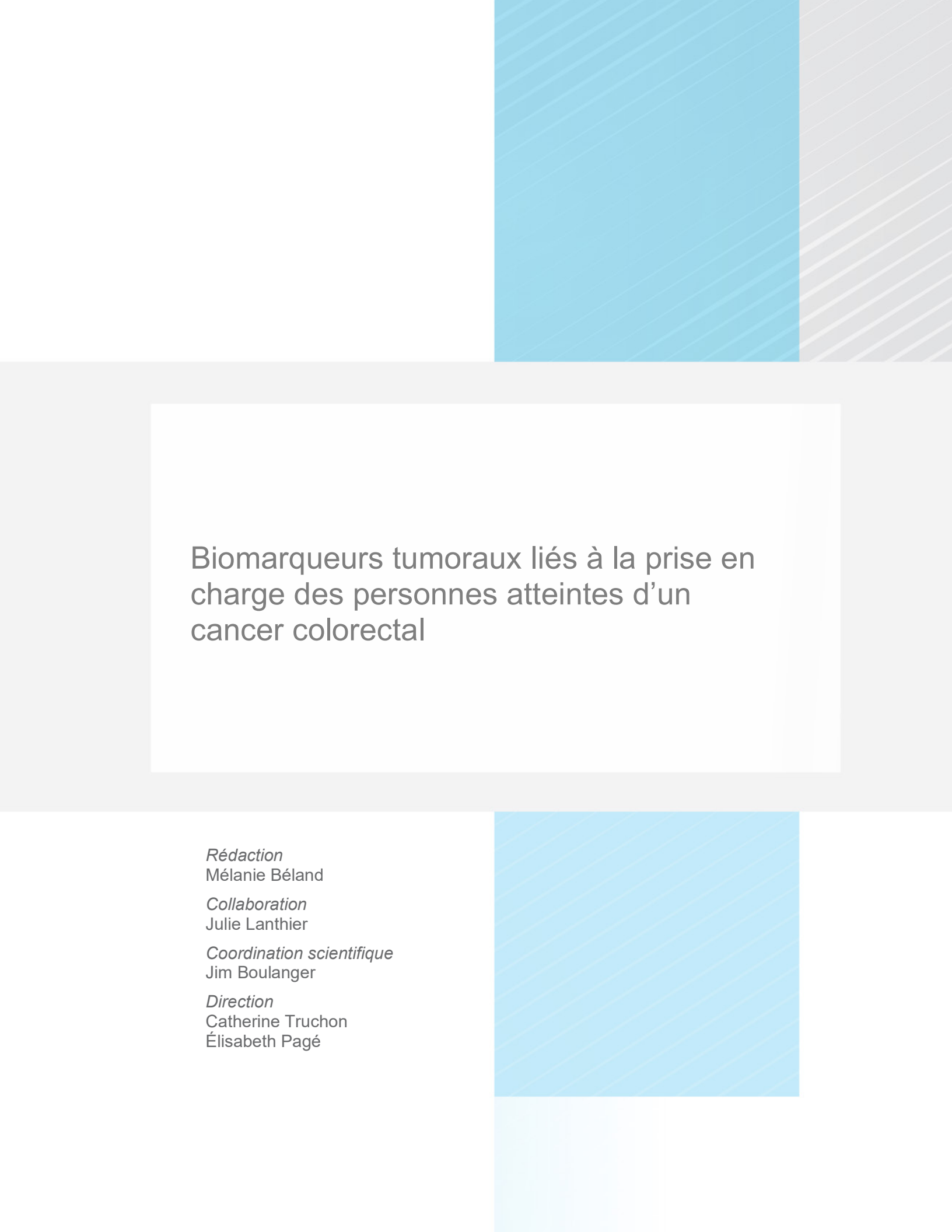


ÉTAT DES
CONNAISSANCES

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

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

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



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

Rédaction

Mélanie Béland

Collaboration

Julie Lanthier

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Catherine Truchon

Élisabeth Pagé

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Mélanie Béland, Ph. D.

Collaboratrice interne

Julie Lanthier, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A

Directrice scientifique

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

Repérage de l'information scientifique

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

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lolita Haddad

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Josée De Angelis, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-99076-5 (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 cancer colorectal. État de connaissances rédigé par Mélanie Béland. Québec, Qc : INESSS; 2024. 103 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 lecteurs externes

Pour ce rapport les lecteurs externes 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

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

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^{me} Valérie Côté, coordonnatrice scientifique, 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	X
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)	4
1.6 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif.....	5
1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique.....	6
1.8 Consultation	6
2 RÉSULTATS.....	7
2.1 Cancer colorectal.....	13
2.1.1 KRAS/NRAS	13
2.1.2 BRAF ^{V600E}	16
2.1.3 MSI-H/dMMR	19
2.1.4 HER2.....	26
2.1.5 NTRK.....	29
2.1.6 TMB-H et POLE/POLD1.....	32
2.1.7 RET	35
EN CONCLUSION	37
RÉFÉRENCES.....	38
ANNEXE A.....	47
Stratégies de repérage de l'information scientifique	47
ANNEXE B.....	52
Sélection de la littérature	52
ANNEXE C.....	54
Lignes directrices repérées.....	54
ANNEXE D.....	81
Définition de la force des recommandations et du niveau de preuve selon l'organisation citée	81
ANNEXE E.....	91
Statut des médicaments associés aux biomarqueurs prédictifs	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection de la littérature scientifique	4
Tableau 2	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer colorectal – usage prédictif	8
Tableau 3	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer colorectal – usage diagnostique et pronostique	12
Tableau 4	Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal.....	13
Tableau 5	Efficacité des traitements anti-EGFR selon la présence de mutations ciblées dans les gènes <i>KRAS</i> et <i>NRAS</i> (<i>RAS</i>)	14
Tableau 6	Efficacité des traitements anti-EGFR chez les patients dont la tumeur présente une mutation <i>BRAF</i> ^{V600E}	17
Tableau 7	Efficacité de la chimiothérapie adjuvante chez les personnes atteintes d'un cancer du côlon MSI-H/dMMR de stade II	20
Tableau 8	Efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pour le traitement de la maladie MSI-H/dMMR.....	22
Tableau 9	Efficacité des traitements anti-HER2 chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique présentant une amplification/surexpression du gène <i>HER2</i>	27
Tableau 10	Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>	30
Tableau 11	Efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pour le traitement des cancers TMB-H	33
Tableau 12	Efficacité du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène <i>RET</i>	36
Tableau C-1	Recommandations concernant les biomarqueurs associés aux gènes <i>KRAS</i> et <i>NRAS</i>	54
Tableau C-2	Recommandations concernant le biomarqueur <i>BRAF</i> ^{V600E}	58
Tableau C-3	Recommandations concernant le biomarqueur MSI-H/dMMR	63
Tableau C-4	Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène <i>HER2</i>	69
Tableau C-5	Recommandations concernant les biomarqueurs associés aux gènes <i>NTRK</i>	72
Tableau C-6	Recommandations concernant le biomarqueur TMB-H et les biomarqueurs associés aux gènes <i>POLE/POLD1</i>	78
Tableau C-7	Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène <i>RET</i>	80
Tableau D-1	Force des recommandations et niveau de preuve.....	81
Tableau E-1	Médicaments associés à une altération dans les gènes <i>KRAS</i> et <i>NRAS</i>	91
Tableau E-2	Médicaments associés à la mutation <i>BRAF</i> ^{V600E}	95
Tableau E-3	Médicaments associés au statut MSI-H/dMMR.....	96
Tableau E-4	Médicaments associés à une altération dans le gène <i>HER2</i>	98
Tableau E-5	Médicaments associés à une altération dans les gènes <i>NTRK</i>	100
Tableau E-6	Médicaments associés au statut TMB-H.....	102
Tableau E-7	Médicaments associés à une altération dans le gène <i>RET</i>	103

LISTE DES FIGURES

Figure B-1 Diagramme de flux « Cancer colorectal » 52

Figure B-2 Diagramme de flux « Tumeurs solides » 53

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 cancer colorectal.

Méthodologie

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

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, 35 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 *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *NTRK*, *HER2* et *RET*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). Par ailleurs, certains des biomarqueurs repérés présentent également, en plus de leur capacité à prédire la réponse au traitement, une valeur pronostique (BRAF^{V600E} et MSI-H/dMMR) et diagnostique (MSI-H/dMMR).

Conclusion

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

SUMMARY

Tumor Biomarkers Related to Managing People with Colorectal Cancer

Introduction

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

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

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

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

Methodology

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

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

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

Results

A total of 35 publications were selected. Biomarkers recommended by expert panels/professional organizations are all predictive and include various types of alterations in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *NTRK*, *HER2* and *RET* genes, high microsatellite instability (MSI-H), mismatch repair defects (dMMR) and high tumor mutational burden (TMB-H). In addition to their ability to predict response to treatment, some of the biomarkers identified also have prognostic ($BRAF^{V600E}$ and MSI-H/dMMR) and diagnostic (MSI-H/dMMR) value.

Conclusion

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

SIGLES ET ACRONYMES

AIOM	Italian Medical Oncology Association
AMC	Agence des médicaments du Canada
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons
BRAF	<i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>
CEI	Comité d'examen indépendant
CISH	Hybridation <i>in situ</i> chromogénique
CTA	Chimiothérapie adjuvante
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EIQ	Écart interquartile
EMA	European Medicines Agency
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
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
FLOX	Acide folinique, fluorouracile (bolus), oxaliplatine
FOLFIRI	Acide folinique, fluorouracile et irinotecan
FOLFOX	Acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine
GEMCAD	Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
IHC	Immunohistochimie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology
JSPHO	Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
MLH1	<i>MutL homolog 1</i>
MMR/dMMR/pMMR	Système de réparation des mésappariements/défectueux/performant
MSH2/6	<i>MutS homolog 2/6</i>
MSI-H	Instabilité microsatellitaire – élevée
mut/Mb	Mutations par mégabase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NRAS	<i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog</i>
NTRK	<i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase</i>
OxFp	Oxaliplatine et fluoropyrimidine
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PD-1/PD-L1	<i>Programmed cell death protein 1/ligand 1</i>
PMS2	<i>PMS1 homolog 2</i>
POLE/POLD1	<i>DNA polymerase epsilon/delta 1</i>
PQC	Programme québécois de cancérologie
RET	<i>Rearranged during transfection</i>
RRI	Rapport de risques instantanés
RC	Rapport de cotes
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
SSM	Survie sans maladie
SSP	Survie sans progression
TMB-H	Charge mutationnelle tumorale – élevée
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TOS	Taiwan Oncology Society
TRK	<i>Tropomyosin receptor kinase</i>
TRO	Taux de réponse objective
TSCRS	Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons
TTD	Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy

GLOSSAIRE

Altération génomique

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

Approche thérapeutique agnostique

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

Amplification (variation du nombre de copies)

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

Biomarqueur

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

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

Fusion

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

Médecine de précision

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

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

MSI (instabilité microsatellitaire)

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

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

Mutation

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

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

TMB (charge mutationnelle tumorale)

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

NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS

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

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

INTRODUCTION

Problématique

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

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

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

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

Contexte de la demande

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

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

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

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

1.2 Questions d'évaluation

1. Quels sont les biomarqueurs tumoraux recommandés par les organisations nationales et internationales pour assurer une prise en charge optimale des personnes atteintes d'un cancer colorectal?
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 novembre 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 « cancer colorectal ». Afin de repérer les documents qui ne portent pas spécifiquement sur le cancer colorectal, mais qui l'incluent via une approche thérapeutique agnostique, une seconde stratégie a été élaborée selon laquelle le siège tumoral fait référence à des « tumeurs solides OU tumeurs agnostiques ».

Les stratégies ciblent les guides de pratique clinique, les consensus ainsi que les meilleures pratiques publiés en français ou en anglais entre 2018 et 2023. Les études cliniques, les commentaires, les éditoriaux et les lettres ont été exclus.

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

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

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

1.4 Critères de sélection de la littérature

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

Tableau 1 Critères de sélection de la littérature scientifique

Éléments	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
POPULATION	Personnes atteintes d'un cancer colorectal	- Autres types de cancer - Maladies bénignes
INTERVENTION	Toute méthode employée pour identifier le biomarqueur à partir d'un échantillon tumoral. P. ex. : - Amplification (PCR) - Séquençage (Sanger ou SNG) - Immunohistochimie (IHC) - Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (FISH)	Biopsie liquide
COMPARATEUR	Sans objet	Sans objet
RÉSULTATS	Liste des biomarqueurs tumoraux (diagnostiques, pronostiques ou prédictifs) recommandés par les organisations nationales et internationales.	- 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	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, 2022a; 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.

1.6 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=fr>
- Agence des médicaments du Canada (AMC) : <https://www.cda-amc.ca/fr/rapports-dexamen-en-vue-du-remboursement>
- INESSS - Médicaments - Évaluation aux fins d'inscription : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription.html>
- Liste des médicaments fournis en établissement : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/a-propos/liste-medicaments-fournis-etablissement>

¹ 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.

1.7 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, 35 publications ont été retenues en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer colorectal ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer colorectal).

Les biomarqueurs recommandés parmi les publications retenues sont tous prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *POLE/POLD1*, *NTRK*, *HER2* et *RET*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). De plus, certains des biomarqueurs repérés présentent également, en plus de leur capacité à prédire la réponse au traitement, une valeur pronostique (BRAF^{V600E} et MSI-H/dMMR) et/ou diagnostique (MSI-H/dMMR).

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 au [tableau 2](#) (usage prédictif) et [tableau 3](#) (usage diagnostique et pronostique).

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

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
<u>Tier IA</u>									
KRAS/NRAS mutation : exon (codons) 2 (12, 13) 3 (59, 61) 4 (117, 146) Prévalence : 53-56 % BRAF ^{V600E} mutation Prévalence : 7-13 %	NCCN 2024; ESMO 2023; CSCO, ISHMO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS, PSMO, SSO, TOS, TSCO 2023; ASCO 2023; SEOM, GEMCAD, TTD 2023; Europe 2023; International 2023; TNCD 2023; Canada 2022; Moyen-Orient/Afrique du Nord 2022; Égypte 2022; TSCRS 2021; Canada 2019; Canada 2018; Amérique centrale/Caraïbes 2018	Cetuximab (RAS/BRAF) résistance	Méta-analyses Cancer colorectal	★	★	★	Refus d'inscription 1 ^{re} intention (2014)	Inscription 3^e intention (2012) Refus d'inscription 1^{re} intention (2014)	Remboursé 3 ^e intention Non remboursé 1 ^{re} intention
		Panitumumab (RAS/BRAF) résistance	Méta-analyses Cancer colorectal	★	★	★	Inscription 1 ^{re} intention (2015)	Inscription 1^{re} intention (2016) et 3^e intention (2013)	Remboursé 1 ^{re} et 3 ^e intention
		Sotorasib ± anti-EGFR (KRAS ^{G12C})	CodeBreak300 (III) Cancer colorectal	☆	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
		Adagrasib ± anti-EGFR (KRAS ^{G12C})	KRYSTAL-1 (I/II) Cancer colorectal	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
		Encorafenib/ anti-EGFR (BRAF ^{V600E})	BEACON (III) Cancer colorectal	★	★	★	Inscription (2021)	Inscription (2021)	Remboursé

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
MSI-H/dMMR Prévalence : 10-13 %	NCCN 2024; ESMO 2023/2020; CSCO, ISHMO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS, PSMO, SSO, TOS, TSCO 2023/2021; ASCO 2023/2022; SEOM, GEMCAD, TTD 2023; Europe 2023; International 2023; SITC 2023; TNCD 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; Canada 2022; Moyen- Orient/Afrique du Nord 2022; Égypte 2022; ASCRS 2022; TSCRS 2021; Espagne 2020; AIOM 2020; Canada 2019; Canada 2018.	Pembrolizumab	KEYNOTE-177 (III) KEYNOTE-016 (II) KEYNOTE-164 (II) Cancer colorectal	★	★	★	Inscription (2021)	Inscription (2021)	Remboursé
		Nivolumab ± ipilimumab	CheckMate-142 (II) Cancer colorectal	★	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet
		Dostarlimab-gxly	GARNET (I) Divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet

Biomarqueur tumoral*		Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
	Recommandé par	Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
NTRK fusion Prévalence : < 1 %	NCCN 2024; ESMO 2023 CSCO, ISHMO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS, PSMO, SSO, TOS, TSCO 2023; SEOM, GEMCAD, TTD 2023; International 2023; TNCD 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; Brésil 2023; Canada 2022; ASCO 2022; Belgique 2022; Singapour 2022; Chine 2022; Moyen- Orient/Afrique du Nord 2022; Canada 2021; SEOM, SEAP, SEHOP 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
Tier IIC									
HER2 surexpression/a mplification	NCCN 2024; ESMO 2023; CSCO, ISHMO, ISMPO, JSMO,	Pertuzumab/ trastuzumab	MyPathway (IIa) TAPUR (II) Cancer colorectal	☆	☆	☆	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 (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
Prévalence : 4 %	KSMO, MOS, PSMO, SSO, TOS, TSCO 2023; SEOM, GEMCAD, TTD 2023; International 2023 TNCD 2023; Canada 2022; Moyen-Orient/Afrique du Nord 2022; Égypte 2022	Lapatinib/ trastuzumab	HERACLES (II) Cancer colorectal	☆	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
		Tucatinib/ trastuzumab	MOUNTAINEER (II) Cancer colorectal	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
		Trastuzumab deruxtecan	DESTINY-CRC01 (II) Cancer colorectal	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
TMB-H ≥ 9-10 mut/Mb Prévalence : 9 %	SITC 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (II) Divers cancers TAPUR (II) Cancer colorectal	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
RET fusion Prévalence : < 1 %	NCCN 2024	Selpercatinib	LIBRETTO-001 (I/II) Divers cancers	☆	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet

AIOM : Italian Medical Oncology Association; AMC : Agence des médicaments du Canada; ASCO : American Society of Clinical Oncology; ASCRS : American Society of Colon and Rectal Surgeons; BRAF : B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CSCO : Chinese Society of Clinical Oncology; EGFR : epidermal growth factor receptor; EMA : European Medicines Agency; ESMO : European Society for Medical Oncology; FDA : Food and Drug Administration; GEMCAD : Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; ISHMO : Indonesian Society of Hematology and Medical Oncology; ISMPO : Indian Society of Medical and Paediatric Oncology; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; KRAS : kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; KSMO : Korean Society of Medical Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MOS : Malaysian Oncological Society; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NRAS : neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; NTRK : neurotrophic receptor tyrosine kinase; PSMO : Philippine Society of Medical Oncology; 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; SSO : Singapore Society of Oncology; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée; TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive; TOS : Taiwan Oncology Society; TSCO : Thailand Society of Clinical Oncology; TSCRS : Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons; TTD : Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy; 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.

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

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

Tableau 3 Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer colorectal – usage diagnostique et pronostique

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Usage
BRAF^{V600E} mutation Prévalence : 7-13 %	NCCN, 2024; ESMO, 2023; CSCO-ISHMO-ISMPO-JSMO-KSMO-MOS-PSMO-SSO-TOS-TSCO, 2023; Canada, 2022; Moyen-Orient/Afrique du Nord, 2022; Amérique centrale/Caraïbes, 2018	La mutation BRAF^{V600E} est considérée comme un facteur de pronostic défavorable, indépendamment des caractéristiques clinico-pathologiques associées.
MSI-H/dMMR Prévalence : 10-13 %	NCCN, 2024; ESMO, 2023/2020; CSCO-ISHMO-ISMPO-JSMO-KSMO-MOS-PSMO-SSO-TOS-TSCO, 2023/2021; ASCO, 2022; SEOM-GEMCAD-TTD, 2023; TNCD, 2023; Canada, 2022; Moyen-Orient/Afrique du Nord, 2022; AIOM, 2020; Canada, 2019; Canada, 2018.	Lorsqu'il est décelé à un stade précoce de la maladie, le biomarqueur MSI-H/dMMR est associé à un bon pronostic. Le biomarqueur MSI-H/dMMR est également utilisé pour sélectionner les patients chez qui une évaluation génétique devrait être réalisée afin de permettre le diagnostic du syndrome de Lynch.

AIOM : Italian Medical Oncology Association; ASCO : American Society of Clinical Oncology; BRAF : B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CSCO : Chinese Society of Clinical Oncology; ESMO : European Society for Medical Oncology; GEMCAD : Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo; ISHMO : Indonesian Society of Hematology and Medical Oncology; ISMPO : Indian Society of Medical and Paediatric Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; KSMO : Korean Society of Medical Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MOS : Malaysian Oncological Society; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; PSMO : Philippine Society of Medical Oncology; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SSO : Singapore Society of Oncology; TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive; TOS : Taiwan Oncology Society; TSCO : Thailand Society of Clinical Oncology; TTD : Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy.

2.1 Cancer colorectal

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

Tableau 4 Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal

Biomarqueur	Prévalence*	Référence
KRAS/NRAS mutations (exon 2, 3, 4)	53-56 %	[Levin-Sparenberg <i>et al.</i> , 2020; Peeters <i>et al.</i> , 2015; Sorich <i>et al.</i> , 2015]
BRAF ^{V600E} mutations	7-13 %	[Chu <i>et al.</i> , 2020; Levin-Sparenberg <i>et al.</i> , 2020; Seligmann <i>et al.</i> , 2017; Chen <i>et al.</i> , 2014]
MSI-H/dMMR	10-13 % stade I-II vs III-IV : 20 % vs 9 %	[Kang <i>et al.</i> , 2022; Lorenzi <i>et al.</i> , 2020]
HER2 amplification et/ou surexpression	4 %	[Singh <i>et al.</i> , 2023; Anon, 2012]
NTRK1/2/3 fusions	< 1 %	[O'Haire <i>et al.</i> , 2023; Lasota <i>et al.</i> , 2020; Solomon <i>et al.</i> , 2020; Gatalica <i>et al.</i> , 2019]
TMB-H	9 %	[Kang <i>et al.</i> , 2022; Fabrizio <i>et al.</i> , 2018]
POLE/POLD1 mutations	7 %	[Wang <i>et al.</i> , 2019]
RET fusions	< 1 %	[Le Rolle <i>et al.</i> , 2015]

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; RET : *rearranged during transfection*; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée.

* La méthode employée pour déceler les altérations, l'exhaustivité de la recherche et les seuils de positivité utilisés sont susceptibles de compromettre la valeur des estimations. Certaines altérations présentes dans un même gène ou 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 KRAS/NRAS

2.1.1.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes *KRAS* et *NRAS* ont fait l'objet de recommandations de la part de quinze groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer colorectal. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-1](#)).

Selon l'information recensée, les mutations aux codons 12, 13, 59, 61, 117 et 146 des gènes *KRAS* et *NRAS* présentent une valeur prédictive de la résistance aux traitements dirigés contre l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR).

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

Le cetuximab et le panitumumab, des anticorps monoclonaux ciblant l'EGFR, sont largement utilisés pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique. Leur efficacité a été démontrée dans le cadre de nombreuses études de phase II ou III. Les données de génotypage issues de ces études ont permis l'identification de biomarqueurs capables de prédire la résistance au traitement avec un anti-EGFR. Selon les résultats d'une méta-analyse, les tumeurs qui présentent une mutation au codon 12 ou 13 de l'exon 2, au codon 59 ou 61 de l'exon 3 ou au codon 117 ou 146 de l'exon 4 dans les gènes *KRAS* ou *NRAS* sont peu susceptibles de bénéficier d'un traitement anti-EGFR [Sorich *et al.*, 2015].

