


Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé



Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin

Rédaction

Mélanie Béland

Collaboration

Julie Lanthier

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Catherine Truchon

Élisabeth Pagé

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Mélanie Béland, Ph. D.

Collaboratrice interne

Julie Lanthier, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A

Directrice scientifique

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

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

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lolita Haddad

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mélanie Béland, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-550-99169-4 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin. État de connaissances rédigé par Mélanie Béland. Québec, Qc : INESSS; 2025. 36 p.

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

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Président

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Centre hospitalier universitaire de Québec

Vice-présidente

D^{re} Julie Beaudet, hématologue-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Membres

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, Mauricie et Centre-du-Québec

M^{me} Marie-Ève Bédard-Dufresne, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

M^{me} Marianne Boyer, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Anne Dagnault, radio-oncologue, CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D^r Kevin Jao, hématologue-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal

D^r Christopher Lemieux, hématologue-oncologue, Centre hospitalier universitaire de Québec

D^r Bernard Lespérance, hématologue-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal

D^{re} Élise Martel, chirurgienne générale, Centre hospitalier de Lanaudière

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria

M^{me} Sophie Paquet, gestionnaire/hémato-oncologie, soins palliatifs et fin de vie, CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec

Lectrice et lecteurs externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

D^r Vincent Castonguay, hématologue-oncologue, Centre hospitalier universitaire de Québec

D^{re} Anne Dagnault, radio-oncologue, CISSS de Chaudière-Appalaches

D^r Mathieu Viau, gynécologue-obstétricien et oncologue gynécologique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Maude Bachand-Fournier, professionnelle scientifique pharmacienne, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

M^{me} Catherine Gravel, coordonnatrice scientifique, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

Déclaration d'intérêts

L'auteure de cet état des connaissances déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles relativement à l'objet de l'évaluation.

Pour l'ensemble des auteurs et des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Après évaluation, aucun intérêt ou rôle déclaré n'a nécessité l'application d'une modalité de gestion.

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ACRONYMES	V
GLOSSAIRE	VII
NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique	3
1.4 Critères de sélection de la littérature	4
1.5 Classification des biomarqueurs (Tiers)	5
1.6 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif.....	6
1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique.....	6
1.8 Consultation	7
2 RÉSULTATS.....	8
2.1 Cancer du col utérin.....	11
2.1.1 PD-L1	12
2.1.2 MSI-H/dMMR.....	15
2.1.3 TMB-H.....	17
2.1.4 NTRK.....	19
2.1.5 HER2.....	22
2.1.6 RET	23
2.1.7 Statut VPH.....	24
CONCLUSION.....	25
RÉFÉRENCES.....	26
ANNEXE A.....	31
Stratégies de repérage de l'information scientifique	31
ANNEXE B.....	35
Sélection de la littérature	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection de la littérature scientifique	4
Tableau 2	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du col utérin – usage prédictif	9
Tableau 3	Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer du col utérin.....	11
Tableau 4	Efficacité du pembrolizumab et du nivolumab pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du col utérin de stade avancé qui exprime PD-L1	13
Tableau 5	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR	16
Tableau 6	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H	18
Tableau 7	Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>	20
Tableau 8	Efficacité du trastuzumab deruxtecan chez les personnes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé ou métastatique qui exprime l'HER2	22
Tableau 9	Efficacité du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène <i>RET</i>	23

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux « Cancer du col utérin »	35
Figure B-2	Diagramme de flux « Tumeurs solides »	36

RÉSUMÉ

Introduction

Le cancer représente un groupe de pathologies complexes marquées par une profonde hétérogénéité. Au-delà des différents sièges tumoraux et stades de la maladie, chaque tumeur possède un ensemble de caractéristiques qui la distingue des autres sur les plans pathologique/cellulaire/moléculaire. Les biomarqueurs tumoraux se présentent sous différentes formes (ADN, ARN, protéines) et sont à la base du concept de la médecine personnalisée (ou de précision). En oncologie, la médecine personnalisée permet, selon le profil moléculaire d'une tumeur donnée, de préciser le diagnostic, d'évaluer le pronostic et d'adapter les décisions thérapeutiques afin d'augmenter la probabilité d'efficacité d'un traitement et/ou d'en atténuer les effets indésirables.

Les techniques de laboratoire couramment utilisées pour révéler la présence de biomarqueurs tumoraux incluent l'amplification par une réaction de polymérisation en chaîne (PCR), le séquençage de première génération (méthode de Sanger), l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH).

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) est une méthode plus récente qui permet, au moyen de trousse, l'analyse de différentes combinaisons de séquences cibles dans une variété de gènes associés à divers types de pathologies, dont le cancer. De ce fait, le SNG a le potentiel de remplacer un certain nombre d'analyses de laboratoire, qui sont présentement réalisées de manière indépendante. La valeur ajoutée liée à l'implantation d'une trousse de séquençage donnée dépend en partie de la proportion des séquences cibles incluses dans la trousse, qui sont utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'une maladie.

Dans le but de favoriser l'usage judicieux de ce type d'analyse et d'harmoniser la prise en charge des patients concernés, l'INESSS a été mandaté par le Programme québécois de cancérologie (PQC) afin de dresser la liste des biomarqueurs utiles pour soutenir la prise en charge des personnes atteintes de divers types de tumeurs solides, dont le cancer du col utérin.

Méthodologie

Une revue exhaustive de la littérature (guides de pratique et consensus d'experts) a été réalisée afin de repérer les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer du col utérin ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer du col utérin).

Les données probantes qui appuient les recommandations des organisations citées ont été extraites à partir des études primaires publiées afin de documenter l'ampleur du bénéfice associé à la décision de personnaliser la prise en charge en fonction du biomarqueur décelé.

L'information relative aux statuts d'homologation et d'inscription des médicaments associés aux biomarqueurs prédictifs a été colligée en vue de déterminer l'utilité de rapporter ces biomarqueurs dans le contexte actuel de la pratique québécoise.

Résultats

Au total, 18 publications ont été retenues. Les biomarqueurs recommandés par les groupes d'experts/organisations professionnelles sont tous prédictifs et incluent l'expression de PD-L1, divers types d'altérations dans les gènes *NTRK*, *HER2* et *RET*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Conclusion

Il existe plusieurs biomarqueurs tumoraux associés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin. Un seul est actuellement utilisé dans le contexte de la pratique québécoise alors que les autres sont associés à des médicaments homologués pour d'autres indications ou qui ont fait l'objet d'un refus d'inscription pour l'indication concernée. Selon les experts consultés, l'information livrée par la recherche de ces biomarqueurs serait utile à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin, car elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de patients de bénéficier de divers programmes d'accès aux médicaments ou d'être orientés vers les études cliniques appropriées. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

SUMMARY

Tumor Biomarkers Related to Managing People with Cervical Cancer

Introduction

Cancer represents a group of complex pathologies marked by profound heterogeneity. Beyond the different tumor sites and disease stages, each tumor displays a set of characteristics that distinguish it from others at the pathological/cellular/molecular levels. Tumor biomarkers come in a variety of forms (DNA, RNA, proteins) and lay the foundations for the concept of personalized (or precision) medicine. In oncology, personalized medicine makes it possible, based on the molecular profile of a given tumor, to refine diagnosis, evaluate prognosis and adapt therapeutic decisions to increase the likelihood of treatment efficacy and/or mitigate adverse events.

Laboratory techniques commonly used to reveal the presence of tumor biomarkers include polymerase chain reaction (PCR) amplification, first-generation sequencing (Sanger method), immunohistochemistry (IHC) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH).

Next-generation sequencing (NGS) is a more recent method that provides gene panel-based analysis of different combinations of target sequences in a variety of genes associated with several pathological conditions, including cancer. As such, NGS has the potential to replace a number of laboratory analyses, which are currently performed independently. The added value of introducing a given sequencing gene panel partly relies on the proportion of target sequences included in the gene panel that are useful for the management of individuals with a particular disease.

With the aim of promoting the judicious use of this type of analysis and to standardize patient care, INESSS has been mandated by the Programme québécois de cancérologie (PQC) to compile a list of useful biomarkers to guide the management of people with various types of solid tumors, including cervical cancer.

Methodology

An exhaustive literature review (practice guidelines and expert consensus) was conducted to identify tumor biomarkers recommended for the management of cervical cancer or solid tumors targeted by an agnostic therapeutic approach (indirectly including cervical cancer).

Evidence supporting recommendations from cited organizations was extracted from published primary studies to document the magnitude of benefit derived from the decision to personalize management according to the biomarker detected.

Information pertaining to approval and listing status of drugs associated with predictive biomarkers was collected to determine the value of testing for these biomarkers in the current context of Quebec practice.

Results

A total of 18 publications were selected. Biomarkers recommended by expert panels/professional organizations are all predictive and include PD-L1 expression, various types of alterations in *NTRK*, *HER2* and *RET* genes, high microsatellite instability (MSI-H), mismatch repair defects (dMMR) and high tumor mutational burden (TMB-H).

Conclusion

There are several tumor biomarkers associated with the management of individuals with cervical cancer. One of them is currently used in Quebec practice, while the others are associated with drugs approved for other indications or which have been refused listing for the indication under consideration. According to the experts consulted, information provided by biomarker testing would be useful for the management of people with cervical cancer, as it contributes to a better characterization of the disease and enables a certain number of patients to benefit from various drug access programs or to be directed towards the appropriate clinical studies. To find clinical trials underway in Quebec, readers are invited to consult the [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

SIGLES ET ACRONYMES

AMC	Agence des médicaments du Canada
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CEI	Comité d'examen indépendant
CPS	Score combiné positif
DGGG	German Society of Gynecology and Obstetrics
DKG	German Cancer Society
DKH	German Cancer Aid
EIQ	Écart interquartile
EMA	European Medicines Agency
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
ETMISSS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
IHC	Immunohistochimie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISGYP	International Society of Gynecological Pathologists
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology
JSGO	Japan Society of Gynecologic Oncology
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology
JSPHO	Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology
MLH1	<i>MutL homolog 1</i>
MMR/dMMR/pMMR	Système de réparation des mésappariements/défectueux/performant
MSH2/6	<i>MutS homolog 2/6</i>
MSI-H	Instabilité microsatellitaire – élevée
mut/Mb	Mutations par mégabase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTRK	<i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase</i>
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PD-1/PD-L1	<i>Programmed cell death protein 1/ligand 1</i>
PMS2	<i>PMS1 homolog 2</i>

PQC	Programme québécois de cancérologie
RET	<i>Rearranged during transfection</i>
RRI	Rapport de risques instantanés
SC	Santé Canada
SEAP	Spanish Society of Pathology
SEHOP	Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology
SEMNM	Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SERAM	Spanish Society of Medical Radiology
SG	Survie globale
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SSP	Survie sans progression
TMB-H	Charge mutationnelle tumorale – élevée
TOS	Taiwan Oncology Society
TRK	<i>Tropomyosin receptor kinase</i>
TRO	Taux de réponse objective

GLOSSAIRE

Altération génomique

Altération d'un gène par rapport à son état initial de type sauvage (normal) par mutation, variation du nombre de copies ou réarrangement [Chakravarty *et al.*, 2022].

