016	
	ÉTATS-UNIS	AUSTRALIE	EUROPE	ALLEMAGNE	CANADA	
<i>ALK</i>	IA	IA	IA	m1A-Z	1	1
<i>AKT1</i>	IIC	3B	IIIA	m2A	4	3
<i>AKT3</i>	IID	4B	IVA	m3	4	3
<i>BRAF</i>	IA	IB	IB	m1A-Z	1	1
<i>EGFR</i>	IA	IA	IA	m1A	1	1
<i>ERBB2 (HER2)</i>	IIC	2	IIB	m2A	2	2
<i>ERBB4</i>	IID	4	IIIA	m1B	3	2/3
<i>ESR1 (ER)</i>	IIC	3B	IIIA	m2A	4	2/3
<i>FGFR1</i>	IIC	4	IVA	m3	3	2/3
<i>FGFR2</i>	IIC	4	IIIB	m1C	3	2/3
<i>HRAS</i>	IIC	4B	IIIB	m2A	4	2/3
<i>IDH1</i>	IIC	3B	IIIA	m2A	2	2/3
<i>IDH2</i>	IID	4	IVA	m3	4	2/3
<i>KIT</i>	IIC	3B	IIIA	m2A	2	2/3
<i>KRAS</i>	IIC	2	IIB	m2A	2	1/2
<i>MAP2K1</i>	IID	4	IIIB	m1C	3	2/3
<i>MAP2K2</i>	IIC	3B	IIIA	m2A	4	2/3
<i>MET</i>	IA	IB	IB	m1A	1	1
<i>MTOR</i>	IID	4B	V	m4	4	3/4
<i>NTRK1/2/3</i>	IA	IB	IC	m1A-Z	1	1
<i>RAF1</i>	IID	4B	V	m2C	4	3/4
<i>RET</i>	IA	2	IC	m1A	1	1
<i>ROS1</i>	IA	IA	IB	m1A-Z	1	1
<i>PDGFRA</i>	IIC	3B	IIIA	m2A	2	2/3
<i>SMO</i>	IID	4	IVA	m3	4	3

Sigles : AMP : Association for Molecular Pathology; ASCO : American Society of Clinical Oncology; CAP : College of American Pathologists; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; NCT : National Center for Tumor Diseases; TOPOGRAPH : *Therapy-Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anti-cancer Pharmaceuticals*; UHN : University Health Network.

Légende : Les gènes en bleu représentent ceux qu'il est prévu de rapporter au Québec (RQDM).

^a Seules les classifications associées au niveau de preuve le plus élevé pour un gène sont présentées.

* Tiers harmonisés : regroupement des différents tiers qui ont une signification similaire ou comparable entre les différents systèmes relativement à l'*actionnabilité* clinique des biomarqueurs et aux niveaux de preuve associés. 1 : tiers supérieurs; 2 : tiers intermédiaires supérieurs; 3 : tiers intermédiaires inférieurs; 4 : tiers inférieurs.

** Les gènes suivants ne possèdent pas assez d'information quant à leur niveau de preuve dans le cas du CPNPC pour permettre leur classification selon les différentes stratégies : *AR, CTNNB1, DDR2, GNA11, GNAQ, JAK1/2/3, ABL1, AXL, MYC, MYCN*.

Tableau 3 Classification des gènes prédictifs d'une résistance à certains médicaments associés aux tumeurs solides du Focus Panel (Illumina^{MC}) concernant le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) selon les différents systèmes repérés

GÈNE / BIOMARQUEUR	SOCIÉTÉ SAVANTE [AUTEUR, ANNÉE], PAYS					TIERS*
	AMP/ASCO/CAP Li, 2017	TOPOGRAPH Lin, 2021	ESCAT/ESMO Mateo, 2018	NCT Horak, 2022	UHN Sukhai, 2016	
	ÉTATS-UNIS	AUSTRALIE	EUROPE	ALLEMAGNE	CANADA	
<i>BRAF</i>	IIC	R2	IIA	m1C	2	2
<i>CCND1</i>	III	R2	V	m4	5A	2-4
<i>CDK4/6</i>	III	R2	V	m4	5A	2-4
<i>ERBB3</i>	IID	R2	IVA	m3	3	2/3
<i>EGFR</i>	IB	R2	IB	m1A	1	1/2
<i>FGFR3</i>	IID	R2	IIIB	m4-R	3	2/3
<i>FGFR4</i>	IID	R2	IVA	m3	4	2/3
<i>MET</i>	IIC	R2	IIB	m1C-R	2	2
<i>NRAS</i>	IID	R2	IVA	m3	3	3
<i>PIK3CA</i>	IIC	R2	IIIA	m2B	3	2/3

Sigles : AMP : Association for Molecular Pathology; ASCO : American Society of Clinical Oncology; CAP : College of American Pathologists; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; NCT : National Center for Tumor Diseases; TOPOGRAPH : *Therapy-Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anti-cancer Pharmaceuticals*; UHN : University Health Network.

