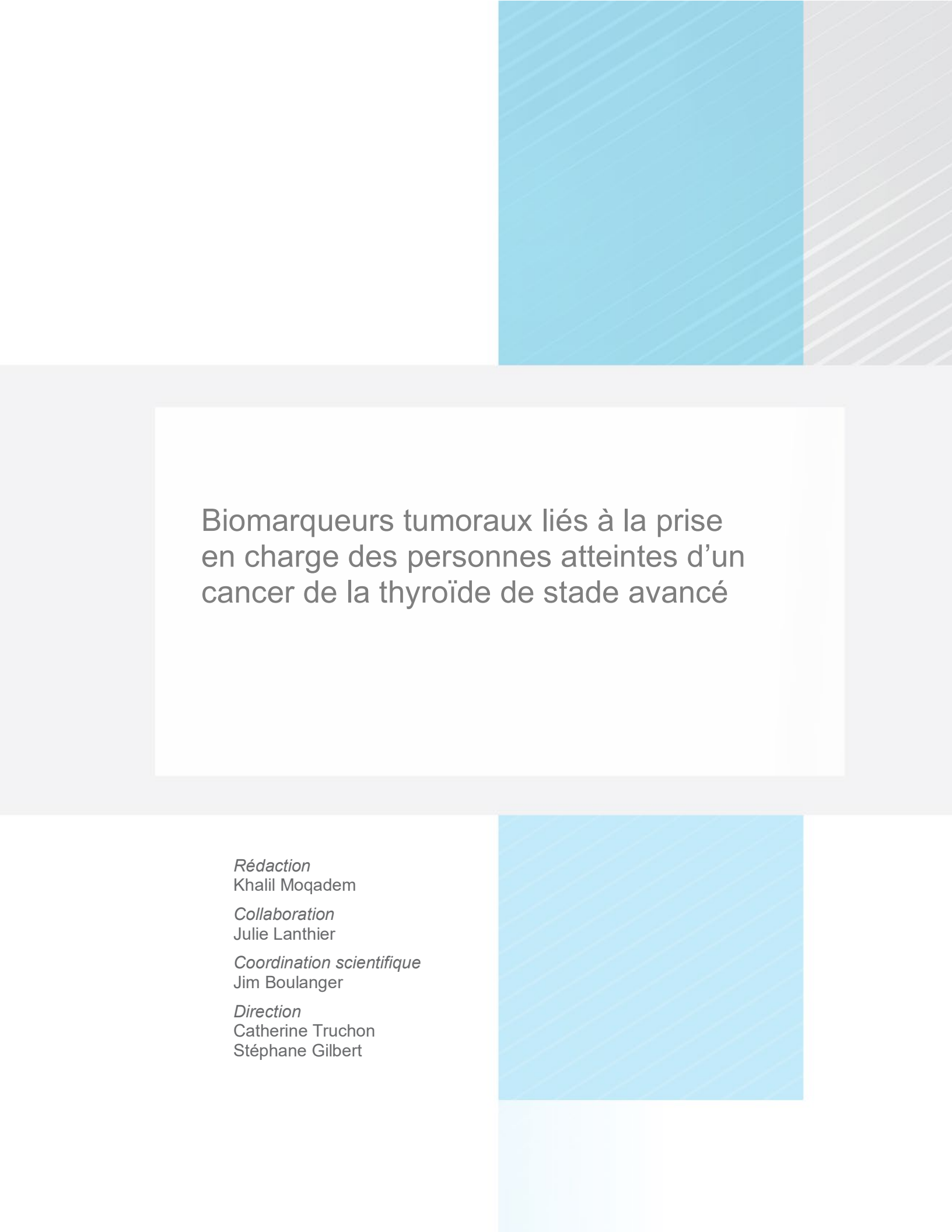


ÉTAT DES CONNAISSANCES

Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde de stade avancé

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 de la thyroïde de stade avancé

Rédaction

Khalil Moqadem

Collaboration

Julie Lanthier

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Catherine Truchon

Stéphane Gilbert

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

Membres de l'équipe de projet

Auteur principal

Khalil Moqadem, Ph. D.

Collaboratrice interne

Julie Lanthier, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjoint à la direction

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Directeur ou directrice

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

Littera Plus, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2026

ISBN 978-2-555-03125-8 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2026

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 (2026). Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde de stade avancé. Québec, Qc : INESSS. 41 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^{re} Julie Beaudet, hématologue-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Vice-présidente

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Centre intégré de cancérologie du CHU de Québec – Université Laval

Membres

D^{re} Sophie Audet, hématologue-oncologue, Hôpital de Chicoutimi

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

D^{re} Cindy Boulanger-Gobeil, chirurgienne oncologue, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec – Université Laval

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

D^{re} Johanne Caron, hématologue-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAUR) - CIUSSS MCQ

M^{me} Audrey Chouinard, infirmière-conseil en pratique avancée, Centre hospitalier de l'Université de Montréal - Faculté des sciences infirmières, Université de Montréal

D^{re} Anne Dagnault, radio-oncologue, Centre régional intégré de cancérologie - CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Bianca Déry-Neveu, pharmacienne, Hôpital Honoré-Mercier

D^r Tarek Hijal, radio-oncologue, Centre universitaire de santé McGill

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

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

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

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

D^r Martin Rouillard, chirurgien général, Centre hospitalier Hôtel-Dieu d'Arthabaska

Lectrices externes

Pour ce rapport, les lectrices externes sont :

D^{re} Maryse Brassard, endocrinologue, CHU de Québec

D^{re} Anne Dagnault, radio-oncologue, Centre régional intégré de cancérologie - CISSS de Chaudière-Appalaches

Autres contributions

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

M^{me} Raphaëlle Boutin, professionnelle scientifique – pharmacienne, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, INESSS.

M^{me} Valérie Côté, coordonnatrice scientifique – pharmacienne, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, INESSS.

Déclaration d'intérêts

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

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ACRONYMES	V
GLOSSAIRE	VII
NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique	3
1.4 Critères de sélection de la littérature	4
1.5 Classification des biomarqueurs (tiers).....	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 de la thyroïde	10
2.1.1 Mutations de BRAF et RET	10
2.1.2 Fusions de RET et NTRK.....	10
2.1.3 BRAF ^{V600E}	12
2.1.4 RET	13
2.1.5 NTRK.....	21
2.1.6 MSI-H/dMMR.....	23
2.1.7 TMB-H.....	26
CONCLUSION	28
RÉFÉRENCES.....	29
ANNEXE A.....	35
Stratégie de repérage de l'information scientifique	35
ANNEXE B.....	40
Sélection des études	40

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 de la thyroïde de stade avancé – usage prédictif	8
Tableau 3	Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde.....	11
Tableau 4	Efficacité du dabrafénib associé au tramétinib pour le traitement d'un cancer anaplasique de la thyroïde non résécable ou métastatique exprimant une mutation V600E du gène <i>BRAF</i> .13	
Tableau 5	Efficacité du selpercatinib pour le traitement de cancers de la thyroïde présentant une mutation ou une fusion du gène <i>RET</i>	15
Tableau 6	Efficacité du pralsétinib pour le traitement de cancers de la thyroïde présentant une mutation ou une fusion du gène <i>RET</i>	19
Tableau 7	Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers chez des personnes porteuses d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>	22
Tableau 8	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR.....	24
Tableau 9	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H.....	27

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux « Cancer de la thyroïde »	40
Figure B-2	Diagramme de flux « Tumeurs solides ».....	41

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 distinguent 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 employées 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 actuellement réalisées de manière indépendante. La valeur ajoutée liée à l'implantation d'une trousse de SNG 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'utilisation judicieuse de ce type d'analyse et d'harmoniser la prise en charge des personnes concernées, l'INESSS a été mandaté par la Direction de la cancérologie (DC) 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 de la thyroïde (CT) de stade avancé.

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 de la thyroïde de stade avancé ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – y compris le cancer de la thyroïde, indirectement.

Les données probantes qui appuient les recommandations des organisations citées ont été extraites des études primaires publiées afin de documenter l'ampleur de l'avantage 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 liés 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, 20 publications ont été retenues concernant les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer de la thyroïde de stade avancé ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (comprenant indirectement le CT). Les biomarqueurs recommandés dans les publications retenues sont prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes *BRAF* (principalement les mutations V600), *RET* et *NTRK*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Conclusion

Il existe quelques biomarqueurs tumoraux associés à la prise en charge des personnes atteintes d'un CT de stade avancé. Un seul biomarqueur (*RET – rearranged during transfection*) est associé à un traitement disponible au Québec, alors que d'autres sont liés à des médicaments homologués pour d'autres indications, non évalués ou qui ont fait l'objet d'un refus d'inscription pour les indications concernées. Les cliniciens consultés ont affirmé que l'information livrée par la recherche de ces biomarqueurs est essentielle à la prise en charge des personnes atteintes d'un CT de stade avancé. Elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de personnes d'en bénéficier. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec qui ont abordé le traitement du cancer de la thyroïde, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

SUMMARY

Tumor biomarkers related to the management of advanced thyroid 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 several 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 Direction de la cancérologie (DC) to compile a list of useful biomarkers to guide the management of people with various types of solid tumors, including advanced thyroid cancer (TC).

Methodology

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

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 20 publications were selected regarding tumor biomarkers recommended for the management of advanced thyroid cancer or solid tumors aimed by agnostic therapy (indirectly including CT). The biomarkers recommended in the selected publications are predictive and include various types of alterations in the *BRAF* genes (mainly V600 mutations), *RET* and *NTRK*, high microsatellite instability (MSI-H), mismatch repair defects (dMMR), and high tumor mutational burden (TMB-H).

Conclusion

There are some tumor biomarkers associated with the management of individuals with advanced thyroid cancer. Only one biomarker (*RET* – *rearranged during transfection*) is associated with a treatment available in Quebec, while others are related to drugs approved for other indications, not yet evaluated, or whose application for approval has been refused for the relevant indications. According to the experts consulted, information provided by biomarker testing would be useful for the management of people with advanced thyroid cancer, as it contributes to a better characterization of the disease and enables a certain number of patients to benefit from it. To find ongoing clinical trials in Quebec that have addressed thyroid cancer treatment, readers are invited to consult the [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

SIGLES ET ACRONYMES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AMC	Agence des médicaments du Canada
AMP	Association for Molecular Pathology
ARN	Acide ribonucléique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATP	Adénosine triphosphate
BRAF	<i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>
CAT	Cancer anaplasique de la thyroïde
CDT	Cancer différencié de la thyroïde
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CFT	Carcinome folliculaire de la thyroïde
CMT	Cancer médullaire de la thyroïde
COT	Carcinome oncocytaire de la thyroïde
CPDT	Carcinome peu différencié de la thyroïde
CPT	Carcinome papillaire de la thyroïde
CT	Cancer de la thyroïde
DC	Direction de la cancérologie
DRO	Durée de réponse objective
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
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
IC	Intervalle de confiance
IHC	Immunohistochimie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITK	Inhibiteurs multikinases
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MEK1, MEK2	<i>Mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases 1 et 2</i>
MMR/dMMR	Système de réparation des mésappariements/défectueux
MSI-H	Instabilité microsatellitaire – élevée
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NTRK	<i>Neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PD-1/PD-L1	<i>Programmed cell death protein 1/ligand 1</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RAS	<i>Rat sarcoma viral oncogene</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RET	<i>Rearranged during transfection</i>
RRI	Rapport de risques instantanés
SC	Santé Canada
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SG	Survie globale
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SSET	Survie sans échec de traitement
SSP	Survie sans progression
TMB-H	Charge mutationnelle tumorale élevée
TRO	Taux de réponse objective

GLOSSAIRE

Altération génomique

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

Approche thérapeutique agnostique

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

Amplification (variation du nombre de copies)

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

Biomarqueur

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

- **biomarqueur diagnostique** : biomarqueur employé 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 employé pour rechercher la probabilité d'un événement clinique, d'une récurrence ou d'une progression de la maladie chez les personnes atteintes de la maladie ou de la condition médicale d'intérêt [[BEST \(Biomarkers, EndpointS, and other Tools\) Resource](#)];
- **biomarqueur prédictif** : biomarqueur employé pour déceler 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 précise 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'administration de thérapies ciblées pour traiter des types particuliers de cellules cancéreuses, telles que les cellules cancéreuses du sein *Human epidermal growth factor receptor 2* (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 reconnaissent les mésappariements dans l'ADN à la suite d'un dommage et qui amorcent le processus de réparation.

