


Biomarqueurs tumoraux liés à la prise
en charge des personnes atteintes
d'un cholangiocarcinome

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 cholangiocarcinome

Rédaction

Mélanie Béland

Collaboration

Julie Lanthier

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Catherine Truchon



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.

Bin Chen, tech. docum.

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-97524-3 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cholangiocarcinome. État de connaissances rédigé par Mélanie Béland. Québec, Qc : INESSS; 2023. 74 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

Lectrices et lecteur internes

Pour ce rapport les lecteurs internes sont :

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

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

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

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} Mélanie Caron, directrice scientifique, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement.

M. Éric Potvin, coordonnateur scientifique, Biologie médicale, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement.

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

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de cet état des connaissances déclarent 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 Cholangiocarcinome..... | 12 |
| 2.1.1 IDH1..... | 13 |
| 2.1.2 FGFR2 | 14 |
| 2.1.3 HER2 | 17 |
| 2.1.4 BRAF ^{V600E} | 18 |
| 2.1.5 BRCA1/2 et PALB2..... | 20 |
| 2.1.6 NTRK | 21 |
| 2.1.7 MSI-H/dMMR..... | 24 |
| 2.1.8 TMB-H..... | 27 |
| 2.1.9 RET | 29 |
| CONCLUSION | 31 |
| RÉFÉRENCES..... | 32 |
| ANNEXE A..... | 38 |
| Stratégies de repérage de l'information scientifique..... | 38 |
| ANNEXE B..... | 43 |
| Sélection de la littérature..... | 43 |
| ANNEXE C..... | 45 |
| Lignes directrices repérées | 45 |
| ANNEXE D..... | 60 |
| Définition de la force des recommandations et du niveau de preuve selon l'organisation citée..... | 60 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| ANNEXE E..... | 66 |
| Statut des médicaments associés aux biomarqueurs prédictifs | 66 |

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 cholangiocarcinome – usage prédictif..... | 9 |
| Tableau 3 | Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cholangiocarcinome | 12 |
| Tableau 4 | Efficacité de l'ivosidenib pour le traitement des cholangiocarcinomes porteurs d'une mutation <i>IDH1</i> ^{R132X} | 14 |
| Tableau 5 | Efficacité du futibatinib, du pemigatinib et de l'infigratinib pour le traitement des cholangiocarcinomes porteurs d'une fusion ou d'un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> | 15 |
| Tableau 6 | Efficacité de l'association pertuzumab/trastuzumab pour le traitement des cancers des voies biliaires porteurs d'une amplification/surexpression du gène <i>HER2</i> | 18 |
| Tableau 7 | Efficacité de l'association dabrafenib/trametinib pour le traitement des cancers porteurs d'une mutation <i>BRAF</i> ^{V600E} | 19 |
| Tableau 8 | Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> | 22 |
| Tableau 9 | Efficacité du pembrolizumab et du dostarlimab-gxly pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR..... | 25 |
| Tableau 10 | Efficacité du pembrolizumab et de l'association nivolumab/ipilimumab pour le traitement des cancers TMB-H..... | 27 |
| Tableau 11 | Efficacité du pralsetinib et du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène <i>RET</i> | 29 |
| Tableau C-1 | Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène <i>IDH1</i> | 45 |
| Tableau C-2 | Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène <i>FGFR2</i> | 46 |
| Tableau C-3 | Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène <i>HER2</i> | 47 |
| Tableau C-4 | Recommandations concernant le biomarqueur <i>BRAF</i> ^{V600E} | 48 |
| Tableau C-5 | Recommandations concernant les biomarqueurs associés aux gènes <i>BRCA1/2</i> et <i>PALB2</i> | 49 |
| Tableau C-6 | Recommandations concernant les biomarqueurs associés aux gènes <i>NTRK</i> | 50 |
| Tableau C-7 | Recommandations concernant le biomarqueur MSI-H/dMMR..... | 54 |
| Tableau C-8 | Recommandations concernant le biomarqueur TMB-H..... | 57 |
| Tableau C-9 | Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène <i>RET</i> | 59 |
| Tableau D-1 | Force des recommandations et niveau de preuve..... | 60 |
| Tableau E-1 | Médicaments associés à une altération dans le gène <i>IDH1</i> | 66 |
| Tableau E-2 | Médicaments associés à une altération dans le gène <i>FGFR2</i> | 67 |
| Tableau E-3 | Médicaments associés à une altération dans le gène <i>HER2</i> | 68 |
| Tableau E-4 | Médicaments associés à la mutation <i>BRAF</i> ^{V600E} | 69 |

| | | |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau E-5 | Médicaments associés à une altération dans les gènes <i>BRCA1/2</i> ou <i>PALB2</i> | 69 |
| Tableau E-6 | Médicaments associés à une altération dans les gènes <i>NTRK</i> | 70 |
| Tableau E-7 | Médicaments associés au statut MSI-H/dMMR..... | 72 |
| Tableau E-8 | Médicaments associés au statut TMB-H..... | 73 |
| Tableau E-9 | Médicaments associés à une altération dans le gène <i>RET</i> | 74 |

LISTE DES FIGURES

| | | |
|------------|-----------------------------------------------|----|
| Figure B-1 | Diagramme de flux « Cholangiocarcinome »..... | 43 |
| Figure B-2 | Diagramme de flux « Tumeurs solides »..... | 44 |

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) et la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) 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 cholangiocarcinome.

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 cholangiocarcinome ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cholangiocarcinome).

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, 19 publications ont été retenues. Les biomarqueurs recommandés par les groupes d'experts/organisations professionnelles sont tous prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes *IDH1*, *BRAF*, *FGFR2*, *NTRK*, *RET* et *HER2*, 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 cholangiocarcinome. Les biomarqueurs recommandés dans les publications repérées ont cependant une utilité limitée dans le contexte actuel de la pratique québécoise en raison de leur association avec des médicaments non homologués au Canada, 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 cholangiocarcinome, 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 the Management of People with Cholangiocarcinoma

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) and the Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) to compile a list of useful biomarkers to guide the management of people with various types of solid tumors, including cholangiocarcinoma.

Methodology

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

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 19 publications were selected. Biomarkers recommended by expert panels/professional organizations are all predictive and include various types of alterations in *IDH1*, *BRAF*, *FGFR2*, *NTRK*, *RET* and *HER2* 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 cholangiocarcinoma. However, biomarkers recommended from cited publications are of limited use in the current context of Quebec practice due to their association with drugs that are not approved in Canada, are approved for other indications, or 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 cholangiocarcinoma, as it would contribute to a better characterization of the disease and enable 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 |
| BRAF | <i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i> |
| BRCA1/2 | <i>Breast cancer susceptibility gene 1/2</i> |
| CCA | Cholangiocarcinome |
| CEI | Comité d'examen indépendant |
| DBBM | Direction de la biovigilance et de la biologie médicale |
| EASL | European Association for the Study of the Liver |
| EIQ | Écart interquartile |
| EMA | European Medicines Agency |
| ERBB2 | <i>v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2</i> |
| ESCAT | <i>ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets</i> |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| ETMISSS | Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FGFR2 | <i>Fibroblast growth factor receptor 2</i> |
| FISH | Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence |
| FOLFOX | Acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine |
| HER2 | <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> |
| IDH1 | <i>Isocitrate dehydrogenase 1</i> |
| IHC | Immunohistochimie |
| ILCA | International Liver Cancer Association |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux |
| JSCO | Japan Society of Clinical Oncology |
| JSMO | Japanese Society of Medical Oncology |
| JSHBPS | Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery |
| 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 | <i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase</i> |
| PALB2 | <i>Partner and localizer of BRCA2</i> |
| PARP | <i>Poly(ADP-ribose) polymerase</i> |

| | |
|------------|--------------------------------------------------------|
| PCR | Réaction de polymérisation en chaîne |
| PD-1/PD-L1 | <i>Programmed cell death protein 1/ligand 1</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 |
| SEOM | Spanish Society of Medical Oncology |
| 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> |

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 cholangiocarcinome. 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.

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 2019, il a été responsable de 28 % de tous les décès enregistrés [Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, 2021]. En 2022, la Société canadienne du cancer estimait à 233 900 le nombre de nouveaux cas de cancer et à 85 100 le nombre de décès causés par un cancer [Brenner *et al.*, 2022]. Au Québec (en 2020), 55 676 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués et 21 260 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) et la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) ont 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 cholangiocarcinome.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

Quels sont les biomarqueurs tumoraux utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'un cholangiocarcinome?

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 cholangiocarcinome?
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 septembre 2023 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 « cholangiocarcinome OU cancer des voies biliaires OU cancer gastro-intestinal ». Afin de repérer les documents qui ne portent pas spécifiquement sur le cholangiocarcinome, 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 et les recommandations publiés en français ou en anglais entre 2018 et 2023.

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 cholangiocarcinome | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres types de cancer ▪ Maladies bénignes |
| INTERVENTION | Toute méthode employée pour identifier le biomarqueur à partir d'un échantillon tumoral. P. ex. : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amplification (PCR) ▪ Séquençage (Sanger ou SNG) ▪ Immunohistochimie (IHC) ▪ Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (FISH) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biopsie liquide |
| COMPARATEUR | Sans objet | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.cadth.ca/fr/rapports-dexamén-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 celles rédigées en anglais ont été traduites en français (traduction libre). Les énoncés ont été regroupés par biomarqueur et présentés sous la forme de tableaux à l'[annexe C](#). La force des recommandations et le niveau de preuve ont été présentés lorsque l'information était disponible. Une définition de ces concepts selon l'organisation citée est présentée à l'[annexe D](#).
- 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. 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 (présentée à l'[annexe E](#)) a été extraite telle que publiée, et celle rédigée en anglais a été traduite en français (traduction libre).

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) ont été appelés à collaborer aux travaux de l'INESSS à titre de lecteurs internes. 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, 19 publications ont été retenues en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cholangiocarcinome ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cholangiocarcinome).

Les biomarqueurs recommandés par les publications retenues sont tous prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes *IDH1*, *BRAF*, *BRCA1/2*, *PALB2*, *FGFR2*, *NTRK*, *RET* et *HER2*, 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 dans le tableau 2 à la page suivante.

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

| Biomarqueur tumoral | Recommandé par | Médicament associé au biomarqueur prédictif* | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-----|-----|----------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|
| | | Nom générique | Étude (phase) Type de cancer | Homologation | | | Recommandation | | Décision |
| | | | | SC | FDA | EMA | AMC | INESSS | |
| Tier IA | | | | | | | | | |
| FGFR2 fusion ou réarrangement Prévalence : 10-16 % iCCA | ESMO 2023; EASL, ILCA 2023; NCCN 2023; SEAP, SEOM 2023; Canada 2023; Autriche 2023 | Futibatinib | FOENIX-CCA2 (II) CCA | ☒ | ★ | ★ | Non évalué | Non évalué | Sans objet |
| | | Pemigatinib | FIGHT-202 (II) CCA | ★ | ★ | ★ | Refus d'inscription (2022) | Inscription (2023) | Décision à venir |
| NTRK fusion Prévalence : < 1 % CCA | ESMO 2023; NCCN 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; SEAP, SEOM 2023; Canada 2023; Autriche 2023; Brésil 2023; ASCO 2022; Belgique 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 |

| Biomarqueur tumoral | Recommandé par | Médicament associé au biomarqueur prédictif* | | | | | | | Décision |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|
| | | Nom générique | Étude (phase) Type de cancer | Homologation | | | Recommandation | | |
| | | | | SC | FDA | EMA | AMC | INESSS | |
| Tier IB | | | | | | | | | |
| IDH1 ^{R132X} mutation Prévalence : 13 % iCCA; 1 % eCCA | ESMO 2023; EASL, ILCA 2023; NCCN 2023; SEAP, SEOM 2023; Canada 2023; Autriche 2023 | Ivosidenib | ClarIDHy (III) CCA | En cours | ★ | ★ | Non évalué | Non évalué | Sans objet |
| Tier IIC | | | | | | | | | |
| HER2 surexpression/ amplification Prévalence : 17 % eCCA; 5 % iCCA | ESMO 2023; NCCN 2023; Canada 2023; Autriche 2023 | Pertuzumab/ trastuzumab | MyPathway (IIa) Voies biliaires | ☆ | ☆ | ☆ | Non évalué | Non évalué | Sans objet |
| BRAF ^{V600E} mutation Prévalence : 1- 5 % iCCA | ESMO 2023; NCCN 2023; Canada 2023; Autriche 2023 | Dabrafenib/ trametinib | ROAR (II) Voies biliaires EAY131-H MATCH (II) Divers cancers | ☆ | ★ | ☆ | Non évalué | Non évalué | Sans objet |
| MSI-H/dMMR Prévalence : 1- 6 % CCA | ESMO 2023; EASL, ILCA 2023; NCCN 2023; SITC 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; SEAP, SEOM 2023; Canada 2023; Autriche 2023; ASCO 2022; | Pembrolizumab | KEYNOTE-158 (II) Divers cancers KEYNOTE-016 (II) Divers cancers | ☆ | ★ [§] | ★ [§] | Évaluation en cours [§] | En attente d'un dépôt pour évaluation [§] | Sans objet |
| | | Dostarlimab-gxly | GARNET (I) Divers cancers | ☆ | ★ | ☆ | Non évalué | Non évalué | Sans objet |

| Biomarqueur tumoral | Recommandé par | Médicament associé au biomarqueur prédictif* | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|-----|-----|-------------------------|-------------------------------------------------|------------|
| | | Nom générique | Étude (phase) Type de cancer | Homologation | | | Recommandation | | Décision |
| | | | | SC | FDA | EMA | AMC | INESSS | |
| | JSHBPS 2021; Canada† 2021; JSCO, ESMO, ASCO, JSMO, TOS 2020 | | | | | | | | |
| TMB-H ≥ 10 mut/Mb Prévalence : < 5 % CCA | NCCN 2023; SITC 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; ASCO 2022 | Pembrolizumab | KEYNOTE-158 (II) Divers cancers | ☆ | ★ § | ★ § | Évaluation en cours§ | En attente d'un dépôt pour évaluation§ | Sans objet |
| | | Nivolumab/ ipilimumab | CheckMate 848 (II) Divers cancers | ☆ | ☆ | ☆ | Non évalué | Non évalué | Sans objet |
| RET fusion Prévalence : < 1 % CCA | NCCN 2023; Canada 2023 | Pralsetinib | ARROW (I/II) Divers cancers | ☆ | ☆ | ☆ | Non évalué | Non évalué | Sans objet |
| | | Selpercatinib | LIBRETTO-001 (I/II) Divers cancers | ☆ | ★ | ☆ | Non évalué | Non évalué | Sans objet |

AMC : Agence des médicaments du Canada; ASCO : American Society of Clinical Oncology; BRAF : B-Raf proto-oncogène, serine/threonine kinase; CCA/eCCA/iCCA : cholangiocarcinome/extrahépatique/intrahépatique; EASL : European Association for the Study of the Liver; EMA : European Medicines Agency; ESMO : European Society for Medical Oncology; FDA : Food and Drug Administration; FGFR2 : fibroblast growth factor receptor 2; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2; IDH1 : isocitrate dehydrogenase 1; ILCA : International Liver Cancer Association; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSHBPS : Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; 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; RET : rearranged during transfection; SC : Santé Canada; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée; TOS : Taiwan Oncology Society; VT : valeur thérapeutique.

★ : 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.

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

† Consensus d'experts canadiens [Bebb *et al.*, 2021]

‡ Consensus d'experts canadiens [Lee-Ying *et al.*, 2021].

§ Indication pour le traitement du cancer des voies biliaires sans égard à la charge mutationnelle tumorale, à l'instabilité microsatellitaire et aux défauts de réparation des mésappariements (voir sections 2.1.7.3 et 2.1.8.3).

2.1 Cholangiocarcinome

Le cancer des voies biliaires désigne un groupe de cancers rares qui englobe celui de la vésicule et des canaux biliaires (cholangiocarcinome) [Valle *et al.*, 2021]. Selon le site anatomique de la tumeur, le cholangiocarcinome est dit intrahépatique ou extrahépatique (périhilaire ou distal). La prévalence des biomarqueurs associés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cholangiocarcinome est présentée dans le tableau ci-dessous. Il importe de noter que la précision des valeurs indiquées est tributaire du nombre d'échantillons analysés (cancer rare) et de la représentativité des sous-types intrahépatique et extrahépatique dans chaque étude.

Tableau 3 Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cholangiocarcinome

| Biomarqueur | Prévalence* | Référence |
|----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IDH1 mutations | 13 % iCCA; 1 % eCCA (97 % R132X) | [Boscoe <i>et al.</i> , 2019] |
| FGFR2 fusions ou réarrangements | 10-16 % iCCA | [Kongpetch <i>et al.</i> , 2020; Farshidfar <i>et al.</i> , 2017; Arai <i>et al.</i> , 2014; Graham <i>et al.</i> , 2014; Ross <i>et al.</i> , 2014] |
| HER2 amplification et/ou surexpression | 17 % eCCA; 5 % iCCA | [Galdy <i>et al.</i> , 2017] |
| BRAF ^{V600E} mutations | 1-5 % iCCA | [Goeppert <i>et al.</i> , 2014] |
| BRCA1/2 mutations | 5 % eCCA; 3 % iCCA | [Spizzo <i>et al.</i> , 2020] |
| PALB2 mutations | 3 % eCCA; 1 % iCCA | cBioPortal [ICGC, Cancer Discov 2017] cBioPortal [MSK, Hepatology, 2021] |
| NTRK1/2/3 fusions | < 1 % CCA | [O'Haire <i>et al.</i> , 2023; Solomon <i>et al.</i> , 2020] |
| MSI-H/dMMR | 1-6 % CCA | [Ju <i>et al.</i> , 2020; Goeppert <i>et al.</i> , 2019; Weinberg <i>et al.</i> , 2019] |
| TMB-H | < 5 % CCA | [Kendre <i>et al.</i> , 2023; Israel <i>et al.</i> , 2021; Weinberg <i>et al.</i> , 2019] |
| RET fusions | < 1 % CCA | [NCCN, 2023] |

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; BRCA1/2 : *breast cancer susceptibility gene 1/2*;
eCCA : cholangiocarcinome extrahépatique; FGFR2 : *fibroblast growth factor receptor 2*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; iCCA : cholangiocarcinome intrahépatique; IDH1 : *isocitrate dehydrogenase 1*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; PALB2 : *partner and localizer of BRCA2*; 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 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 région ciblée pourraient ne pas avoir été considérés dans le calcul de la prévalence.