Le sotorasib et l'adagrasib sont des inhibiteurs de *KRAS*^{G12C}. Dans une étude de phase III (CodeBreak300) réalisée auprès de personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique porteur de cette mutation et réfractaire à la chimiothérapie, le sotorasib (960 mg ou 240 mg) combiné au panitumumab a entraîné une amélioration significative de la survie sans progression (RRI = 0,49 [IC 95 % 0,30-0,80] ou 0,58 [IC 95 % 0,36-0,93] selon la dose de sotorasib administrée) en comparaison avec le traitement standard (trifluridine-tipiracil ou regorafenib) [Fakih *et al.*, 2023]. Chez les personnes traitées avec l'adagrasib combiné au cetuximab dans le cadre de l'étude KRYSTAL-1 (phase I/II), un taux de réponse objective de 46 % a été observé [Yaeger *et al.*, 2023].

Tableau 5 Efficacité des traitements anti-EGFR selon la présence de mutations ciblées dans les gènes *KRAS* et *NRAS* (RAS)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Anti-EGFR		
Méta-analyse n = 5 948 adultes 9 études (phase II/III) OPUS PICCOLO 20020408 20050181 PRIME FIRE-3 PEAK COIN CRYSTAL [Sorich <i>et al.</i> , 2015]	Cancer colorectal métastatique Sous-groupes : • Mutants <i>KRAS</i> exon 2 (codon 12 ou 13) • Autres mutants RAS, incluant : <i>NRAS</i> exon 2 (codon 12 ou 13) <i>KRAS</i>/<i>NRAS</i> exon 3 (codon 59 ou 61) <i>KRAS</i>/<i>NRAS</i> exon 4 (codon 117 ou 146) • Tout mutant <i>RAS</i> (2 premiers sous-gr.) • <i>RAS</i> type sauvage (non-muté) Traitement de base (nombre d'études) : FOLFOX (3), FOLFIRI (3), OxFp (1), Irinotecan (1), soins de soutien (1) Anti-EGFR (nombre d'études) : Cetuximab (4) Panitumumab (5) Comparateur (nombre d'études) : Traitement de base (7) Traitement de base + bevacizumab (2)	Anti-EGFR vs comparateur, RRI (IC 95 %) : <u><i>RAS</i> type sauvage</u> SSP* : 0,62 (0,50-0,76); I ² = 67 % (6 études) SG : 0,87 (0,77-0,99); I ² = n.p. (7 études) <u>Tout mutant <i>RAS</i></u> SSP* : 1,12 (0,94-1,34); I ² = 63 % (6 études) SG : 1,08 (0,97-1,21); I ² = 19 % (6 études) Comparaison de l'effet du traitement anti-EGFR entre sous-groupes, test d'interaction :

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Intention de traitement (nombre d'études) : 1 ^{re} (6), 2 ^e (2), 3 ^e (1)	<u>Autres mutants RAS vs RAS type sauvage (8 études)</u> SSP* : p < 0,001 SG : p = 0,008 <u>Autres mutants RAS vs mutants KRAS exon 2 (7 études)</u> SSP* : p = 0,88 SG : p = 0,35
Sotorasib/panitumumab		
CodeBreak300 phase III n = 160 adultes [Fakih <i>et al.</i> , 2023]	Cancer colorectal métastatique KRAS ^{G12C} S ⁹⁶⁰ P (n = 53)/S ²⁴⁰ P (n = 53)/CTRL [†] (n = 54) Traitements antérieurs : 1 (13 %/15 %/17 %) ≥ 2 (87 %/85 %/83 %) ECOG : 0 (60 %/55 %/65 %) 1 (36 %/42 %/33 %) 2 (4 %/4 %/2 %)	Suivi médian : 7,8 mois (étendue 0,1-13,9) <u>S⁹⁶⁰P vs CTRL</u> SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) : 5,6 (4,2-6,3) vs 2,2 (1,9-3,9) RRI (IC 95 %) : 0,49 (0,30-0,80) TRO par CEI, % (IC 95 %) : 26,4 (15,3-40,3) vs 0,0 (0,0-6,6) <u>S²⁴⁰P vs CTRL</u> SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) : 3,9 (3,7-5,8) vs 2,2 (1,9-3,9) RRI (IC 95 %) : 0,58 (0,36-0,93) TRO par CEI, % (IC 95 %) : 5,7 (1,2-15,7) vs 0,0 (0,0-6,6)
Adagrasib/cetuximab		
KRYSTAL-1 phase I/II n = 44 adultes [Yaeger <i>et al.</i> , 2023]	Cancer colorectal métastatique KRAS ^{G12C} A (n = 44)/AC (n = 32) Traitements antérieurs : 1 (18 %/9 %), 2 (20 %/25 %), 3 (25 %/34 %), ≥ 4 (36 %/31 %) ECOG : 0 (52 %/44 %) 1 (48 %/56 %)	<u>Adagrasib (A)</u> Suivi médian : 20,1 mois TRO : 19 % (IC 95 % 8-33) réponse complète/partielle : 0 %, 19 % maladie stable/progressive : 67 %, 14 % Durée médiane de la réponse : 4,3 mois (IC 95 % 2,3-8,3) SSP médiane : 5,6 mois (IC 95 % 4,1-8,3) SG médiane : 19,8 mois (IC 95 % 12,5-23,0) <u>Adagrasib+cetuximab (AC)</u> Suivi médian : 17,5 mois

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
		TRO : 46 % (IC 95 % 28-66) réponse complète/partielle : 0 %, 46 % maladie stable/progressive : 54 %, 0 % Durée médiane de la réponse : 7,6 mois (IC 95 % 5,7-NE) SSP médiane : 6,9 mois (IC 95 % 5,4-8,1) SG médiane : 13,4 mois (IC 95 % 9,5-20,1)

A : adagrasib; AC : adagrasib et cetuximab; EGFR : *epidermal growth factor receptor*; FOLFIRI : acide folinique, fluorouracile et irinotecan; FOLFOX : acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; NE : non évaluable; n.p. : non précisé; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; OxFp : oxaliplatine et fluoropyrimidine; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; S²⁴⁰P : sotorasib (240mg) et panitumumab; S⁹⁶⁰P : sotorasib (960mg) et panitumumab; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

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

* La survie sans progression a été désignée comme paramètre d'évaluation principal en raison du taux élevé de participants qui ont bénéficié d'un traitement anti-EGFR après la progression de la maladie sous le traitement standard (comparateur).

† Traitement standard au choix de l'investigateur entre trifluridine-tipiracil ou regorafenib.

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 les gènes *KRAS* et *NRAS* est présentée à l'annexe E ([tableau E-1](#)).

2.1.2 BRAF^{V600E}

2.1.2.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur BRAF^{V600E} a fait l'objet de recommandations de la part de quinze groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer colorectal. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-2](#)).

Selon l'information recensée :

- la mutation BRAF^{V600E} présente une valeur prédictive de la résistance aux traitements dirigés contre l'EGFR;
- la mutation BRAF^{V600E} est également considérée comme un facteur de pronostic défavorable, indépendamment des caractéristiques clinico-pathologiques associées.

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

Les preuves à l'appui de la valeur prédictive de la mutation BRAF^{V600E} pour la résistance au traitement avec un anti-EGFR sont imparfaites, comme le montrent les résultats de deux méta-analyses d'études à répartition aléatoire (*randomisées*) [Pietrantonio *et al.*, 2015; Rowland *et al.*, 2015]. Bien que dans cette population (BRAF^{V600E}), le cetuximab et le panitumumab n'apportent aucun bénéfice de survie en comparaison avec la chimiothérapie ou les meilleurs soins de soutien, le test d'interaction n'a montré aucune différence significative ($p = 0,07$) quant à l'effet du traitement sur la survie sans progression entre le groupe porteur d'une mutation BRAF^{V600E} et celui qui ne présentait pas cette mutation.

Par ailleurs, l'étude BEACON a montré que la mutation BRAF^{V600E} permet de sélectionner les personnes admissibles au traitement avec l'encorafenib, un inhibiteur de BRAF [Kopetz *et al.*, 2022; Tabernero *et al.*, 2021; Kopetz *et al.*, 2019]. Chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur de la mutation BRAF^{V600E} et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement de première ou deuxième intention, l'association encorafenib/cetuximab (EC) a conduit à une amélioration significative de la survie globale (RRI = 0,61 [IC 95 % 0,48-0,77]), de la survie sans progression (RRI = 0,44 [IC 95 % 0,35-0,55]) et du taux de réponse objective ($p < 0,0001$), en comparaison avec le cetuximab combiné à une chimiothérapie à base d'irinotecan (C+CT).

Tableau 6 Efficacité des traitements anti-EGFR chez les patients dont la tumeur présente une mutation BRAF^{V600E}

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Anti-EGFR		
Méta-analyse n = 463 adultes 10 études (phase II/III) OPUS PICCOLO 20020408 20050181 PRIME COIN CRYSTAL CO.17 FIRE-3 NORDIC VII [Pietrantonio <i>et al.</i> , 2015]	Cancer colorectal métastatique BRAF ^{V600E} Traitement de base (nombre d'études) : FOLFOX (2), FOLFIRI (3), OxFp (1), Irinotecan (1), FLOX (1), soins de soutien (2) Anti-EGFR (nombre d'études) : Cetuximab (6) Panitumumab (4) Comparateur (nombre d'études) : Traitement de base (9) Traitement de base + bevacizumab (1) Intention de traitement (nombre d'études) : 1 ^{re} (6), 2 ^e (2), réfractaire (2)	Anti-EGFR vs comparateur, RRI (IC 95 %) : <u>BRAF^{V600E}</u> SSP : 0,88 (0,67-1,14); I ² = 21 % (8 études) SG : 0,91 (0,62-1,34); I ² = 50 % (6 études)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Méta-analyse n = 3 168 adultes 8 études (phase II/III) OPUS PICCOLO 20020408 20050181 PRIME COIN CRYSTAL CO.17 [Rowland <i>et al.</i> , 2015]	Cancer colorectal métastatique Sous-groupes : • BRAF ^{V600E} (n = 351) • BRAF type sauvage (n = 2 817) Traitement de base (nombre d'études) : FOLFOX (2), FOLFIRI (2), OxFp (1), Irinotecan (1), soins de soutien (2) Anti-EGFR (nombre d'études) : Cetuximab (4) Panitumumab (4) Intention de traitement (nombre d'études) : 1 ^{re} (4), 2 ^e (3), 3 ^e (1)	Anti-EGFR vs comparateur, RRI (IC 95 %) : <u>BRAF type sauvage</u> SSP : 0,62 (0,50-0,77); I ² = 82 % (8 études) SG : 0,81 (0,70-0,95); I ² = 64 % (7 études) <u>BRAF^{V600E}</u> SSP : 0,86 (0,61-1,21); I ² = 39 % (8 études) SG : 0,97 (0,67-1,41); I ² = 53 % (7 études) Comparaison de l'effet du traitement anti-EGFR entre sous-groupes, test d'interaction : <u>BRAF^{V600E} vs BRAF type sauvage</u> SSP : p = 0,07 (8 études) SG : p = 0,43 (7 études)
Encorafenib/cetuximab (EC)		
BEACON phase III n = 665 adultes [Kopetz <i>et al.</i> , 2022; Tabernero <i>et al.</i> , 2021; Kopetz <i>et al.</i> , 2019]	Cancer colorectal métastatique BRAF ^{V600E} EBC (n = 224)/EC (n = 220)/C+CTi (n = 221) Traitements antérieurs : 1 (65 %/66 %/66 %) 2 (35 %/34 %/34 %) ECOG : 0 (52 %/51 %/49 %) 1 (48 %/47 %/51 %) 2 (0 %/2 %/0 %)	Suivi médian : 12,8 mois <u>EBC vs C+CTi</u> SG médiane, mois (IC 95 %) : 9,3 (8,2-10,8) vs 5,9 (5,1-7,1) RRI (IC 95 %) : 0,60 (0,47-0,75) TRO par CEI, % (IC 95 %) : 26,8 (21,1-33,1) vs 1,8 (0,5-4,6) p < 0,0001 SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) : 4,5 (4,2-5,4) vs 1,5 (1,5-1,9) RRI (IC 95 %) : 0,42 (0,33-0,53) <u>EC vs C+CTi</u> SG médiane, mois (IC 95 %) : 9,3 (8,0-11,3) vs 5,9 (5,1-7,1) RRI (IC 95 %) : 0,61 (0,48-0,77) TRO par CEI, % (IC 95 %) : 19,5 (14,5-25,4) vs 1,8 (0,5-4,6) p < 0,0001 SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) : 4,3 (4,1-5,4) vs 1,5 (1,5-1,9) RRI (IC 95 %) : 0,44 (0,35-0,55)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
		<u>EBC vs EC</u> SG médiane, mois (IC 95 %) : 9,3 (8,2-10,8) vs 9,3 (8,0-11,3) RRI (IC 95 %) : 0,95 (0,74-1,21)

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; C+CTi : cetuximab et chimiothérapie à base d'irinotecan; CEI : comité d'examen indépendant; EBC : encorafenib, binimetinib et cetuximab; EC : encorafenib et cetuximab; EGFR : *epidermal growth factor receptor*; FLOX : acide folinique, fluorouracile (bolus), oxaliplatine; FOLFIRI : acide folinique, fluorouracile et irinotecan; FOLFOX : acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine; OxFp : oxaliplatine et fluoropyrimidine; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

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

2.1.2.3 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-2](#)).

2.1.3 MSI-H/dMMR

2.1.3.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur MSI-H/dMMR a fait l'objet de recommandations de la part de dix-huit groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer colorectal. Étant donné que son utilité est déjà bien établie dans ce contexte, les recommandations concernant le statut MSI-H/dMMR comme biomarqueur de l'approche thérapeutique agnostique (selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie) n'ont pas été retenues. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-3](#)).

Selon l'information recensée :

- le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires;
- lorsqu'il est décelé à un stade précoce de la maladie, le biomarqueur MSI-H/dMMR est associé à un bon pronostic. Chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II, les renseignements concernant le statut MSI/MMR sont utilisés afin de guider la décision d'administrer une chimiothérapie adjuvante;
- le biomarqueur MSI-H/dMMR est également utilisé pour sélectionner les patients chez qui une évaluation génétique devrait être réalisée afin de permettre le diagnostic du syndrome de Lynch.

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

Cancer du côlon de stade II et chimiothérapie adjuvante

Le risque de récurrence après la résection d'un cancer du côlon localisé oriente la décision d'administrer une chimiothérapie adjuvante. L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante auprès de personnes atteintes d'un cancer du côlon de stade II présentant un statut MSI-H/dMMR a fait l'objet de plusieurs études [Baxter *et al.*, 2022; Gkekas *et al.*, 2020; Baek *et al.*, 2019; Koenig *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2017; Tougeron *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2015; Hutchins *et al.*, 2011; Sargent *et al.*, 2010; Ribic *et al.*, 2003]. Les résultats de la majorité de ces études ont montré que la chimiothérapie adjuvante ne procure aucune amélioration significative de la survie globale ou de la survie sans maladie en présence d'un statut MSI-H/dMMR, en comparaison avec une prise en charge axée sur la chirurgie sans traitement adjuvant.

Tableau 7 Efficacité de la chimiothérapie adjuvante chez les personnes atteintes d'un cancer du côlon MSI-H/dMMR de stade II

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
[Gkekas <i>et al.</i> , 2020] Étude rétrospective	CTA (n = 23) vs chirurgie seule (n = 69) Chimiothérapie adjuvante (CTA) : à base d'oxaliplatine 5-fluorouracile capecitabine autre	CTA vs chirurgie seule SG, RRI _m : 1,10 (IC 95 % 0,08-1,08)
[Tougeron <i>et al.</i> , 2016] Étude rétrospective	CTA (n = 24) vs chirurgie seule (n = 116) Chimiothérapie adjuvante (CTA) : flurorpyrimidine + oxaliplatine Maladie à risque élevé*	CTA vs chirurgie seule SSM, RRI _m : 0,13 (IC 95 % 0,02-1,05)
[Kim <i>et al.</i> , 2015] Étude rétrospective	CTA (n = 108) vs chirurgie seule (n = 18) Chimiothérapie adjuvante (CTA) : 5-fluorouracile + leucovorine FOLFOX capecitabine tegafur-uracil doxyfluridine	CTA vs chirurgie seule SSM, RRI _m : 0,56 (IC 95 % 0,20-1,52) SG, RRI _m : 0,29 (IC 95 % 0,9-0,90)
FFCD 8802 NCCTG 78-48-52 NCCTG 87-46-51 INT 0035 GIVIO NCI-CTGC-03 Analyse de sous-groupe combinée [Sargent <i>et al.</i> , 2010; Ribic <i>et al.</i> , 2003]	CTA (n = 47) vs chirurgie seule (n = 55) Chimiothérapie adjuvante (CTA) : flurorpyrimidine + levamisole flurorpyrimidine + leucovorine	CTA vs chirurgie seule SSM, RRI : 2,30 (IC 95 % 0,84-6,24) SG, RRI : 2,95 (IC 95 % 1,02-8,54)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Analyse combinée réalisée par l'ASCO [Baxter <i>et al.</i> , 2022]	Population SSP (n = 368) : Kim 2015; Sargent 2010; Tougeron 2016 Population SG (n = 320) : Kim 2015; Sargent 2010; Gkekas 2020	CTA vs chirurgie seule SSM, RRI : 0,89 (IC 95 % 0,45-1,74) SG, RRI : 1,03 (IC 95 % 0,53-2,02)
[Baek <i>et al.</i> , 2019] Étude rétrospective	CTA (n = 50) vs chirurgie seule (n = 26) Chimiothérapie adjuvante (CTA) : capecitabine capecitabine + oxaliplatine FOLFOX 5-fluorouracile + leucovorine Maladie à risque élevé [†]	CTA vs chirurgie seule SSM, RRI : p = 0,124 SG, RRI : p = 0,225
[Koenig <i>et al.</i> , 2019] Étude rétrospective	CTA (n = 122) vs chirurgie seule (n = 721) Chimiothérapie adjuvante (CTA) : non précisée	CTA vs chirurgie seule SG, RRI _m : 0,85 (IC 95 % 0,39-1,83)
[Yang <i>et al.</i> , 2017] Étude rétrospective	CTA (n = 26) vs chirurgie seule (n = 90) Chimiothérapie adjuvante (CTA) : capecitabine capecitabine + oxaliplatine FOLFOX 5-fluorouracile + leucovorine	CTA vs chirurgie seule SSM médiane, mois : 38,5 vs 34,4; p = 0,187 SG médiane, mois : 40,3 vs 40,0; p = 0,143
QUASAR Analyse de sous-groupe [‡] [Hutchins <i>et al.</i> , 2011]	CTA (n = 114) vs chirurgie seule (n = 104) Chimiothérapie adjuvante (CTA) : 5-fluorouracile + leucovorine	CTA vs chirurgie seule Risque de récurrence à 2 ans, RC : 0,81 (IC 95 % 0,29-2,22)

CTA : chimiothérapie adjuvante; FOLFOX : acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; RC : rapport de cotes; RRI/RRI_m : rapport de risques instantanés/multivarié; SG : survie globale; SSM : survie sans maladie.

* Le risque élevé était défini par un stade T4, les critères VELIPI (embolies vasculaires, invasion lymphatique ou périmébrale), des tumeurs peu différenciées, moins de huit ganglions lymphatiques excisés, une perforation de la tumeur ou une obstruction initiale de l'intestin.

† Le risque élevé était défini par un stade T4, une histologie peu différenciée, une invasion lymphovasculaire ou périmébrale, une obstruction intestinale, une perforation localisée, des marges positives ou un nombre insuffisant de ganglions lymphatiques prélevés (< 12 ganglions lymphatiques).

‡ L'analyse incluait 3 personnes atteintes d'un cancer du rectum et 13 personnes dont la maladie était de stade I (n = 3) ou III (n = 10).

Maladie métastatique et immunothérapie

L'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires a été évaluée pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR. L'étude KEYNOTE-177 a montré un gain significatif de survie sans progression (RRI = 0,59 [IC 95 % 0,45-0,79]) chez les patients ayant reçu le pembrolizumab (Pemb), en comparaison avec ceux traités par une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile (CTf : FOLFOX ou FOLFIRI) avec ou sans cetuximab (C) ou bevacizumab (B) [Diaz *et al.*, 2022; André *et al.*, 2020]. Par ailleurs, l'association

nivolumab/ipilimumab a produit un taux de réponse objective de 71 % dans le cadre de l'étude CheckMate-142 [Lenz *et al.*, 2022; Overman *et al.*, 2022].

Quelques études ont examiné les bénéfices cliniques associés aux thérapies de rattrapage pour le traitement de la maladie métastatique MSI-H/dMMR. Le pembrolizumab a généré un taux de réponse objective de 52 % chez les patients de l'étude KEYNOTE-016 alors que ce taux a été de 33 % et 35 % (selon le nombre de traitements antérieurs) chez ceux de l'étude KEYNOTE-164 [Le *et al.*, 2023; 2020; 2017; 2015]. D'autre part, les données (analyse intérimaire) issues d'une étude de phase I (GARNET) ont montré un taux de réponse objective de 44 % chez les patients porteurs d'une tumeur solide (dMMR) traités avec le dostarlimab-gxly [André *et al.*, 2023]. Dans le sous-groupe de patients atteints d'un cancer colorectal, un taux de réponse objective de 43,5 % a été observé.