Mutation

Modification de la séquence de nucléotides codants 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 employés pour la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde de stade avancé. Son contenu repose principalement sur les recommandations formulées par divers groupes d'experts, organisations professionnelles et agences de réglementation. Dans ce contexte, l'INESSS n'a formulé aucune recommandation en faveur ou en défaveur de la recherche des biomarqueurs présentés ou relativement à la prise en charge privilégiée lorsqu'un biomarqueur est décelé.

Enfin, la médecine de précision est un domaine qui évolue rapidement. Cet état des connaissances brosse un portrait des données disponibles au moment de sa production. Le repérage 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

Selon le Registre québécois du cancer, 1 638 nouveaux cas de cancer de la thyroïde ont été diagnostiqués en 2023, ce qui représente 2,6 % des cas de cancer au Québec. Cette incidence est 2,5 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme (3,7 % et 1,5 %, respectivement). Le nombre de nouveaux cas projeté pour l'année 2025 est estimé à 1 811 [Gouvernement du Québec, 2025]. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) classe les tumeurs malignes de la thyroïde sous les catégories suivantes : 1) le carcinome folliculaire de la thyroïde (CFT), 2) le carcinome papillaire (CPT), 3) le carcinome oncocytaire (COT), tous trois considérés comme des cancers différenciés (CDT), ainsi que 4) le carcinome peu différencié de la thyroïde (CPDT), 5) le carcinome médullaire (CMT) et 6) le carcinome anaplasique (CAT) [Jung *et al.*, 2022].

Le cancer constitue 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 et une utilité cliniques démontrées 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 employées pour révéler la présence de biomarqueurs tumoraux incluent l'amplification par une réaction de polymérisation en chaîne, le séquençage de première génération (méthode de Sanger), l'immunohistochimie et l'hybridation *in situ* en fluorescence.

Le séquençage de nouvelle génération est une méthode 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 pathologies, dont les cancers. De ce fait, le SNG a le potentiel de remplacer un certain nombre d'analyses de laboratoire, qui sont réalisées à ce jour 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'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié les résultats d'une évaluation rapide de la pertinence et des enjeux associés à l'implantation de la trousse commerciale [Focus Panel^{MC} \(Illumina^{MC}\)](#) qui permet l'analyse par SNG de 553 séquences cibles (ADN/ARN) réparties dans 52 gènes associés à divers types de cancers solides [INESSS, 2022a]. Même si cette trousse peut 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 employées actuellement, pour les autres types de cancers solides. Dans ce contexte d'usage élargi, 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 et patientes concernés et de favoriser le recours judicieux à ce type d'analyse.

À la suite de ces conclusions, la Direction de la cancérologie a mandaté l'INESSS 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 de la thyroïde de stade avancé.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

Quels sont les biomarqueurs tumoraux utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde de stade avancé?

1.2 Questions d'évaluation

1. Quels sont les biomarqueurs tumoraux recommandés par les organisations nationales et internationales pour assurer la prise en charge optimale des personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde de stade avancé?
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 (bibliothécaire), en collaboration avec le professionnel scientifique responsable du dossier. Les bases de données bibliographiques MEDLINE et Embase ont été interrogées en mai 2025 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 de la thyroïde ». Afin de repérer les documents qui ne portent pas précisément sur le CT, mais qui l'incluent par le biais d'une approche thérapeutique agnostique, une seconde stratégie a été élaborée selon laquelle le siège tumoral fait référence à des « tumeurs solides OU tumeurs agnostiques ». Cette stratégie a été lancée en mars 2024 et mise à jour en mai 2025.

Les stratégies ciblent les guides de pratique clinique, les consensus et les recommandations publiés en français ou en anglais de 2020 à 2025. 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 vigie des publications pertinentes a été effectuée jusqu'à la fin du projet.

Une recherche complémentaire a été menée 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 ont été repérées à partir des documents retenus suivant l'application des stratégies décrites précédemment.

1.4 Critères de sélection de la littérature

Le tableau suivant fait état des critères qui ont guidé la sélection de la littérature scientifique.

Tableau 1 Critères de sélection de la littérature scientifique

Éléments	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
POPULATION	Personnes atteintes d'un CT de stade avancé ou métastatique	▪ Tumeurs bénignes de la thyroïde ▪ Cancers thyroïdiens de stades précoces ▪ Tumeurs malignes d'origines cellulaires non épithéliales (p. ex. : lymphomes et sarcomes thyroïdiens) ▪ Population pédiatrique
INTERVENTION	Toute méthode employée pour repérer 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 ▪ Tests moléculaires visant le diagnostic des nodules thyroïdiens
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 les autres liquides corporels ▪ Les méthodes recommandées pour détecter le biomarqueur
CONTEXTE D'INTERVENTION	Diagnostic, traitement et suivi de la population définie plus haut	▪ Dépistage

Sigles : 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 le professionnel scientifique responsable du dossier selon les critères présentés ci-dessus. Une deuxième professionnelle scientifique a validé les raisons qui ont mené à l'exclusion de certains documents. L'[annexe B](#) présente le processus de sélection, illustré sous la forme d'un diagramme de flux.

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 élaborée conjointement par l'Association for Molecular Pathology (AMP), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et le College of American Pathologists et adoptée par le ministère de la Santé et

des Services sociaux à la suite de travaux menés par l'INESSS [INESSS, 2022b; Li *et al.*, 2017].

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

- Thérapies approuvées par Santé Canada.
- Inclusion dans des guides de pratique clinique.

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

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

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

- Thérapies approuvées par Santé Canada pour un type tumoral différent.
- Critères d'inclusion pour des études cliniques.
- Plusieurs études de petite taille publiées avec un certain consensus.

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

- Études précliniques ou quelques rapports de cas sans consensus.

Tier III : variants de signification clinique inconnue ou incertaine

- Non observés à une fréquence allélique significative dans les bases de données populationnelles ou de sous-populations particulières, ou dans les bases de données de variants pancancer ou propres 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 particulières.
- 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](#)),
- European Medicines Agency ([EMA](#)),

¹ Il est prévisible que certaines preuves de niveau B pourraient 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.

- Santé Canada ([SC](#)),
- Agence des médicaments du Canada ([AMC](#)),
- INESSS - Médicaments - Évaluation aux fins d'inscription ([INESSS](#)),
- *Liste des médicaments fournis en établissement*, Régie de l'assurance maladie du Québec ([RAMQ](#)).

1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique

L'extraction de l'information scientifique a été réalisée par le professionnel scientifique responsable du dossier.

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

Une seconde professionnelle scientifique a validé les données probantes numériques et l'information liée au statut d'homologation/inscription des médicaments.

1.8 Consultation

Les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) ont été appelés à collaborer aux travaux. Plus précisément, 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 de l'évaluation et en déterminant les enjeux cliniques, éthiques et organisationnels associés au projet.

Le CEPO est composé d'hématologues et d'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, 20 publications ont été retenues, qui ont abordé les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du CT de stade avancé ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (comprenant indirectement le CT).

Dans le but de renseigner le lecteur sur l'ampleur de l'avantage 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.

Le [tableau 2](#) présente une synthèse de l'information repérée (usage prédictif).

Tableau 2 Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer de la thyroïde de stade avancé – 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	
Tier IA									
BRAF mutations (V600E) Prévalence : 20 – 50 %	NCCN 2025; JAES 2025; ENDOCAN-TUTHYREF 2025; FAST 2024; UKNMG 2024; SEOM-GETNE-TTCC 2023; AHNS-ITOG 2022; ATA 2021	Dabrafénib + Tramétinib	ROAR (II) CAT localement avancé ou métastatique	☆	★	☆	Inscription (2025)	Non évalué	Non remboursé
RET fusions Prévalence : < 10 %	JAES 2025; MCCG 2024; SEOM-GETNE-TTCC 2023; ESMO 2022	Selpercatinib	LIBRETTO-001 (I/II) CDT stade avancé ou métastatique†	★	★	★	Inscription (2022)	Refus d’inscription – VT non reconnue (2023)	Non remboursé
	ESMO 2022; AHNS-ITOG 2022	Pralsetinib	ARROW I/II CDT réfractaire à l'iode radioactif	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Non remboursé
RET mutation Prévalence : Environ 50 % dans les cas sporadiques et environ 95 % dans les cas héréditaires	NCCN 2025; NICE 2025; JAES 2025; ENDOCAN-TUTHYREF 2025; SEOM-GETNE-TTCC 2023; AHNS-ITOG 2022	Selpercatinib	LIBRETTO-001 (I/II)/LIBRETTO-531; CMT non résécable localement avancé ou métastatique	★	★	★	Inscription (2022)	Inscription (2023)	Remboursé
	NCCN 2025; JAES 2025; AHNS-ITOG 2022	Pralsetinib	ARROW I/II CMT non résécable au stade avancé ou métastatique	☆	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Non remboursé
NTRK fusions Prévalence : < 10 %	NCCN 2025; JAES 2025; MCCG 2024; JSMO-JSCO-JSPHO 2023; SEOM-GETNE-TTCC 2023; Chine	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

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	
	2022; AHNS-ITOG 2022; ESMO 2022; ASCO 2022; Belgique 2022; ATATF 2021; Canada 2021; JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS 2020	Larotrectinib	Analyse combinée (I/II) LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE Divers cancers	★	★	★	Inscription (2021)	Refus d'inscription-VT non reconnue (2021)	Non remboursé
MSI-H/dMMR Prévalence : 2 – 3 %	NCCN 2025; JSMO-JSCO-JSPHO 2023; ASCO 2022; JSCO-ESMO-ASCO- JSMO-TOS 2020	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 cohorte K (II) 2 ^e intention et +, divers cancers	★	★	☆	Inscription (2025)	Inscription pour certaines tumeurs solides, sauf celles de la thyroïde [‡]	Sans objet
Tier IIC									
TMB-H ≥ 10 mut/Mb Prévalence : 2,7 %	NCCN 2025; JAES 2025; JSMO-JSCO-JSPHO 2023; ASCO 2023	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 cohortes A-J (II) 2 ^e intention et +, divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet

Sigles : AHNS-ITOG : American Head and Neck Society Endocrine Section and International Thyroid Oncology Group; AMC : Agence des médicaments du Canada; ASCO : American Society of Clinical Oncology; ATATF : American Thyroid Association Task Force; BRAFV600 : B-Raf *proto-oncogene, serine/thréonine kinase*; V600 : mutation de l'acide aminé valine (V) par un acide glutamique (E) à l'emplacement 600; CAT : carcinome anaplasique de la thyroïde; CCS : Canadian Consensus Statement; CDT : carcinome différencié de la thyroïde; CMT : carcinome médullaire de la thyroïde; ENDOCAN-TUTHYRE : le réseau TUMeurs de la THYroïde REFRactaires; EGFR : *epidermal growth factor receptor*; EMA : European Medicines Agency; ESMO : European Society for Medical Oncology; FAST : *Facilitating Anaplastic Thyroid Cancer Specialized Treatment*; FDA : Food and Drug Administration; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; JAES : Japan Association of Endocrine Surgery; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; KIT : *KIT proto-oncogène receptor tyrosine kinase*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; mut/Mb : mutations par mégabase; MCGG : Multidisciplinary Canadian Consensus Group; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; NTRK : *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; RET : ret proto-oncogène ou *rearranged during transfection*; R-IRA : réfractaire à l'iode radioactif; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEMNIM : Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; SEOM-GETNE-TTCC : Spanish Society of Medical Oncology-Spanish Group for Neuroendocrine-Endocrine Tumors- Spanish Group for the Treatment of Tumors of the Head and Neck; SERAM : Spanish Society of Medical Radiology; TMB-H : charge mutationnelle tumorale élevée; TOS : Taiwan Oncology Society; UKNMG : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines; VT : valeur thérapeutique; VEGFR : Vascular endothelial growth factor receptor.