Approche thérapeutique agnostique

Approche selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [Mansinho *et al.*, 2023].

Amplification (variation du nombre de copies)

Augmentation du nombre de copies d'un gène dans une cellule au-delà des deux copies attendues. Les amplifications peuvent être focales et limitées à un gène particulier ou faire partie d'un gain chromosomique plus large, généralement de niveau inférieur [Chakravarty *et al.*, 2022].

Biomarqueur

Caractéristique définie mesurée en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses biologiques à une exposition ou à une intervention, y compris des interventions thérapeutiques. Les biomarqueurs peuvent comprendre des caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques.

- **biomarqueur diagnostique** : biomarqueur utilisé pour détecter ou confirmer la présence d'une maladie ou d'une condition d'intérêt ou pour identifier les individus atteints d'un sous-type de la maladie [[BEST \(Biomarkers, EndpointS, and other Tools\) Resource](#)].
- **biomarqueur pronostique** : biomarqueur utilisé pour identifier la probabilité d'un événement clinique, d'une récurrence ou d'une progression de la maladie chez les patients atteints de la maladie ou de la condition médicale d'intérêt [[BEST \(Biomarkers, EndpointS, and other Tools\) Resource](#)].
- **biomarqueur prédictif** : biomarqueur utilisé pour identifier les individus qui sont plus susceptibles que des individus similaires sans biomarqueur de présenter un effet favorable ou défavorable à la suite de l'exposition à un produit médical ou à un agent environnemental [[BEST \(Biomarkers, EndpointS, and other Tools\) Resource](#)].

Fusion

Nouveau produit génétique créé à partir de deux gènes précédemment séparés et indépendants. Les fusions de gènes peuvent résulter de réarrangements génomiques tels que les translocations chromosomiques, les délétions interstitielles, les inversions et les duplications en tandem [Chakravarty *et al.*, 2022].

Médecine de précision

Forme de médecine qui emploie l'information sur les gènes ou les protéines d'une personne pour prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie. Dans le cas du cancer, la médecine de précision se sert de l'information spécifique sur la tumeur d'une personne pour aider à poser un diagnostic, à planifier un traitement, à déterminer l'efficacité du traitement ou à établir un pronostic. Parmi les exemples de médecine de précision, on peut citer l'utilisation de thérapies ciblées pour traiter des types spécifiques de cellules cancéreuses, telles que les cellules cancéreuses du sein HER2-positives, ou l'évaluation de marqueurs tumoraux pour aider à diagnostiquer le cancer. Également appelée médecine personnalisée [[NIH/National Cancer Institute](#)].

Utilisation de biomarqueurs moléculaires pour faciliter le diagnostic, le pronostic ou le traitement du cancer [Chakravarty *et al.*, 2022].

MSI (instabilité microsatellitaire)

Présence d'insertions ou de délétions de nucléotides au niveau des loci microsatellites indiquant un défaut du système de réparation des mésappariements (dMMR), qui corrige normalement ces erreurs [Chakravarty *et al.*, 2022].

- **microsatellites** : courtes répétitions en tandem hautement polymorphes de nucléotides d'ADN réparties dans le génome humain, sujettes à des erreurs de réplication.
- **MSI-H** : présence d'un niveau élevé de mutations aux loci microsatellites séquencés.
- **dMMR** : perte de fonction ou d'expression d'un ou de plusieurs composants du système de réparation des mésappariements (typiquement PMS2, MLH1, MSH2 et MSH6) qui reconnaît les mésappariements dans l'ADN à la suite d'un dommage et qui amorce le processus de réparation.

Mutation

Modification de la séquence de nucléotides codant pour un gène. L'origine de la mutation peut être germinale ou somatique [Chakravarty *et al.*, 2022].

- **mutations germinales** : mutations (variants) présentes dans l'ovule et le spermatozoïde qui s'unissent pour former le zygote à partir duquel un individu se développe et qui sont donc héréditaires. Les mutations germinales héritées sont présentes dans les échantillons séquencés, qu'ils soient tumoraux ou normaux.
- **mutations somatiques** : mutations qui se produisent uniquement dans les cellules somatiques et non dans les cellules reproductrices. Dans le cas du cancer, les mutations somatiques se trouvent dans la tumeur et non dans les échantillons normaux non tumoraux. L'ADN des sites tumoraux et non tumoraux doit être séquencé pour déterminer avec certitude si une mutation est somatique.

TMB (charge mutationnelle tumorale)

Mesure du nombre de mutations somatiques par mégabase d'ADN séquencée [Chakravarty *et al.*, 2022].

NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS

Le présent document est un état des connaissances concernant les biomarqueurs utilisés pour la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin. Son contenu repose principalement sur les recommandations formulées par divers groupes d'experts, organisations professionnelles et agences de réglementation. Dans ce contexte, l'INESSS n'a formulé aucune recommandation en faveur ou en défaveur de la recherche des biomarqueurs présentés ou relativement à la prise en charge privilégiée lorsqu'un biomarqueur est décelé. Veuillez noter également que la recherche des biomarqueurs présentés dans ce document n'est pas forcément disponible dans les établissements de santé du Québec.

Enfin, la médecine de précision est un domaine qui évolue rapidement. Cet état des connaissances brosse un portrait des données disponibles au moment de sa production. L'identification de nouveaux biomarqueurs et la publication de nouvelles données probantes concernant les biomarqueurs existants sont susceptibles de modifier les conclusions formulées et pourraient justifier la mise à jour de ce rapport.

INTRODUCTION

Problématique

Le cancer est la première cause de décès au Canada; en 2022, il a été responsable de 25 % de tous les décès enregistrés [Brenner *et al.*, 2024]. Pour 2024, la Société canadienne du cancer projette 247 100 nouveaux cas de cancer et 88 100 décès causés par un cancer. Au Québec (en 2021), 61 471 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués et 21 627 décès causés par un cancer ont été enregistrés [Gouvernement du Québec, 2024]. Le nombre de nouveaux cas projeté pour l'année 2023 est estimé à 67 548.

Le cancer représente un groupe de pathologies complexes marquées par une profonde hétérogénéité. Au-delà des différents sièges tumoraux et stades de la maladie, chaque tumeur possède un ensemble de caractéristiques qui la distingue des autres sur les plans pathologique/cellulaire/moléculaire. Les biomarqueurs tumoraux se présentent sous différentes formes (ADN, ARN, protéines) et sont à la base du concept de la médecine personnalisée (ou de précision). En oncologie, la médecine personnalisée permet, selon le profil moléculaire d'une tumeur donnée, de préciser le diagnostic, d'évaluer le pronostic et d'adapter les décisions thérapeutiques afin d'augmenter la probabilité d'efficacité d'un traitement et/ou d'en atténuer les effets indésirables.

Les biomarqueurs tumoraux sont présents dans les tissus, le sang et autres liquides corporels. Les plus pertinents sont ceux qui présentent une validité/utilité clinique démontrée pour un usage diagnostique, pronostique ou prédictif et qui peuvent être décelés au moyen de procédures simples, rapides et peu coûteuses. Les techniques de laboratoire couramment utilisées pour révéler la présence de biomarqueurs tumoraux incluent l'amplification par une réaction de polymérisation en chaîne (PCR), le séquençage de première génération (méthode de Sanger), l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH).

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) est une méthode plus récente qui désigne plusieurs technologies/platformes apparentées permettant le séquençage massif en parallèle de régions ciblées sur l'ADN/ARN ou de l'ensemble de l'exome, du génome ou du transcriptome d'un individu. Depuis une dizaine d'années, plusieurs trousse de séquençage ont fait leur entrée sur le marché, chacune offrant la possibilité d'analyser différentes combinaisons de séquences cibles dans une variété de gènes associés à divers types de pathologie, dont le cancer. De ce fait, le SNG a le potentiel de remplacer un certain nombre d'analyses de laboratoire, qui sont présentement réalisées de manière indépendante. La valeur ajoutée liée à l'implantation d'une trousse de séquençage donnée dépend en partie de la proportion des séquences cibles incluses dans la trousse, qui sont utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'une maladie.

Contexte de la demande

En juin 2022, l'INESSS a publié les résultats d'une évaluation rapide de la pertinence et des enjeux associés à l'implantation de la trousse commerciale [Focus Panel^{MC}](#) ([Illumina^{MC}](#)) qui permet l'analyse par SNG de 553 séquences cibles (ADN/ARN) réparties dans 52 gènes associés à divers types de cancers solides [INESSS, 2022a]. Bien que l'utilisation de cette trousse puisse potentiellement s'avérer bénéfique pour la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules, une mise en garde a été formulée à l'endroit d'un éventuel déploiement de l'analyse, en remplacement des techniques utilisées actuellement, pour les autres types de cancers solides. Dans ce contexte d'utilisation élargie, les auteurs ont proposé la tenue d'une évaluation approfondie des enjeux cliniques et économiques et ont souligné l'importance de procéder à l'élaboration d'une liste de biomarqueurs cliniquement pertinents pour chaque type de tumeur solide afin d'harmoniser la prise en charge des patients concernés et de favoriser l'utilisation judicieuse de ce type d'analyse.

À la suite de ces conclusions, le Programme québécois de cancérologie (PQC) a mandaté l'INESSS pour dresser la liste des biomarqueurs utiles afin de soutenir la prise en charge des personnes atteintes de divers types de tumeurs solides, dont le cancer du col utérin (ou cervical).

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

Quels sont les biomarqueurs tumoraux utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin?

1.2 Questions d'évaluation

1. Quels sont les biomarqueurs tumoraux recommandés par les organisations nationales et internationales pour assurer une prise en charge optimale des personnes atteintes d'un cancer du col utérin?
2. Quelle est l'utilité des biomarqueurs repérés dans le contexte actuel de la pratique québécoise?

1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (VT) en collaboration avec la professionnelle scientifique responsable du dossier (MB).

Les bases de données bibliographiques MEDLINE et Embase ont été interrogées en mars et en juillet 2024 au moyen de deux stratégies de repérage combinant les concepts « siège tumoral », « biomarqueurs » et « prise en charge ». Le siège tumoral de la première stratégie fait référence au « cancer du col utérin ». Afin de repérer les documents qui ne portent pas spécifiquement sur le cancer du col utérin, mais qui l'incluent via une approche thérapeutique agnostique, une seconde stratégie a été élaborée selon laquelle le siège tumoral fait référence à des « tumeurs solides OU tumeurs agnostiques ».