2.1.1 IDH1

2.1.1.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *IDH1* ont fait l'objet de recommandations de la part de six groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cholangiocarcinome. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-1](#)).

Selon l'information recensée, les mutations $IDH1^{R132X}$ présentent une valeur prédictive de la réponse à l'ivosidenib.

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

L'efficacité de l'ivosidenib a été comparée à celle d'un placebo dans une étude à répartition aléatoire (*randomisée*) de phase III (ClarIDHy) réalisée auprès de personnes atteintes d'un cholangiocarcinome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation du gène *IDH1* [Zhu *et al.*, 2021; Abou-Alfa *et al.*, 2020a]. Les résultats de l'étude indiquent que l'ivosidenib procure un bénéfice de survie sans progression (réduction significative du risque égale à 63 %) aux personnes préalablement traitées dont la tumeur présente une mutation qui entraîne une substitution de l'arginine au codon 132 (R132).

Tableau 4 Efficacité de l'ivosidenib pour le traitement des cholangiocarcinomes porteurs d'une mutation IDH1^{R132X}

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ClarIDHy phase III n = 187 adultes [Zhu <i>et al.</i> , 2021; Abou-Alfa <i>et al.</i> , 2020a] | Ivosidenib (n = 126)/placébo (n = 61) Mutation IDH1 : R132C (68 %/74 %) R132L (17 %/11 %) R132G (13 %/10 %) R132S (2 %/2 %) R132H (0 %/3 %) Traitements antérieurs : 1 (52 %/54 %) 2 (48 %/46 %) ECOG : 0 (40 %/31 %) 1 (60 %/67 %) 2 (0 %/2 %) 3 (1 %/0 %) Cholangiocarcinome : intrahépatique (90 %/95 %) extrahépatique ou périhilaire (4 %/2 %) inconnu (6 %/3 %) Maladie : locale/régionale (7 %/8 %) métastatique (93 %/92 %) | Suivi médian (SSP) : 6,9 mois (EIQ 2,8-10,9) <u>Ivosidenib vs placébo</u> SSP médiane*, mois (IC 95 %) : 2,7 (1,6-4,2) vs 1,4 (1,4-1,6) RRI : 0,37 (IC 95 % 0,25-0,54) Taux SSP, % (IC 95 %) à 6 mois : 32 (23-42) vs 0 à 12 mois : 22 (13-32) vs 0 Taux de réponse objective : 2 % vs 0 % réponse partielle : 2 % vs 0 % maladie stable : 51 % vs 28 % maladie progressive : 33 % vs 57 % SG médiane, mois (IC 95 %) : 10,3 (7,8-12,4) vs 7,5 (4,8-11,1) RRI : 0,79 (IC 95 % 0,56-1,12) SG médiane [†] , mois (IC 95 %) : 10,3 (7,8-12,4) vs 5,1 (3,8-7,6) RRI : 0,49 (IC 95 % 0,34-0,70) Taux SG, % (IC 95 %) à 12 mois : 43 (34-51) vs 36 (24-48) |

EIQ : écart interquartile; IDH1 : *isocitrate dehydrogenase 1*; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

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

* Survie sans progression évaluée par un centre de radiologie indépendant dans la population en intention de traiter.

† Valeur ajustée pour les 43 patients passés du placébo à l'ivosidenib après la progression de la maladie.

2.1.1.3 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 *IDH1* est présentée à l'annexe E ([tableau E-1](#)).

2.1.2 FGFR2

2.1.2.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *FGFR2* ont fait l'objet de recommandations de la part de six groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cholangiocarcinome. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-2](#)).

Selon l'information recensée, les fusions *FGFR2* présentent une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de *FGFR*.

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

L'activité antitumorale de trois inhibiteurs de FGFR a été évaluée auprès de patients atteints d'un cholangiocarcinome porteur d'une fusion ou d'un réarrangement du gène *FGFR2* [Goyal *et al.*, 2023; Javle *et al.*, 2021b; Silverman *et al.*, 2021; Abou-Alfa *et al.*, 2020b; Javle *et al.*, 2018]. Des taux de réponse objective de 42 %, 36 % et 23 % ont été observés avec le futibatiniib, le pemigatinib et l'infigratinib, respectivement.

Les altérations dans le gène *FGFR2* ont été considérées comme des fusions lorsque le point de rupture était localisé à la frontière entre l'intron 17 et l'exon 18 et que le cadre de lecture du partenaire de fusion était en phase avec celui de *FGFR2*. Les réarrangements *FGFR2* ont été classés comme tels si le point de rupture se situait à la frontière entre l'intron 17 et l'exon 18, mais qu'un partenaire de fusion n'avait pas été identifié ou n'était pas en phase avec le cadre de lecture de *FGFR2*. Dans chacune de ces études de phase II portant sur un peu plus de 100 patients, près d'une cinquantaine de partenaires de fusion différents ont été décelés, dont le plus fréquent était *BICC1*.

Tableau 5 Efficacité du futibatiniib, du pemigatinib et de l'infigratinib pour le traitement des cholangiocarcinomes porteurs d'une fusion ou d'un réarrangement du gène *FGFR2*

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Futibatiniib | | |
| FOENIX-CCA2 phase II n = 103 adultes [Goyal <i>et al.</i> , 2023] | Altération* <i>FGFR2</i> : fusion (78 %) réarrangement (22 %) 46 partenaires de fusion différents dont : <i>BICC1</i> (n = 24) KIAA1217 (n = 3) WAC (n = 3) autres† (n = 50) Traitements antérieurs : 1 (47 %), 2 (30 %), ≥ 3 (23 %) ECOG : 0 (47 %), 1 (53 %) Cholangiocarcinome intrahépatique (100 %) Maladie non résécable ou métastatique | Suivi médian : 17,1 mois Taux de réponse objective, CEI : 42 % (IC 95 % 32-52) réponse complète/partielle : 1 %, 41 % maladie stable/progressive/NE : 41 %, 16 %, 2 % Durée médiane de la réponse : 9,7 mois (IC 95 % 7,6-17,0) SSP médiane : 9,0 mois (IC 95 % 6,9-13,1) Taux SSP, % (IC 95 %) à 6 mois : 66 (56-75) à 12 mois : 40 (29-51) SG médiane : 21,7 mois (IC 95 % 14,5-non atteinte) Taux SG à 12 mois : 72 % (IC 95 % 62-80) |
| Pemigatinib | | |
| FIGHT-202 phase II n = 107 | Altération* <i>FGFR2</i> : fusion (95 %) | Suivi médian : 17,8 mois (EIQ 11,6-21,3) |

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| adultes [Silverman <i>et al.</i> , 2021; Abou-Alfa <i>et al.</i> , 2020b] | réarrangement (5 %) 56 partenaires de fusion différents dont : <i>BICC1</i> (n = 31) <i>KIAA1217</i> (n = 4) <i>AHCYL1</i> (n = 3) autres [‡] (n = 64) Traitements antérieurs : 1 (61 %), 2 (27 %), ≥ 3 (12 %) ECOG : 0 (42 %), 1 (53 %), 2 (5 %) Cholangiocarcinome : intra-hépatique (98 %) extra-hépatique (1 %) autre/manquant (1 %) Maladie métastatique : MX (3 %), M0 (15 %), M1 (82 %) | Taux de réponse objective, CEI : 35,5 % (IC 95 % 26,5-45,4) réponse complète/partielle : 3 %, 33 % maladie stable/progressive/NE : 47 %, 15 %, 3 % Durée médiane de la réponse : 7,5 mois (IC 95 % 5,7-14,5) SSP médiane : 6,9 mois (IC 95 % 6,2-9,6) Taux SSP, % (IC 95 %) à 6 mois : 62 (52-70) à 12 mois : 29 (19-40) SG médiane : 21,1 mois (IC 95 % 14,8-non atteinte) Taux SG, % (IC 95 %) à 6 mois : 89 (81-93) à 12 mois : 68 (56-76) |
| Infigratinib | | |
| NCT02150967 phase II n = 108 adultes [Javle <i>et al.</i> , 2021b; 2018] | Altération* <i>FGFR2</i> : fusion (81 %) réarrangement (19 %) 48 partenaires de fusion différents dont : <i>BICC1</i> (n = 27) <i>AHCYL1</i> (n = 4) <i>CCDC6</i> (n = 3) <i>KIAA1217</i> (n = 3) <i>WAC</i> (n = 3) autres [§] (n = 48) Traitements antérieurs : ≤ 1 (46 %), 2 (30 %), 3 (13 %), ≥ 4 (11 %) ECOG : 0 (42 %), 1 (57 %), 2 (1 %) Cholangiocarcinome (100 %) Maladie métastatique (99 %) | Suivi médian : 10,6 mois (EIQ 6,2-15,6) Taux de réponse objective, CEI : 23,1 % (IC 95 % 15,6-32,2) réponse complète/partielle : 1 %, 22 % maladie stable/progressive/NE : 61 %, 10 %, 6 % Durée médiane de la réponse : 5,0 mois (IC 95 % 3,7-9,3) SSP médiane : 7,3 mois (IC 95 % 5,6-7,6) SG médiane : 12,2 mois (IC 95 % 10,7-14,9) |

CEI : comité d'examen indépendant; EIQ : écart interquartile; *FGFR2* : *fibroblast growth factor receptor 2*; NE : non évaluable; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

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

* Les altérations dans le gène *FGFR2* ont été considérées comme des fusions lorsque le point de rupture était localisé à la frontière entre l'intron 17 et l'exon 18 et que le cadre de lecture du partenaire de fusion était en phase avec celui de *FGFR2*. Les réarrangements *FGFR2* ont été classés comme tels si le point de rupture se situait à la frontière entre l'intron 17 et l'exon 18, mais qu'un partenaire de fusion n'avait pas été identifié ou n'était pas en phase avec le cadre de lecture de *FGFR2*.

† Les autres partenaires incluent *CTNNA3*, *MACF1*, *KIAA1217*, *SMARCC1*, *SHROOM3*, *KIAA1598*, *CEP55*, *EVI5*, *TBC1D4*, *SEC23IP*, *TXLNA*, *PUM1*, *OFD1*, *MYH9*, *CA10*, *LRBA*, *NRBF2*, *CEP44*, *SLMAP*, *SORBS1*, *AZI1*, *POC1B*, *GPHN*, *CREB5*, *SYNPO1*, *SH3KBP1*, *TUFT1*, *VCL*, *BFSP2*, *INA*, *PDE3B*, *KIAA1524*, *TACC1*, *DDX21*, *RBM20*, *CUX1*, *CCDC147*, *BEND3*, *RXRG*, *ARHGAP22*, *AXDND1*, *CIT*, *TACC2*.

‡ Les autres partenaires incluent *SLMAP*, *SHROOM3*, *MACF1*, *NRAP*, *NOL4*, *PAWR*, *ARHGAP24*, *TACC1*, *TRIM8*, *AFF4*, *CCDC6*, *NEDD4L*, *SOGA1*, *POC1B*, *ACLY*, *FILIP1*, *SPICE1*, *TTC28*, *CCDC158*, *COL16A1*, *GOPC*, *RABGAP1L*, *LAMC1*, *GAB2*, *RASSF4*,

STRN4, ATF2, VCL, MCU, RPAP3, TXLNB, BICD1, WAC, NRBF2, KCTD1, MATR3, SFI1, DNAJC12, WDHD1, PXN, USH2A, CTNNA3, EEA1, INSC, CEP128, KIAA1598, EIF4ENIF1, ATAD2, CCDC170, TFEC, ARHGAP22, DBP, PAH, ZMYM4.
§ Les autres partenaires incluent KIAA1598, NRAP, RBM20, PAWR, PHLDB2, AFF1, AFF4, AHCYL2, ANKRD13C, C10orf118, C7orf73, CCDC147, CELF2, CREM, DNAJC12, ERC1, ETV6, FOXP1, GAB1, HOOK1, ITH12, KCTD1, KHDRBS1, KIAA127, KIFC3, MYPN, NOL4, PCM1, PDE3B, PPP1R21, RASAL2, SH3GLB1, SHROOM3, SHTN1, SLMAP, SORBS1, STK3, TNS1, TRIM8, UBQLN1, USO1, VCL, ZMYM4.

2.1.2.3 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 *FGFR2* est présentée à l'annexe E ([tableau E-2](#)).

2.1.3 HER2

2.1.3.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *HER2* ont fait l'objet de recommandations de la part de quatre groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cholangiocarcinome. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-3](#)).

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

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

MyPathway est une étude de phase II réalisée auprès de 39 personnes atteintes d'un cancer métastatique des voies biliaires avec amplification et/ou surexpression du gène *HER2*. [Javle *et al.*, 2021a]. Un taux de réponse objective de 23 % a été observé chez les patients de cette étude traités avec une combinaison de pertuzumab et trastuzumab.

Les critères employés pour définir le statut HER2 positif étaient la surexpression basée sur une coloration 3+ par immunohistochimie (IHC3+), l'amplification basée sur un rapport *HER2* : *CEP17* > 2,0 ou un nombre de copies *HER2* > 6,0 à l'hybridation *in situ*, ou un gain du nombre de copies *HER2* par séquençage de nouvelle génération.

Tableau 6 Efficacité de l'association pertuzumab/trastuzumab pour le traitement des cancers des voies biliaires porteurs d'une amplification/surexpression du gène *HER2*

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MyPathway phase IIa n = 39 adultes [Javle <i>et al.</i> , 2021a] | Statut HER2 positif : amplification, mais statut d'expression inconnu (80 %) amplification sans surexpression (10 %) amplification avec surexpression (5 %) surexpression, mais statut d'amplification inconnu (5 %) Traitements antérieurs : 1 (41 %), 2 (21 %), 3 (23 %), 4 (8 %), inconnu (8 %) ECOG : 0 (36 %), 1 (59 %), 2 (5 %) Voies biliaires : vésicule biliaire (41 %) intrahépatique (18 %) extrahépatique (18 %) ampoule de Vater (13 %) autre (10 %) Maladie métastatique (100 %) | Suivi médian : 8,1 mois (EIQ 2,7-15,7) Taux de réponse objective : 23 % (IC 95 % 11-39) réponse partielle : 23 % maladie stable > 4 mois : 28 % maladie stable ≤ 4 mois : 23 % maladie progressive : 26 % Durée médiane de la réponse : 10,8 mois (IC 95 % 0,7-25,4) SSP médiane : 4,0 mois (IC 95 % 1,8-5,7) SG médiane : 10,9 mois (IC 95 % 5,2-15,6) Taux SG à 1 an : 50 % (IC 95 % 33-64) |

EIQ : écart interquartile; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; SG : survie globale; SSP : survie sans progression. Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

2.1.3.3 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 à l'annexe E ([tableau E-3](#)).

2.1.4 BRAF^{V600E}

2.1.4.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur BRAF^{V600E} a fait l'objet de recommandations de la part de quatre groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cholangiocarcinome. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-4](#)).

Selon l'information recensée, la mutation BRAF^{V600E} présente une valeur prédictive de la réponse au dabrafenib/trametinib.

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

Les recommandations en faveur de l'administration d'une combinaison de dabrafenib/trametinib aux personnes préalablement traitées pour un cholangiocarcinome porteur d'une mutation BRAF^{V600E} reposent sur les données de deux études de phase II [Subbiah *et al.*, 2023; Salama *et al.*, 2020; Subbiah *et al.*, 2020]. La première a été réalisée auprès de 43 patients, dont 40 (93 %) étaient atteints d'un cholangiocarcinome BRAF^{V600E} (ROAR), alors que la seconde (EAY131-H) incluait 29 personnes présentant divers types de cancer BRAF^{V600E}, dont 4 cholangiocarcinomes. Les résultats de ces études ont montré que l'activité antitumorale de la combinaison dabrafenib/trametinib dans ces populations est associée à un taux de réponse objective de 51 % et 38 %, respectivement.