★ : 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.

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

† Indication en 2^e intention.

‡ Indication pour le traitement des personnes adultes et pédiatriques atteintes de tumeurs solides non résécables ou métastatiques présentant une forte instabilité microsatellitaire ou une déficience du système de réparation des mésappariements; les sites tumoraux évalués par l'INESSS pour cette indication n'incluent pas la thyroïde.

2.1 Cancer de la thyroïde

Des altérations moléculaires sous forme de mutations ou de réarrangements génétiques (fusions) participent aux processus oncogénétiques de la thyroïde. Les biomarqueurs recommandés dans les publications retenues sont tous prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes *BRAF* (*B-Raf proto-oncogene, serine/thréonine kinase*), *RET* (*Rearranged during transfection*), *NTRK* (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*), de l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), des défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et de la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). Même si certaines mutations telles que les fusions ALK (< 2 %) et les mutations RAS (12 – 16 %) peuvent être détectées, notamment dans le cancer papillaire de la thyroïde sans mutation BRAF [Alonso-Gordoa *et al.*, 2024; Bani *et al.*, 2024; Ezzat *et al.*, 2024], elles ne sont pas associées à une valeur prédictive. Certaines mutations, notamment RAS, ont montré une certaine utilité à rétablir la fixation de l'iode-131 par les cellules cancéreuses (redifférenciation) dans le cas des tumeurs réfractaires à ce traitement. Toutefois, des résultats supplémentaires sont nécessaires pour établir clairement l'efficacité et l'applicabilité de cette intervention [Leboulleux *et al.*, 2025 ; NCCN, 2025].

Les thérapies ciblées peuvent être considérées dans le cas des tumeurs non résécables, réfractaires à l'iode-131, celles qui ne sont pas sensibles à la radiothérapie et qui présentent une progression cliniquement significative au cours des 6 à 12 mois suivant un traitement [NCCN, 2025].

2.1.1 Mutations de BRAF et RET

La mutation du gène *BRAF*^{V600E} est le biomarqueur le plus fréquemment rencontré dans les cas de CAT (jusqu'à 70 % des cas) [Bible *et al.*, 2021]. La prévalence de cette mutation dans un cancer papillaire de la thyroïde est de 40 % à 60 %, et sa présence est corrélée avec des caractéristiques malignes de la tumeur, notamment la présence de métastases [Brose *et al.*, 2016].

Des mutations du gène *RET* se produisent dans environ 70 % des cas de CMT [Wirth *et al.*, 2020]. Les altérations recherchées et repérées dans les gènes *BRAF* et *RET* diffèrent d'une étude à l'autre et compromettent la valeur des estimations de la prévalence.

2.1.2 Fusions de RET et NTRK

Les fusions des gènes *RET* et *NTRK* sont des événements relativement rares dans les cas de tumeurs solides, notamment le cancer papillaire de la thyroïde, les cancers peu différenciés et le cancer anaplasique, et elles sont presque toujours mutuellement exclusives aux mutations de *BRAF* [Ezzat *et al.*, 2024; Bible *et al.*, 2021].

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

Tableau 3 Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde

Biomarqueur	Type/sous-type histologique	Prévalence*	Référence
BRAF mutations (V600E)	CPT	40 – 60 %	[Bani <i>et al.</i> , 2024; Wang <i>et al.</i> , 2024; De Leo <i>et al.</i> , 2023; Subbiah <i>et al.</i> , 2023; Gubbi <i>et al.</i> , 2020; Fagin et Wells, 2016]
	CFT	< 1 %	[Webster <i>et al.</i> , 2024]
	CPDT	0 – 13 %	[Sugitani <i>et al.</i> , 2025]
	CAT	20 – 50 %	[AMC, 2025; Lamartina <i>et al.</i> , 2025; Sugitani <i>et al.</i> , 2025; Ezzat <i>et al.</i> , 2024; Homer <i>et al.</i> , 2024; Wang <i>et al.</i> , 2024; Bible <i>et al.</i> , 2021; Subbiah <i>et al.</i> , 2018]
RET mutation	CMT	Environ 50 % (cas sporadiques) et 98 % (cas héréditaires)	[Hadoux <i>et al.</i> , 2023; Subbiah <i>et al.</i> , 2021; Bradford <i>et al.</i> , 2021; Russo <i>et al.</i> , 2021; Wells <i>et al.</i> , 2015]
RET fusions	CTD	< 10 %	[Wirth <i>et al.</i> , 2020]
	CFT	7 – 26 %	[Do Cao <i>et al.</i> , 2025]
	CPT	5 – 10 %	[Alonso-Gordoa <i>et al.</i> , 2024; Bani <i>et al.</i> , 2024; Shonka <i>et al.</i> , 2022]
	CAT	< 1 %	[Lamartina <i>et al.</i> , 2025]
NTRK fusions	CT	2,4 – 12 %	[Russo <i>et al.</i> , 2021]
	CFT	2 – 6 %	[Do Cao <i>et al.</i> , 2025]
	CPT	< 10 %	[Do Cao <i>et al.</i> , 2025; Russo <i>et al.</i> , 2021]
	CAT	1 – 3 %	[Lamartina <i>et al.</i> , 2025; Alonso-Gordoa <i>et al.</i> , 2024]
MSI-H/dMMR	CFT	2,5 %	[Genutis <i>et al.</i> , 2019]
TMB-H ≥ 10 mut/Mb	CT	2,7 %	[Shao <i>et al.</i> , 2020]

Sigles : BRAFV600 : B-Raf *proto-oncogène, serine/thréonine kinase*; V600 : mutation de l'acide aminé valine (V) par un acide glutamique (E) à l'emplacement 600; CAT : carcinome anaplasique de la thyroïde; CDT : carcinome différencié de la thyroïde; CFT : cancer folliculaire de la thyroïde; CMT : carcinome médullaire de la thyroïde; CPDT : carcinome peu différencié de la thyroïde; CPT : carcinome papillaire de la thyroïde; CT : cancer de la thyroïde; dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire; NTRK : *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; RET : *proto-oncogène ou 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 établis 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.

2.1.3 **BRAF^{V600E}**

2.1.3.1 **Lignes directrices repérées**

Le biomarqueur BRAF^{V600E} a fait l'objet de recommandations de la part de huit groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer anaplasique non résécable ou métastatique [Lamartina *et al.*, 2025; NCCN, 2025; Sugitani *et al.*, 2025; Alonso-Gordoa *et al.*, 2024; Hamidi *et al.*, 2024; Homer *et al.*, 2024; Shonka *et al.*, 2022; Bible *et al.*, 2021].

Le biomarqueur recommandé parmi les publications retenues est prédictif et il inclut divers types d'altérations dans le gène *BRAF*. La substitution de la valine par un acide glutamique (V600E) est la mutation *BRAF* la plus courante. Elle est présente dans environ 40 à 60 % des cancers différenciés de la thyroïde (papillaire et folliculaire) et dans 20 à 50 % des cancers anaplasiques de la thyroïde [Lamartina *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2024].

Deux molécules inhibitrices de la voie de signalisation MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) sont utilisées : le dabrafénib et le tramétinib. Le dabrafénib inhibe la protéine kinase BRAF mutée et le tramétinib inhibe les protéines kinases MEK1 et MEK2 (*mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases 1 et 2*) [Subbiah *et al.*, 2023]. L'association dabrafénib et tramétinib agit en synergie pour bloquer à deux niveaux différents la croissance et la survie des cellules mutantes BRAF^{V600} et renforce l'activité antitumorale de chacune de ces molécules.

2.1.3.2 **Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations relatives à la valeur prédictive du biomarqueur**

L'étude ROAR est un essai clinique de phase II multicentrique et non comparatif qui a examiné l'efficacité et l'innocuité d'un traitement associant le dabrafénib au tramétinib chez 36 personnes atteintes d'un carcinome anaplasique de la thyroïde non résécable ou métastatique exprimant une mutation V600E du gène *BRAF*. Le taux de réponse objective (TRO) au traitement (réponse partielle ou complète) a été le paramètre principal d'évaluation, mesuré par le RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) version 1.1. La durée de la réponse, la survie sans progression (SSP) ainsi que la survie globale (SG) ont été les paramètres secondaires. Après un suivi médian de 11,1 mois, des analyses en intention de traiter ont montré un TRO de 56 %, qui comprend 8 % de réponses complètes et 47 % de réponses partielles. La durée médiane de la réponse a été de 14,4 mois pour des taux de réponse de 50 % et de 43,7 % à 12 mois et à 24 mois, respectivement. La SSP ainsi que la SG obtenues ont été de 6,7 mois et de 14,5 mois, respectivement (voir le [tableau 4](#)).

Tableau 4 Efficacité du dabrafénib associé au tramétinib pour le traitement d'un cancer anaplasique de la thyroïde non résécable ou métastatique exprimant une mutation V600E du gène *BRAF*.

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
ROAR phase II Cohorte multicentrique n = 36 Adultes (≥ 18 ans) [Subbiah <i>et al.</i> , 2023; 2022; 2018]	CAT non résécable ou métastatique (n = 36) Dabrafénib + tramétinib Mutation <i>BRAF</i> ^{V600E} : confirmée : 92 % non détectée : 8 % Traitements antérieurs : chirurgie : 83 % radiothérapie : 83 % chimiothérapie : 42 % thérapie à l'iode radioactif : 31 % thérapies ciblées : 19 % immunothérapie : 11 % Statut ECOG : 0 : 11 % 1 : 83 % 2 : 6 % Stade tumoral IV : 3 % IVC : 97 %	<u>Dabrafénib + tramétinib</u> Suivi médian : 11,1 mois (étendue 0,9-76,6) <u>Analyse en ITT</u> TRO (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 56 % (38,1-72,1) Réponse complète : 8 % Réponse partielle : 47 % Maladie stable : 31 % Maladie progressive : 11 % Non évalué : 3 % Durée médiane de la réponse*, mois (IC 95 %) : 14,4 (7,4-43,6) Taux à 12 mois : 50 % (27,1-69,2) Taux à 24 mois : 43,7 % (21,6-64,0) SSP [†] médiane, mois (IC 95 %) : 6,7 (4,7-13,8) Taux à 12 mois : 43,2 % (26,6-58,8) Taux à 24 mois : 27,0 % (13,2-42,9) SG [‡] médiane, mois (IC 95 %) : 14,5 (6,8-23,2) Taux à 12 mois : 51,7 % (33,6-67,1) Taux à 24 mois : 31,5 % (16,3-47,9)

Sigles : CAT : carcinome anaplasique de la thyroïde; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; ITT : *intention to treat*; RECIST 1.1 : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, version 1.1; 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.