Les stratégies ciblent les guides de pratique clinique, les consensus ainsi que les meilleures pratiques publiés en français ou en anglais entre 2019 et 2024. Les études cliniques, les commentaires, les éditoriaux et les lettres ont été exclus.

Les stratégies élaborées pour chacune des bases de données bibliographiques se trouvent à l'[annexe A](#).

Une recherche complémentaire a été effectuée au moyen du moteur de recherche Google afin de repérer les articles que la stratégie de repérage aurait pu omettre. La liste de références des articles consultés a aussi été examinée. Les sites Web des organisations en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux (ETMISS) et ceux des associations professionnelles n'ont pas été consultés.

Aucune revue de la littérature scientifique n'a été réalisée pour repérer les données probantes qui appuient les recommandations des organisations citées. Les études primaires et méta-analyses (le cas échéant) présentées ont été repérées à partir des documents retenus avec les stratégies décrites précédemment.

1.4 Critères de sélection de la littérature

Les critères qui ont guidé la sélection de la littérature scientifique sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 1 Critères de sélection de la littérature scientifique

Éléments	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
POPULATION	Personnes atteintes d'un cancer du col utérin	<ul style="list-style-type: none"> • Autres types de cancer • Maladies bénignes
INTERVENTION	<p>Toute méthode employée pour identifier le biomarqueur à partir d'un échantillon tumoral. P. ex. :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amplification (PCR) • Séquençage (Sanger ou SNG) • Immunohistochimie (IHC) • Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (FISH) 	Biopsie liquide
COMPARATEUR	Sans objet	Sans objet
RÉSULTATS	Liste des biomarqueurs tumoraux (diagnostiques, pronostiques ou prédictifs) recommandés par les organisations nationales et internationales.	<ul style="list-style-type: none"> • Biomarqueurs tumoraux présents dans le sang ou autres liquides corporels • Les méthodes recommandées pour déceler le biomarqueur
CONTEXTE D'INTERVENTION	Diagnostic, traitement et suivi de la population définie plus haut	<ul style="list-style-type: none"> • Dépistage

FISH : hybridation *in situ* en fluorescence; IHC : immunohistochimie; PCR : réaction de polymérisation en chaîne; SNG : séquençage de nouvelle génération.

La sélection des articles a été réalisée par la professionnelle scientifique responsable du dossier (MB) selon les critères présentés ci-dessus. Une deuxième professionnelle scientifique (JL) a validé les raisons qui ont mené à l'exclusion de certains documents. Le processus de sélection, illustré sous la forme d'un diagramme de flux, est présenté à l'[annexe B](#).

1.5 Classification des biomarqueurs (Tiers)

Les biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées ont été classés selon la stratégie de classification des variants somatiques développée conjointement par l'Association for Molecular Pathology, l'American Society of Clinical Oncology et le College of American Pathologists et adoptée par le ministère de la Santé et des Services sociaux à la suite de travaux menés par l'INESSS [INESSS, 2022b; Li *et al.*, 2017].

Tier IA : variants de signification clinique élevée; niveau de preuve A

Thérapies approuvées par Santé Canada.

Inclusion dans des guides de pratique clinique.

Tier IB : variants de signification clinique élevée; niveau de preuve B¹

Études présentant une puissance statistique adéquate avec un consensus d'experts dans le domaine.

Tier IIC : variants de signification clinique potentielle; niveau de preuve C

Thérapies approuvées par Santé Canada pour un type tumoral différent.

Critères d'inclusion pour des études cliniques.

Plusieurs études de petite taille publiées avec un certain consensus.

Tier IID : variants de signification clinique potentielle; niveau de preuve D

Études précliniques ou quelques rapports de cas sans consensus.

Tier III : variants de signification clinique inconnue ou incertaine

Non observés à une fréquence allélique significative dans les bases de données populationnelles ou de sous-populations spécifiques, ou dans les bases de données de variants pan-cancer ou spécifiques à une tumeur.

Absence de preuve convaincante publiée d'une association avec le cancer.

Tier IV : variants bénins ou probablement bénins

Observés à une fréquence allélique significative dans les bases de données populationnelles ou de sous-populations spécifiques.

Aucune preuve publiée d'une association avec le cancer.

¹ Il est prévisible que certaines preuves de niveau B puissent conduire à une nouvelle application thérapeutique approuvée par Santé Canada et/ou soient adoptées dans des lignes directrices professionnelles dans un avenir proche pour devenir des preuves de niveau A.

1.6 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

En cas de biomarqueur prédictif, les sites suivants ont été consultés afin de documenter le statut d'homologation et d'inscription du médicament correspondant :

- Food and Drug Administration (FDA) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- European Medicines Agency (EMA) : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Santé Canada : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fre>
- Agence des médicaments du Canada (AMC) : <https://www.cda-amc.ca/fr/rapports-dexamen-en-vue-du-remboursement>
- INESSS - Médicaments - Évaluation aux fins d'inscription : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription.html>
- *Liste des médicaments fournis en établissement* : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/a-propos/liste-medicaments-fournis-etablissement>

1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique

L'extraction de l'information scientifique a été réalisée par la professionnelle scientifique responsable du dossier (MB).

- Les recommandations formulées par les organisations citées ont été extraites telles que publiées et regroupées par biomarqueur dans un tableau de synthèse non publié.
- Les données probantes en appui aux recommandations des organisations citées concernant la valeur prédictive des biomarqueurs ont été extraites à partir des études primaires et méta-analyses publiées. Pour chaque biomarqueur, une synthèse des résultats de ces études est présentée sous la forme de tableaux.
- L'information relative aux statuts d'homologation et d'inscription des médicaments associés aux biomarqueurs prédictifs a été extraite telle que publiée et regroupée par biomarqueur dans un tableau de synthèse non publié.

Les données probantes numériques et l'information liée au statut d'homologation/inscription des médicaments ont été validées par une seconde professionnelle scientifique (JL).

1.8 Consultation

Les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) ainsi que d'autres cliniciens ont été appelés à collaborer aux travaux de l'INESSS. Plus spécifiquement, ils ont été invités à :

- commenter les questions d'évaluation et les critères d'inclusion et d'exclusion employés pour la sélection de la littérature;
- contribuer à l'analyse en commentant la revue de la littérature, en fournissant de l'information contextuelle et expérientielle en lien avec l'objet d'évaluation et en déterminant les enjeux cliniques, éthiques et organisationnels associés au projet.

Le CEPO est composé d'hématologues et oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues, de pharmaciens, de personnel infirmier et de gestionnaires. Cette composition permet de capter les différentes perspectives requises pour remplir le mandat du comité.

2 RÉSULTATS

Au total, 18 publications ont été retenues en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer du col utérin ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer du col utérin).

Les biomarqueurs recommandés parmi les publications retenues sont tous prédictifs et incluent l'expression de PD-L1, divers types d'altérations dans les gènes *NTRK*, *HER2* et *RET*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Dans le but de renseigner le lecteur sur l'ampleur du bénéfice associé à la décision de personnaliser le traitement en fonction du biomarqueur prédictif décelé, les données probantes en appui aux recommandations sont aussi présentées. Ces données sont par ailleurs essentielles pour repérer les altérations spécifiques (au-delà des gènes ciblés) qui confèrent une valeur prédictive, telle qu'elle a été évaluée dans le cadre des études cliniques qui ont généré les données en appui aux recommandations.

Enfin, l'utilité des biomarqueurs prédictifs dans le contexte actuel de la pratique québécoise a été examinée en colligeant l'information liée à la classification du biomarqueur (Tiers), au statut d'homologation du médicament associé au biomarqueur, à son inscription sur la *Liste des médicaments fournis en établissement*, aux critères employés pour le remboursement ou aux raisons qui justifient le refus d'inscription.

Une [synthèse](#) de l'information repérée est présentée à la page suivante.

Tableau 2 Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du col utérin – usage prédictif

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Nom générique	Médicament associé au biomarqueur prédictif [†]						Décision (Québec)
			Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
Tier IA									
PD-L1 CPS ≥ 1 Prévalence : > 80 %	NCCN 2024; ESGO, ESTRO, ESP 2023; Nice, Saint-Paul-de- Vence 2023; SITC 2023; DGGG, DKG, DKH 2022; ISGYP 2021	Pembrolizumab	KEYNOTE-826 (III) KEYNOTE-158 (II) Cancer cervical	★	★	★	Inscription (2022)	Inscription (2023)	Remboursé
		Nivolumab	CheckMate 358 (I/II) NRG-GY002 (II) Cancer cervical	☆	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
NTRK fusion Prévalence : < 1 %	NCCN 2024; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; Brésil 2023; ASCO 2022; Chine 2022; SEOM, SEAP, SEHOP 2021; Canada 2021; JSCO, ESMO, ASCO, JSMO, TOS 2020	Entrectinib	Analyse combinée (I/II) ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2 Divers cancers	★	★	★	Inscription (2022)	Refus d'inscription – VT non reconnue (2022)	Non remboursé
		Larotrectinib	Analyse combinée (I/II) LOXO-TRK- 14001 SCOUT et NAVIGATE Divers cancers	★	★	★	Inscription (2021)	Refus d'inscription – VT non reconnue (2021)	Non remboursé
MSI-H/dMMR Prévalence : < 2 %	NCCN 2024; JSGO 2024; SITC 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; ASCO 2022; SEOM, SERAM, SEMNUM 2021; JSCO, ESMO, ASCO, JSMO, TOS 2020	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (II) Divers cancers KEYNOTE-016 (II) Divers cancers	★	★	☆	Évaluation en cours [‡]	En attente d'une évaluation [‡]	Sans objet

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Nom générique	Médicament associé au biomarqueur prédictif†						
			Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
Tier IIC									
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
TMB-H ≥ 10 mut/Mb Prévalence : 11-24 %	NCCN 2024; JSGO 2024; SITC 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; ASCO 2022; ESMO 2020	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (II) Divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
HER2 surexpression/ amplification Prévalence : 1-6 %	NCCN 2024; ISGYP 2021	Trastuzumab deruxtecan	DESTINY-PanTumor02 (II) Cancer cervical	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
RET fusion Prévalence : < 1 %	NCCN 2024	Selpercatinib	LIBRETTO-001 (I/II) Divers cancers	☆	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet

ASCO : American Society of Clinical Oncology; CPS : score combiné positif; DGGG : German Society of Gynecology and Obstetrics; DKG : German Cancer Society; DKH : German Cancer Aid; ESGO : European Society of Gynaecological Oncology; ESMO : European Society for Medical Oncology; ESP : European Society of Pathology; ESTRO : European Society for Radiotherapy and Oncology; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; ISGYP : International Society of Gynecological Pathologists; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSGO : Japan Society of Gynecologic Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; mut/Mb : mutations par mégabase; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; PD-1/PD-L1 : *programmed cell death protein 1/ligand 1*; RET : *rearranged during transfection*; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEMNIM : Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SERAM : Spanish Society of Medical Radiology; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée; TOS : Taiwan Oncology Society.