Tableau 8 Efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pour le traitement de la maladie MSI-H/dMMR

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Première intention		
Pembrolizumab (Pemb)		
KEYNOTE-177 phase III n = 307 adultes [Diaz <i>et al.</i> , 2022; André <i>et al.</i> , 2020]	Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR : perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellitaires parmi 3-5 analysés Pemb (n = 153)/CTf ± C ou B (n = 154) Traitements antérieurs : adjuvant (22 %/24 %) néoadjuvant ± adjuvant (3 %/5 %) aucun (75 %/71 %) ECOG : 0 (49 %/55 %) 1 (51 %/45 %) Statut mutationnel : KRAS/NRAS/BRAF type sauvage (28 %/25 %) KRAS ou NRAS muté (22 %/25 %) BRAF ^{V600E} (23 %/29 %) Inconnu (28 %/20 %)	Suivi médian : 44,5 mois (EIQ 39,7-49,8) <u>Pembrolizumab vs CTf ± C ou B</u> SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) : 16,5 (5,4-38,1) vs 8,2 (6,1-10,2) RRI (IC 95 %) : 0,59 (0,45-0,79) SG médiane, mois (IC 95 %) : NA (49,2-NA) vs 36,7 (27,6-NA) RRI (IC 95 %)* : 0,74 (0,53-1,03) TRO par CEI, % (IC 95 %) : 45,1 (37,1-53,3) vs 33,1 (25,8-41,1) Réponse complète, % : 13,1 vs 3,9 Durée médiane de la réponse, mois (EIQ) : NA (36,1-NA) vs 10,6 (8,1-28,8)
Nivolumab/ipilimumab		
CheckMate-142 phase II n = 45	Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR :	Suivi médian : 29,0 mois TRO : 69 % (IC 95 % 53-82)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
adultes [Lenz <i>et al.</i> , 2022] Résumé de présentation [Overman <i>et al.</i> , 2022]	perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés Tx néoadjuvant/adjuvant antérieurs : 0 (58 %), 1 (38 %), 2 (2 %), 3 (0 %), ≥ 4 (2 %) ECOG : 0 (56 %), 1 (44 %) Statut mutationnel : KRAS/BRAF type sauvage (29 %) BRAF muté (38 %) KRAS muté (22 %) Inconnu (11 %)	réponse complète/partielle : 13 %, 56 % maladie stable/progressive/NE : 16 %, 13 %, 2 % Durée médiane de la réponse, mois : NA (étendue 1,4+ à 29,0+) SSP médiane : NA Taux SSP à 24 mois : 73,6 % (IC 95 % 57,2-84,5) SG médiane : NA Taux SG à 24 mois : 79,4 % (IC 95 % 64,1-88,7) <u>Suivi médian : 52,4 mois</u> TRO : 71 % (IC 95 % 56-84) SSP médiane : NA Taux SSP à 48 mois : 51 % (IC 95 % 34-66) SG médiane : NA Taux SG à 48 mois : 72 % (IC 95 % 57-83)
Deuxième intention et plus		
Pembrolizumab		
KEYNOTE-016 phase II [Le <i>et al.</i>, 2017; 2015]	Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR : perte d'expression MMR OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) <u>Analyse primaire</u> MSI-H/dMMR (n = 11) vs pMMR (n = 21) Traitements antérieurs : 2 (27 %/19 %), 3 (27 %/24 %), ≥ 4 (45 %/57 %) ECOG : 0 (0 %/29 %) 1 (100 %/71 %) Statut mutationnel : KRAS type sauvage (55 %/62 %) BRAF type sauvage (73 %/52 %) BRAF inconnu (27 %/43 %)	<u>Analyse primaire MSI-H/dMMR vs pMMR</u> Suivi médian, semaines (étendue) : 36 (5-55) vs 20 (4-52) TRO, % (IC 95 %) : 40 (12-74) vs 0 (0-19) réponse complète : 0 % vs 0 % réponse partielle : 40 % vs 0 % maladie stable : 50 % vs 11 % maladie progressive : 10 % vs 61 % NE : 0 % vs 28 % SSP médiane, mois (IC 95 %) : NA vs 2,2 (1,4-2,8) SG médiane, mois (IC 95 %) : NA vs 5,0 (3,0-NE) <u>Analyse élargie MSI-H/dMMR</u> Suivi médian : données non disponibles pour cette cohorte TRO : 52 % (IC 95 % 36-68) réponse complète/partielle : 12 %, 40 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	<u>Analyse élargie</u> MSI-H/dMMR (n = 40)	maladie stable/progressive/NE : 30 %, 10 %, 8 % SSP médiane, mois (IC 95 %) : NA (16,1-NA) Taux SSP à 2 ans : 59 % (IC 95 % 44-78) SG médiane : NA Taux SG à 2 ans : 72 % (IC 95 % 58-89)
KEYNOTE-164 phase II n = 124 adultes [Le <i>et al.</i> , 2023; 2020]	Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR : perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellitaires parmi 3-5 analysés Tx antérieurs ≥ 2 (n = 61)/ ≥ 1 (n = 63) 1 (10 % [†] /38 %) 2 (46 %/32 %) ≥ 3 (44 %/30 %) ECOG : 0 (48 %/35 %) 1 (52 %/65 %) Statut mutationnel : KRAS/NRAS/BRAF type sauvage (18 %/9 %) KRAS muté (26 %/35 %) NRAS muté (5 %/8 %) BRAF muté (15 %/8 %)	<u>Tx antérieurs ≥ 2 vs Tx antérieurs ≥ 1</u> Suivi médian, mois (étendue) : 62,2 (60,8-65,2) vs 54,4 (52,7-56,7) TRO par CEI, % (IC 95 %) : 32,8 (21,3-46,0) vs 34,9 (23,3-48,0) réponse complète : 4,9 % vs 14,3 % réponse partielle : 27,9 % vs 20,6 % maladie stable : 18,0 % vs 20,6 % maladie progressive : 45,9 % vs 39,7 % NE : 3,3 % vs 4,8 % Durée médiane de la réponse, mois (étendue) : NA (6,2-58,5+) vs NA (4,4-52,4+) SSP médiane, mois (IC 95 %) : 2,3 (2,1-8,1) vs 4,1 (2,1-18,9) SG médiane, mois (IC 95 %) : 31,4 (21,4-58,0) vs 47,0 (19,2-NA)
Nivolumab		
CheckMate 142 phase II n = 74 adultes [Overman <i>et al.</i> , 2017] Résumé de présentation [Overman <i>et al.</i> , 2022]	Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR : perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellitaires parmi 5 analysés Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (15 %), 2 (30 %), ≥ 3 (54 %) ECOG : 0 (43 %), 1 (57 %) Statut mutationnel : KRAS/BRAF type sauvage (39 %) KRAS muté (35 %) BRAF muté (16 %) Inconnu (9 %)	<u>Suivi médian : 12,0 mois</u> TRO : 31,1 % (IC 95 % 20,8-42,9) réponse complète/partielle : 0 %, 31,1 % maladie stable/progressive/NE : 37,8 %, 25,7 %, 5,4 % SSP médiane : NA Taux SSP à 12 mois : 50,4 % (IC 95 % 38,1-61,4) SG médiane : NA Taux SG à 12 mois : 73,4 % (IC 95 % 61,5-82,1) <u>Suivi médian : 70,0 mois</u> TRO : 39 % (IC 95 % 28-51) SSP médiane : 13,8 mois (IC 95 % 4,7-38,2)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
		Taux SSP à 48 mois : 36 % (IC 95 % 25-47) SG médiane : 44,2 mois (20,9-75,1) Taux SG à 48 mois : 49 % (IC 95 % 37-59)
Nivolumab/ipilimumab		
CheckMate 142 phase II n = 119 adultes [Overman <i>et al.</i> , 2018] Résumé de présentation [Overman <i>et al.</i> , 2022]	Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR : perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellitaires parmi 5 analysés Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (23 %), 2 (36 %), ≥ 3 (40 %) ECOG : 0 (45 %), 1 (55 %) Statut mutationnel : KRAS/BRAF type sauvage (26 %) KRAS muté (37 %) BRAF muté (24 %) Inconnu (13 %)	Suivi médian : 13,4 mois TRO : 54,6 % (IC 95 % 45,2-63,8) réponse complète/partielle : 3 %, 51 % maladie stable/progressive/NE : 31 %, 12 %, 3 % SSP médiane : NA Taux SSP à 12 mois : 71 % (IC 95 % 61,4-78,7) SG médiane : NA Taux SG à 12 mois : 85 % (IC 95 % 77,0-90,2) <u>Suivi médian : 64,0 mois</u> TRO : 65 % (IC 95 % 55-73) SSP médiane : NA Taux SSP à 48 mois : 54 % (IC 95 % 44-63) SG médiane : NA Taux SG à 48 mois : 71 % (IC 95 % 62-78)
Dostarlimab-gxly		
GARNET phase I n = 327 adultes [André <i>et al.</i> , 2023]	MSI-H/dMMR Traitements antérieurs : 1 (42 %), 2 (36 %), ≥ 3 (22 %) ECOG : 0 (39 %), 1 (61 %) A1 : cancer endométrial (n = 141) 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)	Suivi médian : 27,7 mois TRO, CEI : Globale : 44,0 % (IC 95 % 38,6-49,6) réponse complète/partielle : 13 %, 31 % A1 : 45,5 % (IC 95 % 37,1-54,0) réponse complète/partielle : 16 %, 29 % F : 43,1 % (IC 95 % 36,2-50,2) réponse complète/partielle : 11 %, 32 % Colorectal : 43,5 % (IC 95 % 34,3-53,0) réponse complète/partielle : 12 %, 31 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Maladie avancée ou récidivante	Durée médiane de la réponse : NA

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; CEI : comité d'examen indépendant; CTf ± C ou B : chimiothérapie à base de 5-fluorouracile avec ou sans cetuximab ou bevacizumab; EIQ : écart interquartile; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; MLH1 : *mutL homolog 1*; MMR/dMMR/pMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux/performant; MSH2/6 : *mutS homolog 2/6*; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NA : non atteinte; NE : non évaluable; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; PMS2 : *PMS1 homolog 2*; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective; Tx : traitement.

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

* 60 % des patients sont passés de la chimiothérapie au pembrolizumab après la progression de la maladie.

† Les patients ayant déjà reçu un traitement adjuvant pour une maladie avancée ont été comptés comme ayant déjà reçu une ligne de traitement.

2.1.3.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés au biomarqueur MSI-H/dMMR est présentée à l'annexe E ([tableau E-3](#)).

2.1.4 HER2

2.1.4.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *HER2* ont fait l'objet de recommandations de la part de neuf groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer colorectal. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-4](#)).

Selon l'information recensée, l'amplification et/ou la surexpression du gène *HER2* présentent une valeur prédictive de la réponse aux traitements qui ciblent l'HER2.

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

Quelques études cliniques de phase II ont évalué l'activité antitumorale du trastuzumab en association avec le pertuzumab (MyPathway, TAPUR), le lapatinib (HERACLES) ou le tucatinib (MOUNTAINEER). Les données issues de ces études ont révélé des taux de réponse objective compris entre 25 % et 38 % chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique présentant une amplification et/ou une surexpression du gène *HER2* [Strickler *et al.*, 2023; Gupta *et al.*, 2022; Tosi *et al.*, 2020; Meric-Bernstam *et al.*, 2019; Sartore-Bianchi *et al.*, 2016]. Par ailleurs, l'étude DESTINY-CRC01 a montré un taux de réponse objective de 45 % chez les patients ayant reçu le trastuzumab deruxtecan, un conjugué anticorps-médicament dirigé contre HER2 et administré en monothérapie [Yoshino *et al.*, 2023b; Siena *et al.*, 2021].

Tableau 9 Efficacité des traitements anti-HER2 chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique présentant une amplification/surexpression du gène *HER2*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Pertuzumab/trastuzumab		
MyPathway phase IIa n = 57 adultes [Meric-Bernstam <i>et al.</i> , 2019]	Statut HER2 positif* : amplification sans surexpression (14 %) amplification, mais statut d'expression inconnu (39 %) amplification avec surexpression (47 %) Traitements antérieurs : 1 (7 %), 2 (23 %), 3 (14 %), 4 (23 %), 5 (21 %), 6 (7 %), 7 (2 %), 8 (2 %), 9 (2 %) ECOG : 0 (37 %), 1 (61 %), 2 (2 %) Statut mutationnel : KRAS type sauvage (75 %) muté (23 %) inconnu (2 %) NRAS type sauvage (96 %) muté (0 %) inconnu (4 %)	Suivi médian : 7,3 mois (EIQ 3,9-11,4) TRO : 32 % (IC 95 % 20-45) réponse complète/partielle : 2 %, 30 % Durée médiane de la réponse : 5,9 mois (IC 95 % 2,8-11,1) SSP médiane : 2,9 mois (IC 95 % 1,4-5,3) SG médiane : 11,5 mois (IC 95 % 7,7-NE)
TAPUR-HER2 phase II n = 28 adultes [Gupta <i>et al.</i> , 2022]	Statut HER2 positif : critères non précisés Traitements antérieurs : 1 (7 %), 2 (11 %), ≥ 3 (82 %) ECOG : 0 (39 %), 1 (61 %) Statut mutationnel : KRAS type sauvage (68 %) KRAS muté (18 %) KRAS inconnu (15 %)	Suivi médian : non précisé TCM (réponse objective ou maladie stable ≥ 16 semaines) : 54 % (IC 95 % 37-67) TRO : 25 % (IC 95 % 11-45) Durée médiane de la réponse : 4,8 mois (IC 95 % 1,5-29,4) SSP médiane : 4,3 mois (IC 95 % 2,8-6,9) SG médiane : 15,0 mois (IC 95 % 8,0-25,6)
Lapatinib/trastuzumab		
HERACLES phase II n = 32 adultes [Tosi <i>et al.</i> , 2020; Sartore- Bianchi <i>et al.</i> , 2016]	Statut HER2 positif : IHC3+ (78 %) IHC2+/FISH+ [<i>HER2:CEP17</i> > 2,0] (22 %) KRAS exon 2 (codons 12 et 13) type sauvage Traitements antérieurs Nombre médian (étendue) : 5 (2 à 11)	<u>Suivi médian, sem (EIQ) : 94 (51-127)</u> TRO[†] par CEI : 30 % (IC 95 % 14-50) réponse complète/partielle : 4 %, 26 % maladie stable : 44 % Durée médiane de la réponse : 38 sem (étendue 24 à 94+) <u>Suivi : 82 mois</u>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Supérieur à 3 : 75 % ECOG 0-1	TRO : 28 % réponse complète/partielle : 3 %, 25 % maladie stable : 41 % SSP médiane : 4,7 mois (IC 95 % 3,7-6,1) SG médiane : 10,0 mois (IC 95 % 7,9-15,8)
Tucatinib/trastuzumab		
MOUNTAINEER phase II n = 84 adultes [Strickler <i>et al.</i> , 2023]	Statut HER2 positif : IHC3+ IHC2+/FISH+ ou CISH+ gain de copies par SNG (nombre non précisé) KRAS/NRAS (exon 2 [codons 12 et 13], exon 3 [codons 59 et 61] et exon 4 [codons 117 et 146]) type sauvage Traitements antérieurs : 1 (23 %), 2 (38 %), 3 (23 %), 4 (7 %), 5 (10 %) ECOG : 0 (60 %), 1 (37 %), 2 (4 %)	Suivi médian : 16,3 mois (EIQ 10,8-28,2) TRO par CEI : 38,1 % (IC 95 % 27,7-49,3) réponse complète/partielle : 4 %, 35 % maladie stable/progressive/NE : 33 %, 26 %, 2 % Durée médiane de la réponse par CEI : 12,4 mois (EIQ 8,3-25,5) SSP médiane par CEI : 8,2 mois (IC 95 % 4,2-10,3) SG médiane : 24,1 mois (IC 95 % 20,3-36,7)
Trastuzumab deruxtecan		
DESTINY-CRC01 phase II n = 86 adultes [Yoshino <i>et al.</i> , 2023b; Siena <i>et al.</i> , 2021]	Cohorte selon le statut HER2 A : IHC3+ ou IHC2+/FISH+ ou CISH+ (n = 53) B : IHC2+/FISH- ou CISH- (n = 15) C : IHC1+ (n = 18) Nombre médian de traitements antérieurs (étendue) : 4 (2 à 11) ECOG : 0 (70 %/53 %/50 %) 1 (30 %/47 %/44 %) 2 (0 %/0 %/6 %) Statut mutationnel : Microsatellites stables (81 %/93 %/67 %) Statut microsatellitaire inconnu (19 %/7 %/33 %) KRAS/NRAS type sauvage (98 %/93 %/100 %) BRAF ^{V600} type sauvage (100 %/100 %/94 %)	<u>Cohorte A</u> Suivi médian : 14,4 mois (étendue 1,2-26,8) TRO par CEI : 45,3 % (IC 95 % 31,6-59,6) réponse complète/partielle : 0 %, 45,3 % maladie stable/progressive/NE : 37,7 %, 9,4 %, 7,5 % Durée médiane de la réponse : 7,0 mois (IC 95 % 5,8-9,5) SSP médiane : 6,9 mois (IC 95 % 4,1-8,7) SG médiane : 15,5 mois (IC 95 % 8,8-20,8) <u>Cohorte B</u> Suivi médian : 6,2 mois (étendue 0,5-13,8)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
		TRO : 0 % (IC 95 % 0,0-21,8) réponse complète/partielle : 0 %, 0 % maladie stable/progressive/NE : 60,0 %, 33,3 %, 6,7 % SSP médiane : 2,1 mois (IC 95 % 1,4-4,1) SG médiane : 7,3 mois (IC 95 % 3,0-NE) <u>Cohorte C</u> Suivi médian : 3,9 mois (étendue 1,1-18,9) TRO : 0 % (IC 95 % 0,0-18,5) réponse complète/partielle : 0 %, 0 % maladie stable/progressive/NE : 22,2 %, 55,6 %, 22,2 % SSP médiane : 1,4 mois (IC 95 % 1,3-2,1) SG médiane : 7,7 mois (IC 95 % 2,2-13,9)

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; CEI : comité d'examen indépendant; CISH : hybridation *in situ* chromogénique; EIQ : écart interquartile; FISH : hybridation *in situ* en fluorescence; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IHC : immunohistochimie; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; NE : non évaluable; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; SG : survie globale; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSP : survie sans progression; TCM : taux de contrôle de la maladie; TRO : taux de réponse objective.

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

* 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.

† L'information concernant le paramètre d'évaluation principal est présentée pour les 27 patients de la phase initiale de l'étude.

2.1.4.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans le gène *HER2* est présentée à l'annexe E ([tableau E-4](#)).

2.1.5 NTRK

2.1.5.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes *NTRK* ont fait l'objet de recommandations de la part de dix-sept groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer colorectal 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-5](#)).

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

2.1.5.2 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 tumeurs solides 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 10 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		
ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2 Analyse combinée phases I/II adultes [Demetri <i>et al.</i> , 2022; Doebele <i>et al.</i> , 2020; Drilon <i>et al.</i> , 2017]	Analyse primaire (n = 54)/élargie (n = 121) Gène <i>NTRK</i> : <i>NTRK1</i> (57 %/40 %) <i>NTRK2</i> (2 %/5 %) <i>NTRK3</i> (41 %/55 %) 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 %) Traitements antérieurs : 0 (37 %/31 %), 1 (20 %/29 %), 2 (26 %/22 %), 3 (7 %/10 %), ≥ 4 (9 %/9 %) ECOG : 0 (43 %/44 %) 1 (46 %/47 %) 2 (11 %/9 %)	<u>Analyse primaire</u> Suivi médian : 12,9 mois (EIQ 8,77-18,76) Taux de réponse objective, CEI : 57 % (IC 95 % 43,2-70,8) réponse complète/partielle : 7 %, 50 % maladie stable/progressive/NE : 17 %, 7 %, 13 % Durée médiane de la réponse, CEI : 10,4 mois (IC 95 % 7,1-NE) <u>Analyse élargie</u> Suivi médian : 25,8 mois 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 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Type de tumeur : 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 %)	Durée médiane de la réponse, CEI : 20,0 mois (IC 95 % 13,0-38,2)
Larotrectinib		
LOXO-TRK-14001 SCOUT NAVIGATE Analyse combinée phases I/II enfants, adolescents et adultes [Hong <i>et al.</i> , 2020; Drilon <i>et al.</i> , 2018]	Analyse primaire (n = 55)/élargie (n = 159) Gène <i>NTRK</i> : <i>NTRK1</i> (45 %/40 %) <i>NTRK2</i> (2 %/3 %) <i>NTRK3</i> (53 %/55 %) non confirmée (0 %/2 %) 30 fusions géniques différentes incluant : <i>ETV6-NTRK3</i> (51 %/47 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (16 %/18 %) <i>LMNA-NTRK1</i> (9 %/7 %) autres [†] (24 %/28 %) Traitements antérieurs : 0 (20 %/22 %), 1 (29 %/30 %), 2 (16 %/21 %), ≥ 3 (35 %/26 %) ECOG : 0 (44 %/48 %) 1 (49 %/38 %) 2 (7 %/12 %) 3 (0 %/2 %) Type de tumeur : 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 %)	<u>Analyse primaire</u> Taux de réponse objective, CEI : 75 % (IC 95 % 61-85) réponse complète/partielle : 13 %, 62 % maladie stable/progressive/NE : 13 %, 9 %, 4 % Durée médiane de la réponse : non atteinte (suivi médian : 8,3 mois) Taux réponse durable à 6 mois : 83 % Taux réponse durable à 12 mois : 71 % <u>Analyse élargie</u> Taux de réponse objective : 79 % (IC 95 % 72-85) réponse complète/partielle : 16 %, 63 % maladie stable/progressive/NE : 12 %, 6 %, 3 % Durée médiane de la réponse : 35,2 mois (IC 95 % 22,8-NE) Taux réponse durable à 12 mois : 80 % (IC 95 % 71-89)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Maladie : métastatique (82 %/75 %) localement avancée (18 %/25 %)	

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*.

2.1.5.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *NTRK* est présentée à l'annexe E ([tableau E-5](#)).

2.1.6 TMB-H et POLE/POLD1

2.1.6.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur TMB-H et les biomarqueurs associés aux gènes *POLE/POLD1* ont fait l'objet de recommandations de la part de quatre groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer colorectal 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, le biomarqueur TMB-H et la mutation des gènes *POLE/POLD1* (associée à une TMB-H) présentent une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

2.1.6.2 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 patients atteints de divers types de cancer non résécable ou métastatique en fonction de la charge mutationnelle tumorale (TMB) [Marabelle *et al.*, 2020]. 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 cancer colorectal n'était inclus dans cette étude. Par ailleurs, un taux de réponse objective de 11 % a été observé parmi les 28 personnes de l'étude TAPUR atteintes d'un cancer colorectal avancé TMB-H (≥ 9 mut/Mb) et traitées avec le pembrolizumab [Duvivier *et al.*, 2023].

Selon le SITC, les données de l'étude KEYNOTE-158 ne seraient pas suffisantes pour étayer l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans cette population sur la base d'un TMB-H, en l'absence d'un statut MSI-H/dMMR ou d'une mutation dans un gène *POLE/POLD1* [Kelly *et al.*, 2023]. Leur position est basée sur les résultats d'une étude rétrospective (cohorte Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ayant comparé l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires auprès de patients atteints d'un cancer colorectal avancé selon le statut TMB [Rousseau *et al.*, 2021]. Le gain de survie globale observé dans le groupe de patients porteurs d'un cancer TMB-H, en comparaison avec celui incluant des patients dont le cancer ne présentait pas une charge mutationnelle tumorale élevée (RRI : 0,40 [IC 95 % 0,24-0,65]), n'a pas persisté lorsque les cas présentant également un défaut de réparation des mésappariements ou des mutations *POLE/POLD1* ont été écartés de l'analyse (RRI : 1,17 [IC 95 % 0,59-2,32]).

Une étude rétrospective incluant des personnes atteintes de divers types de tumeurs (dont certaines colorectales) et traitées avec un inhibiteur de points de contrôle immunitaires a par ailleurs montré une différence significative ($p = 0,013$) de bénéfice clinique entre le groupe dont la tumeur présentait une altération pathogène dans le gène *POLE* et celui chez qui la mutation *POLE* était bénigne (82,4 % vs 30,0 %) [Garmezzy *et al.*, 2022].