Tableau 7 Efficacité de l'association dabrafenib/trametinib pour le traitement des cancers porteurs d'une mutation BRAF^{V600E}

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ROAR phase II n = 43 adultes [Subbiah <i>et al.</i> , 2023; 2020] | BRAF ^{V600E} Traitements antérieurs : ≥ 1 (100 %) ECOG : 0 (37 %), 1 (60 %), 2 (2 %) Tumeur primaire : CCA intrahépatique (91 %) CCA périjilulaire (2 %) vésicule biliaire (2 %) inconnu (2 %) manquant (2 %) Stade de la maladie : II (2 %) IV (2 %) IVB (93 %) inconnu (2 %) | Suivi médian : 10 mois (EIQ 6-15) Taux de réponse objective* : 51 % (IC 95 % 36-67) - investigateur/ 47 % (IC 95 % 31-62) - CEI réponse complète/partielle : 0 %/0 %, 51 %/47 % maladie stable/progressive/NE : 40 %/35 %, 7 %/14 %, 2 %/5 % Durée médiane de la réponse : 9 mois (IC 95 % 6-14) SSP médiane : 9 mois (IC 95 % 5-10) Taux SSP, % (IC 95 %) à 6 mois : 63 (47-76) à 12 mois : 30 (16-45) à 24 mois : 8 (2-22) SG médiane : 14 mois (IC 95 % 10-33) Taux SG, % (IC 95 %) à 6 mois : 84 (69-92) à 12 mois : 56 (38-71) à 24 mois : 36 (19-53) |
| EAY131-H NCI-MATCH phase II n = 29 adultes [Salama <i>et al.</i> , 2020] | BRAF ^{V600E} Traitements antérieurs : 1 (24 %), 2 (31 %), 3 (21 %), > 3 (24 %) ECOG : 0 (38 %), 1 (62 %) Type de tumeur : gastro-intestinale (38 %) [†] | Suivi médian : 23,0 mois Taux de réponse objective, CEI : 37,9 % (IC 90 % 22,9-54,9) réponse complète/partielle : 0 %, 37,9 % maladie stable/progressive/NE : 37,9 %, 6,9 %, 17,2 % Durée médiane de la réponse : 25,1 mois (IC 90 % 12,8-NA) |

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| | poumon (17 %) gynécologique (21 %) système nerveux central (15 %) hématologique (3 %) mandibulaire (3 %) | |

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; CCA : cholangiocarcinome; CEI : comité d'examen indépendant; EIQ : écart interquartile; NA : non atteinte; NE : non évaluable; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

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

* Taux de réponse objective évalué dans la population en intention de traiter par l'investigateur et par un comité indépendant.

† Tumeurs gastro-intestinales, incluant 4 cholangiocarcinomes intrahépatiques (14 %).

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 la mutation BRAF^{V600E} est présentée à l'annexe E ([tableau E-4](#)).

2.1.5 BRCA1/2 et PALB2

2.1.5.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes *BRCA1/2* et *PALB2* ont fait l'objet d'une recommandation de la part de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) pour la prise en charge du cholangiocarcinome. La recommandation intégrale (traduite en français) est présentée à l'annexe C ([tableau C-5](#)).

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

Aucune donnée probante n'a été présentée par l'ESMO pour soutenir cette recommandation. Cependant, le niveau ESCAT III-A (*ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) couplé à la recommandation indique que « l'association entre l'altération et le médicament est soupçonnée d'améliorer l'issue clinique sur la base de patients présentant l'altération visée, mais dans un type de tumeur différent, avec des données cliniques limitées/absentes pour le type de cancer ciblé ou pour l'ensemble des types de cancer ».

2.1.5.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

La recommandation concerne un groupe d'agents (inhibiteurs de PARP), mais aucun en particulier n'a été cité par les auteurs.

2.1.6 NTRK

2.1.6.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes *NTRK* ont fait l'objet de recommandations de la part de treize groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cholangiocarcinome 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. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-6](#)).

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

2.1.6.2 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].

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 8 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 : 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 %) 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 enfants, adolescents et</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 confirmé (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> <p>Durée médiane de la réponse :</p> |

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 %)</p> <p>Maladie :</p> <p>métastatique (82 %/75 %) localement avancée (18 %/25 %)</p> | <p>non atteinte (suivi médian : 8,3 mois) Taux réponse durable à 6 mois : 83 % Taux 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 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*.

2.1.6.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *NTRK* est présentée à l'annexe E ([tableau E-6](#)).

2.1.7 MSI-H/dMMR

2.1.7.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur MSI-H/dMMR a fait l'objet de recommandations de la part de douze groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cholangiocarcinome 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. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-7](#)).

Selon l'information recensée, le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur prédictive de la réponse au pembrolizumab et au dostarlimab-gxly.

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

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 résécable 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 présentés pour le sous-groupe de personnes atteintes d'un cholangiocarcinome (n = 22) ont montré un taux de réponse objective de 41 %; ce taux était 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]).

Par ailleurs, les données (analyse intérimaire) issues d'une étude de phase I (GARNET) ont montré un taux de réponse objective de 44 % chez les personnes porteuses d'une tumeur solide dMMR et traitées avec le dostarlimab-gxly à la suite d'une progression après un traitement systémique antérieur [André *et al.*, 2023].

Tableau 9 Efficacité du pembrolizumab et du dostarlimab-gxly pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab | | |
| <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 \geq 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille \geq 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 %), \geq 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 %) cervicale (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><u>Analyse globale (n = 321)</u></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 réponse durable à 1 an : 88 % Taux réponse durable à 2 ans : 74 % Taux réponse durable à 3 ans : 70 %</p> <p><u>Cholangiocarcinomes (n = 22)</u></p> <p>Taux de réponse objective : 40,9 % (IC 95 % 20,7-63,6) réponse complète/partielle : 14 %, 27 % maladie stable/progressive/NE : 14 %, 36 %, 9 %</p> <p>Durée médiane de la réponse : 30,6 mois (6,2+ à 40,5+)</p> <p>SSP médiane : 4,2 mois (IC 95 % 2,1-24,9) Taux SSP à 3 ans : 13 %</p> <p>SG médiane : 19,4 mois (IC 95 % 6,5-non atteinte) Taux SG à 3 ans : 30 %</p> |
| <p>KEYNOTE-016 phase II n = 86 adultes</p> <p>[Le <i>et al.</i>, 2017]</p> | <p>MSI-H/dMMR : perte d'expression MMR OU changement de taille \geq 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (BAT25, BAT26, NR21, NR24,</p> | <p>Suivi médian : 12,5 mois</p> <p>Taux de réponse objective : 53 % (IC 95 % 42-64) réponse complète/partielle : 21 %, 33 %</p> |

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Mono27)</p> <p>Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (19 %), 2 (34 %), 3 (27 %), ≥ 4 (20 %)</p> <p>ECOG : 0 (23 %), 1 (77 %)</p> <p>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 %)</p> <p>Maladie métastatique (98 %)</p> | <p>maladie stable/progressive/NE : 23 %, 14 %, 9 %</p> |
| Dostarlimab-gxly | | |
| <p>GARNET phase I n = 327 adultes</p> <p>[André <i>et al.</i>, 2023]</p> | <p>MSI-H/dMMR</p> <p>Traitements antérieurs : 1 (42 %), 2 (36 %), ≥ 3 (22 %)</p> <p>ECOG : 0 (39 %), 1 (61 %)</p> <p>A1 : cancer endométrial (n = 141)</p> <p>F : cancer non endométrial (n = 186) colorectal (n = 105) non colorectal (n = 81) petit intestin (n = 19) estomac (n = 21) pancréas (n = 11) biliaire (n = 10) ovaire (n = 7) autres (n = 13)</p> <p>Maladie avancée ou récidivante</p> | <p>Suivi médian : 27,7 mois</p> <p>Taux de réponse objective, CEI :</p> <p>Globale : 44,0 % (IC 95 % 38,6-49,6) réponse complète/partielle : 13 %, 31 %</p> <p>A1 : 45,5 % (IC 95 % 37,1-54,0) réponse complète/partielle : 16 %, 29 %</p> <p>F : 43,1 % (IC 95 % 36,2-50,2) réponse complète/partielle : 11 %, 32 %</p> <p>Colorectal : 43,5 % (IC 95 % 34,3-53,0) réponse complète/partielle : 12 %, 31 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (étendue) : non atteinte (≥ 1,18 à ≥ 47,21)</p> |

CEI : comité d'examen indépendant; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NE : non évaluable; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

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

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

2.1.7.3 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 à l'annexe E ([tableau E-7](#)).

2.1.8 TMB-H

2.1.8.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur TMB-H a fait l'objet de recommandations de la part de quatre groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cholangiocarcinome 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. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-8](#)).

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

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

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 résécable 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 %). La charge mutationnelle élevée était définie par la présence d'au moins 10 mutations par mégabase. Aucun cas de cholangiocarcinome n'était inclus dans le groupe TMB-H.

Les données intérimaires (résumé de présentation) issues de l'étude Checkmate 848 (phase II) ont révélé un taux de réponse objective de 35 % chez les patients atteints d'un cancer TMB-H de stade avancé ou métastatique qui ont été traités avec le nivolumab en association avec l'ipilimumab [Schenker *et al.*, 2022].

Tableau 10 Efficacité du pembrolizumab et de l'association nivolumab/ipilimumab pour le traitement des cancers TMB-H

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab | | |
| KEYNOTE-158 phase II Analyse exploratoire planifiée n = 790 adultes | 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 : | 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 % |

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [Marabelle <i>et al.</i> , 2020a] | <p>0 (41 %/40 %) 1 (58 %/59 %) 2 (1 %/< 1 %)</p> <p>Type de tumeur : anale (14 %/11 %) biliaire (0 %/9 %) cervicale (16 %/9 %) endométriale (15 %/10 %) mésothéliome (1 %/12 %) neuroendocrine (5 %/12 %) salivaire (3 %/11 %) poumon (33 %/6 %) thyroïdienne (2 %/11 %) vulvaire (12 %/9 %)</p> <p>Maladie métastatique : M0 (9 %/10 %), M1 (91 %/90 %)</p> <p>Statut PD-L1* : positif (67 %/56 %) négatif (28 %/40 %) manquant ou NE (5 %/4 %)</p> <p>Statut MSI : MSI-H (14 %/0 %) non-MSI-H (79 %/98 %) manquant (7 %/2 %)</p> | <p>maladie stable : 14 % vs 33 % maladie progressive : 47 % vs 51 % NE ou non évalué : 11 % vs 10 %</p> <p>Durée médiane de la réponse : non atteinte (2,2+ à 34,8+) vs 33,1 mois (4,0-35,7+)</p> <p>Taux réponse durable, % (IC 95 %) à 1 an : 67 (46-96) vs 81 (65-90) à 2 ans : 67 (46-96) vs 58 (41-72)</p> |
| Nivolumab/ipilimumab | | |
| <p>CheckMate 848 phase II n = 68 âges non précisés</p> <p>Résumé de présentation : [Schenker <i>et al.</i>, 2022]</p> | <p>TMB-H ≥ 10 mut/Mb</p> <p>Traitements antérieurs Nombre médian (étendue) : 2 (0 à 7)</p> <p>Type de tumeur : colorectale (11 %) poumon (8 %) sein (7 %) utérus (7 %) non précisé (67 %)</p> <p>Maladie avancée ou métastatique</p> | <p>Taux de réponse objective, CEI : 35,3 % (IC 95 % 24,1-47,8)</p> |

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 positif combiné PD-L1 » est supérieur ou égal à 1.

2.1.8.3 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 à l'annexe E ([tableau E-8](#)).

2.1.9 RET

2.1.9.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *RET* ont fait l'objet de recommandations de la part de deux groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cholangiocarcinome. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-9](#)).

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

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

L'activité antitumorale du pralsetinib et 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 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.*, 2022a; 2022b]. Les études de phase I/II (ARROW, LIBRETTO-01) ont révélé un taux de réponse objective de 57 % et de 44 %, pour le pralsetinib et le selpercatinib, respectivement.

Parmi les 23 et 45 patients incluent dans ces études, 11 et 15 partenaires de fusion différents ont été décelés, respectivement; *CCDC6*, *KIF5B* et *NCOA4* étaient les plus communs, représentant les deux tiers de la population évaluée dans chaque étude.

Tableau 11 Efficacité du pralsetinib et du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène *RET*

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pralsetinib | | |
| ARROW phase I/II n = 23 adultes [Subbiah <i>et al.</i> , 2022a] | 11 partenaires de fusion différents incluant : <i>CCDC6</i> (26 %) <i>KIF5B</i> (26 %) <i>NCOA4</i> (13 %) autres* (22 %) inconnu (13 %) Traitements antérieurs : 0 (13 %), 1-2 (57 %), ≥ 3 (30 %) ECOG : 0 (30 %), 1 (70 %) Type de tumeur : pancréas (17 %) cholangiocarcinome (13 %) neuroendocrine (13 %) sarcome (13 %) | Suivi médian : 26,7 mois Taux de réponse objective, CEI : 57 % (IC 95 % 35-77) réponse complète/partielle : 13 %, 43 % maladie stable/progressive : 26 %, 17 % Durée médiane de la réponse : 11,7 mois (IC 95 % 5,5-19,0) |

| Étude | Caractéristiques de base | Résultats |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | tête et cou (9 %) colorectale (9 %) poumon, à petites cellules (9 %) estomac (4 %) ovaire (4 %) thymus (4 %) inconnu (4 %) Stade de la maladie : III (13 %), IV (87 %) | |
| Selpercatinib | | |
| LIBRETTO-001 phase I/II n = 45 adultes [Subbiah <i>et al.</i> , 2022b] | 15 partenaires de fusion différents incluant : NCOA4 (38 %) CCDC6 (16 %) KIF5B (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 %) carcinosarcome pulmonaire (2 %) neuroendocrine rectale (2 %) petit intestin (2 %) Maladie métastatique (96 %) | 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) |

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 *ANKRD26*, *MYH10*, *NUP93*, *SATB1*, *PRKG1*, *TRIM24*, *TRIM33* et *JMJD1C*.

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

2.1.9.3 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 à l'annexe E ([tableau E-9](#)).

CONCLUSION

Une revue exhaustive de la littérature a permis de repérer 19 publications en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cholangiocarcinome ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cholangiocarcinome). Parmi ces biomarqueurs, on trouve des mutations dans les gènes *IDH1*, *BRAF*, des fusions impliquant les gènes *FGFR2*, *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).

La majorité de ces biomarqueurs, tous prédictifs, 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 cholangiocarcinome, 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

- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020a; 21(6): 796-807.
- Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020b; 21(5): 671-84.
- André T, Berton D, Curigliano G, Sabatier R, Tinker AV, Oaknin A, et al. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(11): e2341165.
- Anon. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023; 79(1): 181-208.
- Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014; 59(4): 1427-34.
- Awada A, Berghmans T, Clement PM, Cuppens K, De Wilde B, Machiels JP, et al. Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with larotrectinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 169: 103564.
- 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.
- Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 751-65.
- Brenner DR, Poirier A, Woods RR, Ellison LF, Billette JM, Demers AA, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ* 2022; 194(17): E601-E7.
- 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.
- Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021 [site Web]. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2021. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics>.
- 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.

- 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.
- Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, Newton Y, Shih J, Robertson AG, et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep* 2017; 18(11): 2780-94.
- Galdy S, Lamarca A, McNamara MG, Hubner RA, Cella CA, Fazio N, Valle JW. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(1): 141-57.
- 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.
- Goeppert B, Frauenschuh L, Renner M, Roessler S, Stenzinger A, Klauschen F, et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 2014; 27(7): 1028-34.
- Goeppert B, Roessler S, Renner M, Singer S, Mehrabi A, Vogel MN, et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019; 120(1): 109-14.
- Gouvernement du Québec. Registre québécois du cancer [site Web]. Québec (Québec) : 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 23 avril 2024).
- Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388(3): 228-39.
- Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45(8): 1630-8.
- 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.

- 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>.
- Israel MA, Danziger N, McGregor KA, Murugesan K, Gjoerup O, Sokol ES, et al. Comparative Genomic Analysis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Biopsy Type, Ancestry, and Testing Patterns. *Oncologist* 2021; 26(9): 787-96.
- Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021a; 22(9): 1290-300.
- Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfield C, Borad MJ, et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(3): 276-82.
- Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss KH, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021b; 6(10): 803-15.
- Ju JY, Dibbern ME, Mahadevan MS, Fan J, Kunk PR, Stelow EB. Mismatch Repair Protein Deficiency/Microsatellite Instability Is Rare in Cholangiocarcinomas and Associated With Distinctive Morphologies. *Am J Clin Pathol* 2020; 153(5): 598-604.
- Kelly RJ, Bever K, Chao J, Ciombor KK, Eng C, Fakih M, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gastrointestinal cancer. *J Immunother Cancer* 2023; 11(6).
- Kendre G, Murugesan K, Brummer T, Segatto O, Saborowski A, Vogel A. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023; 78(3): 614-26.
- Kongpetch S, Jusakul A, Lim JQ, Ng CCY, Chan JY, Rajasegaran V, et al. Lack of Targetable FGFR2 Fusions in Endemic Fluke-Associated Cholangiocarcinoma. *JCO Glob Oncol* 2020; 6: 628-38.
- 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.

- Lee-Ying R, Ahmed O, Ahmed S, Ahmed S, Bathe OF, Brunet B, et al. Report from the 21st Annual Western Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference; Calgary, Alberta; 20-21 September 2019. *Curr Oncol* 2021; 28(5): 3629-48.
- 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.
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018; 29(9): 1895-902.
- 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.
- 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.

- Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, Aoki T, Uesaka K, Unno M, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021; 28(1): 26-54.
- 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 : Biliary tract cancers - version 3.2023 [site Web]. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2023. Disponible à : https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- 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.
- 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.
- Ramjeesingh R, Chaudhury P, Tam VC, Roberge D, Lim HJ, Knox JJ, et al. A Practical Guide for the Systemic Treatment of Biliary Tract Cancer in Canada. *Curr Oncol* 2023; 30(8): 7132-50.
- Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19(3): 235-42.
- Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020; 38(33): 3895-904.
- Schenker M, Burotto M, Richardet M, Ciuleanu T, Goncalves A, Steeghs N, et al. Abstract CT022: CheckMate 848: A randomized, open-label, phase 2 study of nivolumab in combination with ipilimumab or nivolumab monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors of high tumor mutational burden. *Cancer Research* 2022; 82(12_Supplement): CT022-CT.
- Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, Owens S, Newton RC, Zhen H, et al. Clinicogenomic Analysis of FGFR2-Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib. *Cancer Discov* 2021; 11(2): 326-39.
- Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020; 33(1): 38-46.
- Spizzo G, Puccini A, Xiu J, Goldberg RM, Grothey A, Shields AF, et al. Molecular profile of BRCA-mutated biliary tract cancers. *ESMO Open* 2020; 5(3): e000682.