★ : l'étoile sur fond noir désigne un produit homologué pour l'indication concernée.

☆ : l'étoile sur fond blanc désigne un produit homologué pour des indications non liées à celle concernée.

☒ : la case marquée d'un X désigne un produit non homologué.

* Lorsqu'un biomarqueur est associé à plusieurs médicaments, le tier affiché correspond au plus haut classement attribué individuellement.

† Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec, consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

‡ Indication pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides non résécables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements.

2.1 Cancer du col utérin

L'histologie la plus courante associée au cancer du col de l'utérus est le carcinome épidermoïde, suivi de l'adénocarcinome et du carcinome adénoquameux. Selon la région géographique concernée, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome représentent de 69 à 93 % et de 6 à 24 % des cas de cancer du col de l'utérus, respectivement [Wang *et al.*, 2024].

La prévalence des biomarqueurs liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer du col utérin

Biomarqueur	Prévalence*	Référence
PD-L1 CPS [†] ≥ 1	> 80 % (91 % CE; 60 % ADK)	[Colombo <i>et al.</i> , 2021; Huang <i>et al.</i> , 2021; Chung <i>et al.</i> , 2019]
MSI-H/dMMR	< 2 %	[Friedman <i>et al.</i> , 2023; Kang <i>et al.</i> , 2022]
TMB-H	11-24 %	[Friedman <i>et al.</i> , 2023; Kang <i>et al.</i> , 2022; Shao <i>et al.</i> , 2020]
NTRK1/2/3 fusions	< 1 %	[O'Haire <i>et al.</i> , 2023; Westphalen <i>et al.</i> , 2021]
HER2 amplification et/ou surexpression	1-6 %	[Friedman <i>et al.</i> , 2023; Itkin <i>et al.</i> , 2021; Yan <i>et al.</i> , 2015]
RET fusions	< 1 % [‡]	[Wang <i>et al.</i> , 2022]

ADK : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CPS : score combiné positif; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; PD-1/PD-L1 : *programmed cell death protein 1/ligand 1*; RET : *rearranged during transfection*; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée.

* La méthode employée pour déceler les altérations, l'exhaustivité de la recherche et les seuils de positivité utilisés sont susceptibles de compromettre la valeur des estimations. Certaines altérations présentes dans un même gène ou une même région ciblée, mais non reconnues comme biomarqueurs, pourraient avoir été incluses dans le calcul de la prévalence. À l'opposé, tous les biomarqueurs reconnus dans un même gène ou une même région ciblée pourraient ne pas avoir été considérés dans le calcul de la prévalence.

† La valeur de la prévalence varie considérablement en fonction du critère d'évaluation, de l'anticorps (clone) et de l'histologie de la tumeur [Fu *et al.*, 2023]. Dans un souci de pertinence, les estimations de la prévalence sont rapportées dans le contexte des études cliniques qui ont mené à l'approbation du médicament associé au biomarqueur prédictif : le score combiné positif (CPS) correspond au rapport entre les cellules PD-L1-positives (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) et le nombre total de cellules tumorales, multiplié par 100; un CPS ≥ 1 indique un résultat positif; l'expression a été mesurée à l'aide d'un test d'immunohistochimie réalisé avec l'anticorps anti-PD-L1/clone 22C3.

‡ Cohorte constituée uniquement de personnes atteintes d'un cancer du col utérin d'origine chinoise.

2.1.1 PD-L1

2.1.1.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur PD-L1 a fait l'objet de recommandations de la part de six groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer du col utérin [NCCN, 2024; Cibula *et al.*, 2023; Disis *et al.*, 2023; Pautier *et al.*, 2023; Fehm *et al.*, 2022; Bosse *et al.*, 2021].

Selon l'information recensée, le biomarqueur PD-L1 présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

2.1.1.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur

L'efficacité de l'ajout de pembrolizumab à une chimiothérapie (avec ou sans bevacizumab) pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer du col utérin persistant, récurrent ou métastatique a été évaluée dans une étude de phase III (KEYNOTE-826) [Tewari *et al.*, 2024; Monk *et al.*, 2023; Colombo *et al.*, 2021]. Parmi les 548 participants qui présentaient un score combiné positif PD-L1 supérieur ou égal à 1 (CPS \geq 1), ceux qui ont reçu une chimiothérapie combinée au pembrolizumab ont bénéficié d'un gain significatif de survie sans progression (RRI = 0,62 [IC 95 % 0,50-0,77]) et de survie globale (RRI = 0,60 [IC 95 % 0,49-0,74]), en comparaison avec ceux chez qui la chimiothérapie a été combinée à un placebo.

Les résultats de l'analyse intérimaire d'une étude de phase II (KEYNOTE-158) réalisée auprès de personnes préalablement traitées pour un cancer du col de l'utérus de stade avancé ont révélé un taux de réponse objective de 12,2 %, lorsque le pembrolizumab était employé comme traitement subséquent [Chung *et al.*, 2019]. Toutes les réponses (complètes et partielles) ont été observées chez les personnes dont la tumeur exprimait PD-L1 (CPS \geq 1).

L'activité antitumorale du nivolumab a été évaluée dans le cadre de deux études (CheckMate 358 et NRG-GY002) incluant un nombre limité de personnes atteintes d'un cancer du col utérin de stade avancé [Oaknin *et al.*, 2024; Santin *et al.*, 2020; Naumann *et al.*, 2019]. Le taux de réponse objective dans chacune de ces études a été de 4 % et 26 %.

Tableau 4 Efficacité du pembrolizumab et du nivolumab pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du col utérin de stade avancé qui exprime PD-L1

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Première intention		
Pembrolizumab + chimiothérapie (Ctx)		
KEYNOTE-826 phase III n = 617 adultes [Tewari <i>et al.</i> , 2024; Monk <i>et al.</i> , 2023; Colombo <i>et al.</i> , 2021]	Pembro + Ctx (n = 308)/placebo + Ctx (n = 309) CPS PD-L1 : < 1 (11 %/11 %) 1 - < 10 (37 %/38 %) ≥ 10 (51 %/52 %) Traitements antérieurs : Chimioradiothérapie + Chx (16 %/18 %) Radiothérapie + Chx (7 %/7 %) Chimioradiothérapie seule (41 %/38 %) Radiothérapie seule (10 %/8 %) Chx seule (8 %/8 %) Aucun (19 %/21 %) Bevacizumab dans cette étude : Oui (64 %/63 %) Non (36 %/38 %) ECOG : 0 (58 %/55 %) 1 (42 %/45 %) Histologie : Adénocarcinome (18 %/27 %) Carcinome adénoquameux (5 %/5 %) Carcinome épidermoïde (76 %/68 %)	Pembro + Ctx vs placebo + Ctx Suivi médian : 22,0 mois (étendue 15,1-29,4) SSP médiane, mois (IC 95 %) PD-L1 ≥ 1 : 10,4 (9,7-12,3) vs 8,2 (6,3-8,5) RRI : 0,62 (IC 95 % 0,50-0,77) Population en intention de traiter : 10,4 (9,1-12,1) vs 8,2 (6,4-8,4) RRI : 0,65 (IC 95 % 0,53-0,79) PD-L1 ≥ 10 : 10,4 (8,9-15,1) vs 8,1 (6,2-8,8) RRI : 0,58 (IC 95 % 0,44-0,77) TRO, % PD-L1 ≥ 1 : 68,1 vs 50,2 Population en intention de traiter : 65,9 vs 50,8 PD-L1 ≥ 10 : 69,6 vs 49,1 Durée médiane de la réponse, mois PD-L1 ≥ 1 : 18,0 vs 10,4 Population en intention de traiter : 18,0 vs 10,4 PD-L1 ≥ 10 : 21,1 vs 9,4 Suivi médian : 39,1 mois (étendue 32,1-46,5) SG médiane, mois (IC 95 %) PD-L1 ≥ 1 : 28,6 (22,1-38,0) vs 16,5 (14,5-20,0) RRI : 0,60 (IC 95 % 0,49-0,74) Population en intention de traiter : 26,4 (21,3-32,5) vs 16,8 (14,6-19,4) RRI : 0,63 (IC 95 % 0,52-0,77) PD-L1 ≥ 10 : 29,6 (20,6-NA) vs 17,4 (14,0-24,7) RRI : 0,58 (IC 95 % 0,44-0,78)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Deuxième intention et plus		
Pembrolizumab		
KEYNOTE-158 phase II n = 98 adultes [Chung <i>et al.</i> , 2019]	CPS PD-L1 : < 1 (15 %) ≥ 1 (84 %) Inconnu (1 %) Traitements antérieurs : 1 (31 %), 2 (35 %), 3 (16 %), 4 (10 %), ≥ 5 (4 %) ECOG : 0 (35 %), 1 (65 %) Histologie : Adénocarcinome (5 %) Carcinome adénosquameux (1 %) Carcinome épidermoïde (94 %)	Suivi médian : 10,2 mois (étendue 0,6-22,7) TRO par CEI, % (IC 95 %) Population totale : 12,2 (6,5-20,4) réponse complète/partielle : 3,1 %, 9,2 % maladie stable/progressive/NE : 18,4 %, 56,1 %, 13,3 % PD-L1 ≥ 1 : 14,6 (7,8-24,2) réponse complète/partielle : 3,7 %, 11,0 % maladie stable/progressive/NE : 18,3 %, 53,7 %, 13,4 % Durée médiane de la réponse, mois (étendue) Population totale : NA (≥ 3,7 - ≥ 18,6) PD-L1 ≥ 1 : NA (≥ 3,7 - ≥ 18,6) SSP médiane, mois (IC 95 %) Population totale : 2,1 (2,0-2,2) PD-L1 ≥ 1 : 2,1 (2,1-2,3) SG médiane, mois (IC 95 %) Population totale : 9,4 (7,7-13,1) PD-L1 ≥ 1 : 11,0 (9,1-14,1)
Nivolumab		
CheckMate 358 phase I/II n = 19 adultes [Oaknin <i>et al.</i> , 2024; Naumann <i>et al.</i> , 2019]	CPS PD-L1 : inconnu (16 %) ≥ 1 (84 %) Traitements antérieurs : 0 (21 %), 1 (42 %), 2 (37 %) ECOG : 0 (53 %), 1 (42 %), inconnu (5 %) Histologie : Adénocarcinome (0 %) Carcinome adénosquameux (0 %) Carcinome épidermoïde (100 %)	Suivi médian : 19,9 mois (EIQ 8,2-44,8) TRO : 26 % (IC 95 % 9-51) réponse complète/partielle : 21 %, 5 % maladie stable/progressive : 42 %, 31 % Durée médiane de la réponse, mois : NA (IC 95 % 35,3-NA) SSP médiane : 5,1 mois (IC 95 % 1,9-9,1) SG médiane : 21,6 mois (IC 95 % 8,3-46,9)
NRG-GY002 phase II n = 25 adultes [Santin <i>et al.</i> , 2020]	CPS PD-L1 : < 1 (23 %) ≥ 1 (77 %) Traitements antérieurs : 1 (100 %) ECOG : 0 (64 %), 1 (36 %)	Suivi médian : 32 mois (étendue 2-41,5) TRO : 4 % (IC 90 % 0,4-22,9) réponse complète/partielle : 0 %, 4 % maladie stable : 36 % Durée médiane de la réponse : 3,8 mois SSP médiane : 3,5 mois (IC 90 % 1,9-5,1) SG médiane : 14,5 mois (IC 90 % 8,3-26,8)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Histologie : Adénocarcinome (24 %) Carcinome adénoquameux (16 %) Carcinome épidermoïde (60 %)	

CEI : comité d'examen indépendant; Chx : chirurgie; Ctx : chimiothérapie; CPS : score combiné positif; EIQ : écart interquartile; NA : non atteinte; NE : non évaluable; PD-1/PD-L1 : *programmed cell death protein 1/ligand 1*; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.
Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

2.1.1.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés au biomarqueur PD-L1 est présentée au [tableau 2](#).

