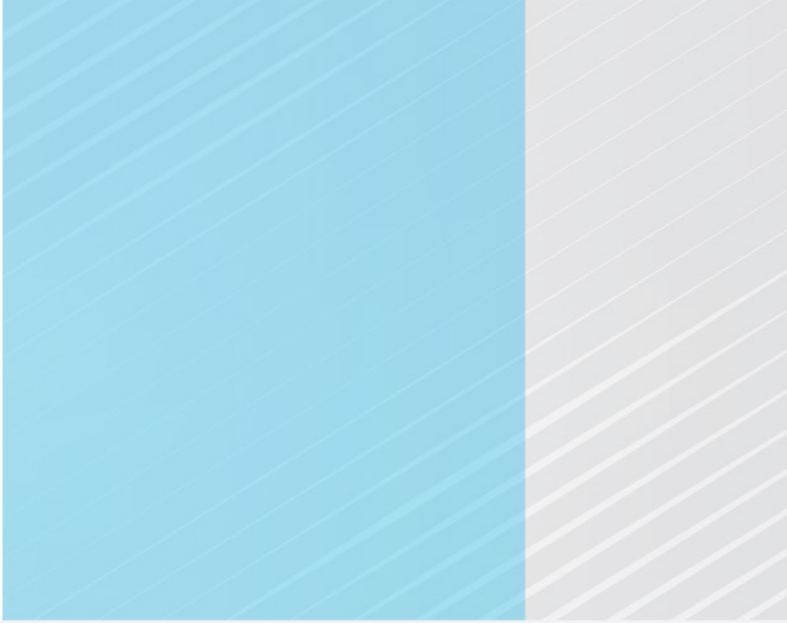


Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du sein

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

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



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

## *Rédaction*

Marie-Claude Roy

## *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**

#### **Auteure principale**

Marie-Claude Roy, M. Sc.

#### **Collaboratrice interne**

Julie Lanthier, Ph. D.

#### **Coordonnateur scientifique**

Jim Boulanger, Ph. D.

#### **Adjoint à la direction**

Stéphane Gilbert, Ph. D.

#### **Directrice scientifique**

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

#### **Repérage de l'information scientifique**

Karine Bélanger, M.S.I.

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, 2025

ISBN : 978-2-555-00743-7 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du sein. État de connaissances rédigé par Marie-Claude Roy. Québec, Qc : INESSS; 2025. 79 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<sup>r</sup> Jean-François Ouellet**, chirurgien oncologue, professeur titulaire, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec, Université Laval)

### Vice-présidente

**D<sup>re</sup> Julie Beaudet**, hématologue-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

### Membres

**D<sup>re</sup> Sophie Audet**, hématologue-oncologue, Hôpital de Chicoutimi

**M<sup>me</sup> Marie-Ève Bédard Dufresne**, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Marianne Boyer**, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Alexis Bujold**, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**D<sup>re</sup> Johanne Caron**, hématologue-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

**M<sup>me</sup> Audrey Chouinard**, infirmière, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**D<sup>re</sup> Anne Dagnault**, radio-oncologue, CISSS de Chaudière-Appalaches

**M<sup>me</sup> Marie-Pascale Guay**, pharmacienne, Hôpital général juif

**D<sup>r</sup> Kevin Jao**, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

**D<sup>r</sup> Christopher Lemieux**, hématologue et oncologue médical, Centre intégré de cancérologie (CHU de Québec, Université Laval)

**D<sup>re</sup> Élise Martel**, chirurgienne générale, Centre hospitalier de Lanaudière

**M<sup>me</sup> Sophie Paquet**, gestionnaire, chef de service hémato-oncologie, soins palliatifs et fin de vie, CISSS de Chaudière-Appalaches

**D<sup>r</sup> Martin Rouillard**, chirurgien général, Centre hospitalier Hôtel-Dieu d'Arthabaska

**M<sup>me</sup> Mélanie Simard**, pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus et nouveau complexe hospitalier (NCH) de Québec (CHU de Québec, Université Laval)

### Lectrices et lecteur externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

**D<sup>re</sup> Julie Beaudet**, hématologue-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**D<sup>re</sup> Anne Dagnault**, radio-oncologue, CISSS de Chaudière-Appalaches