- Subbiah V, Cassier PA, Siena S, Garralda E, Paz-Ares L, Garrido P, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* 2022a; 28(8): 1640-5.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Gazzah A, Lassen U, Stein A, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 2023; 29(5): 1103-12.
- Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9): 1234-43.
- 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* 2022b; 23(10): 1261-73.
- Taghizadeh H, Djanani A, Eisterer W, Gerger A, Gruenberger B, Gruenberger T, et al. Systemic treatment of patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma - an Austrian expert consensus statement. *Front Oncol* 2023; 13: 1225154.
- Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet* 2021; 397(10272): 428-44.
- Vera R, Ibarrola-de Andres C, Adeva J, Perez-Rojas J, Garcia-Alfonso P, Rodriguez-Gil Y, et al. Expert consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the determination of biomarkers in pancreatic and biliary tract cancer. *Rev Esp Patol* 2023; 56(1): 32-44.
- Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 127-40.
- Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, Shields AF, Hwang JJ, Poorman K, et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 652-62.
- Xu CSi LWang WLi ZSong ZWang 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.
- 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.
- Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(11): 1669-77.

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Cholangiocarcinome

| MEDLINE (Ovid) | |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Segment : ALL 1946 to September 22, 2023 | |
| Date de la recherche : 25 septembre 2023 | |
| # | Requêtes |
| 1 | Bile Duct Neoplasms/ OR Biliary Tract Neoplasms/ OR Cholangiocarcinoma/ OR Common Bile Duct Neoplasms/ OR Klatskin Tumor/ |
| 2 | Gastrointestinal Neoplasms/ |
| 3 | ((adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((neoplasm* OR tumo?r*) ADJ3 (aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*))) ADJ5 ((bile ADJ2 (duct* OR tract*)) OR biliary OR cholangiocellular OR cholangio-cellular OR cholangiolar* OR choledoch* OR gastrointestin* OR gastro-intestin* OR klatskin*).ti, bt, ab, kf. |
| 4 | (((((bile ADJ2 (duct* OR tract*)) OR biliary) ADJ2 (cystadenocarcinom* OR cyst-adenocarcinom*)) OR cholangiocarcinom* OR cholangio-carcinom* OR cholangiom*).ti, bt, ab, kf. |
| 5 | OR/1-4 |
| 6 | Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/ |
| 7 | Gene Fusion/ OR Genetic Heterogeneity/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/ |
| 8 | (dna OR protein* OR rna).hw. |
| 9 | ((((biochemical OR biologic* OR carcinogen* OR molecular OR neoplasm* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf. |
| 10 | ((((deoxyribonucleic OR deoxy ribonucleic OR deoxyribo nucleic OR deoxyribose nucleic OR desoxyribonucleic OR desoxy ribonucleic OR desoxyribo nucleic OR polydeoxyribonucleic OR polydeoxy ribonucleic OR polydeoxyribo nucleic) ADJ1 acid*) OR dna OR gene OR genes OR genetic OR genom* OR molecular OR nucleotide* OR peptide* OR protein* OR ((ribonucleic OR ribo nucleic OR ribonucleinic OR ribo nucleinic OR ribose nucleic) ADJ1 acid*) OR ribonucleate* OR rna).ti, bt, ab, kf. |
| 11 | OR/6-10 |
| 12 | 5 AND 11 |
| 13 | GRADE Approach/ OR Guideline/ OR Guidelines as Topic/ OR Health Planning Guidelines/ OR Practice Guideline/ OR Practice Guidelines as Topic/ |
| 14 | Evidence-Based Medicine/ OR Evidence-Based Practice/ |
| 15 | Consensus Development Conference, NIH/ OR Consensus Development Conference/ OR Consensus Development Conferences as Topic/ OR Consensus/ OR exp Professional Staff Committees/ OR Reference Standards/ OR Societies, Medical/ OR Standard of Care/ |
| 16 | ((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 ((care OR clinical OR critical OR healthcare OR health-care OR practice) ADJ1 (map* OR path* OR protocol*)) OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR research 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. |
| 17 | OR/13-16 |
| 18 | 12 AND 17 |
| 19 | ((adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((neoplasm* OR tumo?r*) ADJ3 (aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*))) ADJ5 ((bile ADJ2 (duct* OR tract*)) OR |

| | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | biliary OR cholangiocellular OR cholangio-cellular OR cholangiolar* OR choledoch* OR gastrointestin* OR gastro-intestin* OR klatskin*).ti, bt. |
| 20 | (((((bile ADJ2 (duct* OR tract*)) OR biliary) ADJ2 (cystadenocarcinom* OR cyst-adenocarcinom*)) OR cholangiocarcinom* OR cholangio-carcinom* OR cholangiom*).ti, bt. |
| 21 | OR/19-20 |
| 22 | 16 AND 21 |
| 23 | ((((precision OR personali\$ed) ADJ2 medicine) OR ((agnos* OR target*) ADJ5 (approach* OR assess* OR care OR clinical practice* OR detect* OR diagnos* OR evaluat* OR exam* OR find* OR followup* OR follow-up* OR healthcare OR health-care OR identif* OR investigat* OR manag* OR monitor* OR palliative OR predict* OR prognos* OR protocol* OR sensitivity OR specificity OR therap* OR treat* OR validat*))).ti, bt. |
| 24 | 21 AND 23 AND 17 |
| 25 | 18 OR 22 OR 24 |
| 26 | Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/ |
| 27 | (comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti. |
| 28 | OR/26-27 |
| 29 | 25 NOT 28 |
| 30 | ..! / 29 yr=2018-current |
| 31 | ..! / 30 lg=English OR lg=French |

| Embase (Ovid) | |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Segment : 1974 to 2023 September 22 | |
| Date de la recherche : 25 septembre 2023 | |
| # | Requêtes |
| 1 | Bile Duct Adenocarcinoma/ OR Bile Duct Cancer/ OR Bile Duct Carcinoma/ OR Bile Duct Tumor/ OR Biliary Cystadenocarcinoma/ OR Biliary Tract Cancer/ OR Biliary Tract Tumor/ OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma/ OR Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct/ OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma/ OR Klatskin Tumor/ |
| 2 | Gastrointestinal Neoplasms/ |
| 3 | ((adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ3 (aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*))) ADJ5 ((bile ADJ2 (duct* OR tract*)) OR biliary OR cholangiocellular OR cholangio-cellular OR cholangiolar* OR choledoch* OR gastrointestin* OR gastro-intestin* OR klatskin*).ti, bt, ab, kf. |
| 4 | (((((bile ADJ2 (duct* OR tract*)) OR biliary) ADJ2 (cystadenocarcinom* OR cyst-adenocarcinom*)) OR cholangiocarcinom* OR cholangio-carcinom* OR cholangiom*).ti, bt, ab, kf. |
| 5 | OR/1-4 |
| 6 | Biochemical Marker/ OR Biological Marker/ OR Cell Marker/ OR exp Genetic Marker/ OR Molecular Marker/ OR Tumor Marker/ |
| 7 | Cell Mutant/ OR Chromosomal Instability/ OR Chromosome Mutation/ OR Deletion Mutant/ OR DNA Recombination/ OR Gene Fusion/ OR exp Gene Mutation/ OR Genomic Instability/ OR Genomic Mutation/ OR Germline Mutation/ OR Hypermutation/ OR "Molecular Genetic Phenomena and Functions"/ OR Mutagenesis/ OR Mutant/ OR Mutation/ OR Mutation Rate/ OR Nonsense Mutant/ OR Nonsynonymous Substitution/ OR Nucleic Acid Base Substitution/ OR RNA Recombination/ OR Somatic Hypermutation/ OR Somatic Mutation/ OR Spontaneous Mutation/ OR Substitution Mutation/ OR Suppressor Mutation/ |
| 8 | (dna OR protein* OR rna).hw. |
| 9 | ((((biochemical OR biologic* OR carcinogen* OR molecular OR neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf. |
| 10 | ((((deoxyribonucleic OR deoxy ribonucleic OR deoxyribo nucleic OR deoxyribose nucleic OR desoxyribonucleic OR desoxy ribonucleic OR desoxyribo nucleic OR polydeoxyribonucleic OR polydeoxy ribonucleic OR polydeoxyribo nucleic) ADJ1 acid*) OR dna OR gene OR genes OR genetic OR genom* OR molecular OR nucleotide* OR peptide* OR protein* OR ((ribonucleic OR ribo nucleic OR ribonucleinic OR ribo nucleinic OR ribose nucleic) ADJ1 acid*) OR ribonucleate* OR rna).ti, bt, ab, kf. |

| | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | OR/6-10 |
| 12 | 5 AND 11 |
| 13 | Consensus Development/ OR GRADE Approach/ OR Practice Guideline/ OR Prescribing Guideline/ |
| 14 | Advisory Committee/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Professional Standard/ OR Professional Standards Review Organization/ OR Standard/ |
| 15 | ((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 ((care OR clinical OR critical OR healthcare OR health-care OR practice) ADJ1 (map* OR path* OR protocol*)) OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR research 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. |
| 16 | OR/13-15 |
| 17 | 12 AND 16 |
| 18 | ((adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((neoplasm* OR tumo?r*) ADJ3 (aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) ADJ5 ((bile ADJ2 (duct* OR tract*)) OR biliary OR cholangiocellular OR cholangio-cellular OR cholangiolar* OR choledoch* OR gastrointestin* OR gastro-intestin* OR klatskin*).ti, bt. |
| 19 | ((bile ADJ2 (duct* OR tract*)) OR biliary) ADJ2 (cystadenocarcinom* OR cyst-adenocarcinom*) OR cholangiocarcinom* OR cholangio-carcinom* OR cholangiom*).ti, bt. |
| 20 | OR/18-19 |
| 21 | 20 AND 15 |
| 22 | ((precision OR personali\$ed) ADJ2 medicine) OR ((agnos* OR target*) ADJ5 (approach* OR assess* OR care OR clinical practice* OR detect* OR diagnos* OR evaluat* OR exam* OR find* OR followup* OR follow-up* OR healthcare OR health-care OR identif* OR investigat* OR manag* OR monitor* OR palliative OR predict* OR prognos* OR protocol* OR sensitivity OR specificity OR therap* OR treat* OR validat*))ti, bt. |
| 23 | 16 AND 20 AND 22 |
| 24 | 17 OR 21 OR 23 |
| 25 | Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/ |
| 26 | (comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti. |
| 27 | OR/25-26 |
| 28 | 24 NOT 27 |
| 29 | ..// 28 yr=2018-current |
| 30 | ..// 29 lg=English OR lg=French |

Tumeurs solides

| | |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MEDLINE (Ovid) | |
| Segment : ALL 1946 to September 25, 2023 | |
| Date de la recherche : 26 septembre 2023 | |
| # | Requêtes |
| 1 | ((agnostic* OR solid) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*).ti, bt, ab, kf. |
| 2 | Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/ |
| 3 | Gene Fusion/ OR Genetic Heterogeneity/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/ |
| 4 | (dna OR protein* OR rna).hw. |
| 5 | ((biochemical OR biologic* OR carcinogen* OR molecular OR neoplasm* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf. |

| | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 | ((((deoxyribonucleic OR deoxy ribonucleic OR deoxyribo nucleic OR deoxyribose nucleic OR desoxyribonucleic OR desoxy ribonucleic OR desoxyribo nucleic OR polydeoxyribonucleic OR polydeoxy ribonucleic OR polydeoxyribo nucleic) ADJ1 acid*) OR dna OR gene OR genes OR genetic OR genom* OR molecular OR nucleotide* OR peptide* OR protein* OR ((ribonucleic OR ribo nucleic OR ribonucleinic OR ribo nucleinic OR ribose nucleic) ADJ1 acid*) OR ribonucleate* OR rna).ti, bt, ab, kf. |
| 7 | OR/2-6 |
| 8 | 1 AND 7 |
| 9 | GRADE Approach/ OR Guideline/ OR Guidelines as Topic/ OR Health Planning Guidelines/ OR Practice Guideline/ OR Practice Guidelines as Topic/ |
| 10 | Evidence-Based Medicine/ OR Evidence-Based Practice/ |
| 11 | Consensus Development Conference, NIH/ OR Consensus Development Conference/ OR Consensus Development Conferences as Topic/ OR Consensus/ OR exp Professional Staff Committees/ OR Reference Standards/ OR Societies, Medical/ OR Standard of Care/ |
| 12 | ((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 ((care OR clinical OR critical OR healthcare OR health-care OR practice) ADJ1 (map* OR path* OR protocol*)) OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR research 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. |
| 13 | OR/9-12 |
| 14 | 8 AND 13 |
| 15 | ((agnostic* OR solid) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?*)).ti, bt. |
| 16 | 12 AND 15 |
| 17 | ((precision OR personalid) ADJ2 medicine) OR ((agnos* OR target*) ADJ5 (approach* OR assess* OR care OR clinical practice* OR detect* OR diagnos* OR evaluat* OR exam* OR find* OR followup* OR follow-up* OR healthcare OR health-care OR identif* OR investigat* OR manag* OR monitor* OR palliative OR predict* OR prognos* OR protocol* OR sensitivity OR specificity OR therap* OR treat* OR validat*)) .ti, bt. |
| 18 | 13 AND 15 AND 17 |
| 19 | 14 OR 16 OR 18 |
| 20 | Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/ |
| 21 | (comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti. |
| 22 | OR/20-21 |
| 23 | 19 NOT 22 |
| 24 | ..// 23 yr=2018-current |
| 25 | ..// 24 lg=English OR lg=French |
| 26 | 12 AND 25 |
| 27 | ((9 OR 10 OR 11) AND 25) NOT 12 |
| 28 | 26 OR 27 |

Embase (Ovid)

Segment : 1974 to 2023 September 25

Date de la recherche : 26 septembre 2023

| # | Requêtes |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Solid Malignant Neoplasm/ OR Solid Tumor/ |
| 2 | ((agnostic* OR solid) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?*)).ti, bt, ab, kf. |
| 3 | OR/1-2 |
| 4 | Biochemical Marker/ OR Biological Marker/ OR Cell Marker/ OR exp Genetic Marker/ OR Molecular |

| | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Marker/ OR Tumor Marker/ |
| 5 | Cell Mutant/ OR Chromosomal Instability/ OR Chromosome Mutation/ OR Deletion Mutant/ OR DNA Recombination/ OR Gene Fusion/ OR exp Gene Mutation/ OR Genomic Instability/ OR Genomic Mutation/ OR Germline Mutation/ OR Hypermutation/ OR "Molecular Genetic Phenomena and Functions"/ OR Mutagenesis/ OR Mutant/ OR Mutation/ OR Mutation Rate/ OR Nonsense Mutant/ OR Nonsynonymous Substitution/ OR Nucleic Acid Base Substitution/ OR RNA Recombination/ OR Somatic Hypermutation/ OR Somatic Mutation/ OR Spontaneous Mutation/ OR Substitution Mutation/ OR Suppressor Mutation/ |
| 6 | (dna OR protein* OR rna).hw. |
| 7 | ((((biochemical OR biologic* OR carcinogen* OR molecular OR neoplasm* OR tumor*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf. |
| 8 | ((((deoxyribonucleic OR deoxy ribonucleic OR deoxyribo nucleic OR deoxyribose nucleic OR desoxyribonucleic OR desoxy ribonucleic OR desoxyribo nucleic OR polydeoxyribonucleic OR polydeoxy ribonucleic OR polydeoxyribo nucleic) ADJ1 acid*) OR dna OR gene OR genes OR genetic OR genom* OR molecular OR nucleotide* OR peptide* OR protein* OR ((ribonucleic OR ribo nucleic OR ribonucleinic OR ribo nucleinic OR ribose nucleic) ADJ1 acid*) OR ribonucleate* OR rna).ti, bt, ab, kf. |
| 9 | OR/4-8 |
| 10 | 3 AND 9 |
| 11 | Consensus Development/ OR GRADE Approach/ OR Practice Guideline/ OR Prescribing Guideline/ |
| 12 | Advisory Committee/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Professional Standard/ OR Professional Standards Review Organization/ OR Standard/ |
| 13 | ((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 ((care OR clinical OR critical OR healthcare OR health-care OR practice) ADJ1 (map* OR path* OR protocol*)) OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR research 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. |
| 14 | OR/11-13 |
| 15 | 10 AND 14 |
| 16 | ((agnostic* OR solid) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumor?r*).ti, bt. |
| 17 | 13 AND 16 |
| 18 | ((((precision OR personali\$ed) ADJ2 medicine) OR ((agnos* OR target*) ADJ5 (approach* OR assess* OR care OR clinical practice* OR detect* OR diagnos* OR evaluat* OR exam* OR find* OR followup* OR follow-up* OR healthcare OR health-care OR identif* OR investigat* OR manag* OR monitor* OR palliative OR predict* OR prognos* OR protocol* OR sensitivity OR specificity OR therap* OR treat* OR validat*))).ti, bt. |
| 19 | 14 AND 16 AND 18 |
| 20 | 15 OR 17 OR 19 |
| 21 | Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/ |
| 22 | (comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti. |
| 23 | OR/21-22 |
| 24 | 20 NOT 23 |
| 25 | ..// 24 yr=2018-current |
| 26 | ..// 25 lg=English OR lg=French |
| 27 | 13 AND 26 |
| 28 | ((11 OR 12) AND 26) NOT 13 |
| 29 | 27 OR 28 |

ANNEXE B

Sélection de la littérature

Figure B-1 Diagramme de flux « Cholangiocarcinome »