* Définie comme étant le temps écoulé entre la première réponse complète documentée ou la première réponse partielle et la progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause

† Définie comme étant le temps écoulé entre l'administration de la première dose et la date de la progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause.

‡ Le temps écoulé entre l'administration de la première dose et le décès quelle qu'on soit la cause.

2.1.3.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

2.1.4 RET

2.1.4.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *RET* (*Rearranged during transfection*) ont fait l'objet de recommandations de la part de huit groupes d'experts/organisations professionnelles associés à la prise en charge de cancers de la thyroïde de stades localement avancés ou métastatiques [Lasolle *et al.*, 2025; National Institute for Health and Care Excellence, 2025; NCCN, 2025; Sugitani *et al.*, 2025; Alonso-Gordoa *et al.*, 2024; Ezzat *et al.*, 2024; Filetti *et al.*, 2022; Shonka *et al.*, 2022]. Les principaux types histologiques concernés par

les altérations du gène *RET* sont les cancers médullaires et les cancers papillaires de la thyroïde.

Les altérations génétiques, qui sont soit des mutations ou des fusions du gène *RET*, présentent une valeur prédictive de la réponse au selpercatinib et au pralsétinib. Le selpercatinib est un inhibiteur sélectif qui bloque de façon sélective le site de la liaison de l'ATP (adénosine triphosphate) du récepteur à activité tyrosine kinase de *RET*, empêche la signalisation en aval et provoque l'apoptose des cellules tumorales [Wirth *et al.*, 2020]. Le pralsétinib est également un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine kinase du récepteur *RET* [Regua *et al.*, 2022].

2.1.4.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations relatives à la valeur prédictive du biomarqueur

2.1.4.2.1 Selpercatinib

Résultats de cohortes non comparatives

LIBRETTO-001 est un essai clinique de phase I/II multicentrique, non comparatif et réalisé en deux phases pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du selpercatinib dans le cas de tumeurs solides présentant une mutation ou une fusion du gène *RET*. Les résultats relatifs aux CT ont été publiés par Wirth et ses collaborateurs [2020]; leurs analyses ont porté sur les données de trois groupes de patients adolescents (12 ans et plus) ou adultes atteints d'un CT de stade avancé ou métastatique. Les patients et patientes des deux premiers groupes étaient atteints d'un CMT (n = 143), présentaient une mutation *RET*, ils avaient reçu (n = 55) ou non (n = 88) le vandétanib (V), le cabozantinib (C) ou les deux. Le troisième groupe (n = 19) regroupait des personnes atteintes d'autres formes de CT (papillaire, peu différencié, anaplasique et oncocytaire) comportant une fusion du gène *RET*. Le TRO au traitement (réponse complète ou partielle) a été le paramètre d'évaluation principal. La durée de la réponse et la SSP à 12 mois ont été les paramètres d'évaluation secondaires (voir le [tableau 5](#)).

Le selpercatinib a permis d'obtenir un TRO de 69 % après un suivi médian de 14,1 mois et un taux de SSP à 12 mois de 82 % dans le groupe qui avait reçu préalablement un traitement (V et/ou C). Le TRO a été de 73 % et le taux de SSP à 12 mois a été de 92 % dans le groupe non traité préalablement par V et/ou C, après un suivi de 7,8 mois. Quant aux personnes atteintes des autres types de cancer, leur TRO a été de 79 % après un suivi de 17,5 mois et le taux de SSP à 12 mois a été de 64 %.

Résultats des suivis à long terme

Une mise à jour de l'étude LIBRETTO-001 a été publiée en 2024 [Wirth *et al.*, 2024]. La première cohorte incluait 295 personnes atteintes d'un CMT (mutation du gène *RET*), dont 152 traitées auparavant par des inhibiteurs multikinases (ITK) et 143 autres non traitées. La deuxième cohorte incluait 65 personnes atteintes d'un CT (autre que médullaire) présentant une fusion du gène *RET*. Dans les groupes non traités par le V et/ou le C, le TRO obtenu a été de 82,5 % chez les personnes atteintes d'un cancer

médullaire de la thyroïde comparativement à 95,8 % chez celles atteintes d'un CT autre que médullaire. Dans la cohorte des personnes atteintes d'un CMT, la SSP n'était pas obtenue (suivi médian de 42,4 mois) chez celles non traitées (V et/ou C), alors qu'elle a été estimée à 41,4 mois chez celles déjà traitées (suivi médian de 44,0 mois). Pour les personnes atteintes d'un CT autre que médullaire, après un suivi de 24,9 et de 30,4 mois, la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe naïf au traitement, alors qu'elle a été estimée à 27,4 mois chez celles déjà traitées. La SG n'a pas pu être estimée dans le groupe de personnes atteintes d'un CMT naïf pour le V et/ou le C, alors qu'elle a été estimée à 64,3 mois chez celles déjà traitées après un suivi médian de 38,3 mois. Également, elle n'a pas pu être estimée dans les deux groupes de personnes atteintes d'un CT autre que médullaire et présentant une fusion du gène *RET*.

Résultats comparatifs

L'étude LIBRETTO-531 est un essai clinique de phase III qui a comparé l'efficacité et l'innocuité du selpercatinib comme traitement de première intention au V et/ou C dans le groupe témoin chez des personnes atteintes d'un CMT de stade avancé avec une mutation du gène *RET* [Hadoux *et al.*, 2023]. Après un suivi médian de 12 mois, les résultats obtenus sont statistiquement significatifs en termes de SSP médiane (non atteinte versus 16,8 mois, respectivement (RRI : 0,28 [IC 95 % : 0,16 – 0,48], $p < 0,001$). Les taux de SSP à 12 mois étaient de 86,8 % contre 65,7 %, respectivement. La survie médiane sans échec de traitement était non atteinte pour le groupe selpercatinib contre 13,9 mois pour le groupe témoin (RRI : 0,25 [IC 95 % : 0,15 – 0,42], $p < 0,001$). Le taux de survie sans échec de traitement obtenu à 12 mois était de 86,2 % contre 62,1 %. Les TRO ont été de 69,4 % pour le groupe selpercatinib et de 38,8 % pour le groupe témoin.

Tableau 5 Efficacité du selpercatinib pour le traitement de cancers de la thyroïde présentant une mutation ou une fusion du gène *RET*.

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
LIBRETTO-001 Phase I/II multicentrique n = 162 Adultes (≥ 12 ans) [Wirth <i>et al.</i> , 2020]	CMT de stade avancé ou métastatique traité (n = 55) Selpercatinib Traitements antérieurs : V et/ou C Mutation RET : M918T : 60 % V804 M/L : 9 % MSE* : 13 % autres mutations : 18 % Statut ECOG : 0 : 20 % 1 : 75 % 2 : 5 % Stade tumoral : n.p.	Suivi médian : 14,1 mois <u>Analyse en ITT</u> TRO[†] (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 69 % (55-81) Réponse complète : 9 % Réponse partielle : 60 % Maladie stable : 25 % Maladie progressive : 2 % Non évaluée : 4 % Durée médiane de la réponse [‡] , mois (IC 95 %) : N.E (19,1-N.E) Taux SSP à 12 mois, (IC 95 %) : 82 % (69-90)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	CMT avancé ou métastatique, naïf pour V et/ou C (n = 88) Traitements antérieurs : non traités auparavant par V et/ou C Selpercatinib Mutation RET : M918T : 56 % V804 M/L : 7 % MSE* : 23 % autres mutations : 15 % Statut ECOG : 0 : 49 % 1 : 48 % 2 : 3 % Stade tumoral : n.p.	Suivi médian : 7,8 mois <u>Analyse en ITT</u> TRO (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 73 % (62-82) Réponse complète : 11 % Réponse partielle : 61 % Maladie stable : 23 % Maladie progressive : 2 % Non évaluée : 2 % Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : 22,0 (N.E-N.E) Taux SSP à 12 mois, (IC 95 %) : 92 % (82-97)
	CT (n = 19) : papillaire : 68 % peu différencié : 16 % anaplasique : 11 % oncocytaire : 5 % Selpercatinib Fusion RET : CCDC6 : 47 % NCOA4 : 32 % autres fusions : 21 % Traitements antérieurs : Inhibiteurs multikinases (79 %) ou autres traitements systémiques (74 %) Statut ECOG : 0 : 26 % 1 : 63 % 2 : 11 %	Suivi médian : 17,5 mois <u>Analyse en ITT</u> TRO (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 79 % (54-94) Réponse complète : 5 % Réponse partielle : 74 % Maladie stable : 21 % Maladie progressive : 0 % Non évaluée : 0 % Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : 18,4 (7,6-N.E) Taux SSP à 12 mois, (IC 95 %) : 64 % (37-82)
LIBRETTO-001 Phase I/II multicentrique n = 360 Adolescents et adultes (≥ 12 ans) Mise à jour [Wirth <i>et al.</i>, 2024]	CMT de stade avancé ou métastatique traité par ITK (n = 152) Selpercatinib Traitements antérieurs : ITK : 100 % chimiothérapie : 10,5 % immunothérapie : 8,6 % autres : 10,5 % Mutation RET : M918T : 65,1 % V804 M/L : 5,3 % MSE* : 15,8 % autres mutations : 13,8 % Statut ECOG : 0 : 27,6 % 1 : 65,1 % 2 : 7,2 %	Suivi médian : 38,3 mois TRO (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 77,6 % (70,2-84,0) Réponse complète : 12,5 % Réponse partielle : 65,1 % Maladie stable : 16,4 % Maladie progressive : 1,3 % Non évaluée : 4,6 % Durée médiane de la réponse[‡], mois (IC 95 %) : 45,3 (33,6-N.E) SSP médiane à 44,0 mois (IC 95 %) : 41,4 % (30,2-N.E) SG médiane à 46,9 mois (IC 95 %) : 64,3 mois (48,3-N.E)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Stade tumoral : n.p. CMT de stade avancé ou métastatique, naïf pour V et/ou C (n = 143) Traitements antérieurs : chimiothérapie : 3,5 % immunothérapie : 3,5 % autres ITK : 6,3 % autres : 6,3 % Selpercatinib Mutation RET : M918T : 60,1 % V804 M/L : 4,2 % MSE* : 23,8 % autres mutations : 11,9 % Statut ECOG : 0 : 48,3 % 1 : 47,6 % 2 : 4,2 % Stade tumoral : n.p.	Suivi médian : 39,4 mois TRO (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 82,5 % (75,3-88,4) Réponse complète : 23,8 % Réponse partielle : 58,7 % Maladie stable : 14,0 % Maladie progressive : 1,4 % Non évaluée : 2,1 % Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : N.E (51,3-N.E) SSP médiane à 42,4 mois (IC 95 %) : N.E (53,1-N.E) SG médiane à 44,6 mois (IC 95 %) : N.E (N.E-N.E)
	CT naïf pour un traitement^s (n = 24) papillaire : 95,8 % peu différencié : 4,2 % anaplasique : 0 % oncocytaire : 0 % Selpercatinib Fusion RET : CCDC6 : 62,5 % NCOA4 : 29,2 % autres fusions : 8,3 % Traitements antérieurs : naïfs pour un traitement systémique, autre que l'iode radioactif. Statut ECOG : 0 : 58,3 % 1 : 37,5 % 2 : 4,2 %	Suivi médian : 17,8 mois TRO (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 95,8 % (78,9-99,9) Réponse complète : 20,8 % Réponse partielle : 75,0 % Maladie stable : 4,2 % Maladie progressive : 0 % Non évalué : 0 % Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : N.E (42,8-N.E) SSP médiane à 24,9 mois (IC 95 %) : N.E (44,2-N.E) SG médiane, mois (IC 95 %) : N.E (N.E-N.E)
	CT traité par un thérapie systémique (n = 41) papillaire : 75,6 % peu différencié : 12,2 % anaplasique : 9,8 % oncocytaire : 2,4 % Selpercatinib Fusion RET : CCDC6 : 61,0 % NCOA4 : 19,5 % autres fusions : 17,1 % inconnue : 2,4 %	Suivi médian : 33,9 mois TRO (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 85,4 % (70,8-94,4) Réponse complète : 12,2 % Réponse partielle : 73,2 % Maladie stable : 14,6 % Maladie progressive : 0 % Non évalué : 0 % Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : 26,7 (12,1-N.E)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Traitements antérieurs : un traitement systémique, autre que l'iode radioactif Chimiothérapie : 19,5 % Immunothérapie : 7,3 % ITK : 85,4 % autres : 73,2 % Statut ECOG : 0 : 26,8 % 1 : 65,9 % 2 : 7,3 %	SSP médiane à 30,4 mois (IC 95 %) : 27,4 (14,5-N.E) SG médiane, mois (IC 95 %) : N.E (25,3-N.E)
LIBRETTO-531 Phase III, comparatif, à répartition aléatoire, multicentrique n = 291 Adolescents et adultes (≥ 12 ans) [Hadoux <i>et al.</i> , 2023]	Selpercatinib (n = 193) vs C ou V (n = 98) CMT de stade avancé, naïf pour les ITK Mutation RET : M918T (62,7 % / 62,2 %) autres (37,3 % / 37,8 %) Traitements antérieurs : aucun traitement par ITK Statut ECOG : 0 (63,2 % / 56,1 %) 1 (36,3 % / 39,8 %) 2 (0 % / 3,1 %)	Suivi médian : 12 mois SSP médiane (RECIST 1.1) (IC 95 %) : non atteinte (N.E-N.E) vs 16,8 mois (12,2-25,1) RRI : 0,28 (IC 95 % 0,16-0,48), p < 0,001 Taux SSP[†] à 12 mois : 86,8 % (IC 95 % 79,8-91,6) vs 65,7 % (IC 95 % 51,9-76,4) Taux SSP à 24 mois : 76,4 % (IC 95 % 66,5-83,8) vs 37,2 % (IC 95 % 21,9-52,6) TRO (IC 95 %) : 69,4 % (62,4-75,8) vs 38,8 % (29,1-49,2) Réponse complète : 11,9 % vs 4,1 % Réponse partielle : 57,5 % vs 34,7 % Maladie stable : 20,2 % vs 49,0 % Maladie progressive : 2,1 % vs 1,0 % Non évalué : 8,3 % vs 11,2 % SSET ^{**} médiane (IC 95 %) : non atteinte (N.E-N.E) vs 13,9 mois (11,3-25,1) RRI : 0,25 (IC 95 % 0,15-0,42), p < 0,001 Taux SSET à 12 mois : 86,2 % (IC 95 % 79,1-91,0) vs 62,1 % (IC 95 % 48,9-72,8)