**D<sup>re</sup> Élise Martel**, chirurgienne générale, Centre hospitalier de Lanaudière

**D<sup>r</sup> Martin Rouillard**, chirurgien général, Centre hospitalier Hôtel-Dieu d'Arthabaska

## **Autres contributions**

L'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

**M<sup>me</sup> Valérie Côté**, coordonnatrice scientifique, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement.

## **Déclaration d'intérêts**

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

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

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

## **Responsabilité**

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

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ACRONYMES .....	V
GLOSSAIRE .....	VIII
NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS .....	X
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation .....	3
1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique .....	3
1.4 Critères de sélection de la littérature .....	4
1.5 Classification des biomarqueurs (Tiers) .....	5
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 du sein .....	18
2.2 Biomarqueurs tumoraux définissant le sous-type du cancer .....	20
2.2.1 Récepteurs hormonaux (RH).....	20
2.2.2 HER2 (expression).....	21
2.2.3 Ki-67 .....	25
2.3 Biomarqueurs spécifiques au sous-type RH+ HER2- .....	25
2.3.1 PIK3CA.....	25
2.3.2 AKT1 / PTEN .....	31
2.3.3 ESR1 .....	32
2.4 Biomarqueurs spécifiques au sous-type RH- HER2- .....	34
2.4.1 PD-L1 .....	34
2.5 Biomarqueurs spécifiques au sous-type HER2- (RH+ ou RH-) .....	39
2.5.1 BRCA1/2 / PALB2.....	39
2.5.2 HER2 (mutation) .....	48
2.6 Biomarqueurs associés à tous sous-types .....	51
2.6.1 MSI-H/dMMR .....	51
2.6.2 NTRK.....	55
2.6.3 TMB-H.....	58
2.6.4 RET .....	60
CONCLUSION.....	62
RÉFÉRENCES.....	63

ANNEXE A.....	74
Stratégies de repérage de l'information scientifique .....	74
ANNEXE B.....	78
Sélection de la littérature .....	78

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection de la littérature scientifique .....	4
Tableau 2	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein – usage prédictif .....	8
Tableau 3	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein – usage diagnostique et pronostique .....	16
Tableau 4	Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer du sein.....	18
Tableau 5	Efficacité du trastuzumab déruxtécan pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui expriment faiblement HER2.....	23
Tableau 6	Efficacité de l'alpélisib, du capivasertib et de l'inavolisib pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique et porteuses d'une mutation <i>PIK3CA</i> .....	28
Tableau 7	Efficacité de l'élaçestrant pour le traitement du cancer du sein métastatique chez des personnes porteuses ou non de la mutation <i>ESR1</i> .....	33
Tableau 8	Efficacité de l'association d'une immunothérapie et d'une chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein métastatique TN qui exprime PD-L1 .....	36
Tableau 9	Efficacité des inhibiteurs de PARP pour le traitement des personnes porteuses d'une mutation germinale <i>BRCA</i> .....	42
Tableau 10	Efficacité de l'olaparib pour le traitement des personnes porteuses d'une mutation somatique <i>BRCA</i> ou germinale <i>PALB</i> .....	45
Tableau 11	Efficacité des sels de platine pour le traitement des personnes porteuses d'une mutation germinale <i>BRCA</i> .....	46
Tableau 12	Efficacité du trastuzumab déruxtécan et du nélatinib pour le traitement des personnes porteuses d'une mutation <i>HER2</i> .....	49
Tableau 13	Efficacité du pembrolizumab et du dostarlimab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR .....	52
Tableau 14	Efficacité de l'entrectinib, du larotrectinib et du repotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> .....	56
Tableau 15	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H.....	59
Tableau 16	Efficacité du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène <i>RET</i> .....	61

## LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux « Cancer du sein » .....	78
Figure B-2	Diagramme de flux « Tumeurs solides » .....	79

# RÉSUMÉ

## Introduction

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

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

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

Dans le but de favoriser l'utilisation judicieuse de ce type d'analyse et d'harmoniser la prise en charge des patients concernés, l'INESSS a été mandaté par la Direction oncologie (DC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) afin de dresser la liste des biomarqueurs utiles pour soutenir la prise en charge des personnes atteintes de divers types de tumeurs solides, dont le cancer du sein.