2.1.2 MSI-H/dMMR

2.1.2.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur MSI-H/dMMR a fait l'objet de recommandations de la part de sept groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer du col utérin ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [NCCN, 2024; Seino *et al.*, 2024; Disis *et al.*, 2023; Mishima *et al.*, 2023a; Chakravarty *et al.*, 2022; Leon-Mateos *et al.*, 2021; Yoshino *et al.*, 2020].

Selon l'information recensée, le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

2.1.2.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur

Les données qui soutiennent l'utilisation du pembrolizumab chez les personnes atteintes d'un cancer du col utérin MSI-H/dMMR sont très limitées. L'approbation repose sur les études ayant évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

Une étude de phase II (KEYNOTE-016) portant sur des patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR métastatique, dont près de la moitié était colorectal, et traités avec le pembrolizumab a révélé un taux de réponse objective de 53 % [Le *et al.*, 2017].

L'efficacité du pembrolizumab a ensuite été évaluée (KEYNOTE-158) chez des patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR, autre que colorectal, non résecable ou métastatique, dont la maladie avait progressé lors d'un traitement antérieur ou qui n'avaient pas toléré ce traitement [Maio *et al.*, 2022; Marabelle *et al.*, 2020b]. Les résultats ont montré un taux de réponse objective de 31 % pour l'ensemble des cancers évalués. Les patients de l'étude présentaient un système MMR défectueux (dMMR) caractérisé par la perte d'expression d'au moins 1 des 4 marqueurs MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2), ou

une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) définie par la présence d'au moins 2 marqueurs de taille altérée parmi les 5 analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250]). Seulement 3 % des patients de la cohorte étaient atteints d'un cancer cervical.

Tableau 5 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<p>KEYNOTE-158 cohorte K phase II n = 351 adultes</p> <p>[Maio <i>et al.</i>, 2022; Marabelle <i>et al.</i>, 2020b]</p>	<p>MSI-H/dMMR : perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250])</p> <p>Traitements antérieurs : 0 (3 %), 1 (41 %), 2 (25 %), 3 (16 %), 4 (6 %), ≥ 5 (9 %)</p> <p>ECOG : 0 (45 %), 1 (55 %)</p> <p>Type de tumeur : endomètre (23 %) estomac (15 %) petit intestin (7 %) ovaire (7 %) cholangiocarcinome (6 %) pancréas (6 %) cerveau (6 %) sarcome (4 %) sein (4 %) neuroendocrine (3 %) COL UTÉRIN (3 %) prostate (2 %) glandes surrénales (2 %) mésothéliome (2 %) poumon (2 %) thyroïde (2 %) urothéliale (2 %) autres (4 %)</p> <p>Maladie métastatique : MX (6 %), M0 (3 %), M1 (91 %)</p> <p>Statut PD-L1* : positif (9 %) négatif (10 %) manquant ou NE (81 %)</p>	<p>Suivi médian : 37,5 mois</p> <p>Taux de réponse objective, CEI : 30,8 % (IC 95 % 25,8-36,2) réponse complète/partielle : 8 %, 22 % maladie stable/progressive/NE : 19 %, 41 %, 9 %</p> <p>Durée médiane de la réponse : 47,5 mois (2,1+ à 51,1+) Taux de réponse durable à 1 an : 88 % Taux de réponse durable à 2 ans : 74 % Taux de réponse durable à 3 ans : 70 %</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
KEYNOTE-016 phase II n = 86 adultes [Le <i>et al.</i> , 2017]	MSI-H/dMMR : perte d'expression MMR OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (19 %), 2 (34 %), 3 (27 %), ≥ 4 (20 %) ECOG : 0 (23 %), 1 (77 %) Type de tumeur : colorectale (47 %) endomètre (17 %) pancréas (9 %) gastro-œsophagienne (6 %) petit intestin (6 %) cholangiocarcinome (5 %) ampoule de Vater (5 %) neuroendocrine (1 %) ostéosarcome (1 %) prostate (1 %) thyroïde (1 %) inconnue (1 %) COL UTÉRIN (0%) Maladie métastatique (98 %)	Suivi médian : 12,5 mois Taux de réponse objective : 53 % (IC 95 % 42-64) réponse complète/partielle : 21 %, 33 % maladie stable/progressive/NE : 23 %, 14 %, 9 %

CEI : comité d'examen indépendant; MLH1 : *mutL homolog 1*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSH2/6 : *mutS homolog 2/6*; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NE : non évaluable; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; PMS2 : *PMS1 homolog 2*.

Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Le statut est positif si le « score combiné positif PD-L1 » est supérieur ou égal à 1.

2.1.2.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés au biomarqueur MSI-H/dMMR est présentée au [tableau 2](#).

2.1.3 TMB-H

2.1.3.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur TMB-H a fait l'objet de recommandations de la part de six groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer du col utérin ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [NCCN, 2024; Seino *et al.*, 2024; Disis *et al.*, 2023; Mishima *et al.*, 2023b; Chakravarty *et al.*, 2022; Mosele *et al.*, 2020].

Selon l'information recensée, le biomarqueur TMB-H présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

2.1.3.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur

Les données qui soutiennent l'utilisation du pembrolizumab chez les personnes atteintes d'un cancer du col utérin TMB-H sont très limitées. L'approbation repose sur les études ayant évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

Une analyse exploratoire planifiée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-158 a évalué l'activité antitumorale du pembrolizumab chez des personnes atteintes de divers types de cancer non résecable ou métastatique en fonction de la charge mutationnelle tumorale (TMB) [Marabelle *et al.*, 2020a]. Les résultats ont montré un taux de réponse objective supérieur dans le groupe TMB-H comparativement au groupe non-TMB-H (28 % vs 6 %). Dans le sous-groupe de personnes atteintes d'un cancer cervical, le taux de réponse objective a été de 31 % chez celles qui présentaient un statut TMB-H et de 12 % lorsque le statut était non-TMB-H. La charge mutationnelle élevée était définie par la présence d'au moins 10 mutations par mégabase.

Tableau 6 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
KEYNOTE-158 phase II Analyse exploratoire planifiée n = 790 adultes [Marabelle <i>et al.</i> , 2020a]	TMB-H ≥ 10 mut/Mb TMB-H (n = 102)/non-TMB-H (n = 688) Traitements antérieurs : 0 (1 %/3 %), 1 (43 %/37 %), 2 (37 %/27 %), 3 (6 %/16 %), ≥ 4 (13 %/15 %) ECOG : 0 (41 %/40 %) 1 (58 %/59 %) 2 (1 %/< 1 %) Type de tumeur : anale (14 %/11 %) biliaire (0 %/9 %) COL UTÉRIN (16 %/9 %) endométriale (15 %/10 %) mésothéliome (1 %/12 %) neuroendocrine (5 %/12 %) salivaire (3 %/11 %) poumon (33 %/6 %) thyroïdienne (2 %/11 %) vulvaire (12 %/9 %) Maladie métastatique : M0 (9 %/10 %), M1 (91 %/90 %) Statut PD-L1* : positif (67 %/56 %) négatif (28 %/40 %) manquant ou NE (5 %/4 %)	Suivi médian : 37,1 mois (EIQ 35,0-38,3) <u>TMB-H vs non-TMB-H</u> Taux de réponse objective, CEI : 28 % (IC 95 % 19-40) vs 6 % (IC 95 % 5-8) réponse complète : 4 % vs 2 % réponse partielle : 25 % vs 5 % maladie stable : 14 % vs 33 % maladie progressive : 47 % vs 51 % NE ou non évalué : 11 % vs 10 % Durée médiane de la réponse : non atteinte (2,2+ à 34,8+) vs 33,1 mois (4,0-35,7+) Taux de réponse durable, % (IC 95 %) à 1 an : 67 (46-96) vs 81 (65-90) à 2 ans : 67 (46-96) vs 58 (41-72)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Statut MSI : MSI-H (14 %/0 %) non-MSI-H (79 %/98 %) manquant (7 %/2 %)	

CEI : comité d'examen indépendant; EIQ : écart interquartile; mut/Mb : mutations par mégabase; NE : non évaluable; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée.
Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Le statut est positif si le « score combiné positif PD-L1 » est supérieur ou égal à 1.

2.1.3.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés au biomarqueur TMB-H est présentée au [tableau 2](#).

2.1.4 NTRK

2.1.4.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes *NTRK* ont fait l'objet de recommandations de la part de huit groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer du col utérin ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [NCCN, 2024; Naito *et al.*, 2023; Petaccia de Macedo *et al.*, 2023; Chakravarty *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2022; Bebb *et al.*, 2021; Garrido *et al.*, 2021; Yoshino *et al.*, 2020].

Selon l'information recensée, les fusions NTRK présentent une valeur prédictive de la réponse à l'entrectinib et au larotrectinib.

2.1.4.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur

L'activité antitumorale de deux inhibiteurs des récepteurs TRK (TRKA, TRKB et TRKC codés par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*, respectivement) a été évaluée auprès de patients porteurs de divers types de tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK*. L'analyse combinée d'études de phases I et II a révélé un taux de réponse objective de 61 % et 79 % pour l'entrectinib et le larotrectinib, respectivement [Doebele *et al.*, 2020; Hong *et al.*, 2020; Drilon *et al.*, 2018; 2017]. Aucun cas de cancer cervical n'était inclus dans l'étude portant sur le larotrectinib et une seule personne atteinte d'un adénosarcome cervical participait à l'étude évaluant l'entrectinib.