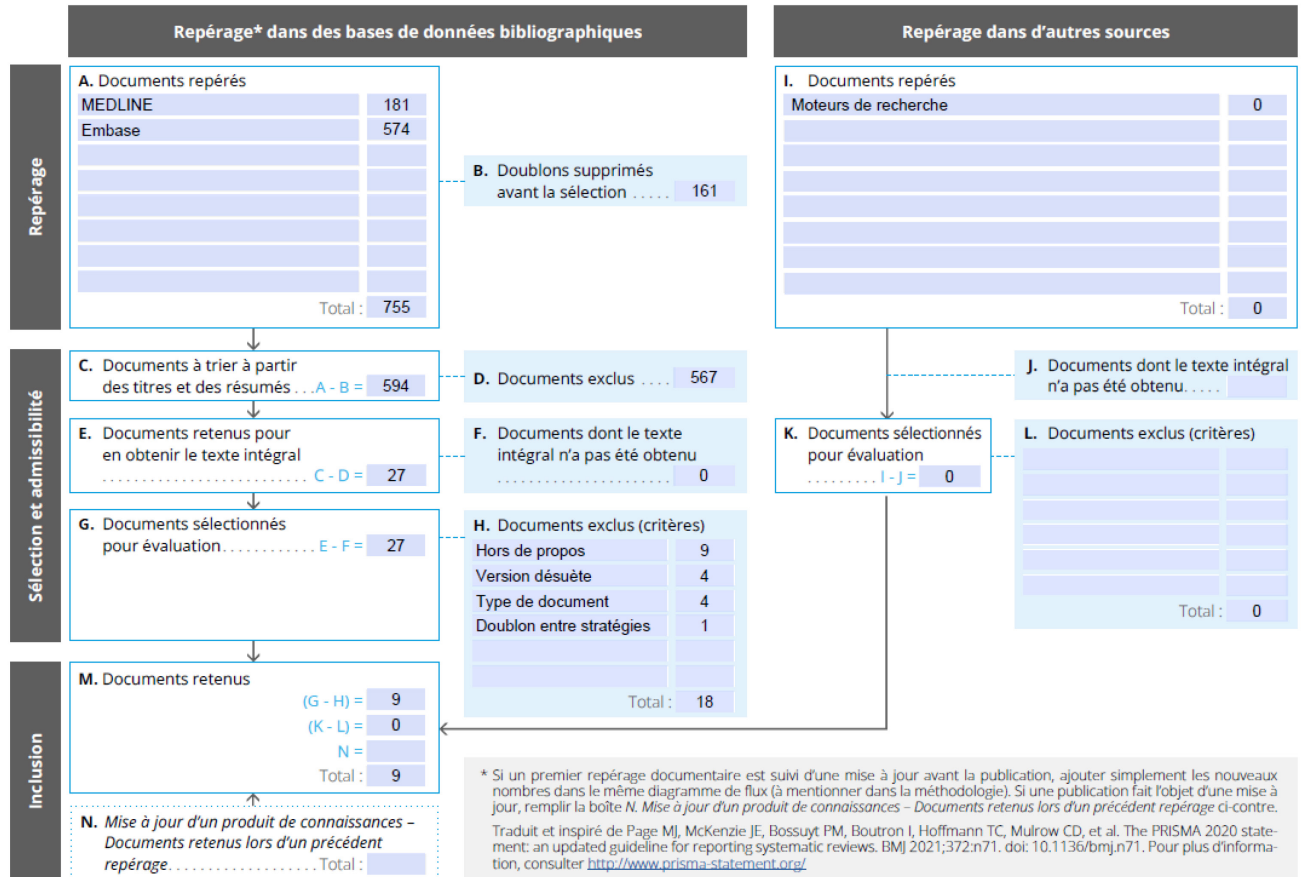
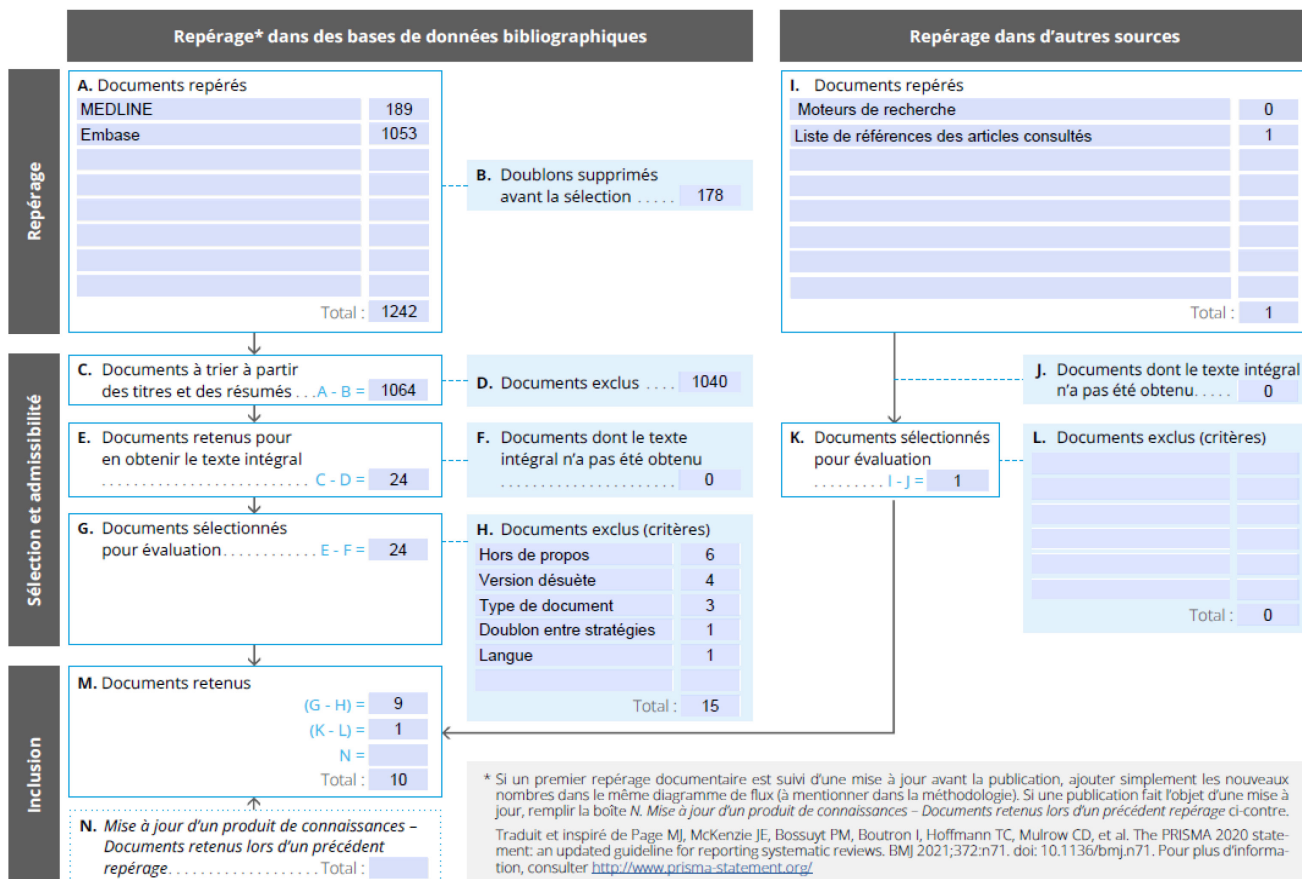


Figure B-2 Diagramme de flux « Tumeurs solides »



ANNEXE C

Lignes directrices repérées

Tableau C-1 Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène *IDH1*

| Organisation | Recommandation |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| ESMO Europe [Vogel et al., 2023] | L'ivosidenib est recommandé pour le traitement des patients atteints d'un cholangiocarcinome porteur de mutations du gène <i>IDH1</i> et dont la maladie (avancée ou métastatique) a progressé à la suite d'un traitement systémique de première intention et plus [I, A; ESCAT I-A]. |
| EASL-ILCA Europe [Anon, 2023] | Les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique qui présentent un bon statut de performance et dont la maladie a progressé lors d'un traitement de première intention devraient être traités avec une chimiothérapie FOLFOX ou l'ivosidenib, pour ceux qui sont porteurs d'une mutation du gène <i>IDH1</i> [Niveau de preuve : 2, recommandation forte, consensus]. |
| NCCN États-Unis [2023] | La recherche de mutations du gène <i>IDH1</i> est recommandée pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique ou extrahépatique non résécable ou métastatique et devrait être envisagée pour les patients atteints d'un cancer de la vésicule biliaire non résécable ou métastatique [Catégorie 2A]. L'ivosidenib est une option de traitement systémique de deuxième intention et plus, utile dans certaines circonstances, pour les cholangiocarcinomes progressifs non résécables ou métastatiques présentant des mutations du gène <i>IDH1</i> [Catégorie 1]. |
| SEAP-SEOM Espagne [Vera et al., 2023] | Adoption des recommandations de l'ESMO concernant les altérations génomiques dans le cholangiocarcinome avancé [Mosele et al., 2020]. Le SNG de plusieurs gènes tumoraux pourrait être utilisé pour détecter des altérations <i>actionnables</i> de niveau I dans le cholangiocarcinome de stade avancé : mutations du gène <i>IDH1</i> [ESCAT I-A]. |
| Guide de pratique Canada [Ramjeesingh et al., 2023] | Les patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique et porteurs de mutations <i>IDH1</i> n'ont pas accès aux inhibiteurs de <i>IDH1</i> au Canada. D'autres moyens d'accès peuvent être envisagés, mais ils sont difficiles à mettre en œuvre [Niveau de preuve (définition ESMO) : I]. |
| Consensus d'experts Autriche [Taghizadeh et al., 2023] | Le traitement ciblé devrait être privilégié par rapport à la chimiothérapie de deuxième intention chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique présentant des altérations ESCAT de niveau I (et II) selon les recommandations de l'ESMO [Vogel et al., 2023] : mutations du gène <i>IDH1</i> [ESCAT I-A]. |

EASL : European Association for the Study of the Liver; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; FOLFOX : acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine; *IDH1* : *isocitrate dehydrogenase 1*; ILCA : International Liver Cancer Association; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEOM : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SNG : séquençage de nouvelle génération.

Tableau C-2 Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène *FGFR2*

| Organisation | Recommandation |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| ESMO Europe [Vogel et al., 2023] | Les inhibiteurs de FGFR sont recommandés pour le traitement des patients qui présentent une fusion du gène <i>FGFR2</i> et dont la maladie (avancée ou métastatique) a progressé à la suite d'un traitement systémique de première intention et plus [III, A; ESCAT I-B]. |
| EASL-ILCA Europe [Anon, 2023] | Les inhibiteurs de FGFR devraient être recommandés pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique porteur d'une fusion ou d'un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> après progression sous chimiothérapie standard de première intention [Niveau de preuve : 2, recommandation forte, fort consensus]. Les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique qui présentent un bon statut de performance et dont la maladie a progressé lors d'un traitement de première intention devraient être traités avec une chimiothérapie FOLFOX ou un inhibiteur de FGFR, pour ceux qui sont porteurs d'une fusion ou d'un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> [Niveau de preuve : 2, recommandation forte, consensus]. |
| NCCN États-Unis [2023] | La recherche de fusions ou de réarrangements du gène <i>FGFR2</i> est recommandée pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique ou extrahépatique non résécable ou métastatique et devrait être envisagée pour les patients atteints d'un cancer de la vésicule biliaire non résécable ou métastatique [Catégorie 2A]. Le futibatnib et le pemigatinib sont des options de traitement systémique de deuxième intention et plus, utiles dans certaines circonstances, pour les cholangiocarcinomes progressifs non résécables ou métastatiques présentant une fusion ou un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> [Catégorie 2A]. |
| SEAP-SEOM Espagne [Vera et al., 2023] | Adoption des recommandations de l'ESMO concernant les altérations génomiques dans le cholangiocarcinome avancé [Mosele et al., 2020]. Le SNG de plusieurs gènes tumoraux pourrait être utilisé pour détecter des altérations <i>actionnables</i> de niveau I dans le cholangiocarcinome de stade avancé : fusions du gène <i>FGFR2</i> [ESCAT I-B]. |
| Guide de pratique Canada [Ramjeesingh et al., 2023] | Les patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique qui présentent une fusion du gène <i>FGFR2</i> devraient être considérés pour un traitement avec des inhibiteurs de FGFR2 (pemigatinib) à la suite de la progression de la maladie avec un premier traitement systémique [Niveau de preuve (définition ESMO) : III]. |
| Consensus d'experts Autriche [Taghizadeh et al., 2023] | Le traitement ciblé devrait être privilégié par rapport à la chimiothérapie de deuxième intention chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique présentant des altérations ESCAT de niveau I (et II) selon les recommandations de l'ESMO [Vogel et al., 2023] : fusions du gène <i>FGFR2</i> [ESCAT I-B]. |

EASL : European Association for the Study of the Liver; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; FGFR2 : *fibroblast growth factor receptor 2*; FOLFOX : acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine; ILCA : International Liver Cancer Association; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEOM : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SNG : séquençage de nouvelle génération.

Tableau C-3 Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène *HER2*

| Organisation | Recommandation |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| ESMO Europe [Vogel et al., 2023] | Les thérapies dirigées contre HER2 peuvent être envisagées chez les patients présentant les altérations génétiques respectives et dont la maladie (avancée ou métastatique) a progressé après un traitement antérieur ou qui ne le tolèrent pas [III, A; ESCAT I-C]. |
| NCCN États-Unis [2023] | L'évaluation de la surexpression/amplification du gène <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) est recommandée pour les patients atteints d'un cancer non résecable ou métastatique de la vésicule biliaire ou des canaux biliaires (intrahépatique ou extrahépatique) [Catégorie 2A]. L'association de trastuzumab et pertuzumab est une option de traitement systémique de deuxième intention et plus, utile dans certaines circonstances, pour les maladies progressives non résecables ou métastatiques HER2-positives [Catégorie 2A]. |
| Guide de pratique Canada [Ramjeesingh et al., 2023] | Les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé non résecable ou métastatique qui présentent des altérations génomiques <i>actionnables</i> autres que <i>FGFR2</i> , <i>IDH1</i> et <i>NTRK</i> (par exemple <i>BRAF</i> , <i>HER2</i> , <i>RET</i> , MSI) devraient bénéficier d'une thérapie ciblée par le biais d'essais cliniques ou d'autres moyens d'accès [Niveau de preuve (définition ESMO) : V]. |
| Consensus d'experts Autriche [Taghizadeh et al., 2023] | Le traitement ciblé devrait être privilégié par rapport à la chimiothérapie de deuxième intention chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique présentant des altérations ESCAT de niveau I (et II) selon les recommandations de l'ESMO [Vogel et al., 2023] : amplifications du gène <i>HER2</i> [ESCAT I-C]. |

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; ERBB2 : *v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2*; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : *European Society for Medical Oncology*; FGFR2 : *fibroblast growth factor receptor 2*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IDH1 : *isocitrate dehydrogenase 1*; MSI : *instabilité microsatellitaire*; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; RET : *rearranged during transfection*.

Tableau C-4 Recommandations concernant le biomarqueur BRAF^{V600E}

| Organisation | Recommandation |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| ESMO Europe [Vogel et al., 2023] | Le dabrafenib/trametinib est recommandé pour le traitement des patients porteurs d'une mutation BRAF ^{V600E} dont la maladie (avancée ou métastatique) a progressé à la suite d'un traitement systémique de première intention et plus [III, A; ESCAT I-B]. |
| NCCN États-Unis [2023] | La recherche de mutations BRAF ^{V600E} est recommandée pour les patients atteints d'un cancer non résecable ou métastatique de la vésicule biliaire ou des canaux biliaires (intrahépatique ou extrahépatique) [Catégorie 2A]. L'association (prise orale) de dabrafenib et trametinib est une option de traitement systémique de deuxième intention et plus, utile dans certaines circonstances, pour les maladies progressives non résecables ou métastatiques qui présentent une mutation BRAF ^{V600E} [Catégorie 2A]. |
| Guide de pratique Canada [Ramjeesingh et al., 2023] | Les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé non résecable ou métastatique qui présentent des altérations génomiques <i>actionnables</i> autres que <i>FGFR2</i> , <i>IDH1</i> et <i>NTRK</i> (par exemple <i>BRAF</i> , <i>HER2</i> , <i>RET</i> , <i>MSI</i>) devraient bénéficier d'une thérapie ciblée par le biais d'essais cliniques ou d'autres moyens d'accès [Niveau de preuve (définition ESMO) : V]. |
| Consensus d'experts Autriche [Taghizadeh et al., 2023] | Le traitement ciblé devrait être privilégié par rapport à la chimiothérapie de deuxième intention chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique présentant des altérations ESCAT de niveau I (et II) selon les recommandations de l'ESMO [Vogel et al., 2023] : mutations BRAF ^{V600E} [ESCAT I-B]. |

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; FGFR2 : *fibroblast growth factor receptor 2*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IDH1 : *isocitrate dehydrogenase 1*; MSI : instabilité microsatellitaire; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; RET : *rearranged during transfection*.

Tableau C-5 Recommandations concernant les biomarqueurs associés aux gènes *BRCA1/2* et *PALB2*

| Organisation | Recommandation |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| ESMO Europe [Vogel et al., 2023] | Les patients qui présentent une mutation dans les gènes <i>BRCA1/2</i> ou <i>PALB2</i> et qui répondent à un traitement à base de platine (maladie avancée ou métastatique) peuvent être considérés pour un traitement (2 ^e intention et plus) avec inhibiteurs de PARP [V, B; ESCAT III-A]. |

BRCA1/2 : breast cancer susceptibility gene 1/2; ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; ESMO : European Society for Medical Oncology; *PALB2* : partner and localizer of *BRCA2*; PARP : poly(ADP-ribose) polymerase.