## Méthodologie

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

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

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

## Résultats

Au total, 53 publications ont été retenues. Les biomarqueurs recommandés par les organisations nationales et internationales sont majoritairement prédictifs de l'effet d'un traitement et incluent l'expression des récepteurs des œstrogènes (RO), de HER2 et de PD-L1, divers types d'altérations dans les gènes *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *ESR1*, *BRCA1/2*, *PALB2*, *HER2*, *NTRK* et *RET*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). Deux biomarqueurs à usage exclusivement pronostique sont également recommandés, soit l'expression des récepteurs de la progestérone (RP) et de Ki-67.

## Conclusion

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

# SUMMARY

## Tumor Biomarkers Related to the Management of People with Breast Cancer

### Introduction

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

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

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

With the aim of promoting the judicious use of this type of analysis and to standardize patient care, INESSS has been mandated by the Direction canc erologie (DC) to compile a list of useful biomarkers to guide the management of people with various types of solid tumors, including breast cancer.

### Methodology

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

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

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

## Results

A total of 53 publications were selected. Biomarkers recommended by expert panels/professional organizations are mostly predictive and include the expression of estrogen receptor, HER2 and PD- L1, various types of alterations in *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *ESR1*, *BRCA1/2*, *PALB2*, *HER2*, *NTRK* and *RET* genes, high microsatellite instability (MSI-H), mismatch repair defects (dMMR) and high tumor mutational load (TMB-H). Progesterone receptors and Ki-67 are two biomarkers identified with a prognostic value only.

## Conclusion

There are several tumor biomarkers associated with the management of individuals with breast cancer. Some are currently used in the context of Quebec practice, while others are associated with drugs that are either not approved or approved for other indications in Canada, or which have been refused listing for the indication under consideration. According to the experts consulted, information provided by biomarker testing would be useful for the management of people with breast cancer, as it contributes to a better characterization of the disease and enables a certain number of patients to benefit from various drug access programs or to be directed towards the appropriate clinical studies. To find clinical trials underway in Quebec, readers are invited to consult the [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

## SIGLES ET ACRONYMES

ABC-ICG	Advanced Breast Cancer international consensus guidelines
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	<i>Serine/threonine kinase</i>
AMC	Agence des médicaments du Canada
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	<i>Ataxia telangiectasia mutated</i>
BGICC	Breast-Gynaecological and Immuno-Oncology International Cancer Conference
BHAAAS	Bosnian-Herzegovinian American Academy of Arts and Sciences
BRCA1/2	<i>Breast cancer susceptibility gene 1/2</i>
BRIP1	<i>BRCA1 interacting helicase 1</i>
CDK	<i>Cyclin dependent kinase</i>
CABCGP	China Advanced Breast Cancer Guideline Panel
CACA	Chinese Anti-Cancer Association
CEEPCS	Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer
CEI	Comité d'examen indépendant
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CMDA	Chinese Medical Doctor Association
CNC-NABC	Canadian national consortium for the neoadjuvant treatment of breast cancer
CSCO-BC	Chinese Society of clinical oncology - Breast Cancer
CPS	Score combiné positif
DC	Direction cancérologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EIQ	Écart interquartile
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR1	<i>Estrogen receptor 1</i>
ETMISSS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux mut/Mb
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
HCPRC	Health Commission of The People's Republic Of China

HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HIS	Hybridation <i>in situ</i>
IC	Intervalle de confiance
IHC	Immunohistochimie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
JBCS	Japanese Breast Cancer Society
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology
JSPHO	Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology
MMR/dMMR	Système de réparation des mésappariements/défectueux
MSI-H	Instabilité microsatellitaire - élevée
mTOR	<i>Mechanistic target of rapamycin</i>
mut/Mb	Mutations par mégabase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHCPRC	National Health Commission of the People's Republic of China
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTRK	<i>Neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>
PAGA-ESMO	Pan-Asian adapted European Society for Medical Oncology
PALB2	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>
PARP	<i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PIK3CA	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
RET	<i>Rearranged during transfection</i>
RO	Récepteurs des œstrogènes
RH	Récepteurs hormonaux
RP	Récepteurs de la progestérone
RRH	Réparation par recombinaison homologue
RRI	Rapport de risques instantanés
SBM	Brazilian Society of Mastology
SC	Santé Canada
SEAP	Spanish Society of Pathology
SEHOP	Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SG	Survie globale

SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SSMD	Survie sans maladie à distance
SSMI	Survie sans maladie invasive
SSP	Survie sans progression
TMB-H	Charge mutationnelle tumorale – élevée
TN	Triple négatif
TRO	Taux de réponse objective

# GLOSSAIRE

## Altération génomique

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

## Approche thérapeutique agnostique

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

## Amplification (variation du nombre de copies)

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

## Biomarqueur

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

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

## Fusion

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

## Médecine de précision

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

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

## MSI (instabilité microsatellitaire)

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

- **microsatellites** : courtes répétitions en tandem hautement polymorphes de nucléotides d'ADN réparties dans le génome humain, sujettes à des erreurs de réplication.
- **MSI-H** : présence d'un niveau élevé de mutations aux loci microsatellites séquencés.
- **dMMR** : perte de fonction ou d'expression d'un ou 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 amorcent le processus de réparation.

## Mutation

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

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

## TMB (charge mutationnelle tumorale)

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

## NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS

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

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

# INTRODUCTION

## Problématique

Le cancer est la première cause de décès au Canada; en 2022, il a été responsable de 25 % de tous les décès enregistrés. Pour 2024, la Société canadienne du cancer projetait 247 100 nouveaux cas de cancer et 88 100 décès causés par un cancer [Brenner *et al.*, 2024]. Au Québec, 62 326 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en 2022 et 21 627 décès causés par un cancer ont été enregistrés en 2021 [Gouvernement du Québec, 2024]. Le nombre de nouveaux cas projeté pour l'année 2024 est estimé à 67 219.

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

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

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

## Contexte de la demande

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

À la suite de ces conclusions, la Direction oncologie (DC) a mandaté l'INESSS pour dresser la liste des biomarqueurs utiles afin de soutenir la prise en charge des personnes atteintes de divers types de tumeurs solides, dont le cancer du sein.

# 1 MÉTHODOLOGIE

## 1.1 Question décisionnelle

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

## 1.2 Questions d'évaluation

1. Quels sont les biomarqueurs tumoraux recommandés par les organisations nationales et internationales pour assurer une prise en charge optimale des personnes atteintes d'un cancer du sein?
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 (KB) en collaboration avec la professionnelle scientifique responsable du dossier (MCR).

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

Les stratégies ciblaient les guides de pratique clinique, les consensus et les recommandations publiés en français ou en anglais entre 2019 et 2024. Les commentaires, les éditoriaux et les lettres ont été exclus.

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

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

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

## 1.4 Critères de sélection de la littérature

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

**Tableau 1 Critères de sélection de la littérature scientifique**

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

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

La sélection des articles a été réalisée par la professionnelle scientifique responsable du dossier (MCR) selon les critères présentés ci-dessus. Une deuxième professionnelle scientifique (JL) a validé les raisons qui ont mené à l'exclusion de certains documents. Considérant l'abondance de publications récentes en lien avec les biomarqueurs, seules les publications parues entre 2021 et 2024 ont été retenues.

Le processus de sélection, illustré sous la forme d'un diagramme de flux, est présenté à l'[annexe B](#).

## 1.5 Classification des biomarqueurs (Tiers)

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

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

Thérapies approuvées par Santé Canada.

Inclusion dans des guides de pratique clinique.

### **Tier IB : variants de signification clinique élevée; niveau de preuve B<sup>1</sup>**

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

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

Thérapies approuvées par Santé Canada pour un type tumoral différent.

Critères d'inclusion pour des études cliniques.

Plusieurs études de petite taille publiées avec un certain consensus.

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

Études précliniques ou quelques rapports de cas sans consensus.