Tableau 11 Efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pour le traitement des cancers TMB-H

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

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	vulvaire (12 %/9 %) COLORECTALE (0 %/0 %) Maladie métastatique : M0 (9 %/10 %), M1 (91 %/90 %) Statut PD-L1* : positif (67 %/56 %) négatif (28 %/40 %) manquant ou NE (5 %/4 %) Statut MSI : MSI-H (14 %/0 %) non-MSI-H (79 %/98 %) manquant (7 %/2 %)	
TAPUR-TMB-H phase II n = 28 adultes [Duvivier <i>et al.</i> , 2023]	Cancer colorectal avancé TMB-H ≥ 9 mut/Mb Traitements antérieurs : 1 (7 %), 2 (7 %), ≥ 3 (86 %) ECOG : 0 (36 %), 1 (64 %) Statut MSI : stable (93 %) ambigu (4 %) manquant (4 %)	Contrôle de la maladie : 31 % (IC 95 % 18-40) réponse partielle : 11 % maladie stable ≥ 16 sem : 18 % TRO : 11 % (IC 95 % 2-28) SSP médiane : 12 sem (IC 95 % 8-16) SG médiane : 67 sem (IC 95 % 19-98)
Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (monothérapie ou combinaison)		
[Rousseau <i>et al.</i> , 2021] Étude rétrospective	Cancer colorectal avancé TMB-H ≥ 10 mut/Mb TMB-H (n = 52)/non-TMB-H (n = 85) Traitements antérieurs Nombre médian (étendue) : 2 (0 à 5) pMMR (25 %/99 %) POLE/POLD1 type sauvage (92 %/100 %)	<u>TMB-H vs non-TMB-H (tous)</u> SG médiane, mois (IC 95 %) : 43,1 (14,1-NE) vs 12,1 (9,6-15,3) RRI : 0,40 (IC 95 % 0,24-0,65) <u>TMB-H vs non-TMB-H (pMMR et POLE/POLD1 type sauvage uniquement)</u> SG médiane, mois (IC 95 %) : 10,6 (4,4-22,2) vs 12,1 (9,6-15,3) RRI : 1,17 (IC 95 % 0,59-2,32)
[Garmezy <i>et al.</i> , 2022] Étude rétrospective n = 121 adultes	Altération dans le gène <i>POLE</i> : pathogène (12 %) probablement pathogène (5 %) bénigne (8 %) probablement bénigne (7 %) signification inconnue (68 %) Type d'immunothérapie reçue : anti-PD-1/L1 monothérapie (53 %) anti-PD-1/L1 + anti-CTLA-4 (15 %) anti-PD-1/L1 + autres (32 %)	<u>anti-PD-1/L1 ± CTLA-4 (n = 82)</u> Altération pathogène vs bénigne Bénéfice clinique : 82,4 % vs 30,0 %, p = 0,013 Altération pathogène (n = 17) réponse complète/partielle : 0 %/48 % maladie stable/progressive : 35 %/18 % Altération bénigne (n = 10) réponse complète/partielle : 0 %/0 % maladie stable/progressive : 30 %/70 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Type de tumeur : pulmonaire (22 %) COLORECTALE (17 %) mélanome (16 %) sein (7 %) tête et cou (6 %) urothéliale (5 %) cholangiocarcinome (4 %) glioblastome (3 %) autres (20 %) Statut MSI : pMMR (44 %) dMMR (13 %) manquant (43 %)	Altération de signification inconnue (n = 55) réponse complète/partielle : 7 %/31 % maladie stable/progressive : 20 %/42 %

CEI : comité d'examen indépendant; CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*; EIQ : écart interquartile; MMR/dMMR/pMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux/performant; mut/Mb : mutations par mégabase; NE : non évaluable; PD-1/L1 : *programmed cell death protein 1/ligand 1*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée.

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

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

2.1.6.3 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-6](#)).

Aucune indication de traitement avec un inhibiteur de points de contrôle immunitaires n'a été repérée pour les personnes atteintes d'un cancer porteur de mutations dans les gènes *POLE/POLD1*.

2.1.7 RET

2.1.7.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *RET* ont fait l'objet d'une recommandation de la part du NCCN pour la prise en charge du cancer colorectal. Les recommandations intégrales (traduites en français) sont présentées à l'annexe C ([tableau C-7](#)).

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

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

L'activité antitumorale du selpercatinib, en dehors du contexte de traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du cancer de la thyroïde, a été évaluée auprès de 45 patients porteurs d'une tumeur présentant une fusion du gène *RET* dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement systémique ou qui n'avait reçu aucun traitement préalable [Subbiah *et al.*, 2022]. L'étude LIBRETTO-001 a révélé un taux de réponse objective de 44 % pour l'ensemble des patients atteints de divers types de

cancer. Au total, 15 partenaires de fusion différents ont été décelés; *CCDC6*, *KIF5B* et *NCOA4* étaient les plus communs, représentant les deux tiers de la population à l'étude.

Tableau 12 Efficacité du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène *RET*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
LIBRETTO-001 phase I/II n = 45 adultes [Subbiah <i>et al.</i> , 2022]	15 partenaires de fusion différents incluant : <i>NCOA4</i> (38 %) <i>CCDC6</i> (16 %) <i>KIF5B</i> (9 %) réarrangement <i>RET</i> (7 %) autres* (31 %) Traitements antérieurs : 0 (9 %), 1-2 (60 %), ≥ 3 (31 %) ECOG : 0 (33 %), 1 (60 %), 2 (7 %) Type de tumeur : pancréas (27 %) CÔLON (22 %) glandes salivaires (9 %) sarcome (7 %) inconnu (7 %) sein (4 %) carcinome de la peau (4 %) cholangiocarcinome (4 %) xanthogranulome (4 %) carcinoïde (2 %) ovaire (2 %) 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 *ETV6*, *TRIM24*, *ERC1*, *GOLGA5*, *GPHN*, *PRKAR1A*, *RASAL2*, *CGNL1*, *SPECC1L*, *TAF3*, *TFG* et *TRIM33*.

2.1.7.3 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-7](#)).

EN CONCLUSION

Une revue exhaustive de la littérature a permis de repérer 35 publications en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer colorectal ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer colorectal). Parmi ces biomarqueurs, on trouve des mutations dans les gènes *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, des fusions impliquant les gènes *NTRK* et *RET*, l'amplification/surexpression du gène *HER2*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Les mutations aux codons 12, 13, 59, 61, 117 et 146 des gènes *KRAS* et *NRAS* (prédictives), la mutation *BRAF*^{V600E} (prédictive et pronostique) et le statut MSI-H/dMMR (prédictif, pronostique et diagnostique) sont des biomarqueurs utiles à la prise en charge du cancer colorectal dans le contexte de la pratique québécoise. Cependant, d'autres biomarqueurs prédictifs, comme les fusions *RET* et *NTRK*, l'amplification/surexpression du gène *HER2* et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H) sont associés à des médicaments dont l'accès est actuellement restreint au Québec, ce qui limite leur utilité. Les experts consultés ont cependant affirmé que l'information livrée par la recherche de ces biomarqueurs est utile à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer colorectal 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

- 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.
- André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(23): 2207-18.
- Anon. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487(7407): 330-7.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1291-305.
- 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.
- Baek DW, Kang BW, Lee SJ, Kim HJ, Park SY, Park JS, et al. Clinical Implications of Mismatch Repair Status in Patients With High-risk Stage II Colon Cancer. *In Vivo* 2019; 33(2): 649-57.
- Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022; 40(8): 892-910.
- 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.
- Brenner DR, Gillis J, Demers AA, Ellison LF, Billette J-M, Zhang SX, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2024. *Canadian Medical Association Journal* 2024; 196(18): E615.
- Cavestro GM, Mannucci A, Balaguer F, Hampel H, Kupfer SS, Repici A, et al. Delphi Initiative for Early-Onset Colorectal Cancer (DIRECT) International Management Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(3): 581-603.e33.
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 10-32.
- 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.

- Chen D, Huang JF, Liu K, Zhang LQ, Yang Z, Chuai ZR, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(3): e90607.
- Chen HH, Ke TW, Huang CW, Jiang JK, Chen CC, Hsieh YY, et al. Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons Consensus on mCRC Treatment. *Front Oncol* 2021; 11: 764912.
- Chu JE, Johnson B, Kugathasan L, Morris VK, Raghav K, Swanson L, et al. Population-based Screening for BRAF (V600E) in Metastatic Colorectal Cancer Reveals Increased Prevalence and Poor Prognosis. *Clin Cancer Res* 2020; 26(17): 4599-605.
- 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.
- Diaz LA, Jr., Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(5): 659-70.
- 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.
- Duvivier HL, Rothe M, Mangat PK, Garrett-Mayer E, Ahn ER, Al Baghdadi T, et al. Pembrolizumab in Patients With Tumors With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(33): 5140-50.
- Fabrizio DA, George TJ, Jr., Dunne RF, Frampton G, Sun J, Gowen K, et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9(4): 610-7.
- Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023.
- Fernández Montes A, Alonso V, Aranda E, Élez E, García Alfonso P, Grávalos C, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2023; 25(9): 2718-31.

- Garmezy B, Gheeya J, Lin HY, Huang Y, Kim T, Jiang X, et al. Clinical and Molecular Characterization of POLE Mutations as Predictive Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Cancers. *JCO Precis Oncol* 2022; 6: e2100267.
- 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.
- Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019; 32(1): 147-53.
- Gkekas I, Novotny J, Fabian P, Nemecek R, Palmqvist R, Strigård K, et al. Mismatch repair status predicts survival after adjuvant treatment in stage II colon cancer patients. *J Surg Oncol* 2020; 121(2): 392-401.
- Gouvernement du Québec. Registre québécois du cancer [site Web]. Québec, QC : Gouvernement du Québec; 2024. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer> (consulté le 18 juin 2024).
- Gupta R, Meric-Bernstam F, Rothe M, Garrett-Mayer E, Mangat PK, D'Andre S, et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients With Colorectal Cancer With ERBB2 Amplification or ERBB2/3 Mutations: Results From the TAPUR Study. *JCO Precis Oncol* 2022; 6: e2200306.
- 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.
- Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1261-70.
- 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; 2022a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/strategies-de-classification-et-de-stratification-des-variants-somatiques.html>.
- 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; 2022b. 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>.
- Jung G, Benítez-Ribas D, Sánchez A, Balaguer F. Current Treatments of Metastatic Colorectal Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors-2020 Update. *J Clin Med* 2020; 9(11).

- Kang YJ, O'Haire S, Franchini F, M IJ, Zalcborg J, Macrae F, et al. A scoping review and meta-analysis on the prevalence of pan-tumour biomarkers (dMMR, MSI, high TMB) in different solid tumours. *Sci Rep* 2022; 12(1): 20495.
- 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).
- Kim JE, Hong YS, Kim HJ, Kim KP, Lee JL, Park SJ, et al. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S630-7.
- Koenig JL, Toesca DAS, Harris JP, Tsai CJ, Haraldsdottir S, Lin AY, et al. Microsatellite Instability and Adjuvant Chemotherapy in Stage II Colon Cancer. *Am J Clin Oncol* 2019; 42(7): 573-80.
- Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Quality of life with encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes from BEACON CRC. *ESMO Open* 2022; 7(3): 100477.
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1632-43.
- Kourie HR, Ibnshamsah F, Zouein J, Naim N, Abbasi S, Allahloubi N, et al. The first Middle East and North Africa expert consensus recommendations for the management of advanced colorectal cancer. *Future Oncol* 2022; 18(24): 2733-44.
- Lasota J, Chłopek M, Lamoureaux J, Christiansen J, Kowalik A, Wasąg B, et al. Colonic Adenocarcinomas Harboring NTRK Fusion Genes: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 16 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol* 2020; 44(2): 162-73.
- Le DM, Ahmed S, Ahmed S, Brunet B, Davies J, Doll C, et al. Report from the 20th annual Western Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference; Saskatoon, Saskatchewan; 28-29 September 2018. *Curr Oncol* 2019; 26(6): e773-e84.
- Le DT, Diaz LA, Jr., Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *Eur J Cancer* 2023; 186: 185-95.
- 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.
- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020; 38(1): 11-9.

- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509-20.
- Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, Seery T, Sanford EM, Balasubramanian S, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6(30): 28929-37.
- Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisch A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 2022; 40(2): 161-70.
- Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, Sangare L, Fryzek JP, Alexander DD. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis Describing the Prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF Gene Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroenterology Res* 2020; 13(5): 184-98.
- 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.
- Lim KHT, Kong HL, Chang KTE, Tan DSW, Tan IBH, Mohamad F, et al. Recommended testing algorithms for NTRK gene fusions in pediatric and selected adult cancers: Consensus of a Singapore Task Force. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022; 18(4): 394-403.
- López RI, Castro JL, Cedeño H, Cisneros D, Corrales L, González-Herrera I, et al. Consensus on management of metastatic colorectal cancer in Central America and the Caribbean: San José, Costa Rica, August 2016. *ESMO Open* 2018; 3(3): e000315.
- Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020; 2020: 1807929.
- 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* 2020; 21(10): 1353-65.
- Martinelli E, Arnold D, Cervantes A, Stintzing S, Van Cutsem E, Tabernero J, et al. European expert panel consensus on the clinical management of BRAF(V600E)-mutant metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2023; 115: 102541.

- 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.
- McGee SF, AlGhareeb W, Ahmad CH, Armstrong D, Babak S, Berry S, et al. Eastern Canadian Colorectal Cancer Consensus Conference 2017. *Curr Oncol* 2018; 25(4): 262-74.
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019; 20(4): 518-30.
- 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* 2023a; 28(8): 941-55.
- 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* 2023b.
- Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, 3rd, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023; 41(3): 678-700.
- 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 : Colon cancer - version 3.2024 [site Web]. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2024a. Disponible à : https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Rectal cancer - version 1.2024 [site Web]. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2024b. 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.

- Overman MJ, Lenz H-J, Andre T, Aglietta M, Wong MK, Luppi G, et al. Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16_suppl): 3510-.
- Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(8): 773-9.
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1182-91.
- Peeters M, Kafatos G, Taylor A, Gastanaga VM, Oliner KS, Hechmati G, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2015; 51(13): 1704-13.
- 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.
- Phelip JM, Benhaim L, Chevallier P, Christou N, Desolneux G, Dohan A, et al. Cancer colorectal métastatique - Thésaurus National de Cancérologie Digestive [site Web]. 2023. Disponible à : <http://www.tncc.org>.
- Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2019; 51(10): 1357-63.
- Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51(5): 587-94.
- Rashad N, Abdulla M, Farouk M, Elkerm Y, Eid Salem S, Yahia M, et al. Resource Oriented Decision Making for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in a Lower-Middle Income Country: Egyptian Foundation of Medical Sciences (EFMS) Consensus Recommendations 2020. *Cancer Manag Res* 2022; 14: 821-42.
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 247-57.
- Rousseau B, Foote MB, Maron SB, Diplas BH, Lu S, Argilés G, et al. The Spectrum of Benefit from Checkpoint Blockade in Hypermutated Tumors. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1168-70.

- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, Sorich MJ. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(12): 1888-94.
- Salvatore L, Imperatori M, Arnoldi E, Carnaghi C, Cordio S, Cosimelli M, et al. Management of patients with early-stage colon cancer: guidelines of the Italian Medical Oncology Association. *ESMO Open* 2020; 5(6): e001001.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3219-26.
- Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 738-46.
- Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, Richman SD, Elliott F, Brown S, et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2017; 28(3): 562-8.
- Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): 779-89.
- Singh H, Kang A, Bloudek L, Hsu LI, Corinna Palanca-Wessels M, Stecher M, et al. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of HER2 Amplification, Overexpression, and Positivity in Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2023.
- 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.
- Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26(1): 13-21.
- Strickler JH, Cercek A, Siena S, Andre T, Ng K, Van Cutsem E, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023; 24(5): 496-508.
- Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(10): 1261-73.

- Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(4): 273-84.
- Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Amatu A, Leone F, Ghezzi S, et al. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020; 19(4): 256-62.e2.
- Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(7).
- Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2022; 65(2): 148-77.
- Wang F, Zhao Q, Wang YN, Jin Y, He MM, Liu ZX, Xu RH. Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. *JAMA Oncol* 2019; 5(10): 1504-6.
- 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.
- Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SI, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023; 388(1): 44-54.
- Yang L, He W, Yang Q, Kong P, Xie Q, Jiang C, et al. Combination of primary tumor location and mismatch repair status guides adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer. *Oncotarget* 2017; 8(58): 99136-49.
- Yoshino T, Argilés G, Oki E, Martinelli E, Taniguchi H, Arnold D, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis treatment and follow-up of patients with localised colon cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1496-510.
- Yoshino T, Cervantes A, Bando H, Martinelli E, Oki E, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2023a; 8(3): 101558.
- Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun* 2023b; 14(1): 3332.
- 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.
- Yu IS, Aubin F, Goodwin R, Loree JM, Mather C, Sheffield BS, et al. Tumor Biomarker Testing for Metastatic Colorectal Cancer: a Canadian Consensus Practice Guideline. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14: 1758835922111705.

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Cancer colorectal

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to November 16, 2023	
Date de la recherche : 17 novembre 2023	
#	Requêtes
1	*Colonic Neoplasms/di, th OR *Colorectal Neoplasms/di, th OR *Rectal Neoplasms/di, th
2	((colon OR colonic OR colorect* OR colo-rect* OR rectal OR rectum*) ADJ5 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR polyp* OR tumo?r*) ADJ3 (aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*).ti, bt, ab, kf.
3	OR/1-2
4	((colon OR colonic OR colorect* OR colo-rect* OR rectal OR rectum*) ADJ5 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR polyp* OR tumo?r*) ADJ3 (aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*).ti, bt.
5	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
6	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
7	Precision Medicine/
8	((((biochemical OR biologic* OR molecular OR neoplasm* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
9	((((individual#ed OR precision OR personal#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
10	OR/5-9
11	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
12	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt, ab, kf.
13	OR/11-12
14	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt.
15	Guideline/ OR Guidelines as Topic/ OR Practice Guideline/ OR Practice Guidelines as Topic/
16	Evidence-Based Medicine/ OR Evidence-Based Practice/
17	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/
18	((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 cpqs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR syntheses* 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 practi* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt.
19	OR/15-18
20	3 AND 10 AND 13 AND 19
21	4 AND 14 AND 18
22	20 OR 21
23	exp Clinical Studies as Topic/ OR exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
24	((case OR case control OR clinical OR controlled OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR prospective OR retrospective) ADJ (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
25	OR/23-24

26	22 NOT 25
27	..// 26 yr=2018-current
28	..// 27 lg=English OR lg=French

Embase (Ovid)

Segment : 1974 to 2023 November 16

Date de la recherche : 17 novembre 2023

#	Requêtes
1	((colon OR colonic OR colorect* OR colo-rect* OR rectal OR rectum*) ADJ5 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR polyp* OR tumo?r*) ADJ3 (aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*).ti, bt, ab, kf.
2	((colon OR colonic OR colorect* OR colo-rect* OR rectal OR rectum*) ADJ5 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR polyp* OR tumo?r*) ADJ3 (aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*).ti, bt.
3	((biochemical OR biologic* OR molecular OR neoplasm* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
4	((individual#ed OR precision OR personal#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
5	OR/3-4
6	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt, ab, kf.
7	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt.
8	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpq OR cpqs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR syntheses* 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 practi* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt.
9	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ1 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ2 (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 evidence-based* OR (evidence ADJ1 (base* OR report* OR syntheses* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practi* guide* OR recommendation*).ab. /freq=2
10	1 AND 5 AND 6 AND 8
11	2 AND 7 AND 8
12	10 OR 11
13	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/
14	((case OR case control OR clinical OR controlled OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR prospective OR retrospective) ADJ (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
15	OR/13-14
16	12 NOT 15
17	..// 16 yr=2018-current
18	..// 17 lg=English OR lg=French
19	1 AND 5 AND 6 AND 9
20	19 NOT 15
21	..// 20 yr=2018-current
22	..// 21 lg=English OR lg=French
23	22 NOT 18
24	18 OR 23

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,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,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,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 cpqs 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 syntheses* 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 practi* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti,ab.
13	OR/9-12
14	8 AND 13
15	((agnostic* OR solid) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?*r*)).ti,ab.
16	12 AND 15
17	((precision OR personal\$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,ab.
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	..l/ 23 yr=2018-current
25	..l/ 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?*r*)).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 tumo?*r*) 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 syntheses* 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 practi* 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 tumo?*r*)).ti,bt.
17	13 AND 16
18	((precision OR personalis\$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 Congress/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR Meeting Abstract/ OR News/

22	(comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
23	OR/21-22
24	20 NOT 23
25	..l/ 24 yr=2018-current
26	..l/ 25 lg=English OR lg=French
27	13 AND 26
28	((11 OR 12) AND 26) NOT 13
29	27 OR 28

Sélection de la littérature

Figure B-1 Diagramme de flux « Cancer colorectal »

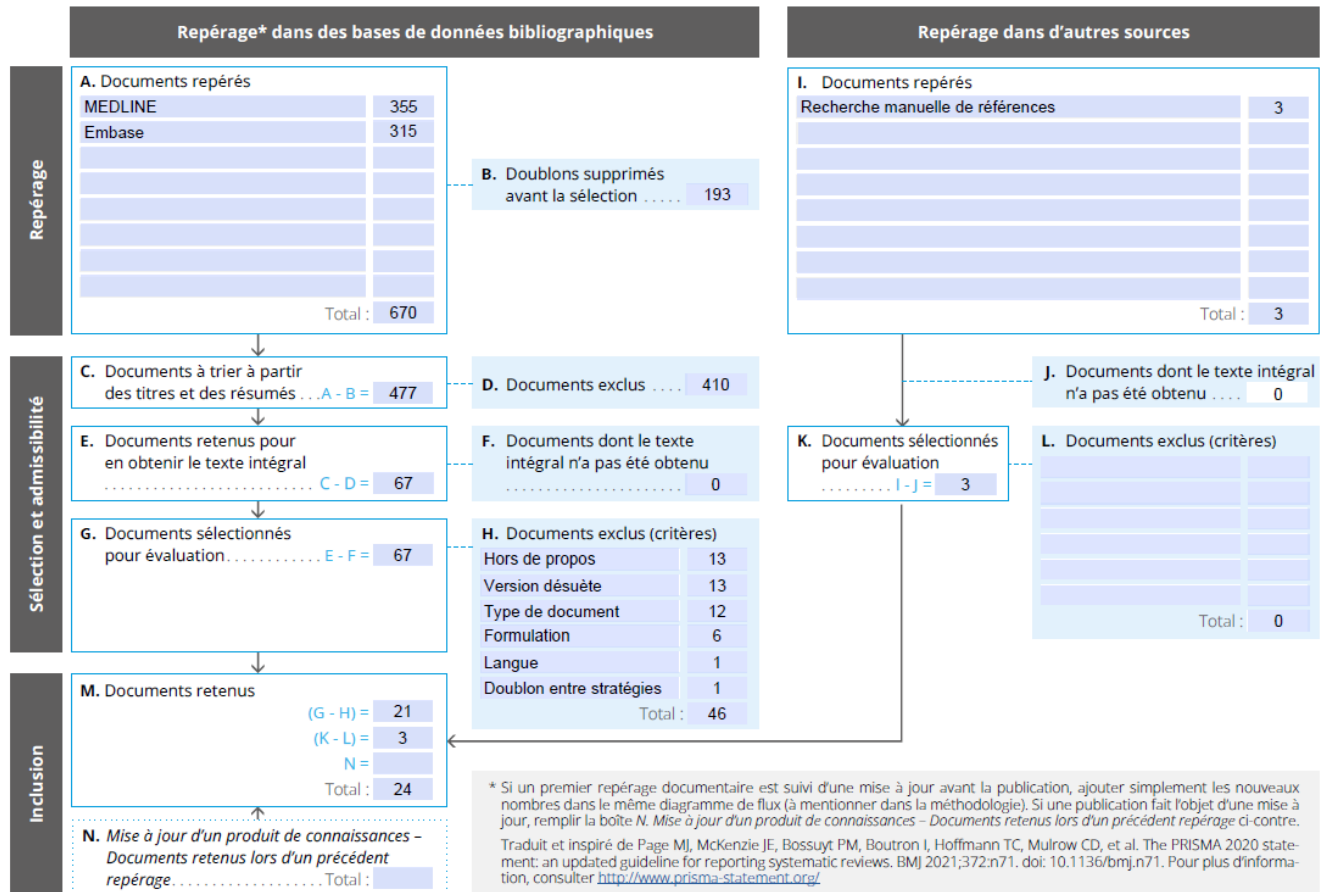
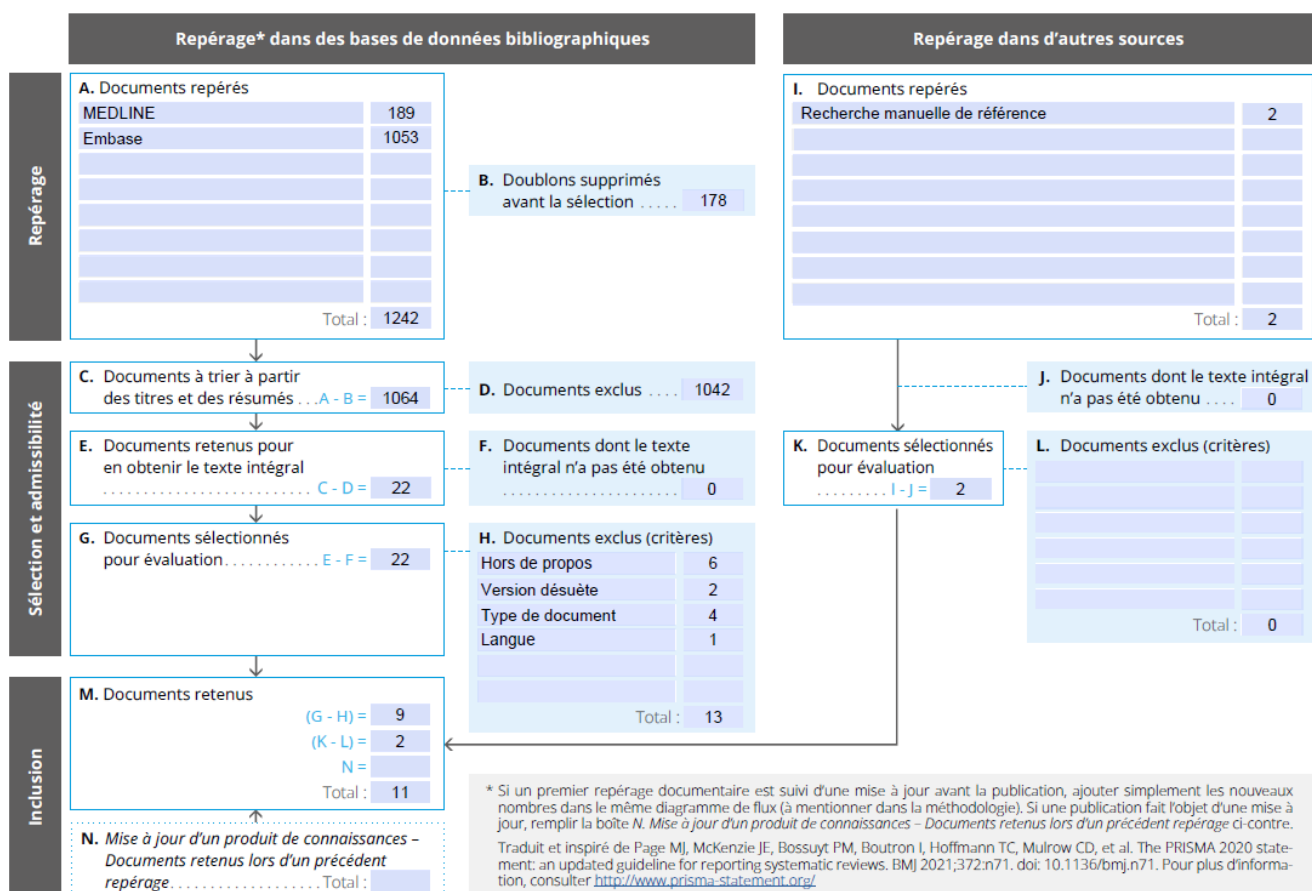