Parmi les 121 et 159 patients inclus dans ces analyses, 31 et 30 fusions géniques *NTRK* différentes ont été décelées, respectivement. La plupart des patients présentaient une fusion impliquant le gène *NTRK1* ou *NTRK3*; près de la moitié d'entre eux étaient porteurs d'une fusion *ETV6-NTRK3*.

Tableau 7 Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Entrectinib		
<p>ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2 Analyse combinée phases I/II adultes</p> <p>[Demetri <i>et al.</i>, 2022; Doebele <i>et al.</i>, 2020; Drilon <i>et al.</i>, 2017]</p>	<p>Analyse primaire (n = 54)/élargie (n = 121)</p> <p>Gène <i>NTRK</i> :</p> <p><i>NTRK1</i> (57 %/40 %) <i>NTRK2</i> (2 %/5 %) <i>NTRK3</i> (41 %/55 %)</p> <p>31 fusions géniques différentes incluant: <i>ETV6-NTRK3</i> (46 %/45 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (7 %/13 %) <i>TPR-NTRK1</i> (7 %/6 %) autres* (40 %/36 %)</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>0 (37 %/31 %), 1 (20 %/29 %), 2 (26 %/22 %), 3 (7 %/10 %), ≥ 4 (9 %/9 %)</p> <p>ECOG :</p> <p>0 (43 %/44 %) 1 (46 %/47 %) 2 (11 %/9 %)</p> <p>Type de tumeur :</p> <p>sarcome (24 %/22 %), incluant ADÉNOSARCOMES CERVICAL (2 %/1 %) poumon (19 %/18 %) glandes salivaires (13 %/20 %) sein (11 %/6 %) thyroïde (9 %/11 %) colorectale (7 %/8 %) neuroendocrine (6 %/4 %) pancréas (6 %/3 %) gynécologique (4 %/2 %) cholangiocarcinome (2 %/1 %) tête et cou (0 %/2 %) gastro-intestinale (0 %/1 %) neuroblastome (0 %/1 %) inconnue (0 %/3 %)</p>	<p><u>Analyse primaire</u></p> <p>Suivi médian : 12,9 mois (EIQ 8,77-18,76)</p> <p>Taux de réponse objective, CEI : 57 % (IC 95 % 43,2-70,8) réponse complète/partielle : 7 %, 50 % maladie stable/progressive/NE : 17 %, 7 %, 13 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, CEI : 10,4 mois (IC 95 % 7,1-NE)</p> <p><u>Analyse élargie</u></p> <p>Suivi médian : 25,8 mois</p> <p>Taux de réponse objective, CEI : 61,2 % (IC 95 % 51,9-69,9) réponse complète/partielle : 16 %, 46 % maladie stable/progressive/NE : 11 %, 11 %, 12 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, CEI : 20,0 mois (IC 95 % 13,0-38,2)</p>
Larotrectinib		
<p>LOXO-TRK-14001 SCOUT NAVIGATE Analyse combinée phases I/II</p>	<p>Analyse primaire (n = 55)/élargie (n = 159)</p> <p>Gène <i>NTRK</i> :</p> <p><i>NTRK1</i> (45 %/40 %) <i>NTRK2</i> (2 %/3 %) <i>NTRK3</i> (53 %/55 %) non confirmée (0 %/2 %)</p>	<p><u>Analyse primaire</u></p> <p>Taux de réponse objective, CEI : 75 % (IC 95 % 61-85) réponse complète/partielle : 13 %, 62 % maladie stable/progressive/NE : 13 %, 9 %, 4 %</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
enfants, adolescents et adultes [Hong <i>et al.</i> , 2020; Drilon <i>et al.</i> , 2018]	<p>30 fusions géniques différentes incluant :</p> <p><i>ETV6-NTRK3</i> (51 %/47 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (16 %/18 %) <i>LMNA-NTRK1</i> (9 %/7 %) autres† (24 %/28 %)</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>0 (20 %/22 %), 1 (29 %/30 %), 2 (16 %/21 %), ≥ 3 (35 %/26 %)</p> <p>ECOG :</p> <p>0 (44 %/48 %) 1 (49 %/38 %) 2 (7 %/12 %) 3 (0 %/2 %)</p> <p>Type de tumeur :</p> <p>sarcome tissus mous (38 %/44 %) glandes salivaires (22 %/13 %) thyroïde (9 %/16 %) côlon (7 %/5 %) poumon (7 %/8 %) mélanome (7 %/4 %) cholangiocarcinome (4 %/1 %) appendice (2 %/< 1 %) sein (2 %/3 %) pancréas (2 %/1 %) autres (0 %/< 5 %) COL UTÉRIN (0 %)</p> <p>Maladie :</p> <p>métastatique (82 %/75 %) localement avancée (18 %/25 %)</p>	<p>Durée médiane de la réponse : non atteinte (suivi médian : 8,3 mois) Taux de réponse durable à 6 mois : 83 % Taux de réponse durable à 12 mois : 71 %</p> <p><u>Analyse élargie</u></p> <p>Taux de réponse objective : 79 % (IC 95 % 72-85) réponse complète/partielle : 16 %, 63 % maladie stable/progressive/NE : 12 %, 6 %, 3 %</p> <p>Durée médiane de la réponse : 35,2 mois (IC 95 % 22,8-NE) Taux de réponse durable à 12 mois : 80 % (IC 95 % 71-89)</p>

CEI : comité d'examen indépendant; EIQ : écart interquartile; NE : non évaluable; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; SNG : séquençage de nouvelle génération.

Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Les autres partenaires incluent *LMNA-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK1*, *PEAR1-NTRK1*, *EML4-NTRK3*, *CD74-NTRK1*, *PLEKHA6-NTRK1*, *CDC42BPA-NTRK1*, *EPS15L1-NTRK1*, *RBPMS-NTRK3*, *ERC1-NTRK1*, *PDIA3-NTRK1*, *TRIM33-NTRK1*, *AKAP13-NTRK3*, *KIF7-NTRK3*, *FAM19A2-NTRK3*, *CGN-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK2*, *SEL1L-NTRK1*, *SPECC1L-NTRK3*, *IRFBP2-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK3*, *STRN-NTRK3*, *EPS15-NTRK1*, *SCAPER-NTRK3*, *MAMDC2-NTRK2*, *IQGAP-NTRK3*, *FOXB2-NTRK2*, *ZNF382-NTRK1*.

† Les autres partenaires incluent *IRF2BP2-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK1*, *CTRC-NTRK1*, *GON4L-NTRK1*, *PDE4DIP-NTRK1*, *PLEKHA6-NTRK1*, *PPL-NTRK1*, *STRN-NTRK2*, *TPM4-NTRK3*, *TPR-NTRK1*, *TRIM63-NTRK1*, *EML4-NTRK3*, *EPS15-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK3*, *ARNT2-NTRK3*, *ATP1A4-NTRK1*, *CD74-NTRK1*, *DDR2-NTRK1*, *DIAPH1-NTRK1*, *GNAQ-NTRK2*, *IQGAP1-NTRK3*, *MYO5A-NTRK3*, *NFASC-NTRK1*, *RBPMS-NTRK2*, *SPECC1L-NTRK3*, *TFG-NTRK3*, *TRAF2-NTRK2*.

2.1.4.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *NTRK* est présentée au [tableau 2](#).

2.1.5 HER2

2.1.5.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *HER2* ont fait l'objet de recommandations de la part de deux groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du col utérin [NCCN, 2024; Bosse *et al.*, 2021].

Selon l'information recensée, l'amplification et/ou la surexpression du gène *HER2* présentent une valeur prédictive de la réponse au trastuzumab deruxtecan.

2.1.5.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur

L'étude DESTINY-PanTumor02 (phase II) a évalué l'activité antitumorale du trastuzumab deruxtecan comme traitement subséquent auprès de 7 cohortes de patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique qui exprime l'HER2 [Meric-Bernstam *et al.*, 2024]. Parmi ceux qui étaient porteurs d'un cancer cervical, le taux de réponse objective a été de 50 % (40 % lorsque IHC2+ et 75 % lorsque IHC3+).

Tableau 8 Efficacité du trastuzumab deruxtecan chez les personnes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé ou métastatique qui exprime l'HER2

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
DESTINY-PanTumor02 phase II n = 40 adultes Cohorte cancer cervical [Meric-Bernstam <i>et al.</i> , 2024]	Statut HER2 confirmé : IHC3+ (20 %) IHC2+ (50 %) IHC1+ (20 %) IHC0 (10 %) Traitements antérieurs : 1 (15 %), 2 (37,5 %), 3 (22,5 %), 4 (15 %), ≥ 5 (10 %) ECOG : 0 (55 %), 1 (45 %) Histologie : non rapportée	Suivi médian : 12,75 mois (étendue 0,4-31,6) TRO : 50 % (IC 95 % 33,8-66,2) réponse complète/partielle : 5 %, 45 % maladie stable/progressive/NE : 27,5 %, 17,5 %, 2,5 % Durée médiane de la réponse : 14,2 mois (IC 95 % 4,1-NA) SSP médiane : 7,0 mois (IC 95 % 4,2-11,1) Taux SSP à 12 mois : 29,9 % (IC 95 % 15,8-45,4) SG médiane : 13,6 mois (IC 95 % 11,1-NA) Taux SG à 12 mois : 59,1 % (IC 95 % 42,0-72,7)

HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IHC : immunohistochimie; NA : non atteinte; NE : non évaluable; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

2.1.5.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans le gène *HER2* est présentée au [tableau 2](#).

2.1.6 RET

2.1.6.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *RET* ont fait l'objet d'une recommandation de la part du NCCN pour la prise en charge du cancer du col utérin [NCCN, 2024].

Selon l'information recensée, les fusions *RET* présentent une valeur prédictive de la réponse au selpercatinib.

2.1.6.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur

L'activité antitumorale du selpercatinib, en dehors du contexte de traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du cancer de la thyroïde, a été évaluée auprès de 45 patients porteurs d'une tumeur présentant une fusion du gène *RET* dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement systémique ou qui n'avaient reçu aucun traitement préalable [Subbiah *et al.*, 2022]. L'étude LIBRETTO-001 a révélé un taux de réponse objective de 44 % pour l'ensemble des patients atteints de divers types de cancer. Au total, 15 partenaires de fusion différents ont été décelés; *CCDC6*, *KIF5B* et *NCOA4* étaient les plus communs, représentant les deux tiers de la population à l'étude. Aucun cas connu de cancer cervical n'était inclus dans cette étude.