Sigles : CMT : cancer médullaire de la thyroïde; CT : cancer de la thyroïde; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); IC : intervalle de confiance; ITK : inhibiteurs multikinases; ITT : *intention to treat*; n : nombre de patients; N.E : non estimée; n.p. : non précisé; RECIST 1.1 : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, version 1.1; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSET : survie sans échec de traitement; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective; V et/ou C : vandétanib et/ou le cabozantinib; vs : versus.

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

* Mutation de la cystéine extracellulaire

† Pourcentage de personnes ayant une réponse objective complète ou partielle évaluée par les critères RECIST 1.1.

‡ Durée en mois, de la date du début de la réponse complète ou partielle estimée au moyen de la méthode Kaplan-Meier.

§ Patients et patientes naïfs pour un traitement systémique, autre que l'iode radioactif.

|| La permutation vers le traitement par le selpercatinib a été permise en cas de progression de la maladie.

¶ La SSP a été estimée à 12 mois et à 24 mois au moyen de la méthode Kaplan-Meier.

** La SSET (survie sans échec de traitement) a été définie comme étant le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la progression de la maladie, l'arrêt de traitement lié à des effets indésirables ou le décès, selon la première éventualité.

2.1.4.2.2 Pralsétinib

L'étude de phase I/II ARROW a évalué l'efficacité et l'innocuité du pralsétinib dans trois cohortes de personnes atteintes d'un CT localement avancé ou métastatique. Il s'agit de personnes atteintes : 1) d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* et traitées par le V et/ou le C; 2) d'un CMT naïf pour ces traitements; et 3) d'un CT présentant une fusion du gène *RET*, précédemment traitées par le V et/ou le C. Le TRO au traitement (réponse complète ou partielle) a été le paramètre d'évaluation principal, alors que la durée médiane de réponse, la SSP et la SG ont été les paramètres d'évaluation secondaires.

La pralsétinib a permis d'obtenir un TRO de 55,7 % chez les personnes atteintes d'un CMT traitées ou non par le V et/ou le C, de 77,4 % chez celles naïves pour ces traitements et de 90,9 % chez les personnes atteintes d'un CT (papillaire : 21 et anaplasique : 1) avec une fusion du gène *RET*. La durée médiane de réponse et la durée médiane de SSP étaient toutes deux de 25,8 mois chez les personnes atteintes d'un CMT traitées par le V et/ou le C, non atteintes chez les personnes naïves pour ce traitement et de 23,6 et 25,4 mois, respectivement, chez celles présentant une fusion *RET* précédemment traitées par le V et/ou le C (voir le [tableau 6](#)).

Tableau 6 Efficacité du pralsétinib pour le traitement de cancers de la thyroïde présentant une mutation ou une fusion du gène *RET*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
ARROW Phase I-II multicentrique n = 144 Adultes (≥ 18 ans) [Subbiah <i>et al.</i> , 2024; Subbiah <i>et al.</i> , 2021]	CMT localement avancé ou métastatique population en ITT* (n = 134) : traitements antérieurs : V et/ou C (n = 67) / naïf pour les traitements (n = 67) Pralsétinib Mutation RET : M918T (68,7 % / 55,2 %) MSE† (22,4 % / 37,3 %) V804 L/M (3 % / 1,5 %) Autres (6 % / 6 %) Traitements antérieurs : ITK (20,9 % / 0 %) C seul (43,3 % / 0 %) V seul (35,8 % / 0 %) V et C (100 % / 0 %) V et/ou C (7,5 % / 0 %) lenvatinib et/ou sorafénib (0 % / 0 %) autre ITK (0 % / 0 %) iode radioactif (10,4 % / 0 %) chimiothérapie (4,5 % / 0 %) Statut ECOG : 0 (26,9 % / 56,7 %) 1 (68,7 % / 43,3 %) 2 (4,5 % / 0 %) Stade tumoral : II (0 % / 0 %) IV 41,8 % / 22,4 %)	Suivi médian : 22-31 mois Patients traités (V et/ou C) / patients naïfs pour le traitement TRO* (RECIST 1.1), (IC 95 %) : 55,7 % (42,4-68,5) / 77,4 % (65,0-87,1) Réponse complète (1,6 % / 6,5 %) Réponse partielle (54,1 % / 71,0 %) Maladie stable (37,7 % / 17,7 %) Maladie progressive (3,3 % / 3,2 %) Non évalué (3,3 % / 1,6 %) Durée médiane de réponse, mois (IC 95 %) : 25,8 mois (18,0-N.E) / non atteinte (N.E-N.E) SSP† médiane, mois (IC 95 %) : 25,8 mois (19,7-35,0) / non atteinte (27,5-N.E) taux à 12 mois : 73,9 % (62,9-84,9) / 84,7 % (67,0-93,4) SG† médiane† mois (IC 95 %) : Non atteinte (36,9-N.E) / non atteinte (N.E-N.E)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	IVA (6,0 % / 10,4 %) IVB (13,4 % / 7,5 %) IVC (38,8 % / 59,7 %)	
	CT localement avancés ou métastatiques, population en ITT (n = 25), traités par thérapie systémique papillaire (92,0 %) anaplasique (4 %) autres (4 %) Fusion RET : CCDC6 : 60 % NCOA4 : 24 % autres : 16 % Traitements antérieurs : ITK : 0 % cabozantinib seul : 8 % vandétanib seul : 4 % V et C : 12 % V et/ou C : 56 % lenvatinib et/ou sorafénib : 44 % autres ITK : 92 % iode radioactif : 4 % chimiothérapie : 0 % Statut ECOG : 0 : 44 % 1 : 56,0 % 2 : 0 % Stade tumoral : II : 8 % IV : 56,0 % IVA : 4,0 % IVB : 12,0 % IVC : 20,0 %	TRO* (IC 95 %) : 90,9 % (70,8-98,9) Réponse complète : 13,6 % Réponse partielle : 77,3 % Maladie stable : 9,1 % Maladie progressive : 0 % Non évalué : 0 % Durée médiane de réponse, mois (IC 95 %) : 23,6 (15,1-N.E) SSP [†] médiane, mois (IC 95 %) : 25,4 (17,0-N.E) SG [†] moyenne mois (IC 95 %) : Non atteinte (17,7-N.E)

Sigles : CMT : cancer médullaire de la thyroïde; CT : cancer de la thyroïde; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); IC : intervalle de confiance; ITK : inhibiteurs multikinases; ITT : *intention to treat*; n : nombre de patients; N.E : non estimée; n.p. : non précisé; RECIST 1.1 : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, version 1.1; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSET : survie sans échec de traitement; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective; V et/ou C : vandétanib et/ou le cabozantinib.

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

* La SSP et la SG ont été estimées dans la population en intention de traiter, soit pour les groupes comprenant plus de patients : CMT traités par V et/ou C (n = 67), CMT naïf pour ce traitement (n = 67) et autres CT traités par V et/ou C (n = 25), au lieu de n = 61, n = 61 et n = 22, respectivement. Le TRO et la durée médiane de réponse ont été mesurés dans la population avec maladie mesurable (61 / 62).

†.Mutation de la cystéine extracellulaire.

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 mutation du gène *RET* est présentée au [tableau 2](#).

2.1.5 NTRK

2.1.5.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes qui ont la caractéristique NTRK ont fait l'objet de recommandations de la part de 13 groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge des tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique, selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [NCCN, 2025; Sugitani *et al.*, 2025; Alonso-Gordoa *et al.*, 2024; Ezzat *et al.*, 2024; Naito *et al.*, 2023; Awada *et al.*, 2022; Chakravarty *et al.*, 2022; Filetti *et al.*, 2022; Shonka *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2022; Bebb *et al.*, 2021; Bible *et al.*, 2021; Yoshino *et al.*, 2020].

Selon l'information recensée, les fusions *NTRK* présentent une valeur prédictive de la réponse à l'entrectinib et au larotrectinib. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur pour le traitement des cancers de la thyroïde différenciés (papillaire ou folliculaire) ou le CAT métastatique devient pertinente lorsque les autres options thérapeutiques efficaces ont été épuisées.