Figure B-2 Diagramme de flux « Tumeurs solides »



ANNEXE C

Lignes directrices repérées

Tableau C-1 Recommandations concernant les biomarqueurs associés aux gènes *KRAS* et *NRAS*

Organisation	Recommandation
Cancer colorectal	
NCCN États-Unis Colon cancer [2024a] Rectal cancer [2024b]	La recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS/NRAS</i> et <i>BRAF</i>, l'amplification du gène <i>HER2</i> et le statut MSI/MMR (si cela n'a pas déjà été fait) sont recommandés pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les tests devraient être réalisés dans le cadre d'un profilage moléculaire général qui permettrait de repérer les mutations et fusions rares et <i>actionnables</i>, telles que celles présentes dans les gènes <i>POLE/POLD1</i>, <i>RET</i> et <i>NTRK</i> [Catégorie 2A]. Les patients présentant une mutation connue du gène <i>KRAS</i> (exons 2, 3 et 4) ou <i>NRAS</i> (exons 2, 3 et 4) ne devraient pas être traités par le cetuximab ou le panitumumab, sauf s'il est administré dans le cadre d'un traitement ciblant une mutation <i>KRAS</i>^{G12C} [Catégorie 2A]. Deux inhibiteurs de <i>KRAS</i>^{G12C}, le sotorasib et l'adagrasib, sont recommandés pour le traitement du cancer colorectal métastatique préalablement traité et porteur de cette mutation. Le sotorasib ou l'adagrasib devraient être administrés en association avec le cetuximab ou le panitumumab ou peuvent être considérés en monothérapie si les toxicités des inhibiteurs de l'EGFR sont préoccupantes [Catégorie 2A].
ESMO Europe [Cervantes <i>et al.</i> , 2023]	L'évaluation du statut MMR et la recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i> (exons 2, 3 et 4) et <i>BRAF</i> est recommandée chez tous les patients au moment du diagnostic du cancer colorectal métastatique [I, A]. La recherche de mutations RAS est obligatoire avant un traitement anti-EGFR et peut être effectuée sur la tumeur primaire ou sur les métastases [III, A].
CSCO-ISHMO-ISMPO-JSMO- KSMO-MOS-PSMO-SSO-TOS- TSCO Asie [Yoshino <i>et al.</i> , 2023a]	Adoption des recommandations de l'ESMO [Cervantes <i>et al.</i> , 2023]
ASCO États-Unis [Morris <i>et al.</i> , 2023]	Une thérapie anti-EGFR associée à un doublet de chimiothérapie devrait être proposée en première intention aux patients atteints d'un cancer colorectal métastatique localisé du côté gauche et présentant un statut RAS de type

Organisation	Recommandation
	sauvage et des microsatellites stables ou un système de réparation des mésappariements performant [Niveau de preuve : modéré; Recommandation : forte]. • Une thérapie anti-EGFR n'est pas recommandée en première intention pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique de type RAS sauvage localisé du côté droit; ces patients devraient se voir proposer une chimiothérapie et un traitement anti-VEGF. • Une thérapie anti-EGFR n'est pas recommandée pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation RAS. • Une thérapie anti-EGFR associée à un triplet de chimiothérapie n'est pas recommandée. • Bien qu'une thérapie anti-EGFR soit préférable, le traitement avec un anti-VEGF reste une option thérapeutique de première intention pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique de type RAS sauvage localisé du côté gauche et non préalablement traité. • Une prise de décision partagée est recommandée, y compris une discussion sur les avantages potentiels et les risques, tels que le risque accru d'éruption cutanée liée au traitement avec les agents anti-EGFR.
SEOM-GEMCAD-TTD Espagne [Fernández Montes <i>et al.</i>, 2023]	La mutation des gènes <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i> (exons 2, 3 et 4) et <i>BRAF</i>^{V600E} devrait être recherchée au moment du diagnostic du cancer colorectal métastatique [I, A]. Traitement de première intention : • pour les patients présentant des mutations dans les gènes <i>RAS</i> ou <i>BRAF</i> et/ou des tumeurs localisées du côté droit, des doublets de chimiothérapie avec ou sans bevacizumab sont recommandés [II, B]. Les triplets avec bevacizumab devraient être considérés dans des cas sélectionnés (ECOG 0-1, < 70-75 ans et sans chimiothérapie adjuvante préalable à base d'oxaliplatine) [I, B]. • pour les sujets non admissibles présentant des mutations <i>RAS/BRAF</i> et/ou des tumeurs localisées du côté droit, la combinaison fluoropyrimidine avec ou sans bevacizumab est la plus appropriée [II, B]. Pour les tumeurs présentant une mutation dans les gènes <i>RAS</i>, le bevacizumab et l'aflibercept combinés à la chimiothérapie sont des options de traitement de deuxième intention [I, A].
Consensus d'experts Europe [Martinelli <i>et al.</i>, 2023]	Au minimum, les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique devraient être évalués au moment du diagnostic de la maladie métastatique pour la mutation des gènes <i>KRAS/NRAS</i> (exons 2, 3 et 4), <i>BRAF</i>^{V600E} ainsi que pour le statut MSI-H/dMMR [Catégorie 2B].
Consensus d'experts International [Cavestro <i>et al.</i>, 2023]	Le profilage moléculaire ne devrait pas être différent dans le cas d'un cancer colorectal précoce par rapport à un cancer colorectal chez des patients plus âgés et devrait inclure l'évaluation du MSI-H/dMMR, <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i>, <i>BRAF</i>, <i>HER2</i>, et <i>NTRK</i> [Niveau de preuve 2B; Recommandation de grade C].
TNCD France [Phelip <i>et al.</i>, 2023; 2019]	Cancer colorectal métastatique non résécable :

Organisation	Recommandation
	Exploration préthérapeutique : détermination du statut des gènes <i>RAS</i> (<i>KRAS</i> et <i>NRAS</i>) sur tissu de tumeur primitive ou métastases [Recommandation : grade A]. Traitement de première intention : le choix d'une chimiothérapie associée à un biomédicament (anti-VEGF ou anti-EGFR) devra tenir compte du statut <i>RAS</i>, <i>BRAF</i>, <i>MSI/dMMR</i> et de la latéralité de la tumeur primitive : • Les cancers du côlon gauche ○ <i>RAS/BRAF</i> de type sauvage doivent être traités par un doublet associé à un anti-EGFR (panitumumab ou cetuximab) [Recommandation : grade B]; ○ <i>RAS</i> muté : privilégier un doublet/triplet + bevacizumab [Recommandation : grade B]; ○ <i>BRAF</i> muté : privilégier un doublet/triplet + bevacizumab [Recommandation : grade B]. • Les cancers du côlon droit ○ et/ou <i>RAS</i> ou <i>BRAF</i> mutés doivent être traités préférentiellement par un doublet/triplet + bevacizumab [Recommandation : grade B]; ○ <i>RAS/BRAF</i> de type sauvage : privilégier un triplet + bevacizumab mais possibilité d'utiliser un doublet/triplet + anti-EGFR si une réponse RECIST est recherchée [Avis d'experts].
Guide de pratique Canada [Yu <i>et al.</i>, 2022]	Normes minimales de soins pour l'analyse des biomarqueurs tumoraux : Tous les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique doivent faire l'objet d'une analyse de leurs échantillons tumoraux pour déceler la présence de mutations dans les gènes <i>KRAS</i> et <i>NRAS</i> (<i>RAS</i> élargi), incluant au minimum les codons 12 et 13 de l'exon 2, les codons 59 et 61 de l'exon 3, et les codons 117 et 146 de l'exon 4, afin d'éclairer les décisions thérapeutiques concernant les anticorps monoclonaux anti-EGFR : • en association avec une chimiothérapie de première intention pour les tumeurs primaires gauches; • pour les intentions de traitement ultérieures [Recommandation forte].
Consensus d'experts Moyen-Orient/Afrique du Nord [Kourie <i>et al.</i>, 2022]	L'analyse <i>RAS</i> devrait être réalisée pour tous les patients au moment du diagnostic du cancer colorectal métastatique par SNG ou PCR dans des laboratoires accrédités et expérimentés [Niveau de preuve I]. L'analyse <i>RAS</i> devrait inclure les exons 2, 3 et 4 de <i>KRAS</i> (codons 12, 13, 59, 61, 117 et 146) et les exons 2, 3 et 4 de <i>NRAS</i> (codons 12, 13, 59, 61 et 117) [Niveau de preuve V]. Le statut mutationnel <i>RAS</i> est un biomarqueur prédictif négatif pour le traitement avec des agents anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) [Niveau de preuve I]. Le cancer colorectal métastatique présentant une mutation <i>RAS</i> ne devrait pas être traité avec des agents anti-EGFR [Niveau de preuve I].
Consensus d'experts Égypte [Rashad <i>et al.</i>, 2022]	Dans les milieux où les ressources ne sont pas limitées :

Organisation	Recommandation
	Le panel optimal de marqueurs moléculaires de base utilisé avant la planification de la stratégie de traitement du cancer colorectal métastatique doit inclure le statut RAS élargi, BRAF^{V600} et MSI [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : B]. En première intention : chez les patients dont les tumeurs primaires sont situées sur le côté droit et qui présentent une mutation d'un gène <i>RAS</i>, un doublet de chimiothérapie et un anti-VEGF constituent l'option privilégiée [Niveau d'accord : I; Type de recommandation : A].
TSCRS Taiwan [Chen <i>et al.</i> , 2021]	Les tests RAS, BRAF et MSI/MMR devraient être effectués avant le traitement systémique de première intention [Niveau d'accord : 100 % (17/17); Niveau de preuve : IA]. Lorsque l'objectif est la cytoréduction, un doublet/triplet de chimiothérapie avec anti-VEGF est recommandé comme traitement de première intention pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation RAS [Niveau d'accord : 100 % (17/17); Niveau de preuve : IIA]. Lorsque l'objectif est le contrôle de la maladie, un doublet de chimiothérapie avec anti-VEGF est recommandé comme traitement de première intention pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation RAS [Niveau d'accord : 100 % (17/17); Niveau de preuve : IB].
Consensus d'experts Canada [Le <i>et al.</i> , 2019]	Les analyses RAS et BRAF élargies devraient être réalisées chez les patients atteints d'une maladie métastatique pour lesquels un traitement est envisagé. Les résultats devraient être disponibles dans un délai raisonnable pour faciliter le choix de la chimiothérapie de première intention.
Consensus d'experts Canada [McGee <i>et al.</i> , 2018]	Chez les patients jugés aptes au traitement contre le cancer colorectal avancé : Les analyses RAS et BRAF^{V600E} élargies devraient être réalisées en temps opportun chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, de préférence sur une lésion métastatique ou le tissu fixé à la formaline le plus récent disponible. Un échantillon chirurgical ou une biopsie est préférable à un échantillon cytologique obtenu par aspiration à l'aiguille fine [Niveau de preuve III].
Consensus d'experts Amérique centrale/Caraïbes [López <i>et al.</i> , 2018]	Toutes les biopsies de cancer colorectal métastatique doivent faire l'objet d'une analyse KRAS/NRAS (exon 2, codons 12 et 13; exon 3, codon 61; exon 4, codons 117 et 146) et BRAF (codon 600).

ASCO : American Society of Clinical Oncology; *BRAF* : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; CSCO : Chinese Society of Clinical Oncology; EGFR : *epidermal growth factor receptor*; ESMO : European Society for Medical Oncology; GEMCAD : Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; ISHMO : Indonesian Society of Hematology and Medical Oncology; ISMPO : Indian Society of Medical and Paediatric Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; KSMO : Korean Society of Medical Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MOS : Malaysian Oncological Society; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; PSMO : Philippine Society of Medical Oncology; RET : *rearranged during transfection*; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSO : Singapore Society of Oncology; TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive; TOS : Taiwan Oncology Society; TSCO : Thailand Society of Clinical Oncology; TSCRS : Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons; TTD : Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy.

Tableau C-2 Recommandations concernant le biomarqueur BRAF^{V600E}

Organisation	Recommandation
Cancer colorectal	
NCCN États-Unis Colon cancer [2024a] Rectal cancer [2024b]	La recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS/NRAS</i> et <i>BRAF</i>, l'amplification du gène <i>HER2</i> et le statut MSI/MMR (si cela n'a pas déjà été fait) sont recommandés pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les tests devraient être réalisés dans le cadre d'un profilage moléculaire général qui permettrait de repérer les mutations et fusions rares et <i>actionnables</i>, telles que celles présentes dans les gènes <i>POLE/POLD1</i>, <i>RET</i> et <i>NTRK</i> [Catégorie 2A]. La mutation BRAF^{V600E} rend la réponse au panitumumab ou au cetuximab hautement improbable, à moins d'administrer ces agents en combinaison avec un inhibiteur de BRAF. En dehors du contexte d'un traitement de première intention, l'encorafenib avec le cetuximab ou le panitumumab devraient être recommandés pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation BRAF^{V600E} [Catégorie 2A]. Outre son rôle de marqueur prédictif pour une thérapie ciblant BRAF, il est clair que les mutations BRAF constituent un marqueur pronostique fort.
ESMO Europe [Cervantes <i>et al.</i>, 2023]	L'évaluation du statut MMR et la recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i> (exons 2, 3 et 4) et <i>BRAF</i> est recommandée chez tous les patients au moment du diagnostic du cancer colorectal métastatique [I, A]. Le statut mutationnel du gène <i>BRAF</i> devrait être évalué simultanément avec celui des gènes <i>RAS</i>, pour l'évaluation du pronostic [I, B] et pour l'option du traitement avec le cetuximab et l'encorafenib [I, A]. Traitement de première intention : dans des cas sélectionnés, lorsque l'objectif est la réduction du stade ou dans le cas d'un cancer du côlon droit avec mutations BRAF^{V600E}, un triplet (FOLFOXIRI), qui peut être associé au bevacizumab, devrait être envisagé, mais un doublet avec bevacizumab pourrait donner des résultats similaires [II, B]. Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation BRAF^{V600E} et préalablement traités, l'encorafenib/cetuximab est recommandé comme la meilleure option de deuxième intention [I, A; ESCAT : I-A]. Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation BRAF^{V600E} et préalablement traités, l'encorafenib/cetuximab est recommandé comme la meilleure option de troisième intention [I, A; ESCAT : I-A].
CSCO-ISHMO-ISMPO-JSMO-KSMO-MOS-PSMO-SSO-TOS-TSCO	Adoption des recommandations de l'ESMO [Cervantes <i>et al.</i>, 2023] avec les modifications suivantes (caractères gras) :

Organisation	Recommandation
Asie [Yoshino <i>et al.</i> , 2023a]	Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation BRAF^{V600E} et préalablement traités, l'encorafenib/cetuximab est recommandé comme la meilleure option de deuxième intention [I, A; ESCAT : I-A]. L'ajout de binimetinib peut être une option, si disponible. Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation BRAF^{V600E} et préalablement traités, l'encorafenib/cetuximab est recommandé comme la meilleure option de troisième intention [I, A; ESCAT : I-A]. L'ajout de binimetinib peut être une option, si disponible.
ASCO États-Unis [Morris <i>et al.</i> , 2023]	L'encorafenib associé au cetuximab devrait être proposé aux patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF ^{V600E} qui ont préalablement été traités et dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement antérieure [Niveau de preuve : modéré; Recommandation : forte].
SEOM-GEMCAD-TTD Espagne [Fernández Montes <i>et al.</i> , 2023]	La mutation des gènes <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i> (exons 2, 3 et 4) et BRAF^{V600E} devrait être recherchée au moment du diagnostic du cancer colorectal métastatique [I, A]. Traitement de première intention : • pour les patients présentant des mutations dans les gènes <i>RAS</i> ou <i>BRAF</i> et/ou des tumeurs localisées du côté droit, des doublets de chimiothérapie avec ou sans bevacizumab sont recommandés [II, B]. Les triplets avec bevacizumab devraient être considérés dans des cas sélectionnés (ECOG 0-1, < 70-75 ans et sans chimiothérapie adjuvante préalable à base d'oxaliplatine) [I, B]. • pour les sujets non admissibles présentant des mutations <i>RAS</i>/<i>BRAF</i> et/ou des tumeurs localisées du côté droit, la combinaison fluoropyrimidine avec ou sans bevacizumab est la plus appropriée [II, B]. Traitement de seconde intention : dans les tumeurs présentant une mutation BRAF, l'association d'encorafenib et de cetuximab est recommandée. Cependant, ces traitements ne sont pas encore approuvés par les autorités sanitaires espagnoles [I, A].
Consensus d'experts Europe [Martinelli <i>et al.</i> , 2023]	Au minimum, les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique devraient être évalués au moment du diagnostic de la maladie métastatique pour la mutation des gènes <i>KRAS</i>/<i>NRAS</i> (exons 2, 3 et 4), BRAF^{V600E} ainsi que pour le statut MSI-H/dMMR [Catégorie 2B]. L'évaluation moléculaire des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E} devrait être réalisée dès le diagnostic de la maladie métastatique afin de guider les décisions relatives à la séquence de traitement et d'éviter tout retard dans le traitement approprié [Catégorie 2B]. Le traitement de première intention privilégié pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E} et MSI-H sont les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, de préférence le pembrolizumab (ou l'ipilimumab + nivolumab, si disponible) [Catégorie 1A].

Organisation	Recommandation
	Le traitement de première intention privilégié pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E} et dont les microsatellites sont stables consiste en un doublet de chimiothérapie avec ou sans bevacizumab ou un triplet de chimiothérapie avec ou sans bevacizumab uniquement dans des cas sélectionnés (tels que les patients plus jeunes, ceux dont l'état de performance est bon et/ou dont la maladie est potentiellement résécable avec un rétrécissement suffisant de la tumeur et/ou ceux dont la tumeur est située du côté droit) [Catégorie 2B]. En cas de progression après un traitement de première intention, les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E} devraient être traités avec l'encorafenib et le cetuximab dès que possible [Catégorie 1A]. La surveillance radiologique des patients sous traitement pour un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E} devrait être effectuée au moins tous les deux mois afin d'éviter des retards inutiles dans la détection de la progression de la maladie et la nécessité de changer de traitement [Catégorie 2B].
Consensus d'experts International [Cavestro <i>et al.</i>, 2023]	Le profilage moléculaire ne devrait pas être différent dans le cas d'un cancer colorectal précoce par rapport à un cancer colorectal chez des patients plus âgés et devrait inclure l'évaluation du MSI-H/dMMR, KRAS, NRAS, BRAF, HER2, et NTRK [Niveau de preuve 2B; Recommandation de grade C].
TNCD France [Phelip <i>et al.</i>, 2023; 2019]	Cancer colorectal métastatique non résécable : Exploration préthérapeutique : détermination du statut du gène <i>BRAF</i> (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) [Recommandation : grade A]. Traitement de première intention : le choix d'une chimiothérapie associée à un biomédicament (anti-VEGF ou anti-EGFR) devra tenir compte du statut RAS, BRAF, MSI/dMMR et de la latéralité de la tumeur primitive : • Les cancers du côlon gauche ○ RAS/BRAF de type sauvage doivent être traités par un doublet associé à un anti-EGFR (panitumumab ou cetuximab) [Recommandation : grade B]; ○ RAS muté : privilégier un doublet/triplet + bevacizumab [Recommandation : grade B]; ○ BRAF muté : privilégier un doublet/triplet + bevacizumab [Recommandation : grade B]. • Les cancers du côlon droit ○ et/ou RAS ou BRAF mutés doivent être traités préférentiellement par un doublet/triplet + bevacizumab [Recommandation : grade B]; ○ RAS/BRAF de type sauvage : privilégier un triplet + bevacizumab mais possibilité d'utiliser un doublet/triplet + anti-EGFR si une réponse RECIST est recherchée [Avis d'experts]. L'encorafenib + cetuximab est recommandé pour les tumeurs BRAF^{V600E} qui progressent sous FOLFOX et/ou FOLFIRI seuls ou associés au bevacizumab/aflibercept [Recommandation : grade B].