### **Tier III : variants de signification clinique inconnue ou incertaine**

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

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

### **Tier IV : variants bénins ou probablement bénins**

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

Aucune preuve publiée d'une association avec le cancer.

## 1.6 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

- Food and Drug Administration (FDA) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- European Medicines Agency (EMA) : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Santé Canada : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fr>

---

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

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

## 1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique

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

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

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

## 1.8 Consultation

Les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) ont été appelés à collaborer aux travaux de l'INESSS à titre de lecteurs internes. Plus spécifiquement, ils ont été invités à :

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

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

## 2 RÉSULTATS

Au total, 53 publications ont été retenues en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer du sein ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (comprenant indirectement le cancer du sein).

Les biomarqueurs recommandés par les organisations nationales et internationales sont majoritairement prédictifs et incluent l'expression des récepteurs des œstrogènes (RO), de HER2 et de PD-L1, divers types d'altérations dans les gènes *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *ESR1*, *BRCA1/2*, *PALB2*, *NTRK* et *RET*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). Deux biomarqueurs à usage exclusivement pronostique sont également recommandés, soit l'expression des récepteurs de la progestérone (RP) et de Ki-67.

Dans le but de renseigner le lecteur sur l'ampleur du bénéfice associé à la décision de personnaliser le traitement en fonction du biomarqueur prédictif décelé, les données probantes en appui aux recommandations sont présentées pour tous les biomarqueurs à l'exception des récepteurs hormonaux (RH) et de HER2 (amplification/surexpression)<sup>2</sup>. Ces données sont par ailleurs essentielles pour repérer les altérations spécifiques (au-delà des gènes ciblés) qui confèrent une valeur prédictive, telle qu'elle a été évaluée dans le cadre des études cliniques qui ont généré les données en appui aux recommandations.

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

Une synthèse de l'information repérée est présentée au [tableau 2](#) (usage prédictif) et [tableau 3](#) (usage diagnostique et pronostique).

---

<sup>2</sup> Considérant l'importance de ces biomarqueurs en cancer du sein, les données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur n'ont pas été rapportées dans le cadre de ce document. Par ailleurs, des données probantes en appui à l'utilisation des biomarqueurs RH et HER2 sont présentées dans l'[Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi du cancer du sein](#).

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

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif <sup>†</sup>							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
<a href="#">Tier IA</a>									
RO <sup>‡</sup> expression ≥ 1 %  Prévalence : 70-78 %	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7 2024; AGO 2024; NICE 2024; CABCGP 2024; ESMO 2023, 2024; PAGA-ESMO 2023, 2024; JBCS 2023, 2024; St-Gallen 2023; Italie 2023; BHAAAS 2023; Inde 2023; CEEPCS 2022; CNC-NABC 2022; CACA 2022; CSCO-BC 2022; NHCPRC 2022; ASCO 2021, 2022, 2023; BGICC 2021; SITC 2021; Mexique 2021	Tamoxifène	Cancer du sein adjuvant et métastatique	★	★	★	Non disponible	Inscription aux listes générales	Remboursé (liste régulière)
		Inhibiteurs de l’aromatase (létrazole, anastrozole, exémestane)	Cancer du sein adjuvant et métastatique	★	★	★	Non disponible	Inscription aux listes générales	Remboursé (liste régulière)
		Fulvestrant	FALCON (III) FIRST (II) Cancer du sein métastatique	★	★	★	Inscription (2018)	Refus d’inscription en monothérapie ( <a href="#">2018</a> , <a href="#">2008</a> )	Non remboursé en monothérapie
HER2 surexpression/ amplification  Prévalence : 15-20 %	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7 2024; AGO 2024; NICE 2024; CABCGP 2024; ESMO 2023, 2024; PAGA-ESMO 2023, 2024; JBCS 2023, 2024; ASCO 2023; St-Gallen 2023; Italie 2023; CACA-	Trastuzumab <sup>§</sup>	<a href="#">Méta-analyse du EBCTCG</a> Cancer du sein précoce	★		★	Non disponible	<a href="#">Inscription (2006)</a>	Remboursé
			Divers Cancer du sein métastatique	★		★	Non disponible	Non disponible	Remboursé
		Pertuzumab	NeoSphere (II); TRYPHAENA (II); BERENICE	★	★	★	Refus d’inscription (2015, 2022)	<a href="#">Inscription (2022)</a>	Décision à venir (2022)