Tableau C-6 Recommandations concernant les biomarqueurs associés aux gènes *NTRK*

| Organisation | Recommandation |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| ESMO Europe [Vogel et al., 2023] | Les inhibiteurs de <i>NTRK</i> sont recommandés chez les patients qui présentent une fusion d'un gène <i>NTRK</i> et dont la maladie (avancée ou métastatique) a progressé après un traitement antérieur ou qui ne le tolèrent pas. [III, A; ESCAT I-C] . |
| NCCN États-Unis [2023] | La recherche de fusions <i>NTRK</i> est recommandée pour les patients atteints d'un cancer non résecable ou métastatique de la vésicule biliaire ou des canaux biliaires (intrahépatique ou extrahépatique) [Catégorie 2A] . L'entrectinib et le larotrectinib sont des options de traitement systémique de première intention ou d'intention subséquente (en cas de maladie progressive), utiles dans certaines circonstances, pour les tumeurs non résecables ou métastatiques qui présentent une fusion d'un gène <i>NTRK</i> [Catégorie 2A] . |
| SEAP-SEOM Espagne [Vera et al., 2023] | Adoption des recommandations de l'ESMO concernant les altérations génomiques dans le cholangiocarcinome avancé [Mosele et al., 2020]. Le SNG de plusieurs gènes tumoraux pourrait être utilisé pour détecter des altérations <i>actionnables</i> de niveau I dans le cholangiocarcinome de stade avancé : fusions d'un gène <i>NTRK</i> [ESCAT I-C] . |
| Guide de pratique Canada [Ramjeesingh et al., 2023] | Les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé non résecable ou métastatique qui présentent une fusion <i>NTRK</i> devraient être considérés pour un traitement avec des inhibiteurs de <i>NTRK</i> (entrectinib ou larotrectinib) à la suite de la progression de la maladie avec une première ligne de traitement systémique [Niveau de preuve (définition ESMO) : III] . |
| Consensus d'experts Autriche [Taghizadeh et al., 2023] | Le traitement ciblé devrait être privilégié par rapport à la chimiothérapie de deuxième intention chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique présentant des altérations ESCAT de niveau I (et II) selon les recommandations de l'ESMO [Vogel et al., 2023] : fusions d'un gène <i>NTRK</i> [ESCAT I-C] . |
| Tumeurs solides : approche thérapeutique agnostique | |
| JSMO-JSCO-JSPHO Japon [Naito et al., 2023] | <p><u>Tumeurs solides localement avancées ou métastatiques</u> La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> n'est pas recommandée pour les patients atteints de tumeurs solides qui présentent des altérations génétiques mutuellement exclusives avec les fusions d'un gène <i>NTRK</i> [FR : 0, R : 0, COE : 4, NR : 16].</p> <p>Les tests permettant de détecter les fusions géniques <i>ETV6-NTRK3</i> sont fortement recommandés pour les types de cancer dans lesquels les fusions d'un gène <i>NTRK</i> sont détectées à une fréquence élevée [FR : 17, R : 3, COE : 0, NR : 0].</p> <p>La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> est recommandée pour tous les patients atteints de tumeurs solides métastatiques ou récidivantes, autres que celles décrites ci-dessus, afin de déterminer si les inhibiteurs de TRK sont indiqués [FR : 6, R : 14, COE : 0, NR : 0].</p> |

| Organisation | Recommandation |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p><u>Tumeurs solides précoces</u> La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> est recommandée pour les patients atteints de types de cancer dans lesquels les fusions <i>NTRK</i> sont détectées à une fréquence élevée, même si ces tumeurs solides sont curables [FR : 2, R : 12, COE : 6, NR : 0].</p> <p>La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait être envisagée pour tous les patients atteints de tumeurs solides précoces, autres que celles décrites ci-dessus, afin de déterminer si les inhibiteurs de TRK sont indiqués [FR : 0, R : 0, COE : 19, NR : 1].</p> <p><u>Quand faire le test</u> Il est fortement recommandé que la recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> soit réalisée avant le début du traitement standard ou durant le traitement standard [FR : 13, R : 5, COE : 2, NR : 0].</p> <p><u>Traitement</u> L'utilisation d'inhibiteurs de TRK est fortement recommandée pour les cancers solides non résecables/métastatiques/récidivants qui présentent une fusion d'un gène <i>NTRK</i> [FR : 20, R : 0, COE : 0, NR : 0].</p> <p>L'utilisation d'inhibiteurs de TRK dès le traitement initial est recommandée [FR : 7, R : 11, COE : 2, NR : 0].</p> |
| <p>Consensus d'experts Brésil [Petaccia de Macedo <i>et al.</i>, 2023]</p> | <p>Tous les patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques devraient pouvoir bénéficier de la recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i>.</p> <p>La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait être demandée pour le diagnostic des tumeurs avancées ou métastatiques sans mutations pilotes connues.</p> <p>Les patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques porteurs d'une fusion TRK devraient se voir proposer des stratégies de dépistage afin d'identifier ceux qui pourraient bénéficier d'un traitement avec un inhibiteur de TRK.</p> |
| <p>ASCO États-Unis [Chakravarty <i>et al.</i>, 2022]</p> | <p>Chez les patients atteints de tumeurs solides métastatiques ou avancées, la recherche de fusions devrait être réalisée s'il existe des thérapies ciblant la fusion et qui ont reçu une autorisation réglementaire pour cette maladie spécifique [Recommandation forte].</p> <p>La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait être réalisée chez les patients atteints de tumeurs solides métastatiques ou avancées qui pourraient être candidats à un traitement par inhibiteur de TRK, compte tenu de la prévalence des fusions <i>NTRK</i> dans les différents types de tumeurs [Recommandation forte].</p> |

| Organisation | Recommandation |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Consensus d'experts Belgique [Awada et al., 2022]</p> | <p>La recherche systématique de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait être réalisée au moment du diagnostic, au moins dans les types de tumeurs rares ou dans les types de tumeurs dont les options thérapeutiques ne sont pas satisfaisantes, y compris le cholangiocarcinome.</p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides avancées (non résécables, métastatiques) dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits (y compris le cholangiocarcinome), le larotrectinib devrait être considéré comme traitement de première intention, quelle que soit la prévalence des fusions d'un gène <i>NTRK</i>.</p> |
| <p>Consensus d'experts Chine [Xu et al., 2022]</p> | <p>La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> est recommandée pour chaque patient adulte et pédiatrique atteint d'une tumeur solide de stade avancé. Les différents types de cancer devraient être évalués à l'aide d'une stratégie de détection spécifique [Fortement recommandé].</p> <p>Les patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide de stade avancé devraient envisager la recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> avant l'instauration d'un traitement standard ou en cours de traitement. Pour les patients atteints d'un cancer localement avancé dont le siège tumoral est caractérisé par une probabilité élevée de présenter une fusion d'un gène <i>NTRK</i>, le test devrait être réalisé avant le traitement néoadjuvant [Fortement recommandé].</p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides et présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i>, il est recommandé d'administrer un traitement par inhibiteurs de TRK, tels que le larotrectinib et l'entrectinib, ou qu'ils participent à des essais cliniques portant sur les inhibiteurs de TRK. Pour les patients atteints de tumeurs porteuses d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> et présentant une résistance aux médicaments, il est recommandé d'effectuer des tests de SNG pour identifier les mutations à l'origine de la résistance et décider si les inhibiteurs de TRK de deuxième génération ou les essais cliniques connexes sont appropriés [Fortement recommandé].</p> |
| <p>SEOM-SEAP-SEHOP Espagne [Garrido et al., 2021]</p> | <p>Il est recommandé de rechercher les fusions d'un gène <i>NTRK</i> chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer métastatique (ou lorsque la résection chirurgicale entraînerait une morbidité grave) et dont la maladie a progressé après le traitement ou qui n'ont pas d'autre traitement satisfaisant.</p> |
| <p>Consensus d'experts Canada [Bebb et al., 2021]</p> | <p>Chez les patients qui présentent une maladie métastatique ou localement avancée, lorsqu'il existe des options thérapeutiques standard considérées comme satisfaisantes, nous recommandons de les épuiser avant de traiter un patient porteur d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> avec un inhibiteur de TRK, conformément à l'indication approuvée par Santé Canada. Dans les circonstances où les besoins non comblés sont importants, lorsqu'aucune des options disponibles n'est considérée comme satisfaisante (par exemple, chirurgie avec morbidité élevée, toxicité excessive ou faible taux de réponse), il est raisonnable d'envisager un inhibiteur de TRK comme premier traitement systémique chez les patients atteints d'un cancer porteur d'une fusion TRK.</p> |

| Organisation | Recommandation |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS International [Yoshino et al., 2020]</p> | <p><u>Sélection des patients</u> Les patients atteints de tumeurs solides avancées (non résecables ou métastatiques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sans mutations/fusions/amplifications d'oncogènes pilotes <i>actionnables</i> devraient être évalués pour déceler la présence de fusions d'un gène <i>NTRK</i> [NdP : V, GdR : B, NdA : A = 100 %]; • qui sont hautement susceptibles de porter une fusion d'un gène <i>NTRK</i> devraient être évalués pour déceler la présence de fusions <i>NTRK</i>, en particulier la fusion <i>ETV6-NTRK3</i> [NdP : V, GdR : A, NdA : A = 100 %]; • autres que celles mentionnées ci-dessus devraient être considérés pour la recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> [NdP : V, GdR : A, NdA : A = 100 %]. <p>Les patients atteints de tumeurs localement avancées présentant une incidence élevée de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devraient faire l'objet d'un test lorsqu'une thérapie néoadjuvante est envisagée avant la résection [NdP : V, GdR : B, NdA : A = 100 %].</p> <p><u>Quand faire le test</u> La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait être envisagée avant ou durant le traitement standard des tumeurs solides avancées [NdP : V, GdR : B, NdA : A = 100 %].</p> <p><u>Traitement</u> Les inhibiteurs de TRK sont fortement recommandés pour les patients présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i> [NdP : III, GdR : A, NdA : A = 100 %].</p> <p>Nous recommandons les inhibiteurs de TRK pour les patients présentant des fusions d'un gène <i>NTRK</i> au cours du traitement lorsqu'il n'existe pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes en fonction du contexte clinique [NdP : III, GdR : A, NdA : A = 100 %].</p> |

ASCO : American Society of Clinical Oncology; COE : consensus d'experts; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; FR : fortement recommandé; GdR : grade de la recommandation; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NdA : niveau d'accord; NdP : niveau de preuve; NR : non recommandé; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; R : recommandé; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SNG : séquençage de nouvelle génération; TOS : Taiwan Oncology Society; TRK : *tropomyosin receptor kinase*.

Tableau C-7 Recommandations concernant le biomarqueur MSI-H/dMMR

| Organisation | Recommandation |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| ESMO Europe [Vogel et al., 2023] | Le pembrolizumab est recommandé chez les patients qui présentent une instabilité microsatellitaire élevée ou un système de réparation des mésappariements défectueux (MSI-H/dMMR) dont la maladie (avancée ou métastatique) a progressé après un traitement antérieur ou qui ne le tolèrent pas [III, A; ESCAT 1-C]. |
| EASL-ILCA Europe [Anon, 2023] | Un inhibiteur de points de contrôle immunitaires devrait être considéré comme une option thérapeutique chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique MSI-H/dMMR dont la maladie a progressé après une chimiothérapie de première intention [Niveau de preuve : 4, recommandation forte, fort consensus]. Les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique qui présentent un bon statut de performance et dont la maladie a progressé lors d'un traitement de première intention devraient être traités avec un inhibiteur de points de contrôle immunitaires, pour ceux dont le statut est MSI-H/dMMR et qui n'ont pas reçu le durvalumab en première intention [Niveau de preuve : 2, recommandation forte, consensus]. |
| NCCN États-Unis [2023] | La recherche de MSI-H/dMMR est recommandée chez les patients atteints d'un cancer non résécable ou métastatique de la vésicule biliaire ou des canaux biliaires (intrahépatique ou extrahépatique) [Catégorie 2A]. Le pembrolizumab est une option de traitement systémique de première intention ou d'intention subséquente (en cas de maladie progressive et sans traitement antérieur par un inhibiteur de points de contrôle), utile dans certaines circonstances, pour les cancers des voies biliaires non résécables ou métastatiques avec MSI-H/dMMR; les données à l'appui de cette recommandation sont limitées, en particulier dans le cadre de la première intention [Catégorie 2A]. Le dostarlimab-gxly est une option de traitement systémique de deuxième intention et plus, utile dans certaines circonstances, pour les patients qui présentent une tumeur récidivante ou avancée, avec MSI-H/dMMR, ayant progressé durant ou à la suite d'un traitement antérieur, qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes et qui n'ont pas été traités auparavant par un inhibiteur de points de contrôle [Catégorie 2B]. |
| SITC États-Unis [Kelly et al., 2023] | Pour les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé MSI-H/dMMR et préalablement traités, le pembrolizumab en monothérapie est une option thérapeutique recommandée [Niveau de preuve : 3]; le dostarlimab en monothérapie est une option thérapeutique recommandée uniquement pour les tumeurs dMMR [Niveau de preuve : 3]. |
| SEAP-SEOM Espagne [Vera et al., 2023] | Adoption des recommandations de l'ESMO concernant les altérations génomiques dans le cholangiocarcinome avancé [Mosele et al., 2020]. Le SNG de plusieurs gènes tumoraux pourrait être utilisé pour détecter des altérations <i>actionnables</i> de niveau I dans le cholangiocarcinome de stade avancé : MSI-H [ESCAT I-C]. |

| Organisation | Recommandation |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Guide de pratique Canada [Ramjeesingh <i>et al.</i> , 2023] | Les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé non résécable ou métastatique qui présentent des altérations génomiques <i>actionnables</i> autres que <i>FGFR2</i> , <i>IDH1</i> et <i>NTRK</i> (par exemple <i>BRAF</i> , <i>HER2</i> , <i>RET</i> , MSI) devraient bénéficier d'une thérapie ciblée par le biais d'essais cliniques ou d'autres moyens d'accès [Niveau de preuve (définition ESMO) : V]. |
| Consensus d'experts Autriche [Taghizadeh <i>et al.</i> , 2023] | Le traitement ciblé devrait être privilégié par rapport à la chimiothérapie de deuxième intention chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique présentant des altérations ESCAT de niveau I (et II) selon les recommandations de l'ESMO [Vogel <i>et al.</i> , 2023] : MSI-H/dMMR [ESCAT I-C]. |
| JSHBPS Japon [Nagino <i>et al.</i> , 2021] | Une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines est recommandée pour le traitement de deuxième intention des cancers des voies biliaires non résécables. Lorsque le traitement standard n'est pas possible, le pembrolizumab est envisagé dans les cas de cancers MSI-H [Grade 2, niveau de preuve C]. |
| Consensus d'experts Canada [Lee-Ying <i>et al.</i> , 2021] | Pour les cancers des voies biliaires avancés MSI-H/dMMR, le pembrolizumab devrait être envisagé en cas de maladie réfractaire à la chimiothérapie. |
| Tumeurs solides : approche thérapeutique agnostique | |
| JSMO-JSCO-JSPHO Japon [Mishima <i>et al.</i> , 2023a] | <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides avancées ou récidivantes non résécables, autres que celles pour lesquelles les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peuvent être utilisés cliniquement indépendamment de la fonction MMR, l'évaluation du statut dMMR est fortement recommandée pour déterminer si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués [FR : 19, R : 1, COE : 0, NR : 0].</p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides non résécables pour lesquels les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peuvent déjà être utilisés cliniquement indépendamment de la fonction MMR, l'évaluation du statut dMMR devrait être envisagée pour déterminer si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués [FR : 0, R : 7, COE : 13, NR : 0].</p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides curables par un traitement local, l'évaluation du statut dMMR n'est pas recommandée pour déterminer si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués [FR : 0, R : 0, COE : 8, NR : 12].</p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides non résécables pour lesquels un inhibiteur de points de contrôle immunitaires a déjà été utilisé, l'évaluation du statut dMMR n'est pas recommandée pour déterminer à nouveau si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués [FR : 0, R : 0, COE : 0, NR : 20].</p> <p>Dans le cas d'une tumeur qui survient chez des patients préalablement diagnostiqués avec un syndrome de Lynch, l'évaluation du statut dMMR est fortement recommandée pour déterminer si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués [FR : 17, R : 2, COE : 1, NR : 0].</p> |

| Organisation | Recommandation |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASCO États-Unis [Chakravarty <i>et al.</i> , 2022] | Le statut dMMR devrait être évalué chez les patients atteints de tumeurs solides métastatiques ou avancées qui sont candidats à l'immunothérapie. Il existe de nombreuses approches, y compris l'utilisation d'un large panel de tests multigéniques pour évaluer l'instabilité des microsatellites (MSI). La prévalence du statut dMMR et/ou MSI-H dans les différents types de tumeurs devrait être considérée lors de la prise de décision [Recommandation forte] . |
| JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS International [Yoshino <i>et al.</i> , 2020] | <p><u>Sélection des patients</u> Les patients atteints de tumeurs solides avancées (non résécables ou métastatiques) présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une incidence élevée de MSI/dMMR devraient faire l'objet d'une évaluation du statut MSI/MMR [NdP : III, GdR : A, NdA : A = 100 %]; • une faible incidence de MSI/dMMR devraient être considérée pour une évaluation du statut MSI/MMR [NdP : III, GdR : B, NdA : A = 100 %]. <p>Les patients atteints de tumeurs non colorectales localisées et résécables ne devraient pas être considérés pour une évaluation du statut MSI/MMR en dehors d'un essai clinique, sauf en cas de suspicion clinique de syndrome de Lynch [NdP : V, GdR : D, NdA : A = 100 %].</p> <p><u>Quand faire le test</u> Le statut MSI/MMR devrait être évalué avant ou durant le traitement standard des tumeurs solides avancées (non résécables ou métastatiques) [NdP : V, GdR : A, NdA : A = 100 %].</p> <p><u>Traitement</u> Les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 sont fortement recommandés pour les patients porteurs de tumeurs MSI/dMMR [NdP : III, GdR : A, NdA : A = 100 %].</p> <p>Nous recommandons l'immunothérapie pour les patients qui présentent un statut MSI/dMMR au cours de leur traitement lorsqu'il n'existe pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes en fonction du contexte clinique [NdP : III, GdR : A, NdA : A = 100 %].</p> |

ASCO : American Society of Clinical Oncology; BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; COE : consensus d'experts; EASL : European Association for the Study of the Liver; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; FGFR2 : *fibroblast growth factor receptor 2*; FR : fortement recommandé; GdR : grade de la recommandation; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IDH1 : *isocitrate dehydrogenase 1*; ILCA : International Liver Cancer Association; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSHBPS : Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; 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; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NdA : niveau d'accord; NdP : niveau de preuve; NR : non recommandé; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; PD-1/PD-L1 : *Programmed cell death protein 1/ligand 1*; R : recommandé; RET : *rearranged during transfection*; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; SNG : séquençage de nouvelle génération; TOS : Taiwan Oncology Society.