Organisation	Recommandation
Guide de pratique Canada [Yu <i>et al.</i>, 2022]	Normes minimales de soins pour l'analyse des biomarqueurs tumoraux : Tous les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique doivent faire l'objet d'une analyse de leurs échantillons tumoraux pour déceler la présence de mutations BRAF^{V600} : • pour l'évaluation du pronostic; • pour la planification du traitement avec une thérapie anti-EGFR; • pour la planification du traitement par l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un anti-EGFR dans le cadre d'un traitement de deuxième intention et plus [Recommandation forte].
Consensus d'experts Moyen-Orient/Afrique du Nord [Kourie <i>et al.</i>, 2022]	L'analyse BRAF (V600E uniquement) devrait être réalisée pour tous les patients au moment du diagnostic du cancer colorectal métastatique par PCR ou SNG dans des laboratoires accrédités et expérimentés [Niveau de preuve V]. Le statut mutationnel BRAF est un biomarqueur pronostique négatif et un biomarqueur prédictif pour un traitement ciblant BRAF [Niveau de preuve I]. FOLFIRINOX/FOLFOX en association avec le bevacizumab est la meilleure option de première intention pour le cancer colorectal métastatique présentant une mutation BRAF [Niveau de preuve II]; FOLFIRINOX et anti-EGFR ne sont pas plus performants que FOLFIRINOX et bevacizumab en première intention [Niveau de preuve IV]. Le cancer colorectal métastatique BRAF^{V600E} préalablement traité par chimiothérapie, avec ou sans agents anti-angiogéniques, devrait être traité par l'encorafenib et le cetuximab [Niveau de preuve I]. Les tumeurs présentant un BRAF muté et un statut MSI-H devraient être traitées avec le pembrolizumab en première intention [Niveau de preuve II].
Consensus d'experts Égypte [Rashad <i>et al.</i>, 2022]	Dans les milieux où les ressources ne sont pas limitées : Le panel optimal de marqueurs moléculaires de base utilisé avant la planification de la stratégie de traitement du cancer colorectal métastatique doit inclure le statut RAS élargi, BRAF^{V600} et MSI [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : B]. En première intention : chez les patients porteurs d'une mutation BRAF, le FOLFOXIRI avec bevacizumab est l'option préférée. Chez les patients sélectionnés et en bonne santé, un doublet de chimiothérapie avec bevacizumab est une option acceptable [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : A]. En troisième intention : au vu de la récente étude contrôlée <i>randomisée</i> BEACON, l'encorafenib avec un anti-EGFR est recommandé pour les patients présentant une mutation BRAF^{V600E} et n'ayant pas été traités précédemment avec un anti-EGFR [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : C].

Organisation	Recommandation
TSCRS Taiwan [Chen <i>et al.</i> , 2021]	Les tests RAS, BRAF et MSI/MMR devraient être effectués avant le traitement systémique de première intention [Niveau d'accord : 100 % (17/17); Niveau de preuve : IA]. Un triplet/doublet de chimiothérapie avec anti-VEGF pourrait être envisagé en première intention pour les patients présentant une mutation BRAF, selon leur tolérance [Niveau d'accord : 82 % (14/17); Niveau de preuve : IIB]. L'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un anti-EGFR avec ou sans inhibiteur de MEK est recommandée comme traitement de deuxième intention pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF [Niveau d'accord : 100 % (17/17); Niveau de preuve : IA].
Consensus d'experts Canada [Le <i>et al.</i> , 2019]	Les analyses RAS et BRAF élargies devraient être réalisées chez les patients atteints d'une maladie métastatique pour lesquels un traitement est envisagé. Les résultats devraient être disponibles dans un délai raisonnable pour faciliter le choix de la chimiothérapie de première intention.
Consensus d'experts Canada [McGee <i>et al.</i> , 2018]	Chez les patients jugés aptes au traitement contre le cancer colorectal avancé : Les analyses RAS et BRAF^{V600E} élargies devraient être réalisées en temps opportun chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, de préférence sur une lésion métastatique ou le tissu fixé à la formaline le plus récent disponible. Un échantillon chirurgical ou une biopsie est préférable à un échantillon cytologique obtenu par aspiration à l'aiguille fine [Niveau de preuve III].
Consensus d'experts Amérique centrale/Caraïbes [López <i>et al.</i> , 2018]	Toutes les biopsies de cancer colorectal métastatique doivent faire l'objet d'une analyse KRAS/NRAS (exon 2, codons 12 et 13; exon 3, codon 61; exon 4, codons 117 et 146) et BRAF (codon 600). Dans l'état actuel des connaissances, la mutation BRAF ne devrait pas être considérée comme une référence pour la prise de décision thérapeutique. La mutation BRAF est actuellement utilisée comme facteur pronostique.

ASCO : American Society of Clinical Oncology; BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; CSCO : Chinese Society of Clinical Oncology; EGFR : *epidermal growth factor receptor*; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; GEMCAD : Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IHC : immunohistochimie; ISHMO : Indonesian Society of Hematology and Medical Oncology; ISMPO : Indian Society of Medical and Paediatric Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; KSMO : Korean Society of Medical Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MOS : Malaysian Oncological Society; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; PSMO : Philippine Society of Medical Oncology; RET : *rearranged during transfection*; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSO : Singapore Society of Oncology; TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive; TOS : Taiwan Oncology Society; TSCO : Thailand Society of Clinical Oncology; TSCRS : Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons; TTD : Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy.

Tableau C-3 Recommandations concernant le biomarqueur MSI-H/dMMR

Organisation	Recommandation
Cancer colorectal	
NCCN États-Unis Colon cancer [2024a] Rectal cancer [2024b]	La recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS/NRAS</i> et <i>BRAF</i>, l'amplification du gène <i>HER2</i> et le statut MSI/MMR (si cela n'a pas déjà été fait) sont recommandés pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les tests devraient être réalisés dans le cadre d'un profilage moléculaire général qui permettrait de repérer les mutations et fusions rares et <i>actionnables</i>, telles que celles présentes dans les gènes <i>POLE/POLD1</i>, <i>RET</i> et <i>NTRK</i> [Catégorie 2A]. L'évaluation universelle du statut MMR (IHC) ou MSI (PCR ou SNG) est recommandée pour tous les patients atteints d'un cancer colorectal nouvellement diagnostiqué [Catégorie 2A] afin : • d'identifier les personnes atteintes du syndrome de Lynch; • de guider l'utilisation de l'immunothérapie chez les patients atteints d'une maladie métastatique; et • de guider les décisions pour les patients atteints d'une maladie de stade II. <u>Syndrome de Lynch</u> L'IHC consiste à colorer le tissu tumoral pour détecter l'expression des protéines encodées par les quatre gènes MMR connus pour être mutés dans le syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2). Un résultat normal implique que les quatre protéines MMR sont normalement exprimées (conservées). La perte d'expression protéique par IHC dans l'un des gènes MMR oriente vers d'autres tests génétiques (détection de mutations dans les gènes pour lesquels l'expression protéique n'est pas observée). Une anomalie d'expression de MLH1 devrait être suivie d'une recherche de mutations <i>BRAF</i>^{V600E} ou de méthylation du promoteur du gène <i>MLH1</i> dans la tumeur. La présence d'une mutation <i>BRAF</i>^{V600E} ou de la méthylation du promoteur <i>MLH1</i> est compatible avec un cancer sporadique. Cependant, environ 1 % des cancers porteurs de mutations <i>BRAF</i>^{V600E} (et une perte de MLH1) sont des syndromes de Lynch. La prudence est de mise en cas d'exclusion du dépistage germlinal sur la base de mutations <i>BRAF</i>^{V600E} en présence d'antécédents familiaux importants [Catégorie 2A]. <u>Immunothérapie</u> Le NCCN recommande le pembrolizumab, le dostarlimab-gxly ou le nivolumab, seul ou en association avec l'ipilimumab, comme options de traitement de première intention pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR, qu'une thérapie intensive soit recommandée ou non [Catégorie 2A]. Le nivolumab associé à l'ipilimumab est recommandé dans la catégorie 2B lorsqu'un traitement intensif n'est pas recommandé, en raison des inquiétudes liées à la toxicité potentielle de l'association thérapeutique. Bien que le dostarlimab-gxly ne dispose pas de données d'essais cliniques pour le cancer colorectal métastatique non traité, le NCCN estime que les inhibiteurs de points de contrôle peuvent être utilisés de manière interchangeable pour le cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR et que les données d'essais cliniques pour le dostarlimab-gxly dans le

Organisation	Recommandation
	cadre du cancer colorectal localement avancé non traité et du cancer colorectal métastatique déjà traité soutiennent son utilisation en première intention. Le NCCN recommande le pembrolizumab, le nivolumab, le nivolumab associé à l'ipilimumab ou le dostarlimab-gxly comme options thérapeutiques de deuxième intention et plus chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR qui n'ont pas reçu d'immunothérapie à base d'inhibiteurs de points de contrôle [Catégorie 2A]. <u>Cancer du côlon de stade II</u> Les cancers du côlon de stade II (MSI-H) peuvent avoir un bon pronostic et ne bénéficient pas d'un traitement adjuvant avec le 5-fluorouracil [Catégorie 2A].
ESMO Europe [Cervantes <i>et al.</i>, 2023; Argilés <i>et al.</i>, 2020]	<u>Cancer colorectal métastatique</u> L'évaluation du statut MMR et la recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i> (exons 2, 3 et 4) et <i>BRAF</i> sont recommandées chez tous les patients au moment du diagnostic du cancer colorectal métastatique [I, A]. L'évaluation du statut MSI/dMMR dans le cancer colorectal métastatique peut faciliter le conseil génétique pour le syndrome de Lynch [II, B]. L'évaluation du statut MSI/dMMR est également recommandée dans le cadre du bilan moléculaire initial de la maladie métastatique en raison de sa valeur prédictive pour l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires [I, A]. Chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR, le pembrolizumab, un inhibiteur de points de contrôle immunitaires, a démontré un bénéfice par rapport à la chimiothérapie standard et aux agents ciblés de première intention, et il est recommandé comme traitement standard [I, A; ESCAT : I-A]. Pour les tumeurs MSI-H/dMMR progressant après une chimiothérapie de première intention, l'ipilimumab/nivolumab est recommandé [III, B]. <u>Cancer du côlon de stade II/III</u> Le risque de récurrence après la résection d'un cancer du côlon devrait être évalué en intégrant la stadification TNM, le statut MSI/MMR et le nombre de ganglions lymphatiques prélevés (± 12) [III, A]. Le statut MSI/MMR est le seul marqueur moléculaire validé utilisé pour la prise de décision adjuvante et devrait être déterminé au stade II du cancer colorectal. Au stade III, l'utilisation du statut MMR est limitée à la détection et à l'identification du syndrome de Lynch [IV, A].

Organisation	Recommandation
CSCO-ISHMO-ISMPO-JSMO-KSMO-MOS-PSMO-SSO-TOS-TSCO Asie [Yoshino <i>et al.</i> , 2023a] JSMO-CSCO-ISMPO-KSMO-MOS-SSO-TOS Asie [Yoshino <i>et al.</i> , 2021]	<u>Cancer colorectal métastatique</u> Adoption des recommandations de l'ESMO [Cervantes <i>et al.</i>, 2023] avec les modifications suivantes (caractères gras) : Pour les tumeurs MSI-H/dMMR progressant après une chimiothérapie de première intention, l'ipilimumab/nivolumab est recommandé [III, B]. Le nivolumab [III, C] ou le pembrolizumab en monothérapie est une option [III, C]. <u>Cancer du côlon de stade II/III</u> Adoption des recommandations de l'ESMO [Argilés <i>et al.</i>, 2020]
ASCO États-Unis [Morris <i>et al.</i> , 2023; Baxter <i>et al.</i> , 2022]	<u>Cancer colorectal métastatique</u> Le pembrolizumab devrait être proposé comme traitement de première intention aux patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une instabilité microsatellitaire élevée ou un défaut de réparation des mésappariements [Niveau de preuve : modérée; Recommandation : forte]. <u>Cancer du côlon de stade II</u> Une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidine seule n'est pas recommandée de routine pour les patients dont la tumeur présente un défaut de réparation des mésappariements (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) [Niveau de preuve : modérée; Recommandation : forte].
SEOM-GEMCAD-TTD Espagne [Fernández Montes <i>et al.</i> , 2023]	L'évaluation du défaut de réparation des mésappariements (IHC ou MSI-H) est recommandée dans le cadre du conseil génétique pour le syndrome de Lynch [II, B] et pour sa valeur prédictive du bénéfice des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires [I, A]. Traitement de première intention : en cas de tumeurs MSI-H/dMMR, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (pembrolizumab) constituent le traitement de choix [I, A]. Traitement de seconde intention : pour les tumeurs MSI-H/dMMR ayant progressé après une chimiothérapie de première intention, l'ipilimumab avec le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés [III, B].
Consensus d'experts Europe [Martinelli <i>et al.</i> , 2023]	Au minimum, les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique devraient être évalués au moment du diagnostic de la maladie métastatique pour la mutation des gènes <i>KRAS/NRAS</i> (exons 2, 3 et 4), <i>BRAF</i>^{V600E} ainsi que pour le statut MSI-H/dMMR [Catégorie 2B].

Organisation	Recommandation
Consensus d'experts International [Cavestro <i>et al.</i>, 2023]	Le profilage moléculaire ne devrait pas être différent dans le cas d'un cancer colorectal précoce par rapport à un cancer colorectal chez des patients plus âgés et devrait inclure l'évaluation du MSI-H/dMMR, KRAS, NRAS, BRAF, HER2, et NTRK [Niveau de preuve 2B; Recommandation de grade C].
SITC États-Unis [Kelly <i>et al.</i>, 2023]	Pour les patients atteints d'un cancer colorectal, le statut MSI/MMR [Niveau de preuve : 2] et une mutation POLE/POLD1 associée à un TMB-H [Niveau de preuve : 3] sont les principaux biomarqueurs qui devraient être utilisés pour guider les décisions relatives au traitement par un inhibiteur de points de contrôle immunitaires. Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR non traité, le pembrolizumab est recommandé en monothérapie [Niveau de preuve : 2]. Un traitement associant le nivolumab et l'ipilimumab peut également être considéré dans cette indication [Niveau de preuve : 3], bien qu'il n'existe pas de données <i>randomisées</i> suggérant que ce schéma est supérieur au pembrolizumab en monothérapie. Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR préalablement traité et qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par inhibiteur de points de contrôle immunitaires, le pembrolizumab en monothérapie [Niveau de preuve : 3] ou le nivolumab avec [Niveau de preuve : 3] ou sans [Niveau de preuve : 3] ipilimumab sont des options recommandées. Le dostarlimab en monothérapie est une option thérapeutique recommandée pour la maladie dMMR uniquement [Niveau de preuve : 3].
TNCD France [Phelip <i>et al.</i>, 2023; 2019]	Cancer colorectal métastatique non résécable : Exploration préthérapeutique : détermination de l'instabilité microsatellitaire en biologie moléculaire (MSI) et/ou en immunohistochimie des 4 protéines MMR (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) (dMMR) afin de pouvoir proposer une immunothérapie (anti-PD1 et anti-PDL1) pour les cancers colorectaux métastatiques et dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch [Recommandation : grade A]. Traitement de première intention : immunothérapie pour les cancers MSI/dMMR (quelle que soit la latéralité) : pembrolizumab [Recommandation : grade B].
Guide de pratique Canada [Yu <i>et al.</i>, 2022]	Normes minimales de soins pour l'analyse des biomarqueurs tumoraux : Tous les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique doivent faire l'objet d'une analyse de leurs échantillons tumoraux pour définir le statut MSI/MMR (s'il n'a pas été évalué précédemment) : • pour éclairer les décisions thérapeutiques concernant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires; • pour déterminer la nécessité d'un test génétique pour le syndrome de Lynch [Recommandation forte].
Consensus d'experts Moyen-Orient/Afrique du Nord [Kourie <i>et al.</i>, 2022]	L'analyse universelle du système de réparation des mésappariements ou de l'instabilité microsatellitaire est recommandée pour tous les patients chez qui un cancer colorectal métastatique vient d'être diagnostiqué [Niveau de preuve V].

Organisation	Recommandation
	L'analyse MSI pour la maladie métastatique peut aider le clinicien dans le cadre du conseil génétique [Niveau de preuve II]. L'analyse MSI de la tumeur présente une forte valeur prédictive pour l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique [Niveau de preuve II]. L'immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab) représente la meilleure option thérapeutique pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique MSI-H non résécable d'emblée [Niveau de preuve I]. L'immunothérapie combinée (nivolumab et ipilimumab) est également une option thérapeutique valable pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique MSI-H non résécable d'emblée [Niveau de preuve I]. Le pembrolizumab, le nivolumab ou l'association nivolumab et ipilimumab sont recommandés comme traitement d'intention subséquente chez les patients porteurs de tumeurs MSI-H n'ayant pas reçu d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires [Niveau de preuve I].
Consensus d'experts Égypte [Rashad <i>et al.</i>, 2022]	Dans les milieux où les ressources ne sont pas limitées : Le panel optimal de marqueurs moléculaires de base utilisé avant la planification de la stratégie de traitement du cancer colorectal métastatique doit inclure le statut RAS élargi, BRAF^{V600} et MSI [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : B]. En première intention : le pembrolizumab en monothérapie est une option acceptable pour les patients porteurs de tumeurs MSI-H [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : C]. En troisième intention : le pembrolizumab, le nivolumab ou le nivolumab associé à l'ipilimumab sont des options thérapeutiques acceptables pour les patients porteurs de tumeurs MSI-H à la suite d'un échec à 2 à 4 lignes de chimiothérapie antérieures [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : A].
ASCRS États-Unis [Vogel <i>et al.</i>, 2022]	Chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade IV présentant un statut dMMR ou MSI-H, une immunothérapie ciblant PD-L1 ou PD-1 devrait être envisagée [Recommandation forte basée sur un niveau de preuve élevé, 1A].
TSCRS Taiwan [Chen <i>et al.</i>, 2021]	Les tests RAS, BRAF et MSI/MMR devraient être effectués avant le traitement systémique de première intention [Niveau d'accord : 100 % (17/17); Niveau de preuve : IA].

Organisation	Recommandation
	En plus de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée, l'inhibiteur de points de contrôle immunitaires est une option de traitement supplémentaire (de toutes intentions) pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR [Niveau d'accord : 100 % (17/17); Niveau de preuve : IC].
Consensus d'experts Espagne [Jung <i>et al.</i> , 2020]	Forte recommandation en faveur de l'utilisation du pembrolizumab en cas de cancer colorectal réfractaire dMMR, localement avancé, non résécable ou métastatique. Le pembrolizumab est fortement recommandé comme option de traitement de première intention pour le cancer colorectal métastatique dMMR. Forte recommandation en faveur du nivolumab en cas de cancer colorectal métastatique dMMR après des lignes de traitement antérieures. Recommandation modérée pour l'ajout de l'ipilimumab, qui a montré des taux de réponse légèrement supérieurs tout en présentant un profil de sécurité similaire.
AIOM Italie [Salvatore <i>et al.</i> , 2020]	Un test de dépistage universel du syndrome de Lynch pour identifier la maladie dMMR devrait être envisagé chez tous les patients atteints d'un cancer colorectal [Niveau de preuve : faible; Recommandation : forte]. Le suivi seul peut être envisagé chez les patients atteints d'un cancer du côlon MSI-H de stade II sans facteurs de risque, compte tenu de leur bon pronostic [Niveau de preuve : modéré; Recommandation : forte].
Consensus d'experts Canada [Le <i>et al.</i> , 2019]	Chez tous les patients atteints d'un cancer colorectal, une évaluation du statut du système de réparation des mésappariements devrait être réalisée pour déceler la présence du syndrome de Lynch et pour déterminer les facteurs prédictifs et pronostiques.
Consensus d'experts Canada [McGee <i>et al.</i> , 2018]	Chez les patients jugés aptes au traitement, quel que soit le stade ou l'âge : • Tous les patients atteints de cancer colorectal devraient faire l'objet d'un test MMR par IHC. • Les patients présentant un défaut de MMR (déficit en MSH2 ou MSH6, ou déficit en MLH1 et BRAF de type sauvage) devraient faire l'objet d'un suivi génétique afin d'exclure un syndrome de Lynch [Niveau de preuve III].

AIOM : Italian Medical Oncology Association; ASCO : American Society of Clinical Oncology; ASCRS : American Society of Colon and Rectal Surgeons; BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; CSCO : Chinese Society of Clinical Oncology; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; GEMCAD : Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IHC : immunohistochimie; ISHMO : Indonesian Society of Hematology and Medical Oncology; ISMPO : Indian Society of Medical and Paediatric Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; KSMO : Korean Society of Medical Oncology; MLH1 : *mutL homolog 1*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MOS : Malaysian Oncological Society; MSH2/6 : *mutS homolog 2/6*; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; PCR : réaction de polymérisation en chaîne; PD-1/PD-L1 : *programmed cell death protein 1/ligand 1*; PMS2 : *PMS1 homolog 2*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; PSMO : Philippine Society of Medical Oncology; RET : *rearranged during transfection*; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSO : Singapore Society of Oncology; TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive; TOS : Taiwan Oncology Society; TSCO : Thailand Society of Clinical Oncology; TSCRS : Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons; TTD : Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy.

Tableau C-4 Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène *HER2*

Organisation	Recommandation
Cancer colorectal	
NCCN États-Unis Colon cancer [2024a] Rectal cancer [2024b]	La recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS/NRAS</i> et <i>BRAF</i>, l'amplification du gène <i>HER2</i> et le statut MSI/MMR (si cela n'a pas déjà été fait) sont recommandés pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les tests devraient être réalisés dans le cadre d'un profilage moléculaire général qui permettrait de repérer les mutations et fusions rares et <i>actionnables</i>, telles que celles présentes dans les gènes <i>POLE/POLD1</i>, <i>RET</i> et <i>NTRK</i> [Catégorie 2A]. Quatre schémas thérapeutiques différents sont recommandés comme options de traitement d'intention subséquente du cancer colorectal métastatique porteur d'amplifications du gène <i>HER2</i> : le trastuzumab deruxtecan en monothérapie ou le trastuzumab en association avec le pertuzumab, le lapatinib ou le tucatinib. Ces schémas (à l'exception du trastuzumab deruxtecan) peuvent également convenir aux patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une amplification <i>HER2</i> qui n'ont pas été traités préalablement, lorsqu'un traitement intensif n'est pas recommandé [Catégorie 2A].
ESMO Europe [Cervantes <i>et al.</i> , 2023]	La recherche d'une amplification du gène <i>HER2</i> par IHC ou FISH est recommandée chez les patients présentant une tumeur au statut RAS de type sauvage pour identifier ceux qui pourraient bénéficier d'un blocage de l'<i>HER2</i> [III, B]. Thérapie de troisième intention et plus : chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique <i>HER2</i>-positif, un traitement par double blocage de l'<i>HER2</i> est optionnellement recommandé, en particulier pour les tumeurs au statut RAS de type sauvage [III, C; ESCAT : II-B].
CSCO-ISHMO-ISMPPO-JSMO-KSMO-MOS-PSMO-SSO-TOS-TSCO Asie [Yoshino <i>et al.</i> , 2023a]	Adoption des recommandations de l'ESMO [Cervantes <i>et al.</i> , 2023]
SEOM-GEMCAD-TTD Espagne [Fernández Montes <i>et al.</i> , 2023]	La détection de l'amplification ou de la surexpression de l'<i>HER2</i> [III, C] et des fusions <i>NTRK</i> est recommandée dans le contexte de traitements d'intention subséquente pour l'accès aux essais cliniques avec des thérapies ciblées [III, A]. Traitement de troisième intention et plus : pour les tumeurs <i>HER2</i>-positives, le traitement par double blocage de l'<i>HER2</i> est recommandé comme option [III, C].