Légende : Les gènes en bleu représentent ceux ciblés par le demandeur (RQDM).

* Tiers harmonisés : regroupement des différents tiers qui ont une signification similaire ou comparable entre les différents systèmes relativement à l'*actionnabilité* clinique des biomarqueurs et des niveaux de preuve associés. 1 : tiers supérieurs; 2 : tiers intermédiaires supérieurs; 3 : tiers intermédiaires inférieurs; 4 : tiers inférieurs.

2.4 Divulgence des variants et biomarqueurs somatiques

Quelques documents proposent des recommandations quant à l'information qui devrait être rapportée au clinicien par le laboratoire ainsi que sur les meilleures façons de la rapporter. Tout d'abord, les rapports devraient être clairs et concis et tenir sur une ou deux pages, tout au plus, avec les renseignements les plus pertinents tels que les résultats des analyses et les conclusions, placés en évidence. Il est important d'établir un accord entre le laboratoire et les utilisateurs de ses services sur un système de classification des variants et sur l'information qui devrait figurer dans le rapport des patients [Deans *et al.*, 2017]. Une catégorisation en fonction du niveau d'*actionnabilité* permettra une approche uniforme et déterminera l'effet clinique des variants somatiques [Yip *et al.*, 2019]. Le rapport doit aussi être le plus complet possible et contenir toute l'information nécessaire au médecin requérant et au patient concernant la méthode employée, les tests effectués et tous autres facteurs préanalytiques, analytiques ou postanalytiques qui peuvent influencer sur l'interprétation clinique des résultats. Les incertitudes et les limites du test devraient aussi être inscrites dans le rapport [Li *et al.*, 2017]. Selon un groupe de travail pancanadien, il existe un besoin de standardisation des rapports à l'intérieur et entre les établissements de santé ainsi que de promulgation de lois et de pratiques entourant le partage, la propriété et la confidentialité des données [Yip *et al.*, 2019].

Le regroupement AMP/ASCO/CAP recommande de rapporter les tiers I à III par ordre décroissant de leur importance clinique. Les résultats négatifs pertinents devraient également être rapportés de manière spécifique au cancer pour les biomarqueurs du tiers I – p. ex. absence d'une mutation d'*EGFR* dans le cancer du poumon. La fréquence allélique des variants ne devrait être incluse dans le rapport que si la signification clinique des différents niveaux est connue [Deans *et al.*, 2017]. Il n'est toutefois pas recommandé d'inclure les variants des tiers inférieurs – p. ex. variants bénins, probablement bénins, absence de preuve d'*actionnabilité*) dans le rapport, puisqu'on ne devrait pas en tenir compte dans la décision clinique [Mateo *et al.*, 2018].

Selon les recommandations du groupe de travail sur la médecine de précision de l'ESMO concernant l'utilisation du SNG pour les patients atteints d'un cancer métastatique [Mosele *et al.*, 2020], il n'y aurait pas de bénéfices cliniques prouvés à la détection d'altérations *actionnables* au-delà du tiers I de l'échelle ESCAT. La détection des altérations des tiers II à IV peut être utile pour les centres de recherche clinique qui visent à déterminer si la réalisation du SNG pourrait accroître l'accès à l'innovation, accélérer le développement de médicaments et pourrait donc être une mission des centres de recherche clinique. L'ESMO souligne d'ailleurs le besoin de réglementer les volumes de procédures par SNG au niveau national, puisque les résultats peuvent conduire à recommander des médicaments coûteux en dehors de leurs indications approuvées [Mosele *et al.*, 2020].

2.5 Enjeux et autres considérations

Selon l'ESMO, on observe actuellement un manque de recommandations de sociétés savantes sur l'utilisation clinique en oncologie du SNG. Bien que ce séquençage permette une analyse rapide de cibles moléculaires dans un court délai et à un coût abordable, l'ESMO recommande son utilisation systématique uniquement sur des échantillons tumoraux de cancer du poumon non à petites cellules, de cancer de la prostate, de l'ovaire et des voies biliaires (cholangiocarcinome). Il est suggéré qu'à défaut d'indications claires concernant un panel multigénique la décision de prescrire un large panel de gènes devrait être discutée entre le patient et son médecin, et ce, si l'utilisation de ce panel ne génère pas de coûts supplémentaires pour le système public de santé. Le patient doit être informé que l'utilisation de larges panels peut conduire à un faible nombre de résultats cliniquement significatifs, et donc à une faible probabilité d'en retirer des avantages [Mosele *et al.*, 2020]. Il est aussi jugé important de s'assurer, notamment grâce au conseil prédépistage, que le patient comprend adéquatement le test, ses limites et ses conséquences potentielles, telles que la possibilité de découvertes fortuites et des tests additionnels qui pourraient être requis, afin de pouvoir donner un consentement éclairé [Yip *et al.*, 2019]. Par ailleurs, la littérature soutient que les laboratoires devraient appliquer un protocole prédéfini concernant les découvertes fortuites et secondaires avant de faire un test par SNG [Deans *et al.*, 2017].