Tableau C-8 Recommandations concernant le biomarqueur TMB-H

| Organisation | Recommandation |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| <p>NCCN États-Unis [2023]</p> | <p>Une évaluation de la charge mutationnelle tumorale (TMB) est recommandée chez les patients atteints d'un cancer non résécable ou métastatique de la vésicule biliaire ou des canaux biliaires (intrahépatique ou extrahépatique), sur la base des bénéfices cliniques observés dans les tumeurs solides avancées [Catégorie 2A].</p> <p>Le pembrolizumab est une option de traitement systémique de deuxième intention et plus (en cas de maladie progressive et sans traitement antérieur par un inhibiteur de points de contrôle), utile dans certaines circonstances, pour les cancers des voies biliaires non résécables ou métastatiques qui présentent une charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H) [Catégorie 2A].</p> <p>Le nivolumab associé à l'ipilimumab est une option de traitement systémique de première intention [Catégorie 2B] ou d'intention subséquente [Catégorie 2A] (en cas de maladie progressive et sans traitement antérieur par un inhibiteur de points de contrôle), utile dans certaines circonstances, pour les patients qui présentent une tumeur TMB-H non résécable ou métastatique. Dans le contexte d'un traitement d'intention subséquente, la recommandation s'adresse aux patients dont la maladie est réfractaire aux thérapies standard ou qui ne disposent d'aucune option thérapeutique standard.</p> |
| <p>SITC États-Unis [Kelly et al., 2023]</p> | <p>Pour les patients atteints d'un cancer des voies biliaires TMB-H (≥ 10 mut/Mb) préalablement traité, un inhibiteur de points de contrôle immunitaires anti-PD-1 (monothérapie) peut être envisagé si aucune autre option thérapeutique n'est disponible [Niveau de preuve : 3]; toutefois, au moment de la publication des lignes directrices, les données sur l'efficacité dans ces types de tumeurs étaient insuffisantes.</p> |
| Tumeurs solides : approche thérapeutique agnostique | |
| <p>JSMO-JSCO-JSPHO Japon [Mishima <i>et al.</i>, 2023b]</p> | <p><u>Sélection des patients</u></p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides qui suivent un traitement standard ou auxquels le traitement standard est difficile à administrer, autres que ceux pour lesquels les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peuvent être utilisés cliniquement indépendamment du statut TMB, l'évaluation de la TMB est recommandée pour déterminer si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués [FR : 8, R : 11, COE : 1, NR : 0].</p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides non résécables pour lesquels les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peuvent déjà être utilisés cliniquement indépendamment du statut TMB, l'évaluation de la TMB devrait être envisagée pour déterminer si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués [FR : 0, R : 3, COE : 12, NR : 5].</p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides curables par un traitement local, l'évaluation de la TMB n'est pas recommandée pour déterminer si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués</p> |

| Organisation | Recommandation |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>[FR : 0, R : 0, COE : 5, NR : 15].</p> <p>Pour les patients atteints de tumeurs solides non résecables pour lesquels un inhibiteur de points de contrôle immunitaires a déjà été utilisé, l'évaluation de la TMB n'est pas recommandée pour déterminer à nouveau si les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont indiqués [FR : 0, R : 0, COE : 1, NR : 19].</p> <p>Traitement</p> <p>Pour les tumeurs solides non résecables/métastatiques/récurrentes au statut TMB-H, l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires est recommandée [FR : 6, R : 14, COE : 0, NR : 0].</p> <p>L'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires est recommandée pour les tumeurs solides non résecables/métastatiques/récurrentes qui ont progressé après la chimiothérapie [FR : 5, R : 15, COE : 0, NR : 0].</p> |
| ASCO États-Unis [Chakravarty <i>et al.</i> , 2022] | Lorsque le statut TMB peut influencer sur la décision de recourir à l'immunothérapie, l'évaluation devrait être effectuée soit à l'aide de larges panels multigéniques validés pour l'évaluation du statut TMB, soit à l'aide d'une analyse de l'exome entier [Recommandation forte] . |

ASCO : American Society of Clinical Oncology; COE : consensus d'experts; FR : fortement recommandé; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; NR : non recommandé; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; mut/Mb : mutations par mégabase; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; PD-1 : *Programmed cell death protein 1*; R : recommandé; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée.

Tableau C-9 Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène *RET*

| Organisation | Recommandation |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voies biliaires/cholangiocarcinome | |
| <p>NCCN États-Unis [2023]</p> | <p>La recherche de fusions du gène <i>RET</i> est recommandée pour les patients atteints d'un cancer non résecable ou métastatique de la vésicule biliaire ou des canaux biliaires (intrahépatique ou extrahépatique) [Catégorie 2A].</p> <p>Le pralsetinib est une option de traitement systémique de première intention ou d'intention subséquente (en cas de maladie progressive), utile dans certaines circonstances, pour les maladies non résecables ou métastatiques qui présentent une fusion du gène <i>RET</i> [Catégorie 2B].</p> <p>Le selpercatinib est une option de traitement systémique de première intention [Catégorie 2B] ou d'intention subséquente [Catégorie 2A] (en cas de maladie progressive), utile dans certaines circonstances, pour les cholangiocarcinomes intrahépatiques ou extrahépatiques non résecables ou métastatiques qui présentent une fusion du gène <i>RET</i>.</p> |
| <p>Guide de pratique Canada [Ramjeesingh <i>et al.</i>, 2023]</p> | <p>Les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé non résecable ou métastatique qui présentent des altérations génomiques <i>actionnables</i> autres que <i>FGFR2</i>, <i>IDH1</i> et <i>NTRK</i> (par exemple <i>BRAF</i>, <i>HER2</i>, <i>RET</i>, <i>MSI</i>) devraient bénéficier d'une thérapie ciblée par le biais d'essais cliniques ou d'autres moyens d'accès [Niveau de preuve (définition ESMO) : V].</p> |

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; *FGFR2* : *fibroblast growth factor receptor 2*; *HER2* : *human epidermal growth factor receptor 2*; *IDH1* : *isocitrate dehydrogenase 1*; *MSI* : instabilité microsatellitaire; *NCCN* : National Comprehensive Cancer Network; *NTRK* : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; *RET* : *rearranged during transfection*.

ANNEXE D

Définition de la force des recommandations et du niveau de preuve selon l'organisation citée

Tableau D-1 Force des recommandations et niveau de preuve

| ASCO [Chakravarty <i>et al.</i> , 2022] | |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Force de la recommandation : | |
| Forte | <p>Grande confiance selon laquelle la recommandation reflète les meilleures pratiques. Cela est basé sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des preuves solides d'un véritable effet net (par exemple, les avantages l'emportent sur les inconvénients); • des résultats cohérents, sans exception ou avec des exceptions mineures; • des préoccupations mineures ou inexistantes quant à la qualité de l'étude et/ou • l'étendue de l'accord des panélistes. <p>D'autres considérations convaincantes (discutées dans la revue de la littérature et les analyses de la ligne directrice) peuvent également justifier une recommandation forte.</p> |
| Modérée | <p>Confiance modérée selon laquelle la recommandation reflète les meilleures pratiques. Cela est basé sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des preuves suffisantes d'un véritable effet net (par exemple, les avantages l'emportent sur les inconvénients); • des résultats cohérents avec des exceptions mineures et/ou peu nombreuses; • des préoccupations mineures et/ou peu nombreuses concernant la qualité de l'étude et/ou • l'étendue de l'accord des panélistes. <p>D'autres considérations convaincantes (discutées dans la revue de la littérature et les analyses de la ligne directrice) peuvent également justifier une recommandation modérée.</p> |
| Faible | <p>Certainne confiance selon laquelle la recommandation offre la meilleure orientation actuelle pour la pratique. Cela est basé sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • peu de preuves d'un véritable effet net (par exemple, les avantages l'emportent sur les inconvénients); • des résultats cohérents, mais avec d'importantes exceptions; • des préoccupations quant à la qualité de l'étude et/ou • l'étendue de l'accord des panélistes. <p>D'autres considérations convaincantes (discutées dans la revue de la littérature et les analyses de la ligne directrice) peuvent également justifier une recommandation faible.</p> |

EASL-ILCA [Anon, 2023]

| | | |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau de preuve : | | |
| 1 | Revue systématique (avec homogénéité) d'études contrôlées <i>randomisées</i> . | Il est peu probable que des recherches supplémentaires modifient notre confiance dans l'estimation des bénéfices et des risques. |
| 2 | Études contrôlées <i>randomisées</i> ou observationnelles aux effets considérables; revues systématiques d'études de moindre qualité (c'est-à-dire non <i>randomisées</i> , rétrospectives). | |
| 3 | Revue systématique d'études de moindre qualité (c'est-à-dire non <i>randomisées</i> , rétrospectives). | Des recherches supplémentaires (si effectuées) sont susceptibles d'avoir un impact sur notre confiance dans l'estimation du bénéfice et du risque et peuvent modifier l'estimation. |
| 4 | Séries de cas, cas-témoins ou études avec contrôle historique (revue systématique généralement préférable à une étude individuelle). | |
| 5 | Opinion d'expert (raisonnement basé sur le mécanisme). | Toute estimation de l'effet est incertaine. |

| | |
|--------------------|----------------------------------|
| Consensus : | |
| Fort consensus | Accord supérieur à 95 %. |
| Consensus | Accord compris entre 76 et 95 %. |
| Majorité | Accord compris entre 51 et 75 %. |
| Aucun consensus | Accord inférieur à 50 %. |

ESMO [Vogel et al., 2023]

| | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau de preuve : | |
| I | Données issues d'au moins une étude contrôlée <i>randomisée</i> d'envergure et de bonne qualité méthodologique (faible potentiel de biais) ou méta-analyses d'études <i>randomisées</i> bien conçues et sans hétérogénéité. |
| II | Études <i>randomisées</i> de petite taille ou de grande taille avec suspicion de biais (qualité méthodologique inférieure) ou méta-analyses de telles études ou études ayant une hétérogénéité démontrée. |
| III | Études de cohortes prospectives. |
| IV | Études de cohortes rétrospectives ou de type cas-témoins. |
| V | Études sans groupe témoin, études de cas ou opinion d'experts. |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Grade de la recommandation :</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>D</p> <p>E</p> | <p>Niveau de preuve élevé pour l'efficacité avec un bénéfice clinique considérable, fortement recommandé.</p> <p>Niveau de preuve élevé ou modéré pour l'efficacité, mais avec un bénéfice clinique limité, généralement recommandé</p> <p>Niveau de preuve insuffisant pour l'efficacité ou bénéfice qui ne l'emporte pas sur le risque ou les désavantages (effets indésirables, coûts...), optionnel.</p> <p>Niveau de preuve modéré allant à l'encontre de l'efficacité ou associé à une issue défavorable, généralement non recommandé.</p> <p>Niveau de preuve élevé allant à l'encontre de l'efficacité ou associé à une issue défavorable, jamais recommandé.</p> |
| <p>ESCAT :</p> <p>I-A</p> <p>I-B</p> <p>I-C</p> <p>II-A</p> <p>II-B</p> | <p>[Mateo <i>et al.</i>, 2018]</p> <p>La combinaison altération-médicament est associée à une amélioration de l'issue, avec des preuves provenant d'études cliniques <i>randomisées</i> montrant que la combinaison altération-médicament dans un type de tumeur particulier entraîne une amélioration cliniquement significative d'un paramètre d'évaluation de la survie.</p> <p>La combinaison altération-médicament est associée à une amélioration de l'issue, avec des preuves provenant d'études cliniques prospectives non <i>randomisées</i> montrant que la combinaison altération-médicament dans un type de tumeur particulier entraîne un bénéfice cliniquement significatif tel que défini par l'ESMO-MCBS v1.1.</p> <p>La combinaison altération-médicament est associée à une amélioration de l'issue, avec des preuves provenant d'études cliniques portant sur différents types de tumeurs ou d'études cliniques en panier montrant un bénéfice clinique associé à la combinaison altération-médicament, avec un bénéfice similaire observé pour tous les types de tumeurs.</p> <p>La combinaison altération-médicament est associée à une activité antitumorale, avec des preuves provenant d'études rétrospectives montrant que les patients présentant l'altération concernée dans un type de tumeur particulier retirent un bénéfice cliniquement significatif avec le médicament apparié par rapport aux patients sans l'altération.</p> <p>La combinaison altération-médicament est associée à une activité antitumorale, avec des preuves provenant d'études cliniques prospectives montrant que la combinaison altération-médicament dans un type de tumeur particulier entraîne une réponse accrue lors d'un traitement avec un médicament apparié; toutefois, aucune donnée n'est actuellement disponible concernant les paramètres de survie.</p> |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III-A | La combinaison altération-médicament est soupçonnée d'améliorer l'issue sur la base des patients présentant l'altération concernée, mais dans un type de tumeur différent, avec des données cliniques limitées/absentes pour le type de cancer ciblé ou pour l'ensemble des types de cancer. |
| III-B | La combinaison altération-médicament est soupçonnée d'améliorer l'issue sur la base d'une altération dont l'impact fonctionnel attendu est similaire à celui d'une anomalie de niveau I déjà étudiée dans le même gène ou la même voie, mais qui ne dispose pas de données cliniques à l'appui. |
| JSHBPS [Nagino <i>et al.</i>, 2021] | |
| Force de la recommandation : | Selon l'accord de 70 % ou plus des membres du comité : |
| Grade 1 | Recommandation forte (nous recommandons de faire ou de ne pas faire). |
| Grade 2 | Recommandation faible (nous suggérons de faire ou de ne pas faire). |
| Niveau de preuve : | |
| A | Il est peu probable que des recherches supplémentaires modifient notre confiance dans l'estimation de l'effet. |
| B | Des recherches supplémentaires sont susceptibles d'avoir un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent modifier l'estimation. |
| C | Des recherches supplémentaires sont très susceptibles d'avoir un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et sont susceptibles de modifier l'estimation. |
| D | Toute estimation de l'effet est très incertaine. |
| JSMO-JSCO-JSPHO [Mishima <i>et al.</i>, 2023a; 2023b; Naito <i>et al.</i>, 2023] | |
| Niveau de recommandation : | Évaluation globale basée sur le vote : |
| Fortement recommandé (FR) | Les preuves sont suffisantes et les avantages du test l'emportent sur les inconvénients pour les patients; FR si ≥ 70 % des votes pour FR. |
| Recommandé (R) | Il existe certaines preuves, compte tenu de l'équilibre entre les avantages et les inconvénients pour les patients; R si votes pour FR + R ≥ 70 %. |
| Consensus d'experts (COE) | Un certain consensus a été obtenu, bien que les preuves et l'information montrant les bénéfices pour les patients ne soient pas suffisantes; COE si votes pour FR + R + COE ≥ 70 %. |
| Non recommandé (NR) | Il existe des preuves d'inefficacité ou d'effets indésirables, généralement non recommandé; NR si votes pour NR ≥ 50 %. |

JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS [Yoshino et al., 2020]