Organisation	Recommandation
Consensus d'experts International [Cavestro <i>et al.</i> , 2023]	Le profilage moléculaire ne devrait pas être différent dans le cas d'un cancer colorectal précoce par rapport à un cancer colorectal chez des patients plus âgés et devrait inclure l'évaluation du MSI-H/dMMR, KRAS, NRAS, BRAF, HER2, et NTRK [Niveau de preuve 2B ; Recommandation de grade C].
TNCD France [Phelip <i>et al.</i> , 2023; 2019]	Cancer colorectal métastatique non résécable : En cas de progression sous tous les traitements validés : le blocage d'HER-2 pourra être envisagé en cas de surexpression d'HER2 (3+ ou 2+ FISH+ en IHC) en particulier chez les patients RAS de type sauvage où le trastuzumab associé au lapatinib ou au pertuzumab a montré des taux de réponses intéressants chez des patients lourdement prétraités. De la même manière, le trastuzumab deruxtecan a montré des taux de réponse de plus de 45 % et le tucatinib associé au trastuzumab, des taux de réponse de 38 %. D'autres inhibiteurs d'HER2 sont actuellement à l'étude. Trastuzumab + lapatinib ou trastuzumab + pertuzumab ou trastuzumab deruxtecan ou tucatinib associé au trastuzumab, si HER2 3+ ou 2+ FISH+ [Recommandation : grade C].
Guide de pratique Canada [Yu <i>et al.</i> , 2022]	Options élargies pour l'analyse des biomarqueurs tumoraux : La recherche de variations du nombre de copies du gène <i>HER2</i> peut être envisagée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique préalablement traité afin de déterminer s'ils sont admissibles à un traitement ciblant HER2 [Consensus d'experts].
Consensus d'experts Moyen-Orient/Afrique du Nord [Kourie <i>et al.</i> , 2022]	HER2 est un biomarqueur prédictif du cancer colorectal métastatique préalablement traité [Niveau de preuve IV]. L'analyse HER2 n'est pas indiquée si l'on sait déjà que la tumeur présente une mutation KRAS, NRAS ou BRAF [Niveau de preuve V]. L'amplification/la surexpression de l'HER2 peut être un facteur prédictif de résistance aux anticorps monoclonaux anti-EGFR [Niveau de preuve IV]. Les agents anti-HER2 (trastuzumab-lapatinib ou trastuzumab-pertuzumab ou trastuzumab-deruxtecan) sont des options thérapeutiques prometteuses pour les cancers colorectaux métastatiques préalablement traités et présentant une amplification/surexpression de l'HER2 [Niveau de preuve III].
Consensus d'experts Égypte [Rashad <i>et al.</i> , 2022]	Le panel de biomarqueurs complémentaires requis pour la planification du traitement à la suite de la progression après un traitement de première intention devrait inclure l'HER2, d'autres marqueurs devraient être demandés si cela n'a pas déjà été fait [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : B]. Des agents ciblant l'HER2 pourraient être envisagés chez les patients présentant une surexpression de l'HER2 et abondamment prétraités [Niveau d'accord : II; Type de recommandation : A].

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; CSCO : Chinese Society of Clinical Oncology; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; GEMCAD : Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; ISHMO : Indonesian Society of Hematology and Medical Oncology; ISMPO : Indian Society of Medical and Paediatric Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; KSMO : Korean Society of Medical Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MOS : Malaysian Oncological Society; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; PSMO : Philippine Society of Medical Oncology; RET : *rearranged during transfection*; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SSO : Singapore Society of Oncology; TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive; TOS : Taiwan Oncology Society; TSCO : Thailand Society of Clinical Oncology; TTD : Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy.

Tableau C-5 Recommandations concernant les biomarqueurs associés aux gènes *NTRK*

Organisation	Recommandation
Cancer colorectal	
NCCN États-Unis Colon cancer [2024a] Rectal cancer [2024b]	La recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS/NRAS</i> et <i>BRAF</i>, l'amplification du gène <i>HER2</i> et le statut MSI/MMR (si cela n'a pas déjà été fait) sont recommandés pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les tests devraient être réalisés dans le cadre d'un profilage moléculaire général qui permettrait de repérer les mutations et fusions rares et <i>actionnables</i>, telles que celles présentes dans les gènes <i>POLE/POLD1</i>, <i>RET</i> et <i>NTRK</i> [Catégorie 2A]. Sur la base des données disponibles, les panélistes ont ajouté le larotrectinib et l'entrectinib comme options thérapeutiques d'intention subséquente pour les patients dont la maladie présente une fusion d'un gène <i>NTRK</i>, tout en reconnaissant que ces thérapies ne seront pas appropriées pour la plupart des patients en raison de la rareté des fusions d'un gène <i>NTRK</i> dans le cancer colorectal [Catégorie 2A].
ESMO Europe [Cervantes <i>et al.</i> , 2023]	Dans les rares cas où une fusion d'un gène <i>NTRK</i> est décelée par immunohistochimie et/ou analyse génomique complète, un traitement avec le larotrectinib ou l'entrectinib est recommandé [III, A; ESCAT : I-C].
CSCO-ISHMO-ISMPO-JSMO- KSMO-MOS-PSMO-SSO-TOS- TSCO Asie [Yoshino <i>et al.</i> , 2023a]	Adoption des recommandations de l'ESMO [Cervantes <i>et al.</i> , 2023]
SEOM-GEMCAD-TTD Espagne [Fernández Montes <i>et al.</i> , 2023]	La détection de l'amplification ou de la surexpression de l'HER2 [III, C] et des fusions NTRK est recommandée dans le contexte de traitements d'intention subséquente pour l'accès aux essais cliniques avec des thérapies ciblées [III, A].
Consensus d'experts International [Cavestro <i>et al.</i> , 2023]	Le profilage moléculaire ne devrait pas être différent dans le cas d'un cancer colorectal précoce par rapport à un cancer colorectal chez des patients plus âgés et devrait inclure l'évaluation du MSI-H/dMMR, KRAS, NRAS, BRAF, HER2, et NTRK [Niveau de preuve 2B; Recommandation de grade C].
TNCD France [Phelip <i>et al.</i> , 2023; 2019]	Cancer colorectal métastatique non résécable : En cas de progression sous tous les traitements validés : le larotrectinib ou l'entrectinib pourra être envisagé en cas de fusion d'un des gènes <i>NTRK</i> et sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante. La recherche sera à privilégier chez les patients restant en bon état général avec une tumeur ne présentant aucune autre mutation notamment sur RAS et BRAF (mutuellement exclusives). Une vigilance particulière devra porter sur les tumeurs dMMR et/ou MSI (fusion NTRK beaucoup plus fréquente dans ce sous-groupe). La recherche sera faite par test

Organisation	Recommandation
	immunohistochimique confirmé par séquençage (SNG ARN) ou séquençage (SNG ARN) d'emblée [Recommandation : grade C].
Guide de pratique Canada [Yu <i>et al.</i> , 2022]	Options élargies pour l'analyse des biomarqueurs tumoraux : La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait être envisagée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique préalablement traité afin de déterminer s'ils sont admissibles à un traitement par inhibiteurs de TRK, lorsqu'aucune option thérapeutique satisfaisante n'est disponible [Recommandation].
Consensus d'experts Moyen-Orient/Afrique du Nord [Kourie <i>et al.</i> , 2022]	La recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait être limitée aux tumeurs ne présentant pas de mutation KRAS, NRAS ou BRAF, et de préférence dans les cancers colorectaux métastatiques MSI-H/dMMR préalablement traités [Niveau de preuve IV]. Le larotrectinib et l'entrectinib sont des options thérapeutiques ultérieures pour le cancer colorectal métastatique non résécable préalablement traité et porteur d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> [Niveau de preuve III].
Tumeurs solides : approche thérapeutique agnostique	
JSMO-JSCO-JSPHO Japon [Naito <i>et al.</i> , 2023]	<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]. 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]. 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]. <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]. 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].

Organisation	Recommandation
	<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 ou durant le traitement standard [FR : 13, R : 5, COE : 2, NR : 0]. <u>Traitement</u> L'utilisation d'inhibiteurs de TRK est fortement recommandée pour les cancers solides non résécables/métastatiques/récidivants qui présentent une fusion d'un gène <i>NTRK</i> [FR : 20, R : 0, COE : 0, NR : 0]. L'utilisation d'inhibiteurs de TRK dès le traitement initial est recommandée [FR : 7, R : 11, COE : 2, NR : 0].
Consensus d'experts Brésil [Petaccia de Macedo <i>et al.</i>, 2023]	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>. 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. 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.
ASCO États-Unis [Chakravarty <i>et al.</i>, 2022]	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]. 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].
Consensus d'experts Belgique [Awada <i>et al.</i>, 2022]	Tumeurs solides avancées (non résécables, métastatiques) pour lesquelles il existe un traitement standard satisfaisant : Dans le cas du cancer colorectal, la recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait idéalement être effectuée au moment du diagnostic. Toutefois, étant donné qu'il y a peu de concordance entre le statut MSI-H/dMMR et les fusions <i>NTRK</i>, il est possible que le test soit effectué après le traitement de première intention. Chez les patients porteurs de tumeurs MSI-H/dMMR qui ont reçu le pembrolizumab en première intention, la recherche de fusions d'un gène <i>NTRK</i> devrait être effectuée après cette première ligne de traitement afin que le larotrectinib puisse être considéré comme traitement de deuxième intention. Chez les patients porteurs de tumeurs aux microsatellites stables et sans défaut de réparation des mésappariements, la recherche de fusions d'un gène

Organisation	Recommandation
	<i>NTRK</i> devrait être réalisée chez ceux qui présentent un statut RAS/BRAF de type sauvage après l'échec des combinaisons de chimiothérapie de première intention, et le larotrectinib pourrait être envisagé comme traitement subséquent. En cas de cancer colorectal métastatique présentant un résultat positif au test de fusion d'un gène <i>NTRK</i> réalisé au moment du diagnostic et pour lequel le médecin traitant considère que le traitement standard disponible n'est pas suffisamment satisfaisant, l'utilisation du larotrectinib comme traitement de première intention pourrait être envisagée afin d'atténuer le risque d'attrition du traitement associé aux lignes de traitement séquentielles.
Consensus d'experts Singapour [Lim <i>et al.</i>, 2022]	Les cancers positifs pour une fusion d'un gène <i>NTRK</i>, en particulier les cancers pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées, devraient être traités avec un inhibiteur de TRK, chaque fois que cela est possible. En cas de cancer colorectal, les inhibiteurs de TRK peuvent être considérés comme traitement de deuxième ou de troisième intention à la suite de la progression de la maladie avec des traitements antérieurs standards. Il est recommandé de procéder d'emblée au SNG pour rechercher les fusions d'un gène <i>NTRK</i>, les principaux oncogènes pilotes (KRAS, NRAS et BRAF) et l'évaluation du statut MSI. Il est également possible d'effectuer d'abord les tests standards pour les principaux oncogènes pilotes. Au moment de la progression de la maladie après un traitement de première ou de deuxième intention, le SNG peut être considéré pour la recherche d'altérations moléculaires supplémentaires, incluant les fusions d'un gène <i>NTRK</i>, en particulier chez les patients présentant un MSI élevé en l'absence d'oncogènes pilotes.
Consensus d'experts Chine [Xu <i>et al.</i>, 2022]	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]. 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]. 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].

Organisation	Recommandation
SEOM-SEAP-SEHOP Espagne [Garrido <i>et al.</i> , 2021]	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.
Consensus d'experts Canada [Bebb <i>et al.</i> , 2021]	Nous recommandons la recherche (test réflexe) de fusions d'un gène <i>NTRK</i> pour toutes les tumeurs colorectales de type RAS/BRAF sauvage et MSI-H/dMMR. Cette stratégie permettrait à moins de 5 % des patients présentant une maladie métastatique de faire l'objet d'un test de fusion des gènes <i>NTRK1-3</i>. Actuellement, les inhibiteurs sélectifs de TRK sont indiqués chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options satisfaisantes. Dans une étude rétrospective des dossiers de patients canadiens atteints de cancer colorectal, seuls 70 % d'entre eux ont reçu un traitement de deuxième intention. Reconnaisant le risque d'attrition du traitement avec des lignes de traitement séquentielles, il peut être raisonnable d'envisager les inhibiteurs de TRK en première intention. Il s'agit d'une population rare de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique sélectionnée sur le plan moléculaire et qui pourrait ne pas être en mesure d'accéder à un traitement post-progression avec un inhibiteur de TRK en cas de déclin ultérieur de leur statut fonctionnel et de performance.
JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS International [Yoshino <i>et al.</i> , 2020]	<u>Sélection des patients</u> Les patients atteints de tumeurs solides avancées (non résécables ou métastatiques) : • 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 %]. 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 %]. <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 %].

Organisation	Recommandation
	<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 %]. 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 %].

ARN : acide ribonucléique; ASCO : American Society of Clinical Oncology; BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; COE : consensus d'experts; CSCO : Chinese Society of Clinical Oncology; ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*; ESMO : European Society for Medical Oncology; FR : fortement recommandé; GdR : grade de la recommandation; GEMCAD : Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; ISHMO : Indonesian Society of Hematology and Medical Oncology; ISMPO : Indian Society of Medical and Paediatric Oncology; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; KSMO : Korean Society of Medical Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MOS : Malaysian Oncological Society; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NdA : niveau d'accord; NdP : niveau de preuve; NR : non recommandé; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; PSMO : Philippine Society of Medical Oncology; R : recommandé; RET : *rearranged during transfection*; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSO : Singapore Society of Oncology; TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive; TOS : Taiwan Oncology Society; TRK : *tropomyosin receptor kinase*; TSCO : Thailand Society of Clinical Oncology; TTD : Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy.

Tableau C-6 Recommandations concernant le biomarqueur TMB-H et les biomarqueurs associés aux gènes *POLE/POLD1*

Organisation	Recommandation
Cancer colorectal	
NCCN États-Unis Colon cancer [2024a] Rectal cancer [2024b]	La recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS/NRAS</i> et <i>BRAF</i>, l'amplification du gène <i>HER2</i> et le statut MSI/MMR (si cela n'a pas déjà été fait) sont recommandés pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les tests devraient être réalisés dans le cadre d'un profilage moléculaire général qui permettrait de repérer les mutations et fusions rares et <i>actionnables</i>, telles que celles présentes dans les gènes <i>POLE/POLD1</i>*, <i>RET</i> et <i>NTRK</i> [Catégorie 2A]. Le NCCN recommande le pembrolizumab, le dostarlimab-gxly ou le nivolumab, seul ou en association avec l'ipilimumab, comme options de traitement (toute intention) pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation dans les gènes <i>POLE/POLD1</i> et qui n'ont pas reçu d'immunothérapie [Catégorie 2A]. Le nivolumab associé à l'ipilimumab est recommandé dans la catégorie 2B lorsqu'un traitement intensif n'est pas recommandé, en raison des inquiétudes liées à la toxicité potentielle de l'association thérapeutique.
SITC États-Unis [Kelly et al., 2023]	Pour les patients atteints d'un cancer colorectal, le statut MSI/MMR [Niveau de preuve : 2] et une mutation <i>POLE/POLD1</i> associée à un TMB-H [Niveau de preuve : 3] sont les principaux biomarqueurs qui devraient être utilisés pour guider les décisions relatives au traitement par un inhibiteur de points de contrôle immunitaires. Pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique aux microsatellites stables et pMMR non traité, le traitement par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires n'est pas recommandé en dehors d'un essai clinique. Cela s'applique aux patients dont les tumeurs sont TMB-H, aux microsatellites stables et pMMR [Niveau de preuve : 3], à l'exception des patients présentant des mutations <i>POLE/POLD1</i> associées à un TMB-H [Niveau de preuve : 3].
Tumeurs solides : approche thérapeutique agnostique	
JSMO-JSCO-JSPHO Japon [Mishima et al., 2023a]	<u>Sélection des patients</u> 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].

Organisation	Recommandation
	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]. 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 [FR : 0, R : 0, COE : 5, NR : 15]. Pour les patients atteints de tumeurs solides non résécables 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]. <u>Traitement</u> Pour les tumeurs solides non résécables/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]. L'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires est recommandée pour les tumeurs solides non résécables/métastatiques/récurrentes qui ont progressé après la chimiothérapie [FR : 5, R : 15, COE : 0, NR : 0].
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; BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; COE : consensus d'experts; FR : fortement recommandé; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; MMR/dMMR/pMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux/performant; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NR : non recommandé; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; R : recommandé; RET : *rearranged during transfection*; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée.

* Le séquençage de nouvelle génération des cancers colorectaux chez les patients présentant des variants pathogènes germinaux ou somatiques du domaine exonucléase de *POLE* et *POLD1* a révélé un phénotype d'hypermutation défini par une charge mutationnelle tumorale extrêmement élevée (TMB > 100 mut/Mb). Le TMB est calculé comme le nombre total de mutations somatiques par région codante du génome de la tumeur. Bien que les calculs varient en fonction de l'essai réalisé, un TMB > 10 mut/Mb est généralement considéré comme une charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Tableau C-7 Recommandations concernant les biomarqueurs associés au gène *RET*

Organisation	Recommandation
Cancer colorectal	
NCCN États-Unis Colon cancer [2024a] Rectal cancer [2024b]	La recherche de mutations dans les gènes <i>KRAS/NRAS</i> et <i>BRAF</i>, l'amplification du gène <i>HER2</i> et le statut MSI/MMR (si cela n'a pas déjà été fait) sont recommandés pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les tests devraient être réalisés dans le cadre d'un profilage moléculaire général qui permettrait de repérer les mutations et fusions rares et <i>actionnables</i>, telles que celles présentes dans les gènes <i>POLE/POLD1</i>, <i>RET</i> et <i>NTRK</i> [Catégorie 2A]. Le selpercatinib, un inhibiteur hautement sélectif de la kinase RET, est une option thérapeutique pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une fusion du gène <i>RET</i> [Catégorie 2A].

BRAF : *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; POLE/POLD1 : *DNA polymerase epsilon/delta 1*; 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

AIOM [Salvatore <i>et al.</i> , 2020]	
Niveau de preuve :	
Élevé	Confiance élevée dans les résultats. Il est très probable que l'effet réel du traitement soit similaire à l'effet estimé.
Modéré	Confiance modérée dans les résultats. Il est probable que l'effet réel du traitement soit similaire à l'effet estimé, mais il est possible que l'effet soit différent.
Faible	Les résultats ne sont pas fiables. La confiance dans l'estimation de l'effet est limitée : l'effet réel pourrait être substantiellement différent de l'effet estimé.
Très faible	Les résultats ne sont absolument pas fiables. La confiance dans l'estimation de l'effet est très limitée : il est probable que l'effet réel soit substantiellement différent de l'effet estimé.
Force de la recommandation :	
Forte - en faveur	L'intervention devrait être considérée comme la première option de traitement (les avantages sont supérieurs aux risques).
Conditionnelle - en faveur	L'intervention peut être considérée comme une option de traitement possible (pas sûr que les avantages soient supérieurs aux risques).
Conditionnelle - contre	L'intervention ne devrait pas être considérée comme la première option de traitement; elle peut être envisagée dans des cas sélectionnés après discussion avec le patient (pas sûr que les risques soient supérieurs aux bénéfices).
Forte - contre	L'intervention ne doit pas être considérée comme une option thérapeutique possible (les risques sont supérieurs aux bénéfices).
ASCO [Morris <i>et al.</i> , 2023; Baxter <i>et al.</i> , 2022]	
Niveau de preuve :	
Élevé	Nous sommes très confiants que l'effet réel est proche de l'estimation de l'effet.
Modéré	Nous sommes modérément confiants dans l'estimation de l'effet : il est probable que l'effet réel soit proche de l'estimation de l'effet, mais il est possible qu'il soit substantiellement différent.
Faible	Notre confiance dans l'estimation de l'effet est limitée : l'effet réel peut être substantiellement différent de l'estimation de l'effet.
Très faible	Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet : il est probable que l'effet réel soit substantiellement différent de l'estimation de l'effet.

Force de la recommandation : Forte Faible	Dans les recommandations en faveur d'une intervention, les effets souhaitables d'une intervention l'emportent sur ses effets indésirables. Dans les recommandations contre une intervention, les effets indésirables d'une intervention l'emportent sur ses effets souhaitables. Toutes ou presque toutes les personnes informées feraient le choix recommandé pour ou contre une intervention. Dans les recommandations en faveur d'une intervention, les effets souhaitables l'emportent probablement sur les effets indésirables, mais il existe une incertitude appréciable. Dans les recommandations contre une intervention, les effets indésirables l'emportent probablement sur les effets souhaitables, mais il existe une incertitude appréciable. La plupart des personnes informées choisiraient l'action recommandée, mais un grand nombre d'entre elles ne le feraient pas.
ASCO [Chakravarty et al., 2022]	
Force de la recommandation : Forte Modérée	Grande confiance selon laquelle la recommandation reflète les meilleures pratiques. Cela est basé sur : • 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. D'autres considérations convaincantes (discutées dans la revue de la littérature et les analyses de la ligne directrice) peuvent également justifier une recommandation forte. Confiance modérée selon laquelle la recommandation reflète les meilleures pratiques. Cela est basé sur : • 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. D'autres considérations convaincantes (discutées dans la revue de la littérature et les analyses de la ligne directrice) peuvent également justifier une recommandation modérée.

Faible	Certainne confiance selon laquelle la recommandation offre la meilleure orientation actuelle pour la pratique. Cela est basé sur : • 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. D'autres considérations convaincantes (discutées dans la revue de la littérature et les analyses de la ligne directrice) peuvent également justifier une recommandation faible.
ASCRS [Vogel et al., 2022]	
1A	Recommandation forte basée sur un niveau de preuve élevé. Les avantages l'emportent clairement sur les risques et les inconvénients, ou vice versa. Études contrôlées <i>randomisées</i> sans limitations importantes ou preuves convaincantes provenant d'études observationnelles. Recommandation forte, applicable sans réserve à la plupart des patients dans la plupart des circonstances.
1B	Recommandation forte basée sur un niveau de preuve modéré. Les avantages l'emportent clairement sur les risques et les inconvénients, ou vice versa. Études contrôlées <i>randomisées</i> présentant des limites importantes (résultats incohérents, défauts méthodologiques, indirects ou imprécis) ou preuves exceptionnellement solides provenant d'études observationnelles. Recommandation forte, applicable sans réserve à la plupart des patients dans la plupart des circonstances.
1C	Recommandation forte basée sur un faible ou très faible niveau de preuve. Les avantages l'emportent clairement sur les risques et les inconvénients, ou vice versa. Études observationnelles ou séries de cas. Recommandation forte, mais susceptible d'être modifiée lorsque des données de meilleure qualité seront disponibles.
2A	Recommandation faible basée sur un niveau de preuve élevé. Avantages étroitement équilibrés par rapport aux risques et au fardeau. Études contrôlées <i>randomisées</i> sans limitations importantes ou preuves convaincantes provenant d'études observationnelles. Recommandation faible, la meilleure action peut varier selon les circonstances ou les valeurs des patients ou de la société.
2B	Recommandation faible basée sur un niveau de preuve modéré. Avantages étroitement équilibrés par rapport aux risques et au fardeau. Études contrôlées <i>randomisées</i> présentant des limites importantes (résultats incohérents, défauts méthodologiques, indirects ou imprécis) ou preuves exceptionnellement solides provenant d'études observationnelles. Recommandation faible, la meilleure action peut varier selon les circonstances ou les valeurs des patients ou de la société.
2C	Recommandation faible basée sur un faible ou très faible niveau de preuve. Incertitude dans l'estimation des bénéfices, des risques et du fardeau; les bénéfices, les risques et le fardeau peuvent être étroitement équilibrés. Études observationnelles ou séries de cas. Recommandation très faible, d'autres options peuvent être tout aussi raisonnables.