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

L'approbation de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers de la thyroïde porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK* repose sur des études qui ont évalué leur efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

L'activité antitumorale de ces deux inhibiteurs des récepteurs TRK (TRKA, TRKB et TRKC codés par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*, respectivement) a été évaluée auprès de personnes porteuses de divers types de tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK*. L'analyse combinée d'études de phases I et II (ALKA-372-001, STARTRK-1 STARTRK-2 ainsi que LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE) a révélé un TRO de 61 % et 79 % pour l'entrectinib et le larotrectinib, respectivement [Demetri *et al.*, 2022; Doebele *et al.*, 2020; Drilon *et al.*, 2018; Drilon *et al.*, 2017]

Parmi les 121 et 159 personnes incluses dans ces analyses, 31 et 30 fusions géniques *NTRK* différentes ont été décelées, respectivement. La plupart des patients et patientes présentaient une fusion impliquant le gène *NTRK1* ou *NTRK3*, et près de la moitié d'entre eux étaient porteurs d'une fusion *ETV6-NTRK3*. Un total de 11 % à 16 % des personnes incluses dans ces études étaient atteintes d'un CT.

Tableau 7 Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers chez des personnes porteuses 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 : <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 %) Statut ECOG : 0 (43 %/44 %) 1 (46 %/47 %) 2 (11 %/9 %) Type de tumeur : THYROÏDE (9 %/11 %) sarcome (24 %/22 %) poumon (19 %/18 %) glandes salivaires (13 %/20 %) sein (11 %/6 %) colorectale (7 %/8 %) neuroendocrine (6 %/4 %) pancréas (6 %/3 %) gynécologique (4 %/2 %) cholangiocarcinome (2 %/1 %) tête et cou (0 %/2 %) gastrointestinale (0 %/1 %) neuroblastome (0 %/1 %) inconnue (0 %/3 %)	<u>Analyse primaire</u> Suivi médian : 12,9 mois (EIQ 8,77-18,76) TRO, CEI : 57 % (IC 95 % 43,2-70,8) Réponse complète : 7 % Réponse partielle : 50 % Maladie stable : 17 % Maladie progressive : 7 % Non évalué : 13 % Durée médiane de la réponse, CEI : 10,4 mois (IC 95 % 7,1-NE) <u>Analyse élargie</u> Suivi médian : 25,8 mois TRO, CEI : 61,2 % (IC 95 % 51,9-69,9) Réponse complète : 16 % Réponse partielle : 46 % Maladie stable : 11 % Maladie progressive : 11 % Non évalué : 12 % 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 :	<u>Analyse primaire</u> TRO, CEI : 75 % (IC 95 % 61-85) Réponse complète : 13 % Réponse partielle : 62 % Maladie stable : 13 % Maladie progressive : 9 % Non évalué : 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> TRO : 79 % (IC 95 % 72-85) Réponse complète : 16 % Réponse partielle : 63 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	0 (44 %/48 %) 1 (49 %/38 %) 2 (7 %/12 %) 3 (0 %/2 %) Type de tumeur : THYROÏDE (9 %/16 %) sarcome tissus mous (38 %/44 %) glandes salivaires (22 %/13 %) côlon (7 %/5 %) poumon (7 %/8 %) mélanome (7 %/4 %) cholangiocarcinome (4 %/1 %) sein (2 %/3 %) appendice (2 %/< 1 %) pancréas (2 %/1 %) autres (0 %/< 5 %) Maladie : Métastatique (82 %/75 %) Localement avancée (18 %/25 %)	Maladie stable : 12 % Maladie progressive : 6 % Non évalué : 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)

Sigles : CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); EIQ : écart interquartile; NE : non évaluable; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; SNG : séquençage de nouvelle génération; TRO : taux de réponse objective.

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 au [tableau 2](#).

2.1.6 MSI-H/dMMR

2.1.6.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur MSI-H/dMMR a fait l'objet de recommandations de la part de quatre groupes d'experts/organisations professionnelles relativement à la prise en charge des tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique, y compris le CT, selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [NCCN, 2025; Sugitani *et al.*, 2025; Mishima *et al.*, 2023b; Chakravarty *et al.*, 2022].

Selon l'information recensée, le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur se positionne pour le traitement des tumeurs

solides qui ont progressé à la suite d'un traitement antérieur sans option alternative satisfaisante.

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

L'approbation du pembrolizumab pour le traitement du CT MSI-H/dMMR repose sur une étude qui a évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

Une étude de phase II (KEYNOTE-016) portant sur des patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR métastatique, dont près de la moitié était colorectal et quelques cas de CT (1 %), et traités avec le pembrolizumab, a révélé un TRO de 53 % [Le *et al.*, 2017]. L'efficacité du pembrolizumab a ensuite été évaluée dans une autre étude de phase II (KEYNOTE-158) auprès de personnes atteintes d'un cancer MSI-H/dMMR, autre que colorectal, non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé lors d'un traitement antérieur ou qui n'ont pas toléré ce traitement [Marabelle *et al.*, 2025; Maio *et al.*, 2022; Marabelle *et al.*, 2020b]. Les résultats ont montré un TRO de 34 % pour l'ensemble des cancers évalués. Les patients de l'étude présentaient un système MMR défectueux (dMMR) caractérisé par la perte d'expression d'au moins un des quatre marqueurs MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2), ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) définie par la présence d'au moins deux marqueurs de taille altérée parmi les cinq analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250]). Seulement 2 % des patients de la cohorte étaient atteints d'un CT (n = 6).

Tableau 8 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
KEYNOTE-158 Cohorte K phase II Adultes [Marabelle <i>et al.</i> , 2025; Maio <i>et al.</i> , 2022; Marabelle <i>et al.</i> , 2020b]	Analyse primaire (n = 351) / analyse élargie (n = 373) MSI-H/dMMR : perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellitaires parmi 5 analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250]) Traitements antérieurs : 0 (3 %), 1 (41 %), 2 (25 %), 3 (16 %), 4 (6 %), ≥ 5 (9 %) ECOG : 0 (45 %), 1 (55 %) Type de tumeur : THYROÏDE (2 %) endomètre (23 %) estomac (15 %) petit intestin (7 %)	Analyse primaire Suivi médian : 37,5 mois TRO, CEI : 30,8 % (IC 95 % 25,8-36,2) Réponse complète/partielle : 8 % / 22 % Maladie stable/progressive/NE : 19 % / 41 % / 9 % Durée médiane de la réponse : 47,5 mois (2,1+ à 51,1+) Taux réponse durable à 1 an : 88 % Taux réponse durable à 2 ans : 74 % Taux réponse durable à 3 ans : 70 % SSP médiane, mois (IC 95 %) : 3,5 (2,3-4,2) SG moyenne mois (IC 95 %) : 20,1 (14,1-27,1) Analyse élargie Suivi médian : 53,7 mois TRO, CEI : 33,8 % (IC 95 % 29,0-38,8) Réponse complète/partielle : 10,7 % / 23,1 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	ovaire (7 %) cholangiocarcinome (6 %) pancréas (6 %) cerveau (6 %) sarcome (4 %) sein (4 %) neuroendocrine (3 %) cervicale (3 %) prostate (2 %) urothéliale (2 %) glandes surrénales (2 %) mésothéliome (2 %) poumon (2 %) autres (4 %) Maladie métastatique : MX (6 %), M0 (3 %), M1 (91 %) Statut PD-L1* : positif (9 %) négatif (10 %) manquant ou NE (81 %)	Durée médiane de la réponse : 63,2 mois (1,9+ à 63,9+) SSP médiane, mois (IC 95 %) : 4,0 (2,4-4,3) SG moyenne mois (IC 95 %) : 19,8 (14,5-25,8)
KEYNOTE-016 phase II n = 86 adultes [Le et al., 2017]	MSI-H/dMMR : perte d'expression MMR OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellitaires parmi 5 analysés (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (19 %), 2 (34 %), 3 (27 %), ≥ 4 (20 %) ECOG : 0 (23 %), 1 (77 %) Type de tumeur : THYROÏDE (1 %) colorectale (47 %) endomètre (17 %) pancréas (9 %) gastro-œsophagienne (6 %) petit intestin (6 %) cholangiocarcinome (5 %) ampoule de Vater (5 %) neuroendocrine (1 %) ostéosarcome (1 %) prostate (1 %) inconnue (1 %) Maladie métastatique (98 %)	Suivi médian : 12,5 mois TRO : 53 % (IC 95 % 42-64) Réponse complète/partielle : 21 % / 33 % Maladie stable/progressive/NE : 23 % / 14 % / 9 %

Sigles : CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); MLH1 : *mutL homolog 1*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSH2/6 : *mutS homolog 2/6*; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NE : non évaluable; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; PMS2 : *PMS1 homolog 2*; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

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

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

2.1.6.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

2.1.7 TMB-H

2.1.7.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur TMB-H a fait l'objet de recommandations de la part de quatre groupes d'experts/organisations professionnelles relativement à la prise en charge des tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique, selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [NCCN, 2025; Sugitani *et al.*, 2025; Mishima *et al.*, 2023a; Chakravarty *et al.*, 2022].

Selon l'information recensée, le biomarqueur TMB-H (≥ 10 mutations par mégabase) présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur se positionne pour le traitement des tumeurs solides qui ont progressé à la suite d'un traitement antérieur sans option de remplacement satisfaisante.

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

L'approbation du pembrolizumab pour le traitement du CT TMB-H repose sur les résultats d'une étude qui a évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

Une analyse exploratoire planifiée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-158 a évalué l'activité antitumorale du pembrolizumab chez des personnes atteintes de divers types de cancer non résécable ou métastatique, en fonction de la charge mutationnelle tumorale (TMB) [Marabelle *et al.*, 2020a]. Les résultats ont montré un TRO supérieur dans le groupe TMB-H en comparaison avec le groupe non TMB-H (28 % vs 6 %). La charge mutationnelle élevée (TMB-H) était définie par la présence d'au moins 10 mutations par mégabase. Seulement deux cas (2 %) de cancer de la thyroïde étaient inclus dans le groupe TMB-H.

Tableau 9 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
KEYNOTE-158 phase II analyse exploratoire planifiée n = 790 Adultes [Marabelle et al., 2020a]	TMB-H ≥ 10 mut/Mb TMB-H (n = 102)/nonTMB-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 : THYROÏDIENNE (2 %/11 %) anale (14 %/11 %) biliaire (0 %/9 %) cervicale (16 %/9 %) endométriale (15 %/10 %) mésothéliome (1 %/12 %) neuroendocrine (5 %/12 %) salivaire (3 %/11 %) poumon (33 %/6 %) vulvaire (12 %/9 %) Maladie métastatique : M0 (9 %/10 %), M1 (91 %/90 %) Statut PD-L1* : positif (67 %/56 %) négatif (28 %/40 %) manquant ou NE (5 %/4 %) Statut MSI : MSI-H (14 %/0 %) Non MSI-H (79 %/98 %) manquant (7 %/2 %)	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)

Sigles : CEI : comité d'examen indépendant; EIQ : écart interquartile; mut/Mb : mutations par mégabase; NE : non évaluable; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée; vs : versus.