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	
CMDA 2023; BHAAAS 2023; Inde 2023; CEEPSC 2022; CNC-NABC 2022; CACA 2022; CSCO-BC 2022; CSCO-BC and CACA-CBCS 2022; NHCPRC 2022; ASCO 2021, 2022, 2023; BGICC 2021; SITC 2021; Mexique 2021		(II); WSG-ADAPT (II) Cancer du sein - néoadjuvant							
		APHINITY (III) Cancer du sein adjuvant	★	★	★	Refus d'inscription (2018)	<a href="#">Refus d'inscription (2018)</a>	Non remboursé	
		CLEOPATRA (III) Cancer du sein métastatique	★	★	★	Inscription (2013)	<a href="#">Inscription (2015)</a>	Remboursé	
	Lapatinib / IA	EGF30008 (III) Cancer du sein métastatique (RH+)	★	★	★	Refus d'inscription (2013)	<a href="#">Inscription (2012)</a>	Remboursé	
	Lapatinib / capécitabine	EGF100151 (III) Cancer du sein métastatique	★	★	★	Non disponible	<a href="#">Inscription (2012)</a>	Remboursé	
	Trastuzumab emtansine	KATHERINE (III) Cancer du sein adjuvant	★	★	★	Inscription (2020)	<a href="#">Inscription (2020)</a>	Remboursé	
		EMILIA (III) Cancer du sein métastatique	★	★	★	Inscription (2016)	<a href="#">Avis de refus (coût, 2014)</a>	Remboursé	
	Nélatinib	ExteNET (III) Cancer du sein adjuvant (RH+)	★	★	★	Refus d'inscription (2019)	<a href="#">Refus d'inscription (2019)</a>	Non remboursé	
	Nélatinib / capécitabine	NALA (III) Cancer du sein métastatique	★	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet	

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
		Tucatinib	HER2CLIMB (III) Cancer du sein métastatique	★	★	★	Inscription (2022)	<a href="#">Inscription (2021)</a>	Remboursé
		Trastuzumab déruxtécan	Destiny-Breast03 (III) Cancer du sein métastatique	★	★	★	Inscription (2023)	<a href="#">Inscription (2023)</a>	Remboursé
		Margetuximab	SOPHIA (III) Cancer du sein métastatique	☒	★	☒	Non évalué	Non évalué	Sans objet
HER2 faible expression <sup>  </sup>  Prévalence : RH+ HER2- 58-71 %  RH- HER2- 37-53 %	NCCN 2024; CABCGP 2024; ABC-ICG 2024; JBCS 2024; AGO 2024; ESMO 2023; PAGA-ESMO 2023; ASCO 2023; CACA-CMDA 2023; CSCO-BC and CACA-CBCS 2022	Trastuzumab déruxtécan	Destiny-Breast04 (III) Cancer du sein métastatique HER2-	★	★	★	Inscription (2023)	<a href="#">Inscription (2023)</a>	Remboursé
PIK3CA mutation activatrice	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7; AGO 2024; CABCGP 2024; ASCO 2022, 2024; ESMO 2023; PAGA-ESMO 2023,	Alpelisib	SOLAR-1 (III) BYLieve (II) Cancer du sein métastatique RH+ HER2-	★	★	★	Refus d'inscription (2022)	<a href="#">Inscription (2022)</a>	Décision à venir (2022)