Tableau 9 Efficacité du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène *RET*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
LIBRETTO-001 phase I/II n = 45 adultes [Subbiah <i>et al.</i> , 2022]	15 partenaires de fusion différents incluant : <i>NCOA4</i> (38 %) <i>CCDC6</i> (16 %) <i>KIF5B</i> (9 %) réarrangement <i>RET</i> (7 %) autres* (31 %) Traitements antérieurs : 0 (9 %), 1-2 (60 %), ≥ 3 (31 %) ECOG : 0 (33 %), 1 (60 %), 2 (7 %) Type de tumeur : pancréas (27 %) côlon (22 %) glandes salivaires (9 %) sarcome (7 %) inconnu (7 %) sein (4 %) carcinome de la peau (4 %) cholangiocarcinome (4 %) xanthogranulome (4 %) carcinoïde (2 %) ovaire (2 %)	Suivi médian : 14,9 mois (EIQ 14,5-28,8) Taux de réponse objective, CEI : 43,9 % (IC 95 % 28,5-60,3) réponse complète/partielle : 5 %, 39 % maladie stable/progressive/NE : 34 %, 7 %, 15 % Durée médiane de la réponse : 24,5 mois (IC 95 % 9,2-NE)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	carcinosarcome pulmonaire (2 %) neuroendocrine rectale (2 %) petit intestin (2 %) COL UTÉRIN (0 %) Maladie métastatique (96 %)	

CEI : comité d'examen indépendant; EIQ : écart interquartile; NE : non évaluable; RET : *rearranged during transfection*.

Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Les autres partenaires incluent *ETV6*, *TRIM24*, *ERC1*, *GOLGA5*, *GPHN*, *PRKAR1A*, *RASAL2*, *CGNL1*, *SPECC1L*, *TAF3*, *TFG* et *TRIM33*.

2.1.6.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans le gène *RET* est présentée au [tableau 2](#).

2.1.7 Statut VPH

2.1.7.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au statut VPH ont fait l'objet de recommandations de la part du NCCN en lien avec la prise en charge du cancer du col utérin [NCCN, 2024].

Selon l'information recensée, les adénocarcinomes endocervicaux associés au VPH ont un meilleur pronostic que ceux qui sont indépendants du VPH. Cependant, le statut VPH n'affecte pas la prise en charge clinique.

CONCLUSION

Une revue exhaustive de la littérature a permis de repérer 18 publications en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer du col utérin ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer du col utérin). Parmi ces biomarqueurs, on trouve l'expression de PD-L1, des fusions impliquant les gènes *NTRK* et *RET*, l'amplification/surexpression du gène *HER2*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Au Québec, PD-L1 est actuellement le seul biomarqueur prédictif employé pour la prise en charge du cancer du col utérin. Le statut MSI-H/dMMR pourrait s'avérer utile dans ce contexte, si sa valeur prédictive est reconnue. Le pembrolizumab fait présentement l'objet d'une demande d'évaluation par l'INESSS pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides non résécables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements. Les autres biomarqueurs prédictifs comme les fusions *NTRK* et *RET*, l'amplification/surexpression du gène *HER2* et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H) sont associés à des médicaments dont l'accès est actuellement restreint au Québec, ce qui limite leur utilité. Les experts consultés ont cependant affirmé que l'information livrée par la recherche de ces biomarqueurs est utile à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du col utérin car elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de patients de bénéficier de divers programmes d'accès aux médicaments ou d'être orientés vers les études cliniques appropriées. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

RÉFÉRENCES

- Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A, et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. *Curr Oncol* 2021; 28(1): 523-48.
- Bosse T, Lax S, Abu-Rustum N, Matias-Guiu X. The Role of Predictive Biomarkers in Endocervical Adenocarcinoma: Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40(Suppl 1): S102-s10.
- Brenner DR, Gillis J, Demers AA, Ellison LF, Billette J-M, Zhang SX, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2024. *Canadian Medical Association Journal* 2024; 196(18): E615.
- Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2022; 40(11): 1231-58.
- Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(17): 1470-8.
- Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(5): 649-66.
- Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(20): 1856-67.
- Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2022; 28(7): 1302-12.
- Disis ML, Adams SF, Bajpai J, Butler MO, Curiel T, Dodt SA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. *J Immunother Cancer* 2023; 11(6).
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271-82.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731-9.
- Drilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017; 7(4): 400-9.

- Fehm T, Stübs FA, Koch MC, Mallmann P, Dannecker C, Dietl A, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Cervical Cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry No. 032/033OL, May 2021) - Part 2 with Recommendations on Psycho-oncology, Rehabilitation, Follow-up, Recurrence, Palliative Therapy and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82(2): 181-205.
- Friedman CF, Ravichandran V, Miller K, Vanderbilt C, Zhou Q, Iasonos A, et al. Assessing the Genomic Landscape of Cervical Cancers: Clinical Opportunities and Therapeutic Targets. *Clin Cancer Res* 2023; 29(22): 4660-8.
- Fu H, Fu Z, Mao M, Si L, Bai J, Wang Q, Guo R. Prevalence and prognostic role of PD-L1 in patients with gynecological cancers: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023; 189: 104084.
- Garrido P, Hladun R, de Álava E, Álvarez R, Bautista F, López-Ríos F, et al. Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. *Clin Transl Oncol* 2021; 23(8): 1529-41.
- Gouvernement du Québec. Registre québécois du cancer [site Web]. Québec, QC : Gouvernement du Québec; 2024. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer> (consulté le 18 juin 2024).
- Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 531-40.
- Huang RSP, Haberberger J, Murugesan K, Danziger N, Hiemenz M, Severson E, et al. Clinicopathologic and genomic characterization of PD-L1-positive uterine cervical carcinoma. *Mod Pathol* 2021; 34(7): 1425-33.
- 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 [site Web]. Québec, QC : INESSS; 2022a. 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>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques [site Web]. Québec, QC : INESSS; 2022b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/strategies-de-classification-et-de-stratification-des-variants-somatiques.html>.
- Itkin B, Garcia A, Straminsky S, Adelchanow ED, Pereyra M, Haab GA, Bardach A. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16(9): e0257976.

- Kang YJ, O'Haire S, Franchini F, M IJ, Zalcborg J, Macrae F, et al. A scoping review and meta-analysis on the prevalence of pan-tumour biomarkers (dMMR, MSI, high TMB) in different solid tumours. *Sci Rep* 2022; 12(1): 20495.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357(6349): 409-13.
- Leon-Mateos L, Garcia-Velloso MJ, García-Figueiras R, Rodriguez-Moreno JF, Vercher-Conejero JL, Sánchez M, et al. A multidisciplinary consensus on the morphological and functional responses to immunotherapy treatment. *Clin Transl Oncol* 2021; 23(3): 434-49.
- 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.
- Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022; 33(9): 929-38.
- Mansinho A, Fernandes RM, Carneiro AV. Histology-Agnostic Drugs: A Paradigm Shift-A Narrative Review. *Adv Ther* 2023; 40(4): 1379-92.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020a; 21(10): 1353-65.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020b; 38(1): 1-10.
- Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(1): 47-58.
- Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, et al. Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors, third edition. *Int J Clin Oncol* 2023a.

- Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, et al. Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with high tumor mutational burden tumors. *Int J Clin Oncol* 2023b; 28(8): 941-55.
- Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023; 41(36): 5505-11.
- 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.
- Naito Y, Mishima S, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, et al. Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(7): 827-40.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Cervical cancer - version3.2024 [site Web]. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2024. Disponible à : https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A, Kerger J, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(31): 2825-34.
- O'Haire S, Franchini F, Kang YJ, Steinberg J, Canfell K, Desai J, et al. Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep* 2023; 13(1): 4116.
- Oaknin A, Moore K, Meyer T, López-Picazo González J, Devriese LA, Amin A, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial. *Lancet Oncol* 2024; 25(5): 588-602.
- Pautier P, Genestie C, Gladieff L, Kurtz JE, Lortholary A, de La Motte Rouge T, et al. Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : Prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé. *Bull Cancer* 2023; 110(6s): 6s44-6s50.
- Petaccia de Macedo M, Toledo Nascimento EC, Soares FA, Costa Santini F, D'Almeida Costa F, Werneck da Cunha I, et al. Brazilian Expert Consensus for NTRK Gene Fusion Testing in Solid Tumors. *Clin Pathol* 2023; 16: 2632010x231197080.

- Santin AD, Deng W, Frumovitz M, Buza N, Bellone S, Huh W, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002). *Gynecol Oncol* 2020; 157(1): 161-6.
- Seino M, Nagase S, Tokunaga H, Yamagami W, Kobayashi Y, Tabata T, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology 2022 guidelines for uterine cervical neoplasm treatment. *J Gynecol Oncol* 2024; 35(1): e15.
- Shao C, Li G, Huang L, Pruitt S, Castellanos E, Frampton G, et al. Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open* 2020; 3(10): e2025109.
- Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(10): 1261-73.
- Tewari KS, Colombo N, Monk BJ, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Subgroup Analyses From the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2024; 10(2): 185-92.
- Wang M, Huang K, Wong MCS, Huang J, Jin Y, Zheng ZJ. Global Cervical Cancer Incidence by Histological Subtype and Implications for Screening Methods. *J Epidemiol Glob Health* 2024; 14(1): 94-101.
- Wang T, Wei L, Lu Q, Shao Y, You S, Yin JC, et al. Landscape of potentially targetable receptor tyrosine kinase fusions in diverse cancers by DNA-based profiling. *NPJ Precis Oncol* 2022; 6(1): 84.
- Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, Sokol ES, Maund SL, Wilson TR, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5(1): 69.
- Xu CS, Li LW, Wang WL, Song Z, Wang Q, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China. *Thorac Cancer* 2022; 13(21): 3084-97.
- Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34(1): 157-64.
- Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020; 31(7): 861-72.