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

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

2.1.7.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

CONCLUSION

Il existe quelques biomarqueurs tumoraux associés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde de stade avancé. Un seul biomarqueur (RET–*rearranged during transfection*) est associé à un traitement disponible au Québec, alors que d'autres sont liés à des médicaments homologués pour d'autres indications, non évalués ou qui ont fait l'objet d'un refus d'inscription pour les indications concernées. Les cliniciens consultés ont affirmé que l'information livrée par la recherche de ces biomarqueurs est essentielle à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde de stade avancé. Elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de personnes d'en bénéficier. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec qui ont abordé le traitement du cancer de la thyroïde, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

RÉFÉRENCES

- Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). Reimbursement Recommendation : Dabrafenib Plus Trametinib. Ottawa, ON : CDA-AMC ; 2025. Disponible à : https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0373_Dabrafenib_FINAL_Rec.pdf.
- Alonso-Gordoa T, Jimenez-Fonseca P, Martinez-Trufero J, Navarro M, Porras I, Rubio-Casadevall J, *et al.* SEOM-GETNE-TTCC Clinical guideline thyroid cancer (2023). Clin Transl Oncol 2024;26(11): 2902-16.
- 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.
- Bani MA, Moog S, Suciu V, Lamartina L, Ghuzlan AA. Nouveautés en pathologie thyroïdienne : classification OMS 2022, système Bethesda 2023, biologie moléculaire et testing moléculaire. Bulletin du Cancer 2024;111(10, Supplement 1): 10S5-S8.
- 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.
- Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, Jr., *et al.* 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid 2021;31(3): 337-86.
- Bradford D, Larkins E, Mushti SL, Rodriguez L, Skinner AM, Helms WS, *et al.* FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. Clinical Cancer Research 2021;27(8): 2130-5.
- Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, *et al.* Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17(9): 1272-82.
- 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.
- De Leo A, Serban D, Maloberti T, Sanza V, Coluccelli S, Altimari A, *et al.* Expanding the Spectrum of BRAF Non-V600E Mutations in Thyroid Nodules: Evidence-Based Data from a Tertiary Referral Centre. Int 2023;24(4): 17.
- 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.

- Do Cao C, Godbert Y, Bardet S, Borson-Chazot F, Decaussin-Petrucci M, Wassermann J, *et al.* ENDOCAN TUTHYREF network consensus recommendations: Refractory follicular-derived thyroid cancer. *Annales d'Endocrinologie* 2025;86(4): 101735.
- 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.
- Ezzat S, Pasternak JD, Rajaraman M, Abdel-Rahman O, Boucher A, Chau NG, *et al.* Multidisciplinary Canadian consensus on the multimodal management of high-risk and radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma. *Front* 2024;14: 1437360.
- Fagin JA et Wells SA, Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(11): 1054-67.
- Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2022;33(7): 674-84.
- Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh RA, Brock PL, Williams MD, Roychowdhury S, *et al.* Microsatellite Instability Occurs in a Subset of Follicular Thyroid Cancers. *Thyroid* 2019;29(4): 523-9.
- Gouvernement du Québec. Registre québécois du cancer. Québec, Qc : Gouvernement du Québec. 2025. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer> (consulté le 20 octobre 2025).
- Gubbi S, Thakur S, Avadhanula S, Araque KA, Filie AC, Raffeld M, *et al.* Comprehensive guidance on the diagnosis and management of primary mesenchymal tumours of the thyroid gland. *Lancet Oncology* 2020;21(11): e528-e37.
- Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, *et al.* Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2023;389(20): 1851-61.
- Hamidi S, Dadu R, Zafereo ME, Ferrarotto R, Wang JR, Maniakas A, *et al.* Initial Management of BRAF V600E-Variant Anaplastic Thyroid Cancer: The FAST Multidisciplinary Group Consensus Statement. *JAMA Oncology* 2024;10(9): 1264-71.
- Homer JJ Winter SC Abbey EC Aga H Agrawal R Ap Dafydd D, *et al.* Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, Sixth Edition. *J Laryngol Otol* 2024;138(S1): S1-s224.

- Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, *et al.*
Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4): 531-40.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel^{MC} (IlluminaMC) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. Québec, Qc : INESSS; 2022a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelmc-illumina-mc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques. Québec, Qc : INESSS; 2022b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/strategies-de-classification-et-de-stratification-des-variants-somatiques.html>.
- Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab* (Seoul) 2022;37(5): 703-18.
- Lamartina L, Jannin A, Decaussin-Petrucci M, Bardet S, Escande A, Ciappuccini R, *et al.* ENDOCAN TUTHYREF network consensus recommendations: Anaplastic thyroid cancer. *Annales d'Endocrinologie* 2025;86(4): 101788.
- Lasolle H, Cao CD, Lamartina L, Ghuzla AA, Drui D, Buffet C, *et al.* ENDOCAN TUTHYREF network consensus recommendations REFRACTORY MEDULLARY THYROID CANCER. *Ann Endocrinol* (Paris) 2025: 101733.
- Leboulleux S, Boucai L, Busaidy N, Durante C, Fagin JA, Fazeli S, *et al.* Redifferentiation therapy in unresectable or metastatic radioactive iodine refractory thyroid cancer: an International Thyroid Oncology Group statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2025;13(6): 516-27.
- 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.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, *et al.* Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1): 4-23.
- Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022;33(9): 929-38.
- Mansinho A, Fernandes RM, Carneiro AV. Histology-Agnostic Drugs: A Paradigm Shift-A Narrative Review. *Adv Ther* 2023;40(4): 1379-92.

- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020a;21(10): 1353-65.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, *et al.* Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020b;38(1): 1-10.
- Marabelle A, O'Malley DM, Hendifar AE, Ascierto PA, Motola-Kuba D, Penel N, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial. *Nat Cancer* 2025;6(2): 253-8.
- 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;28(10): 1237-58.
- 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 Institute for Health and Care Excellence (NICE). Selpercatinib for advanced thyroid cancer with RET alterations untreated with a targeted cancer drug in people 12 years and over. Technology appraisal guidance 2025. Disponible à : www.nice.org.uk/guidance/ta1039.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 1.2025. Disponible à : <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1470>.
- Regua AT, Najjar M, Lo HW. RET signaling pathway and RET inhibitors in human cancer. *Front Oncol* 2022;12: 932353.
- Russo A, Incorvaia L, Malapelle U, Del Re M, Capoluongo E, Vincenzi B, *et al.* The tumor-agnostic treatment for patients with solid tumors: a position paper on behalf of the AIOM- SIAPEC/IAP-SIBioC-SIF Italian Scientific Societies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;165: 103436.

- Shao C, Li G, Huang L, Pruitt S, Castellanos E, Frampton G, *et al.* Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open* 2020;3(10): e2025109.
- Shonka DC, Jr., Ho A, Chintakuntlawar AV, Geiger JL, Park JC, Seetharamu N, *et al.* American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group consensus statement on mutational testing in thyroid cancer: Defining advanced thyroid cancer and its targeted treatment. *Head Neck* 2022;44(6): 1277-300.
- Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, Taylor MH, Schuler M, Zhu VW, *et al.* Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. *Thyroid* 2024;34(1): 26-40.
- Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, *et al.* Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021;9(8): 491-501.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, *et al.* Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(1): 7-13.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 2022;33(4): 406-15.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Gazzah A, Lassen U, Stein A, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 2023;29(5): 1103-12.
- Sugitani I, Kiyota N, Ito Y, Onoda N, Hiromasa T, Horiuchi K, *et al.* The 2024 revised clinical guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Association of Endocrine Surgery. *Endocr J* 2025;08: 08.
- Wang W Lian B Xu C Wang Q Li Z Zheng N, *et al.* Expert consensus on the diagnosis and treatment of solid tumors with BRAF mutations. *Innovation (N Y)* 2024;5(6): 100661.
- Webster A, Elshazli RM, Pinion D, Clark RDE, Kelly G, Issa PP, *et al.* The Prevalence and Prognostic Implications of BRAF K601E Mutations in Thyroid Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Head Neck* 2024;46(12): 3133-45.
- Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, *et al.* Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6): 567-610.

- Wirth LJ, Brose MS, Subbiah V, Worden F, Solomon B, Robinson B, *et al.* Durability of Response With Selpercatinib in Patients With RET-Activated Thyroid Cancer: Long-Term Safety and Efficacy From LIBRETTO-001. *J Clin Oncol* 2024;42(27): 3187-95.
- Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, *et al.* Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9): 825-35.
- Xu C, Si L, Wang W, Li Z, Song Z, Wang Q, *et al.* Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China. *Thorac Cancer* 2022;13(21): 3084-97.
- Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, *et al.* JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020;31(7): 861-72.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Cancer de la thyroïde

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to May 06, 2025	
Date de la recherche : 7 mai 2025	
#	Requêtes
1	Adenocarcinoma, Follicular/ OR Carcinoma, Papillary/ OR "Familial Medullary Thyroid Carcinoma".rs,rx. OR "Thyroid Cancer, Hurthle Cell".rs,rx. OR "Thyroid Cancer, Medullary".rs,rx. OR Thyroid Cancer, Papillary/ OR Thyroid Carcinoma, Anaplastic/
2	Thyroid Neoplasms/ AND (Anaplasia/ OR Carcinoma, Medullary/ OR Neoplasm Metastasis/)
3	OR/1-2
4	(advanced* OR aggressive* OR anaplasia* OR anaplastic OR cancerous* OR differentiated OR follicular OR invasi* OR medulla* OR metastas* OR oncocyt* OR onco-cyt* OR papillary OR (stag* ADJ ("3*" OR "4*" OR III* OR IV*)) OR undifferentiated).ti, bt, ab, kf.
5	((Hu?rthle* OR thyroid*) ADJ6 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR lymphom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplasm* OR oncolog* OR tumo?r*)).ti, bt, ab, kf.
6	4 ADJ8 5
7	(DHCTC OR HGFDTC OR (medulla* ADJ4 (microcarcinom* OR micro-carcinom*)) OR PDTC).ti, bt, ab, kf.
8	OR/6-7
9	3 OR 8
10	((Hu?rthle* OR thyroid*) ADJ6 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR lymphom* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplasia* OR neoplasm* OR tumo?r*) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta* OR (stag* ADJ ("3*" OR "4*" OR III* OR IV*)))) OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR oncolog*)).ti, bt.
11	(DHCTC OR HGFDTC OR (medulla* ADJ4 (microcarcinom* OR micro-carcinom*)) OR PDTC).ti, bt.
12	*Thyroid Neoplasms/di, dt, th
13	OR/10-12
14	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
15	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
16	Precision Medicine/
17	((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
18	((individual#ed OR precision OR personal#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
19	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt, ab, kf.
20	(dna OR protein* OR rna).ti, bt.
21	OR/14-20
22	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR 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.
23	Consensus Development Conference, NIH/ OR Consensus Development Conference/ OR Consensus Development Conferences as Topic/ OR Consensus/ OR Guideline/ OR Guidelines as Topic/ OR Practice Guideline/ OR Practice Guidelines as Topic/ OR Societies, Medical/ OR Standard of Care/

24	OR/22-23
25	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti, bt.
26	(Guideline OR Practice Guideline).pt.
27	OR/25-26
28	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
29	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt, ab, kf.
30	OR/28-29
31	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
32	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR replies OR reply).ti.
33	OR/31-32
34	(9 AND 21 AND 24) NOT 33
35	..I/ 34 yr=2020-current
36	..I/ 35 lg=English OR lg=French
37	((5 OR 7 OR 12) AND 21 AND 24) NOT (33 OR 34)
38	..I/ 37 yr=2020-current
39	..I/ 38 lg=English OR lg=French
40	((5 OR 7 OR 12) AND 24 AND 30) NOT (33 OR 34 OR 37)
41	..I/ 40 yr=2020-current
42	..I/ 41 lg=English OR lg=French
43	(13 AND 27) NOT (33 OR 34 OR 37 OR 40)
44	..I/ 43 yr=2020-current
45	..I/ 44 lg=English OR lg=French
46	36 OR 39 OR 42 OR 45