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
Prévalence : 30-44 %	Chine 2022; CACA 2022; CEEPCS 2022; SITC 2021	Inavolisib	INAVO120 (III) Cancer du sein métastatique RH+ HER2-	★	★	☒	En cours d'évaluation	En attente d'évaluation	Sans objet
AKT1 mutation activatrice  Prévalence : 3-5 %	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7 2024; ASCO 2024; AGO 2024; ESMO 2024	Capivasertib	CAPItello-291 (III) Cancer du sein métastatique RH+ HER2-	★	★	★	Inscription (2024)	<a href="#">Inscription (2024)</a>	Décision à venir (2024)
PTEN altération inhibitrice  Prévalence : 4-7 %									
PD-L1	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7 2024; AGO 2024; AGO 2024; JBCS 2024; CABCGP 2024; CSCO-BC 2024; ESMO 2023; PAGA-ESMO 2023; Italie 2023; BHAAAS 2023; ASCO 2022; CACA	Pembrolizumab (CPS ≥ 10)	KEYNOTE-355 (III) Cancer du sein métastatique TN	★	★	★	Inscription (2023)	<a href="#">Inscription (2023)</a>	Remboursé
Prévalence CPS ≥ 10 et cancer TN 38 %		Atézolizumab (PD-L1 ≥ 1 %)	IMPASSION-130 (III) Cancer du sein métastatique TN	★	☆†	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
	2022; CEEPCS 2022; BGICC 2021; SITC 2021; Mexique 2021	Toripalimab (CPS ≥ 1)	TORCHLIGHT (III) Cancer du sein métastatique TN	☒	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
BRCA1/2 mutation germinale  Prévalence : HER2- 3-6 %	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7 2024; AGO 2024; AGO 2024; NICE 2024; CABCGP 2024; ESMO 2023, 2024; PAGA-ESMO 2023; St-Gallen 2023; JBCS 2023; Italie 2023; JBCS 2023; BHAAAS 2023; ASCO 2022; CSCO-BC 2022; CNC-NABC 2022; CEEPCS 2022; CACA 2022; SBM 2022; BGICC 2021; Mexique 2021	Olaparib	OlympiA (III) Cancer du sein - adjuvant	★	★	★	Inscription (2023)	<a href="#">Inscription (2023)</a>	Remboursé
			OlympiAD (III) Cancer du sein métastatique HER2-	★	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet
		Talazoparib	EMBRACA (III) Cancer du sein métastatique HER2-	★	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet
		Chimiothérapies à base de platine	TNT (III) BCSG006 (III) TBCR009 (II) Cancer du sein métastatique TN						
MSI-H/dMMR  Prévalence : 0,6 %	NCCN 2024 ; ABC-ICG-6-7 2024 ; CSCO-BC 2024; CABCGP 2024; ESMO 2023 ; JSMO-JSCO-JSPHO 2023; ASCO 2022; SITC 2021	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (II) KEYNOTE-016 (II) Divers cancers	★	★	☆	Inscription (2025)	Évaluation en cours <i>tumeurs solides, sauf pour le cancer du sein**</i>	Sans objet
		Dostarlimab	GARNET (I) Divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
NTRK fusion  Prévalence : 1-2 %	NCCN 2024 ; ABC-ICG-6-7 2024 ; ESMO 2023 ; JSMO-JSCO-JSPHO 2023; Brésil 2023; ASCO 2022; Belgique 2022; Chine 2022; SEOM-SEAP-SEHOP 2021; Canada 2021	Entrectinib	Analyse combinée (I/II) ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2 Divers cancers	★	★	★	Inscription (2022)	<a href="#">Refus d'inscription-VT non reconnue (2022)</a>	Non remboursé
		Larotrectinib	Analyse combinée (I/II) LOXO-TRK-14001 SCOUT et NAVIGATE Divers cancers	★	★	★	Inscription (2021)	<a href="#">Refus d'inscription-VT non reconnue (2021)</a>	Non remboursé
		Repotrectinib	TRIDENT-1 (I/II) Divers cancers	☒	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet
<b><a href="#">Tier IB</a></b>									
ESR1 Mutation  Prévalence : 20-40 %	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7 2024; AGO 2024; ASCO 2023; ESMO 2023; PAGA-ESMO 2023	Elacestrant	EMERALD (III) Cancer métastatique RH+ HER2-	☒	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet
<b><a href="#">Tier IIC</a></b>									
TMB-H ≥ 10 mut/Mb  Prévalence : 5 %	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7 2024; AGO 2024; ASCO 2022; ESMO 2021; CSCO-BC 2024; CABCGP 2024; SITC 2021; JSMO-JSCO-JSPHO 2021b, ASCO 2022	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (II) Divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
RET fusion Prévalence : < 0,1 %	NCCN 2024	Selpercatinib	LIBRETTO-001 (I/II) Divers cancers	☆	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet
BRCA1/2 mutation somatique Prévalence : 3-5 %	NCCN 2024; AGO 2024; ABC-ICG 6-7 2024; ESMO 2023, 2024	Olaparib	TBCRC 048 (II) Cancer du sein métastatique	☆	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
PALB2 mutation germinale Prévalence : 1 %	NCCN 2024; ABC-ICG 6-7 2024; AGO 2024; ESMO 2023, 2024	Olaparib	TBCRC 048 (II) Cancer du sein métastatique	☆	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
HER2 mutation activatrice Prévalence : 4 %	NCCN 2024; ESMO 2024	Nératinib +/- fulvestrant +/- trastuzumab	MutHER (II) SUMMIT (II) Cancer du sein métastatique	☆	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
		Trastuzumab déruxtécán	DESTINY-PanTumor01 Divers cancer	☆	☆	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet