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Cancer du col utérin

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to July 25, 2024	
Date de la recherche : 26 juillet 2024	
#	Requêtes
1	Uterine Cervical Neoplasms/di, dt, th
2	((cervical OR cervix OR uterine cervi* OR uterine neck*) ADJ3 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?**) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*)),ti,bt,ab,kf.
3	OR/1-2
4	((cervical OR cervix OR uterine cervi* OR uterine neck*) ADJ3 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?**) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*)),ti,bt.
5	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
6	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
7	Precision Medicine/
8	((molecular OR neoplas* OR tumo?**) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti,bt,ab,kf.
9	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt,ab,kf.
10	((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti,bt,ab,kf.
11	(dna OR protein* OR rna).ti,bt.
12	OR/5-11
13	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
14	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt,ab,kf.
15	OR/13-14
16	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt.
17	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt.
18	OR/16-17
19	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practic* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti,bt.
20	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti,bt.
21	3 AND 12 AND 15 AND 19
22	4 AND 18 AND 19
23	4 AND 20
24	OR/21-23
25	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
26	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR replies OR reply).ti.
27	OR/25-26

28	24 NOT 27
29	..// 28 yr=2019-current
30	..// 29 lg=English OR lg=French

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2024 July 25	
Date de la recherche : 26 juillet 2024	
#	Requêtes
1	*Cervical Squamous Cell Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Uterine Cervical Tumor/di, dm, dt, th OR *Uterine Cervix Adenocarcinoma/di, dm, dt, th OR *Uterine Cervix Cancer/di, dm, dt, th OR *Uterine Cervix Carcinoma/di, dm, dt, th
2	((cervical OR cervix OR uterine cervi* OR uterine neck*) ADJ3 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?r*) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*).ti, bt, ab, kf.
3	OR/1-2
4	((cervical OR cervix OR uterine cervi* OR uterine neck*) ADJ3 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?r*) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*).ti, bt.
5	((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
6	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt, ab, kf.
7	((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
8	(dna OR protein* OR rna).ti, bt.
9	OR/5-8
10	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt, ab, kf.
11	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt.
12	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt.
13	OR/11-12
14	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practic* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt.
15	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti, bt.
16	3 AND 9 AND 10 AND 14
17	4 AND 13 AND 14
18	4 AND 15
19	OR/16-18
20	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/
21	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR replies OR reply).ti.
22	OR/20-21
23	19 NOT 22
24	..// 23 yr=2019-current
25	..// 24 lg=English OR lg=French

Tumeurs solides

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to March 27, 2024	
Date de la recherche : 28 mars 2024	
#	Requêtes
1	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti,bt,ab,kf.
2	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti,bt.
3	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
4	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
5	Precision Medicine/
6	((((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti,bt,ab,kf.
7	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt,ab,kf.
8	((((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti,bt,ab,kf.
9	(dna OR protein* OR rna).ti,bt.
10	OR/3-9
11	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
12	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt,ab,kf.
13	OR/11-12
14	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt.
15	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt.
16	OR/14-15
17	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practic* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti,bt.
18	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti,bt.
19	1 AND 10 AND 13 AND 17
20	2 AND 16 AND 17
21	2 AND 18
22	OR/19-21
23	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
24	((((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
25	OR/23-24
26	22 NOT 25
27	..// 26 yr=2019-current
28	..// 27 lg=English OR lg=French

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2024 March 27	
Date de la recherche : 28 mars 2024	
#	Requêtes
1	*Solid Malignant Neoplasm/di, md, dt, th OR *Solid Tumor/di, md, dt, th
2	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti,bt,ab,kf.
3	OR/1-2
4	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti,bt.
5	((((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti,bt,ab,kf.
6	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt,ab,kf.
7	((((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti,bt,ab,kf.
8	(dna OR protein* OR rna).ti,bt.
9	OR/5-8
10	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt,ab,kf.
11	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt.
12	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt.
13	OR/11-12
14	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpq OR cpqs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practic* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti,bt.
15	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti,bt.
16	3 AND 9 AND 10 AND 14
17	4 AND 13 AND 14
18	4 AND 15
19	OR/16-18
20	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/
21	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
22	OR/20-21
23	19 NOT 22
24	..// 23 yr=2019-current
25	..// 24 lg=English OR lg=French

ANNEXE B

Sélection de la littérature

Figure B-1 Diagramme de flux « Cancer du col utérin »

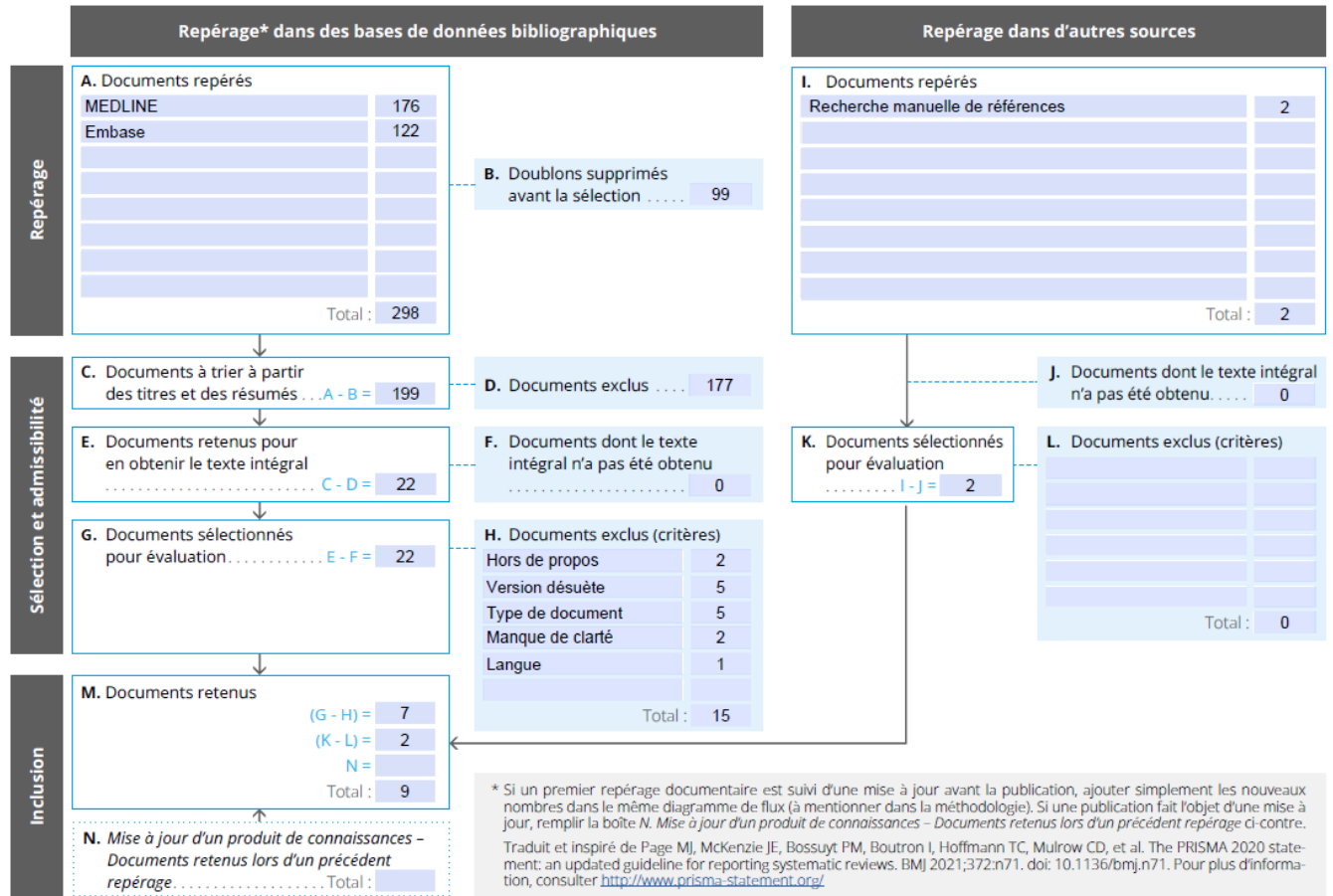
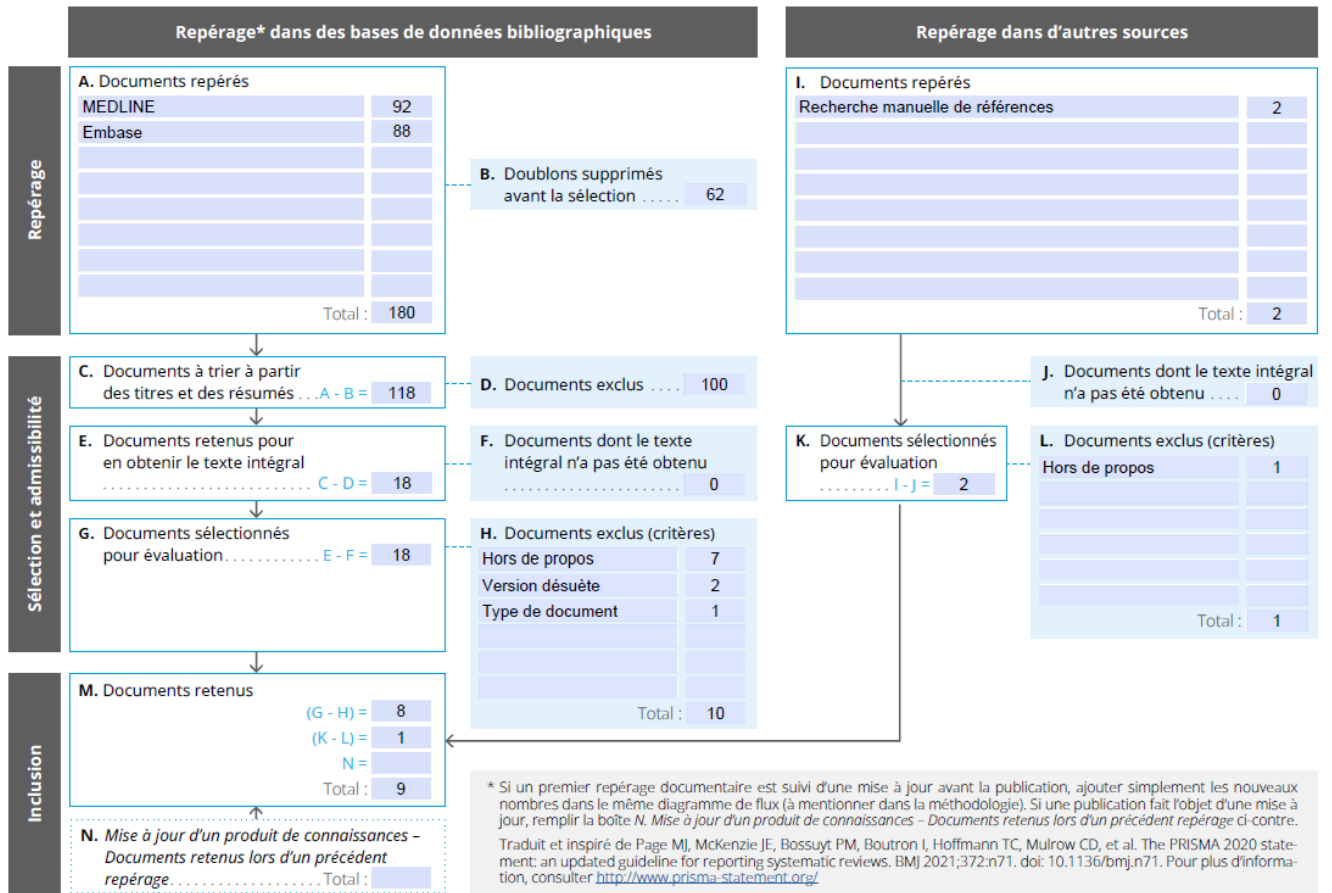


Figure B-2 Diagramme de flux « Tumeurs solides »



**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