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2025 May 06	
Date de la recherche : 7 mai 2025	
#	Requêtes
1	*Anaplastic Thyroid Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Differentiated Thyroid Cancer/di, dm, dt, th OR *Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation/di, dm, dt, th OR *Familial Medullary Thyroid Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Poorly Differentiated Thyroid Cancer/di, dm, dt, th OR *Thyroid Follicular Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Thyroid Medullary Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Thyroid Papillary Carcinoma/di, dm, dt, th
2	(Advanced Cancer/ OR Anaplastic Carcinoma/ OR Malignant Neoplasm/ OR Medullary Carcinoma/ OR Thyroid Metastasis/) AND (*C-cell Tumor/di, dm, dt, th OR *Familial Thyroid Cancer/di, dm, dt, th OR *Hurthle Cell Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Hurthle Cell Tumor/di, dm, dt, th OR *Primary Thyroid Lymphoma/di, dm, dt, th OR *Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid"/di, dm, dt, th OR *Thyroid Cancer/di, dm, dt, th OR *Thyroid Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Thyroid Incidentaloma/di, dm, dt, th OR *Thyroid Lymphoma/di, dm, dt, th OR *Thyroid Mass/di, dm, dt, th OR *Thyroid Sarcoma/di, dm, dt, th OR *Thyroid Tumor/di, dm, dt, th)
3	OR/1-2
4	(advanced* OR aggressive* OR anaplasia* OR anaplastic OR cancerous* OR differentiated OR follicular OR invasi* OR medulla* OR metastas* OR oncocy* OR onco-cyt* OR papillary OR (stag* ADJ ("3*" OR "4*" OR III* OR IV*)) OR undifferentiated).ti, bt, ab, kf.
5	((Hu?rthle* OR thyroid*) ADJ6 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR lymphom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplasm* OR oncolog* OR tumo?r*)).ti, bt, ab, kf.
6	4 ADJ8 5
7	(DHCTC OR HGFDTTC OR (medulla* ADJ4 (microcarcinom* OR micro-carcinom*)) OR PDTC).ti, bt, ab, kf.
8	OR/6-7
9	3 OR 8

10	(thyroid* ADJ6 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR lymphom* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta* OR (stag* ADJ ("3** OR "4** OR III* OR IV*)))) OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR oncolog*).ti, bt.
11	((molecular OR neoplas* OR tumo?*r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
12	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt, ab, kf.
13	((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
14	(dna OR protein* OR rna).ti, bt.
15	OR/11-14
16	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR CPG OR CPGs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practic* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt.
17	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt.
18	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt.
19	OR/17-18
20	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/
21	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR replies OR reply).ti.
22	OR/20-21
23	(9 AND 15 AND 16) NOT 22
24	..l/ 23 yr=2020-current
25	..l/ 24 lg=English OR lg=French
26	((5 OR 7) AND 15 AND 16) NOT (22 OR 23)
27	..l/ 26 yr=2020-current
28	..l/ 27 lg=English OR lg=French
29	((5 OR 7) AND 16 AND 19) NOT (22 OR 23 OR 26)
30	..l/ 29 yr=2020-current
31	..l/ 30 lg=English OR lg=French
32	(10 AND 16) NOT (22 OR 23 OR 26 OR 28)
33	..l/ 32 yr=2020-current
34	..l/ 33 lg=English OR lg=French
35	25 OR 28 OR 32 OR 34

Tumeurs solides

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to May 07, 2025	
Date de la mise à jour : 8 mai 2025	
#	Requêtes
1	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?*r*).ti, bt, ab, kf.
2	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?*r*).ti, bt.
3	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
4	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
5	Precision Medicine/
6	((molecular OR neoplas* OR tumo?*r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
7	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt, ab, kf.

8	((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti,bt,ab,kf.
9	(dna OR protein* OR rna).ti,bt.
10	OR/3-9
11	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
12	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt,ab,kf.
13	OR/11-12
14	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt.
15	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt.
16	OR/14-15
17	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR 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 practic* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti,bt.
18	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti,bt.
19	1 AND 10 AND 13 AND 17
20	2 AND 16 AND 17
21	2 AND 18
22	OR/19-21
23	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
24	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
25	OR/23-24
26	22 NOT 25
27	..// 26 yr=2019-current
28	..// 27 lg=English OR lg=French

Embase (Ovid)

Segment : 1974 to 2025 May 07

Date de la mise à jour : 8 mai 2025

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

ANNEXE B

Sélection des études

Figure B-1 Diagramme de flux « Cancer de la thyroïde »

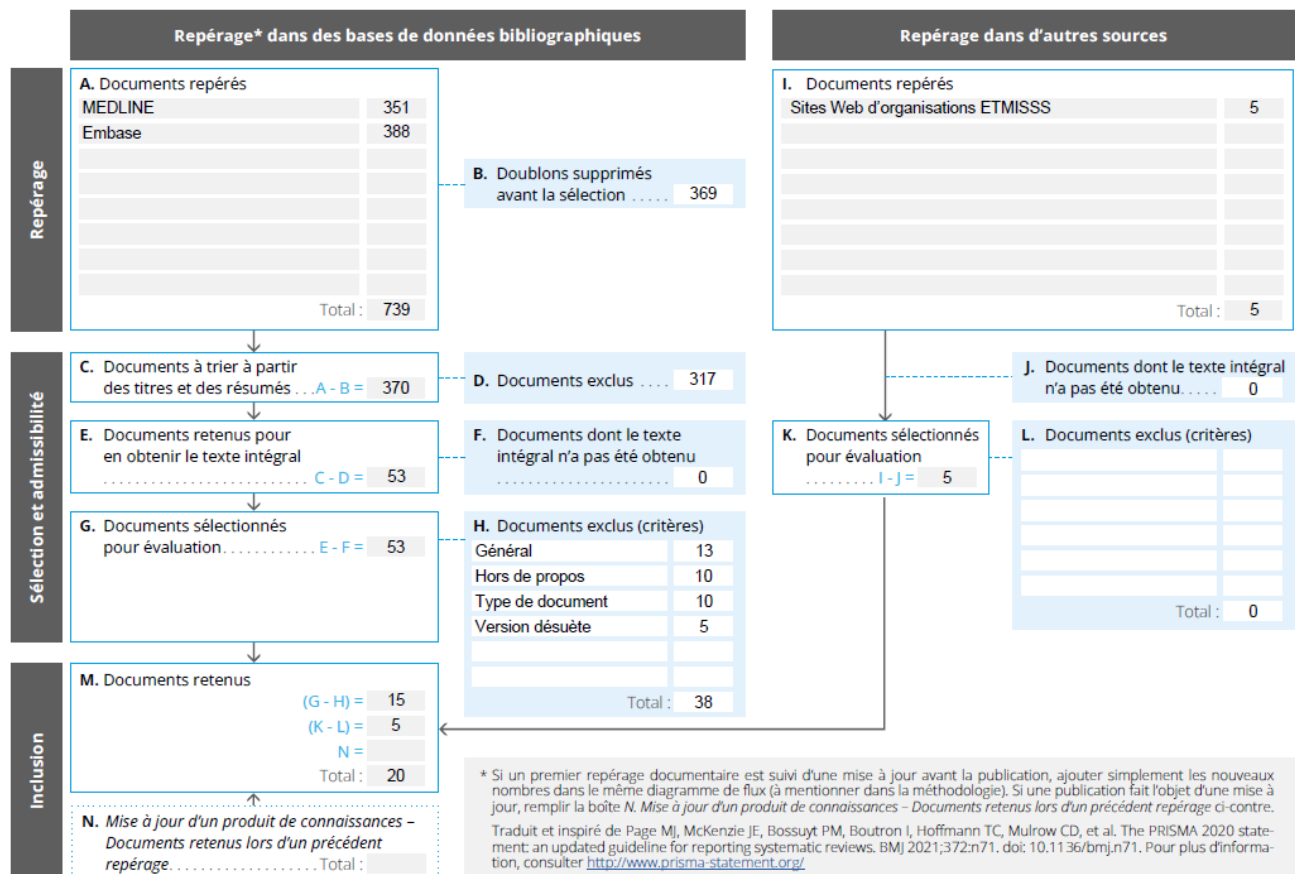
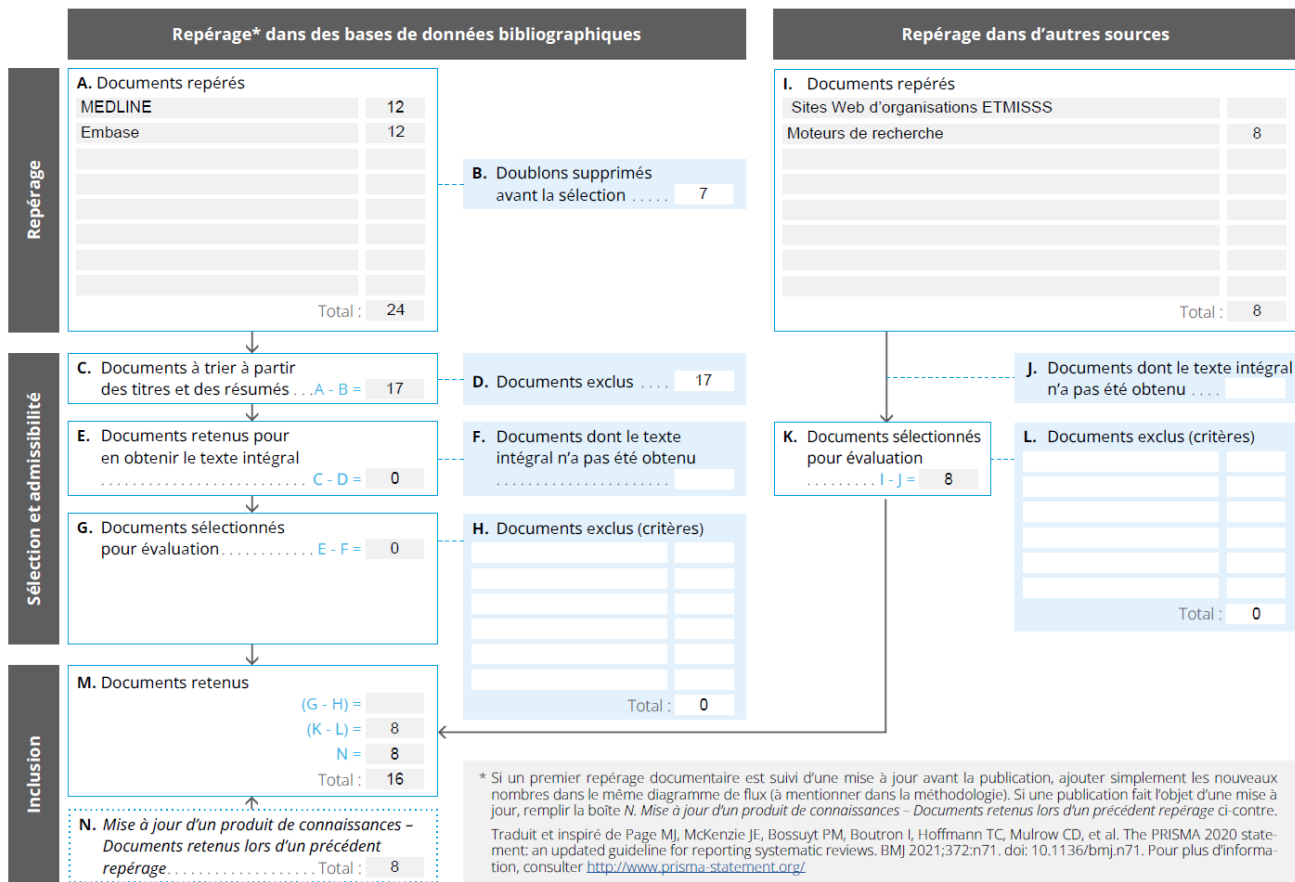


Figure B-2 **Diagramme de flux « Tumeurs solides »**



**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