Consensus d'experts-Canada [Yu et al., 2022]	
Recommandation forte	Recommandation en faveur ou contre une pratique particulière de test moléculaire pour le cancer colorectal (peut inclure « doit » ou « devrait »). Soutenu par des preuves convaincantes ou de force adéquate, des preuves de qualité élevée ou intermédiaire, et un bénéfice clair qui l'emporte sur les inconvénients.
Recommandation	Recommandation en faveur ou contre une pratique particulière de test moléculaire pour le cancer colorectal (peut inclure « devrait » ou « pourrait »). Quelques limitations dans la force des preuves (adéquate ou inadéquate) et la qualité des preuves (intermédiaire ou faible), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs ou les coûts, mais le groupe conclut qu'il y a suffisamment de preuves et/ou d'avantages pour appuyer une recommandation.
Consensus d'experts	Recommandation en faveur ou contre une pratique particulière de test moléculaire pour le cancer colorectal (peut inclure « devrait » ou « pourrait »). Sérieuses limitations dans la force des preuves (inadéquate ou insuffisante), la qualité des preuves (intermédiaire ou faible), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs ou les coûts, mais le groupe est d'avis qu'une déclaration est nécessaire.
Aucune recommandation	Pas de recommandation en faveur ou contre une pratique particulière de test moléculaire pour le cancer colorectal. Les preuves ou l'accord sur l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs ou les coûts sont insuffisantes pour formuler une recommandation.
Consensus d'experts-Canada [McGee et al., 2018]	
Niveau de preuve :	
I	Données probantes issues d'études contrôlées <i>randomisées</i> .
II-1	Données probantes issues d'études contrôlées sans randomisation.
II-2	Données probantes issues de cohortes analytiques ou d'études cas-témoins, de préférence provenant de plusieurs centres ou groupes de recherche.
II-3	Données probantes issues de comparaisons entre des périodes ou des lieux avec ou sans intervention (les résultats spectaculaires d'études non contrôlées peuvent être inclus ici).
III	Opinion d'autorités respectées, basée sur l'expérience clinique; études descriptives ou rapports de comités d'experts.

Consensus d'experts-Égypte [Rashad et al., 2022]	
Niveau d'accord :	(1 = fortement en désaccord et 5 = fortement en accord)
I	Niveau d'accord moyen $\geq 4,5$ parmi les experts en contenu (fortement recommandé).
II	Niveau d'accord moyen compris entre 4,4 et 3,5 parmi les experts en contenu (généralement recommandé).
III	Niveau d'accord moyen compris entre 3 et 3,4 parmi les experts OU Niveau d'accord moyen $\geq 3,5$ avec des réserves (recommandé dans des situations particulières).
Type de recommandation :	
A	Adoption des recommandations des lignes directrices existantes sans modification (lignes directrices de l'ASCO, de l'ESMO et du NCCN pour le traitement du cancer par site).
B	Modification des recommandations à partir des lignes directrices existantes ou adoption des recommandations à partir des lignes directrices stratifiées en fonction des ressources (lignes directrices stratifiées en fonction des ressources de l'ASCO, cadre du NCCN pour les ressources de base, fondamentales et optimales).
C	Recommandations consensuelles basées sur l'opinion d'experts OU sur des publications antérieures OU sur des études autres que des essais contrôlés <i>randomisés</i> /revues systématiques OU sur des études récemment publiées et non encore incluses dans les lignes directrices existantes.
Consensus d'experts-Europe [Martinelli et al., 2023]	
Niveau de preuve :	
1	Recommandation basée sur un niveau de preuve élevé.
2	Recommandation basée sur des données probantes et l'avis d'experts.
3	Recommandation basée sur un niveau de preuve inférieur.
4	Recommandation basée sur l'avis d'experts.
Degré d'accord :	(1 = désaccord total et 5 = accord total)
A	100 % des votes compris dans une seule catégorie d'accords (tous les membres ont voté 5).
B	100 % des votes compris dans 2 catégories d'accord contiguës (tous les membres ont voté 4 ou 5)
C	100 % des votes compris dans 3 catégories d'accord contiguës (tous les membres ont voté 3, 4 ou 5)

Consensus d'experts-International [Cavestro et al., 2023]	
Niveau de preuve :	
1A	Revue systématique (avec homogénéité) d'études contrôlées <i>randomisées</i> .
1B	Étude contrôlée <i>randomisée</i> individuelle (avec intervalle de confiance étroit).
1C	Toute ou aucune.
2A	Revue systématique (avec homogénéité) d'études de cohortes.
2B	Étude de cohortes individuelle (y compris les études contrôlées <i>randomisées</i> de faible qualité; par exemple, < 80 % de suivi).
2C	Recherche sur les « résultats »; études écologiques.
3A	Revue systématique (avec homogénéité) d'études cas-témoins.
3B	Étude cas-témoins individuelle.
4	Séries de cas (et études de cohortes et de cas-témoins de faible qualité)
5	Opinion d'expert sans évaluation critique explicite ou basée sur la physiologie, la recherche en laboratoire ou les « premiers principes ».
Grade de la recommandation :	
A	Études cohérentes de niveau 1.
B	Études cohérentes de niveau 2 ou 3 ou extrapolation à partir d'études de niveau 1.
C	Études de niveau 4 ou extrapolation à partir d'études de niveau 2 ou 3.
D	Preuves de niveau 5 ou études incohérentes ou non concluantes, quel que soit le niveau.
ESMO [Cervantes et al., 2023; Argilés et al., 2020]; SEOM-GEMCAD-TTD [Fernández Montes et al., 2023]; Consensus d'experts Moyen-Orient/Afrique du Nord [Kourie et al., 2022]	
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.

Grade de la recommandation : A B C D E	Niveau de preuve élevé pour l'efficacité avec un bénéfice clinique considérable, fortement recommandé. Niveau de preuve élevé ou modéré pour l'efficacité mais avec un bénéfice clinique limité, généralement recommandé Niveau de preuve insuffisant pour l'efficacité ou bénéfice qui ne l'emporte pas sur le risque ou les désavantages (effets indésirables, coûts...), optionnel. Niveau de preuve modéré allant à l'encontre de l'efficacité ou associé à une issue défavorable, généralement non recommandé. Niveau de preuve élevé allant à l'encontre de l'efficacité ou associé à une issue défavorable, jamais recommandé.
ESCAT : I-A I-B I-C II-A II-B III-A III-B	[Mateo <i>et al.</i>, 2018] 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. 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. 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. 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. 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. 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. 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.

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 <i>et al.</i> , 2020]	
Niveau de preuve (NdP) :	
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.
Grade de la recommandation (GdR) :	
A	Niveau de preuve élevé concernant l'efficacité avec un bénéfice clinique considérable, fortement recommandé.
B	Niveau de preuve élevé ou modéré concernant l'efficacité, mais avec un bénéfice clinique limité, généralement recommandé.
C	Niveau de preuve insuffisant concernant l'efficacité ou bénéfice qui ne l'emporte pas sur le risque ou les désavantages (effets indésirables, coûts...), optionnel.
D	Niveau de preuve modéré allant à l'encontre de l'efficacité ou associé à une issue défavorable, généralement non recommandé.
E	Niveau de preuve élevé allant à l'encontre de l'efficacité ou associé à une issue défavorable, jamais recommandé.
Niveau d'accord (NdA) :	
A	Acceptation complète.
B	Acceptation avec quelques réserves.
C	Acceptation avec de grandes réserves.
D	Rejet avec quelques réserves.
E	Rejet complet.

NCCN [2024a]/[2024b]	
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 <i>et al.</i> , 2023]	
Niveau de preuve :	
1	Revue systématique ou méta-analyse.
2	Étude <i>randomisée</i> ou observationnelle avec effet considérable.
3	Étude de cohorte contrôlée non <i>randomisée</i> .
4	Série de cas, cas-témoins ou étude avec contrôle historique.
5	Raisonnement basé sur le mécanisme.
TNCD [Phelip <i>et al.</i> , 2023; 2019]	
Grade de la recommandation :	
A	Preuve scientifique établie Niveau 1 - essais comparatifs <i>randomisés</i> de forte puissance; - méta-analyse d'essais comparatifs <i>randomisés</i>; - analyse de décision fondée sur des études bien menées. Présomption scientifique Niveau 2 - essais comparatifs <i>randomisés</i> de faible puissance; - études comparatives non <i>randomisées</i> bien menées; - études de cohortes. Niveau 3 - études cas-témoins.
B	
C	Faible niveau de preuve scientifique Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants; - études rétrospectives; - séries de cas; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Accord d'experts	Approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail.
Avis d'experts	Les recommandations non gradées sont implicitement des avis d'experts ou des accords professionnels.

AIOM : Italian Medical Oncology Association; ASCO : American Society of Clinical Oncology; ASCRS : American Society of Colon and Rectal Surgeons; 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; GEMCAD : Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo; 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; R : recommandé; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive; TOS : Taiwan Oncology Society; TTD : Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy.

ANNEXE E

Statut des médicaments associés aux biomarqueurs prédictifs

Tableau E-1 Médicaments associés à une altération dans les gènes *KRAS* et *NRAS*

Cetuximab (ERBITUX)
Aux États-Unis (FDA), ERBITUX est indiqué pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'<i>epidermal growth factor receptor</i> (EGFR) et présentant un gène <i>KRAS</i> de type sauvage, tel que déterminé par un test approuvé par la FDA : • en association avec le FOLFIRI (irinotecan, fluorouracile, leucovorine) comme traitement de première intention; • en association avec l'irinotecan chez les patients réfractaires à une chimiothérapie à base d'irinotecan; • en monothérapie chez les patients qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotecan ou qui ne tolèrent pas l'irinotecan [monographie 2021-09-24].
En Europe (EMA), ERBITUX est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant l'<i>epidermal growth factor receptor</i> (EGFR) et de type RAS sauvage : • en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan; • comme traitement de première intention en association avec le FOLFOX; • en monothérapie chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et qui ne tolèrent pas l'irinotecan [monographie 2022-05-25].
Au Canada (Santé Canada), ERBITUX est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et dont les tumeurs présentent le gène <i>KRAS</i> de type sauvage : • en association avec le FOLFIRI (irinotecan, 5-fluorouracile, leucovorine) comme traitement de première intention. Les avantages et les risques d'ERBITUX en association avec le FOLFIRI, en traitement de première intention chez les patients atteints du cancer colorectal métastatique, n'ont été observés que chez un sous-groupe de patients avec un indice ECOG de 0 ou 1; • en association avec l'irinotecan, chez les patients réfractaires aux autres chimiothérapies à base d'irinotecan; • en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas la chimiothérapie à base d'irinotecan; • en monothérapie chez les patients réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotecan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine [monographie 2018-01-10]. En 2014, l'AMC n'a pas recommandé le financement du cetuximab pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique non résécable et présentant un gène <i>KRAS</i> de type sauvage.

En 2012, l'[INESSS](#) a recommandé au ministre d'ajouter une indication reconnue à ERBITUX sur les listes des médicaments pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les patients présentant un gène *KRAS* non muté. L'ajout était conditionnel à la négociation d'une entente de partage de risques financiers avec le fabricant visant à réduire les coûts de traitement. L'indication reconnue était la suivante : en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :

- présentant un gène *KRAS* non muté;
- présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;
- réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotecan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine.

En 2014, l'[INESSS](#) a recommandé au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à ERBITUX pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique.

Le cetuximab est inscrit sur la [Liste des médicaments fournis en établissement](#) en monothérapie pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :

- présentant un gène *RAS* non muté; et
- réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotecan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine; et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Panitumumab (VECTIBIX)

Aux États-Unis ([FDA](#)), VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant un statut RAS de type sauvage (défini comme sauvage à la fois pour *KRAS* et *NRAS*, tel que déterminé par un test approuvé par la FDA pour cette utilisation) :

- en traitement de première intention en association avec le FOLFOX;
- en monothérapie après progression de la maladie à la suite d'un traitement antérieur par chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan [monographie 2021-08-25].

En Europe ([EMA](#)), VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant un statut RAS de type sauvage :

- en première intention, en association avec le FOLFOX ou le FOLFIRI;
- en deuxième intention, en association avec le FOLFIRI, pour les patients ayant reçu une chimiothérapie de première intention à base de fluoropyrimidine (à l'exclusion de l'irinotecan);
- en monothérapie après l'échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan [monographie 2022-07-06].

Au Canada ([Santé Canada](#)), VECTIBIX est indiqué :

- en association avec le FOLFOX (5-fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine en perfusion) pour le traitement des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique comportant le gène *RAS* non muté (type sauvage) qui n'ont reçu aucun traitement antérieur;

- en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique comportant le gène *RAS* non muté (type sauvage) après l'échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan [monographie 2021-10-25].

En 2015, l'[AMC](#) a recommandé le financement du panitumumab en complément d'une chimiothérapie combinée, à condition que le rapport coût-efficacité soit amélioré à un niveau acceptable, pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique de type *RAS* sauvage, qui présentent une contre-indication ou une intolérance au bevacizumab et qui autrement ne seraient traités que par une thérapie combinée.

En 2013, l'[INESSS](#) a recommandé de ne pas inscrire VECTIBIX sur les listes des médicaments pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique à moins qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement soit conclue. Dans cette éventualité, l'indication reconnue était la suivante : en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :

- présentant un gène *KRAS* non muté;
- présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;
- réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotecan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine.

En 2016, l'[INESSS](#) a recommandé d'ajouter une indication reconnue à VECTIBIX sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique chez les patients qui présentent une contre-indication ou une intolérance au bevacizumab si le fardeau économique est atténué. Le cas échéant, une indication reconnue était proposée : en association avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotecan, pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes :

- dont la tumeur présente un gène *RAS* non muté;
- présentant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au bevacizumab;
- présentant un statut de performance selon l'ECOG à 0 ou 1.

Le panitumumab est inscrit sur la [Liste des médicaments fournis en établissement](#) :

- en monothérapie pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :
 - présentant un gène *RAS* non muté; et
 - réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotecan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine; et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.
- en association avec une chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotecan, pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez les personnes :
 - dont la tumeur présente un gène *RAS* non muté; et
 - présentant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au bevacizumab; et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et
 - n'ayant jamais été traitées avec une chimiothérapie systémique à ce stade de la maladie.

Sotorasib (LUMAKRAS, LUMYKRAS)
Aux États-Unis (FDA), LUMAKRAS est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal porteur d'une mutation KRAS ^{G12C} [monographie 2023-04-24].
En Europe (EMA), LUMYKRAS est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal porteur d'une mutation KRAS ^{G12C} [monographie 2024-05-23].
Au Canada (Santé Canada), LUMAKRAS est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal porteur d'une mutation KRAS^{G12C} [monographie 2024-08-19]. Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS pour cette indication. Non inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement.
Adagrasib (KRAZATI)
Aux États-Unis (FDA), KRAZATI est indiqué en association avec le cetuximab pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal localement avancé ou métastatique présentant une mutation KRAS ^{G12C} , tel que déterminé par un test approuvé par la FDA, et qui ont reçu un traitement antérieur de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan. Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse objective et de la durée de la réponse (KRYSTAL-1). Le maintien de l'autorisation pour cette indication peut être sujet à la vérification et à la description d'un bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation [monographie 2024-06-21].
En Europe (EMA), KRAZATI est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal porteur d'une mutation KRAS ^{G12C} [monographie 2024-05-22].
KRAZATI ne possède pas 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 .

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; KRAS : *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; NRAS : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*.

Tableau E-2 Médicaments associés à la mutation BRAF^{V600E}

Encorafenib (BRAFTOVI)
Aux États-Unis (FDA), BRAFTOVI est indiqué en association avec le cetuximab pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation BRAF^{V600E}, telle que détectée par un test approuvé par la FDA, après un traitement antérieur [monographie 2023-10-13].
En Europe (EMA), BRAFTOVI est indiqué en association avec le cetuximab pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation BRAF^{V600E}, après un traitement systémique antérieur [monographie 2024-04-09].
Au Canada (Santé Canada), BRAFTOVI est indiqué en association avec le cetuximab pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E}, décelée par un test validé, après un traitement antérieur [monographie 2024-02-23]. En 2021, l'AMC a recommandé aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser BRAFTOVI en combinaison avec le cetuximab, dans le traitement du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E}, détectée au moyen d'un test validé, chez le patient ayant reçu un traitement antérieur, sous réserve de certaines conditions. En 2021, l'INESSS a recommandé au ministre d'inscrire BRAFTOVI, en association avec un inhibiteur de l'EGFR humain, sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une mutation V600E du gène <i>BRAF</i> après un traitement antérieur chez les personnes qui présentent un gène <i>RAS</i> non muté et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1, si les conditions suivantes sont respectées : 1) médicament d'exception et 2) atténuation du fardeau économique. L'encorafenib est inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement en association avec un inhibiteur de l'EGFR humain pour le traitement du cancer colorectal métastatique présentant une mutation V600E du gène <i>BRAF</i> après un traitement antérieur, chez les personnes : • présentant un gène <i>RAS</i> non muté; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

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-3 Médicaments associés au statut MSI-H/dMMR

Pembrolizumab (KEYTRUDA)
Aux États-Unis (FDA), KEYTRUDA est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR non résécable ou métastatique, tel que déterminé par un test approuvé par la FDA [monographie 2024-08-07].
En Europe (EMA), KEYTRUDA est indiqué en monothérapie pour les adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR dans les contextes suivants : • traitement de première intention du cancer colorectal métastatique; • traitement d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique après une thérapie combinée à base de fluoropyrimidine [monographie 2024-08-02].
Au Canada (Santé Canada), KEYTRUDA est indiqué : • en monothérapie comme traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique associé à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, tel que déterminé par un test validé; • en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique, ayant progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotecan, associé à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, tel que déterminé par un test validé [monographie 2024-08-07]. En 2021, l'AMC a recommandé le remboursement de KEYTRUDA pour le traitement de première intention du cancer colorectal non résécable ou métastatique associé à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions. En 2021, l'INESSS a recommandé au ministre d'ajouter une indication reconnue à KEYTRUDA sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer colorectal métastatique, si les conditions suivantes sont respectées : 1) médicament d'exception et 2) atténuation du fardeau économique. L'indication reconnue était la suivante : en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. Le pembrolizumab est inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

Nivolumab (OPDIVO) ± ipilimumab (YERVOY)
Aux États-Unis (FDA) OPDIVO est indiqué, en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus qui sont atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou un défaut de réparation des mésappariements (dMMR) dont la maladie a progressé après un traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan. Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse global et de la durée de la réponse (CheckMate 142). 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 2024-03-06].
En Europe (EMA) OPDIVO, en association avec l'ipilimumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant un défaut de réparation des mésappariements ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine [monographie 2024-07-22].
Au Canada (Santé Canada) OPDIVO, en association avec l'ipilimumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une instabilité microsatellitaire élevée ou un défaut du système de réparation des mésappariements, après un traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotecan. OPDIVO bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. L'autorisation de commercialisation avec conditions est principalement fondée sur le taux de réponse tumorale objective et la durabilité de la réponse (CheckMate 142) [monographie 2024-06-28]. 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 cancer colorectal MSI-H/dMMR.
Dostarlimab-gxly (JEMPERLI)
Aux États-Unis (FDA), JEMPERLI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints 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'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 2024-08-01].
En Europe (EMA), JEMPERLI est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal MSI-H/dMMR [monographie 2024-08-01].
Au Canada (Santé Canada), JEMPERLI est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal MSI-H/dMMR [monographie 2024-04-02]. Non évalué par l'AMC ni par l'INESSS pour cette indication. 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; 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-4 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 cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2020-01-16].
En Europe (EMA), PERJETA et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2024-04-05].
Au Canada (Santé Canada), PERJETA et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2021-02-25]. 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 cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i>.
Lapatinib/trastuzumab (TYKERB, TYVERB/HERCEPTIN)
Aux États-Unis (FDA), TYKERB et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2022-03-27].
En Europe (EMA), TYVERB et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2023-05-10].
Au Canada (Santé Canada), TYKERB et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2022-03-02]. 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 cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i>.

Tucatinib/trastuzumab (TUKYSA/HERCEPTIN)
Aux États-Unis (FDA), TUKYSA est indiqué en association avec le trastuzumab pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique de type RAS sauvage, HER2-positif, ayant progressé après un traitement par chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan. Cette indication fait l'objet d'une approbation accélérée sur la base du taux de réponse tumorale et de la durabilité de la réponse (MOUNTAINEER). 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 2023-01-19].
En Europe (EMA), TUKYSA et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2024-04-04].
Au Canada (Santé Canada), TUKYSA et HERCEPTIN sont homologués pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2021-07-08]. 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 cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i>.
Trastuzumab deruxtecan (ENHERTU)
Aux États-Unis (FDA), ENHERTU est homologué pour le traitement des patients adultes porteurs de tumeurs solides HER2-positives (IHC3+) non résécables ou métastatiques qui ont reçu un traitement systémique 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 objective et de la durée de la réponse (DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, DESTINY-CRC02). 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 2024-04-05].
En Europe (EMA), ENHERTU est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2024-03-05].
Au Canada (Santé Canada), ENHERTU est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une amplification et/ou une surexpression du gène <i>HER2</i> [monographie 2024-07-09]. 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 cancer colorectal 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-5 Médicaments associés à une altération dans les gènes *NTRK*

Entrectinib (ROZLYTREK)
Aux États-Unis (FDA), ROZLYTREK est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de plus d'un mois, porteurs de tumeurs solides qui : • 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'alternative thérapeutique satisfaisante. 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].
En Europe (EMA), ROZLYTREK est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de plus d'un mois, atteints de tumeurs solides qui expriment une fusion d'un gène <i>NTRK</i> : • 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 NTRK au préalable; • qui n'ont pas d'options thérapeutiques satisfaisantes. ROZLYTREK bénéficie d'une autorisation de mise en marché conditionnelle [monographie 2024-07-03].
Au Canada (Santé Canada), ROZLYTREK est indiqué pour le traitement des tumeurs solides extra-crâniennes 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 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]. En 2022, l'AMC a recommandé aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser ROZLYTREK pour le traitement des tumeurs solides extra-crâniennes 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, en l'absence de mutation de résistance acquise connue et d'options de traitement adéquates, sous réserve de certaines conditions. 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 extra-crâniennes 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. L'entrectinib est inscrit sur la Liste des médicaments fournis en établissement mais pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal porteur d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>.

Larotrectinib (VITRAKVI)

Aux États-Unis ([FDA](#)), VITRAKVI est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints 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 alternative 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 atteints 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 2024-08-16].

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 viennent en confirmer 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 cancer colorectal 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-6 Médicaments associés au statut TMB-H

Pembrolizumab (KEYTRUDA)
Aux États-Unis (FDA), KEYTRUDA est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides non résécables 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'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 2024-08-07].
En Europe (EMA), KEYTRUDA est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal TMB-H [monographie 2024-08-02].
Au Canada (Santé Canada), KEYTRUDA est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal TMB-H [monographie 2024-08-07]. 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 cancer colorectal TMB-H.

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-7 Médicaments associés à une altération dans le gène *RET*

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 sous ou après un traitement systémique antérieur ou qui n'ont pas d'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 2024-06-12].
En Europe (EMA), RETSEVMO est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de tumeurs solides avancées présentant une fusion du gène <i>RET</i> , lorsque les options thérapeutiques ne ciblant pas la protéine RET apportent un bénéfice clinique limité ou ont été épuisées [monographie 2024-07-23].
Au Canada (Santé Canada), RETEVMO est homologué pour des indications non liées au traitement du cancer colorectal présentant une fusion du gène <i>RET</i> [monographie 2024-06-21]. 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 cancer colorectal 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