Même si la constitution des tiers devrait se définir par la qualité de la preuve scientifique entourant la relation entre un biomarqueur, une thérapie et un type de cancer, plusieurs défis se posent pour adapter les systèmes de classification existants à la réalité du système de santé québécois. L'évolution rapide des connaissances en oncologie impose une mise à jour fréquente de la classification des biomarqueurs ainsi que de leur utilité clinique en fonction de leur implication diagnostique, pronostique ou prédictive d'une réponse à un traitement [Deans *et al.*, 2017]. Les disparités d'accès à certaines thérapies peuvent être exacerbées s'il n'y a pas de réglementation claire entourant la divulgation des résultats du laboratoire de pathologie au médecin traitant. Plusieurs traitements peuvent être accessibles uniquement par des essais cliniques qui ne sont pas toujours disponibles localement [Lin *et al.*, 2021]. La disponibilité de l'analyse peut aussi augmenter l'utilisation de thérapies dont la valeur thérapeutique n'a pas été démontrée et qui peuvent constituer un risque pour le patient. Finalement, le développement d'outils de bio-informatique et de banques de données permettant l'interprétation des variants est jugé essentiel à l'implantation et l'utilisation judicieuse des analyses associées à la médecine de précision [Mateo *et al.*, 2018].

CONCLUSION

La réalisation du présent état des connaissances a permis de rassembler la littérature disponible et pertinente sur les stratégies de classification des variants, des biomarqueurs ou des thérapies associés aux tumeurs solides utilisées dans des pays ou provinces qui ont un système public de santé. La littérature analysée a permis de répondre à l'objectif principal visé par ces travaux, soit d'informer le MSSS sur les meilleures stratégies de classification des variants permettant l'analyse simultanée de plusieurs biomarqueurs somatiques de divers types de tumeurs solides. Finalement, la littérature montre que l'implantation d'un système de classification des variants ou des thérapies, qui serait fondé sur des niveaux de preuve d'*actionnabilité* des biomarqueurs et adapté au contexte d'un système public de santé, permettrait d'harmoniser les pratiques en réduisant les iniquités d'accès à l'information rapportée et aux soins prodigués aux patients.

RÉFÉRENCES

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65(5):526-34.
- Deans ZC, Costa JL, Cree I, Dequeker E, Edsjö A, Henderson S, et al. Integration of next-generation sequencing in clinical diagnostic molecular pathology laboratories for analysis of solid tumours; An expert opinion on behalf of IQN Path ASBL. *Virchows Arch* 2017;470(1):5-20.
- Horak P, Klink B, Heining C, Gröschel S, Hutter B, Fröhlich M, et al. Precision oncology based on omics data: The NCT Heidelberg experience. *Int J Cancer* 2017;141(5):877-86.
- Horak P, Leichsenring J, Goldschmid H, Kreutzfeldt S, Kazdal D, Teleanu V, et al. Assigning evidence to actionability: An introduction to variant interpretation in precision cancer medicine. *Genes Chromosomes Cancer* 2022;61(6):303-13.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. Québec, Qc : INESSS; 2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Focus_panel_EC.pdf.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4-23.
- Lin FP, Thavaneswaran S, Grady JP, Ballinger M, Kansara M, Oakes SR, et al. Criteria-based curation of a therapy-focused compendium to support treatment recommendations in precision oncology. *NPJ Precis Oncol* 2021;5(1):58.
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902.
- Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31(11):1491-505.
- Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, Andre F, Delord JP, Hidalgo M, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: Results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study *J Clin Oncol* 2017;35(2):157-65.

- Sukhai MA, Craddock KJ, Thomas M, Hansen AR, Zhang T, Siu L, et al. A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer. *Genet Med* 2016;18(2):128-36.
- Wild C et Grössmann N. FoundationOne®CDx: Genetic profiling of solid tumours. Rapid Assessment 014. Vienne, Autriche : Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2019. Disponible à : <https://eprints.aihta.at/1215/>.
- Yip S, Christofides A, Banerji S, Downes MR, Izevbaye I, Lo B, et al. A Canadian guideline on the use of next-generation sequencing in oncology. *Curr Oncol* 2019;26(2):e241-54.
- Zhang J, Zhang L, Su X, Li M, Xie L, Malchers F, et al. Translating the therapeutic potential of AZD4547 in FGFR1-amplified non-small cell lung cancer through the use of patient-derived tumor xenograft models. *Clin Cancer Res* 2012;18(24):6658-67.

**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