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Niveau de preuve (NdP) :</p> <p>I</p> <p>II</p> <p>III</p> <p>IV</p> <p>V</p> | <p>Données issues d’au moins une étude contrôlée <i>randomisée</i> d’envergure et de bonne qualité méthodologique (faible potentiel de biais) ou méta-analyses d’études <i>randomisées</i> bien conçues et sans hétérogénéité.</p> <p>Études <i>randomisées</i> de petite taille ou de grande taille avec suspicion de biais (qualité méthodologique inférieure) ou méta-analyses de telles études ou études ayant une hétérogénéité démontrée.</p> <p>Études de cohortes prospectives.</p> <p>Études de cohortes rétrospectives ou de type cas-témoins.</p> <p>Études sans groupe témoin, études de cas ou opinion d’experts.</p> |
| <p>Grade de la recommandation (GdR) :</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>D</p> <p>E</p> | <p>Niveau de preuve élevé concernant l’efficacité avec un bénéfice clinique considérable, fortement recommandé.</p> <p>Niveau de preuve élevé ou modéré concernant l’efficacité, mais avec un bénéfice clinique limité, généralement recommandé.</p> <p>Niveau de preuve insuffisant concernant l’efficacité ou bénéfice qui ne l’emporte pas sur le risque ou les désavantages (effets indésirables, coûts...), optionnel.</p> <p>Niveau de preuve modéré allant à l’encontre de l’efficacité ou associé à une issue défavorable, généralement non recommandé.</p> <p>Niveau de preuve élevé allant à l’encontre de l’efficacité ou associé à une issue défavorable, jamais recommandé.</p> |
| <p>Niveau d’accord (NdA) :</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>D</p> <p>E</p> | <p>Acceptation complète.</p> <p>Acceptation avec quelques réserves.</p> <p>Acceptation avec de grandes réserves.</p> <p>Rejet avec quelques réserves.</p> <p>Rejet complet.</p> |

| NCCN [2023] | |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Catégories de preuve et consensus du NCCN : | |
| 1 | Niveau de preuve élevé; consensus uniforme du NCCN concernant le caractère approprié de l'intervention. |
| 2A | Niveau de preuve inférieur; consensus uniforme du NCCN concernant le caractère approprié de l'intervention. |
| 2B | Niveau de preuve inférieur; consensus du NCCN concernant le caractère approprié de l'intervention. |
| 3 | Tout niveau de preuve; désaccord majeur du NCCN concernant le caractère approprié de l'intervention. |
| SITC [Kelly et al., 2023] | |
| Niveau de preuve : | |
| 1 | Revue systématique ou méta-analyse. |
| 2 | Étude <i>randomisée</i> ou observationnelle avec effet considérable. |
| 3 | Étude de cohortes contrôlée non <i>randomisée</i> . |
| 4 | Série de cas, cas-témoins ou étude avec contrôle historique. |
| 5 | Raisonnement basé sur le mécanisme. |

ASCO : American Society of Clinical Oncology; COE : consensus d'experts; EASL : European Association for the Study of the Liver; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; FR : fortement recommandé; GdR : grade de la recommandation; ILCA : International Liver Cancer Association; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSHBPS : Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NdA : niveau d'accord; NdP : niveau de preuve; NR : non recommandé; R : recommandé; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; TOS : Taiwan Oncology Society

ANNEXE E

Statut des médicaments associés aux biomarqueurs prédictifs

Tableau E-1 Médicaments associés à une altération dans le gène *IDH1*

| Ivosidenib (TIBSOVO) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aux États-Unis (FDA), TIBSOVO est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité et présentant une mutation IDH1 décelée par un test approuvé par la FDA [monographie 2023-10-24]. |
| En Europe (EMA), TIBSOVO est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique présentant une mutation IDH1 ^{R132} et qui ont préalablement été traités par au moins une ligne antérieure de thérapie systémique [monographie 2024-01-15]. |
| Au moment de la rédaction de ce rapport, l'ivosidenib était en cours d'évaluation par Santé Canada . Au moment de la rédaction de ce rapport, l'ivosidenib faisait l'objet d'une évaluation par l' AMC , mais pour une indication non liée au traitement du cholangiocarcinome présentant une mutation IDH1 ^{R132} . Non évalué par l'INESSS. Non inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement . |

AMC : Agence des médicaments du Canada; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; IDH1 : *isocitrate dehydrogenase 1*; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

Tableau E-2 Médicaments associés à une altération dans le gène *FGFR2*

| Futibatinib (LYTGOBI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aux États-Unis (FDA), LYTGOBI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique non résécable, localement avancé ou métastatique, préalablement traité, qui présente une fusion ou un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> . Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse global et de la durée de la réponse (FOENIX-CCA2). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographie 2022-09-30]. |
| En Europe (EMA), LYTGOBI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique qui présentent une fusion ou un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> et dont la maladie a progressé après au moins une ligne antérieure de traitement systémique. LYTGOBI bénéficie d'une autorisation de mise en marché conditionnelle [monographie 2023-10-19]. |
| LYTGOBI n'a pas reçu d'avis de conformité délivré par Santé Canada . Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS. Non inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement . |
| Pemigatinib (PEMAZYRE) |
| Aux États-Unis (FDA), PEMAZYRE est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome non résécable, localement avancé ou métastatique, préalablement traité, présentant une fusion ou un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> détecté par un test approuvé par la FDA. Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse global et de la durée de la réponse (FIGHT-202). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographie 2022-08-26]. |
| En Europe (EMA), PEMAZYRE est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique qui présentent une fusion ou un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> et dont la maladie a progressé après au moins une ligne antérieure de traitement systémique. PEMAZYRE bénéficie d'une autorisation de mise en marché conditionnelle [monographie 2023-09-12]. |
| Au Canada (Santé Canada), PEMAZYRE est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique non résécable traité antérieurement et présentant une fusion ou un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> . PEMAZYRE bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique [monographie 2021-09-08]. |
| En 2022, l' AMC a recommandé aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser le PEMAZYRE pour le traitement du cholangiocarcinome inopérable, localement avancé ou métastatique avec une fusion ou un réarrangement du gène <i>FGFR2</i> chez l'adulte qui a déjà reçu un traitement. |
| En 2023, l' INESSS a recommandé au ministre d'inscrire PEMAZYRE sur les listes des médicaments pour le traitement du cholangiocarcinome localement avancé non résécable ou métastatique, traité antérieurement par une thérapie systémique et présentant une fusion ou un autre réarrangement du gène <i>FGFR2</i> , chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2, si les conditions suivantes sont |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| respectées : 1) médicament d'exception; 2) atténuation du fardeau économique et 3) accès au test compagnon. Décision du ministre : à venir. |
| Infigratinib (TRUSELTIQ, FEBSELTIQ) – produit discontinué |
| Aux États-Unis (FDA), le fabricant de TRUSELTIQ a retiré sa demande d'autorisation de mise en marché. |
| En Europe (EMA), le fabricant de FEBSELTIQ a retiré sa demande d'autorisation de mise en marché. |
| Au Canada (Santé Canada), le fabricant de TRUSELTIQ a retiré sa demande d'autorisation de mise en marché. Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS. Non inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement . |

AMC : Agence des médicaments du Canada; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; FGFR2 : *fibroblast growth factor receptor 2*; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

Tableau E-3 Médicaments associés à une altération dans le gène *HER2*

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pertuzumab/trastuzumab (PERJETA/HERCEPTIN) |
| Aux États-Unis (FDA), PERJETA et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographies 2020-01-16/2018-11-29]. |
| En Europe (EMA), PERJETA et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographies 2021-12-09/2023-03-17]. |
| Au Canada (Santé Canada), PERJETA et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographies 2021-02-25/2020-05-07]. Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS pour cette indication. Inscription sur la Liste des médicaments fournis en établissement mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> . |

AMC : Agence des médicaments du Canada; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

Tableau E-4 Médicaments associés à la mutation BRAF^{V600E}

| Dabrafenib/trametinib (TAFINLAR/MEKINIST) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Aux États-Unis (FDA), TAFINLAR est indiqué en association avec le trametinib (MEKINIST) pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 1 an et plus, porteurs de tumeurs solides non résécables ou métastatiques avec une mutation BRAF^{V600E}, dont la maladie a progressé après un traitement antérieur et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse global et de la durée de la réponse (ROAR, EAY131-H NCI-MATCH, CTMT212X2101). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographies 2023-08-31].</p> |
| <p>En Europe (EMA), TAFINLAR et MEKINIST sont homologués pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une mutation BRAF^{V600E} [monographies 2023-09-01/2023-02-27].</p> |
| <p>Au Canada (Santé Canada), TAFINLAR et MEKINIST sont homologués pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une mutation BRAF^{V600E} [monographies 2024-01-16].</p> <p>Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS pour cette indication. Inscription sur la Liste des médicaments fournis en établissement, mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une mutation BRAF^{V600E}.</p> |

AMC : Agence des médicaments du Canada; BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

Tableau E-5 Médicaments associés à une altération dans les gènes *BRCA1/2* ou *PALB2*

La recommandation concerne un groupe d'agents (inhibiteurs de PARP), mais aucun en particulier n'a été cité par les auteurs.

Tableau E-6 Médicaments associés à une altération dans les gènes *NTRK*

| Entrectinib (ROZLYTREK) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Aux États-Unis (FDA), ROZLYTREK est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 1 mois et plus, porteurs de tumeurs solides qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présentent une fusion d'un gène <i>NTRK</i>, telle que détectée par un test approuvé par la FDA, sans mutation de résistance acquise connue; • sont métastatiques ou pour lesquelles une résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère; et qui • ont progressé après le traitement ou n'ont pas d'autre option thérapeutique satisfaisante. <p>Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse tumorale et de la durée de la réponse (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographie 2024-01-26].</p> |
| <p>En Europe (EMA), ROZLYTREK est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, porteurs de tumeurs solides qui expriment une fusion d'un gène <i>NTRK</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie est localement avancée, métastatique ou dont la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère; et • qui n'ont pas reçu d'inhibiteur de <i>NTRK</i> au préalable; • qui n'ont pas d'options thérapeutiques satisfaisantes. <p>ROZLYTREK bénéficie d'une autorisation de mise en marché conditionnelle [monographie 2023-07-18].</p> |
| <p>Au Canada (Santé Canada), ROZLYTREK est indiqué pour le traitement des tumeurs solides extracrâniennes non résécables métastatiques ou localement avancées, y compris des métastases cérébrales, présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i> sans mutation de résistance acquise connue chez les adultes lorsqu'il n'existe aucune autre option thérapeutique satisfaisante. ROZLYTREK bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant de nouveaux résultats permettant d'attester son bienfait sur le plan clinique [monographie 2023-11-09].</p> <p>En 2022, l'AMC a recommandé aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser ROZLYTREK pour le traitement des tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques porteuses d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> chez l'adulte, y compris en présence de métastases au cerveau, s'il n'y a pas de mutation de résistance acquise connue et d'options de traitement adéquates, sous réserve de certaines conditions.</p> <p>En 2022, l'INESSS a recommandé au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à ROZLYTREK sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs solides extracrâniennes porteuses d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>, car la valeur thérapeutique n'a pas été reconnue. Décision du ministre : refus d'inscription pour cette indication.</p> <p>L'entrectinib est inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome porteur d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>.</p> |

Larotrectinib (VITRAKVI)

Aux États-Unis ([FDA](#)), VITRAKVI est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques porteurs de tumeurs solides qui :

- présentent une fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue;
- sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale risque d'entraîner une morbidité sévère; et qui
- n'ont pas d'autre option thérapeutique satisfaisante ou qui ont progressé après le traitement.

Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse global et de la durée de la réponse (LOXO-TRK-14001, SCOUT, NAVIGATE). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographie 2023-11-03].

En Europe ([EMA](#)), VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques porteurs de tumeurs solides présentant une fusion d'un gène *NTRK* :

- dont la maladie est localement avancée, métastatique ou dont la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère; et
- qui n'ont pas d'options thérapeutiques satisfaisantes.

VITRAKVI bénéficie d'une autorisation de mise en marché conditionnelle [monographie 2023-09-22].

Au Canada ([Santé Canada](#)), VITRAKVI est indiqué pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides :

- qui présentent une fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue;
- qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave; et
- pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.

VITRAKVI a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation avec conditions, d'ici à ce que les résultats d'études en confirment les bienfaits cliniques [monographie 2023-08-17].

En 2021, l'[AMC](#) a recommandé le remboursement de VITRAKVI par les régimes d'assurance médicaments publics pour le traitement des adultes ou des enfants porteurs de tumeurs solides qui présentent une fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue, qui sont au stade métastatique ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes, sous réserve de certaines conditions.

En 2021, l'[INESSS](#) a recommandé au ministre de ne pas inscrire VITRAKVI sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* autres que le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée en raison de l'insuffisance de preuve. Décision du ministre : refus d'inscription pour cette indication.

Le larotrectinib est inscrit sur la [Liste des médicaments fournis en établissement](#), mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome porteur d'une fusion d'un gène *NTRK*.

AMC : Agence des médicaments du Canada; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*.

Tableau E-7 Médicaments associés au statut MSI-H/dMMR

| Pembrolizumab (KEYTRUDA) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Aux États-Unis (FDA), KEYTRUDA est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en association avec la gemcitabine et le cisplatine pour le traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires localement avancé, non résecable ou métastatique. • pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides non résecables ou métastatiques présentant une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou un défaut de réparation des mésappariements (dMMR), tel que déterminé par un test approuvé par la FDA, dont la maladie a progressé après un traitement antérieur et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes [monographie 2024-01-25]. |
| <p>En Europe (EMA), KEYTRUDA est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en association avec la gemcitabine et le cisplatine pour le traitement de première intention du carcinome des voies biliaires localement avancé, non résecable ou métastatique chez l'adulte. • en monothérapie pour le traitement des tumeurs MSI-H ou dMMR chez les adultes atteints d'un cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résecable ou métastatique, dont la maladie a progressé lors d'un traitement antérieur ou à la suite d'un tel traitement [monographie 2024-01-11]. |
| <p>Au Canada (Santé Canada), KEYTRUDA est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome MSI-H/dMMR [monographie 2024-02-06].</p> <p>Au moment de la rédaction de ce rapport, le pembrolizumab faisait l'objet d'une évaluation par l'AMC en combinaison avec une chimiothérapie pour le traitement du cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique chez l'adulte.</p> <p>En attente d'un dépôt pour évaluation par l'INESSS. Inscription sur la Liste des médicaments fournis en établissement, mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome MSI-H/dMMR.</p> |
| Dostarlimab-gxly (JEMPERLI) |
| <p>Aux États-Unis (FDA), JEMPERLI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes porteurs de tumeurs solides récidivantes ou avancées dMMR, telles que déterminées par un test approuvé par la FDA, dont la maladie a progressé lors d'un traitement antérieur ou à la suite de celui-ci et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse tumorale et de la durée de la réponse (GARNET). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographie 2023-07-31].</p> |
| <p>En Europe (EMA), JEMPERLI est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome MSI-H/dMMR [monographie 2024-01-12].</p> |
| <p>Au Canada (Santé Canada), JEMPERLI est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome MSI-H/dMMR [monographie 2023-11-15].</p> <p>Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS pour cette indication. Inscription sur la Liste des médicaments fournis en établissement, mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome MSI-H/dMMR.</p> |

AMC : Agence des médicaments du Canada; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée.

Tableau E-8 Médicaments associés au statut TMB-H

| Pembrolizumab (KEYTRUDA) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Aux États-Unis (FDA), KEYTRUDA est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en association avec la gemcitabine et le cisplatine pour le traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires localement avancé, non résecable ou métastatique. • pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides non résecables ou métastatiques à charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H \geq 10 mutations/Mb), selon un test approuvé par la FDA, dont la maladie a progressé après un traitement antérieur et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse tumorale et de la durée de la réponse (KEYNOTE-158). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographie 2024-01-25]. |
| <p>En Europe (EMA), KEYTRUDA est indiqué en association avec la gemcitabine et le cisplatine pour le traitement de première intention du carcinome des voies biliaires localement avancé, non résecable ou métastatique chez l'adulte [monographie 2024-01-11].</p> |
| <p>Au Canada (Santé Canada), KEYTRUDA est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome TMB-H [monographie 2024-02-06].</p> <p>Au moment de la rédaction de ce rapport, le pembrolizumab faisait l'objet d'une évaluation par l'AMC en combinaison avec une chimiothérapie, pour le traitement du cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique chez l'adulte.</p> <p>En attente d'un dépôt pour évaluation par l'INESSS. Inscription sur la Liste des médicaments fournis en établissement, mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome TMB-H.</p> |
| Nivolumab/ipilimumab (OPDIVO/YERVOY) |
| <p>Aux États-Unis (FDA), OPDIVO et YERVOY sont homologués pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome TMB-H [monographies 2023-10-13/2023-02-15].</p> |
| <p>En Europe (EMA), OPDIVO et YERVOY sont homologués pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome TMB-H [monographies 2023-10-30/2023-10-16].</p> |
| <p>Au Canada (Santé Canada), OPDIVO et YERVOY sont homologués pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome TMB-H [monographies 2023-12-29/2023-12-07].</p> <p>Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS pour cette indication. Inscription sur la Liste des médicaments fournis en établissement, mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome TMB-H.</p> |

AMC : Agence des médicaments du Canada; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée.

Tableau E-9 Médicaments associés à une altération dans le gène *RET*

| Pralsetinib (GAVRETO) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aux États-Unis (FDA), GAVRETO est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une fusion du gène <i>RET</i> [monographie 2023-08-09]. |
| En Europe (EMA), GAVRETO est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une fusion du gène <i>RET</i> [monographie 2023-11-21]. |
| Au Canada (Santé Canada), GAVRETO est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une fusion du gène <i>RET</i> [monographie 2021-06-30]. Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS pour cette indication. Non inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement . |
| Selpercatinib (RETEVMO, RETSEVMO) |
| Aux États-Unis (FDA), RETEVMO est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion du gène <i>RET</i> , dont la maladie a progressé durant ou après un traitement systémique antérieur ou qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse global et de la durée de la réponse (LIBRETTO-001). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographie 2022-09-21]. |
| En Europe (EMA), RETSEVMO est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une fusion du gène <i>RET</i> [monographie 2023-09-22]. |
| Au Canada (Santé Canada), RETEVMO est homologué pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une fusion du gène <i>RET</i> [monographie 2023-10-19]. Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS pour cette indication. Inscription sur la Liste des médicaments fournis en établissement , mais pour des indications non liées au traitement du cholangiocarcinome présentant une fusion du gène <i>RET</i> . |

AMC : Agence des médicaments du Canada; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; RET : *rearranged during transfection*.

**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