ABC-ICG : Advanced Breast Cancer international consensus guidelines; AGO : Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; AKT1 : *serine/threonine kinase 1*; ASCO : American Society of Clinical Oncology; BGICC : Breast-Gynaecological and Immuno-Oncology International Cancer Conference; BRCA1/2 : *breast cancer susceptibility gene 1/2*; CABCGP : China Advanced Breast Cancer Guideline Panel; CACA : Chinese Anti-Cancer Association; CACA-CBCS : Chinese Anti-Cancer Association and Committee of Breast Cancer Society; CACA-CMDA : Chinese Anti-Cancer Association and Chinese Medical Doctor Association; CEEPCS : Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer; CNC-NABC : Canadian national consortium for the neoadjuvant treatment of breast cancer; CSCO-BC : Chinese Society of clinical oncology-Breast Cancer; ESMO : European Society for Medical Oncology; ESR1 : *estrogen Receptor 1*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; JBCS : Japanese Breast Cancer Society; MMR/dMMR : Système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : Instabilité microsatellitaire – élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; NHCPRC : National Health Commission of the People's Republic of China; NTRK : *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; PAGA-ESMO : Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines; PALB2 : *partner and localizer of BRCA2*; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; PIK3CA : *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*; PTEN : *phosphatase and TENsin homolog*; RET : *rearranged during transfection*; RO : récepteurs des œstrogènes; CPS : score combiné positif; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; SBM : Brazilian Society of Mastology; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée; TN : triple négatif (RH- HER2-); VT : valeur thérapeutique..

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

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

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

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

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

‡ Le traitement standard d'un cancer du sein métastatique RO+ combine généralement l'hormonothérapie à une thérapie ciblée (p. ex. inhibiteur de CDK4/6 ou inhibiteur de la voie AKT).

Seules les molécules associées à la valeur prédictive du biomarqueur ont été rapportées ici.

§ L'information rapportée concerne l'Herceptin<sup>MC</sup>. Il est à noter que plusieurs biosimilaires ont été approuvés et sont remboursés au Québec (Herzuma<sup>MC</sup>, Kanjinti<sup>MC</sup>, Ogivri<sup>MC</sup>, Ontruzant<sup>MC</sup>, Trazimera<sup>MC</sup>).

|| Une faible expression de HER2 (1+ à l'IHC ou 2+ à l'IHC combiné à une HIS négative) permet l'accès au trastuzumab déruxtécan. Toutefois, sa valeur prédictive est incertaine s'il n'y a pas de données sur l'efficacité du trastuzumab déruxtécan chez les personnes qui n'expriment pas le HER2 (HER2 0).

¶ En 2021, l'avis de conformité émis pour l'atézolizumab, en combinaison avec le nab-paclitaxel pour le traitement du cancer du sein métastatique TN PD-L1 positif, a été révoqué à la demande du fabricant.

\*\*Indication pour le traitement des personnes adultes et pédiatriques atteintes de tumeurs solides non résécables ou métastatiques associées à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements. Les sites tumoraux évalués par l'INESSS pour cette indication n'incluent pas le sein.

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

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Usage
Tier IA		
RO Prévalence : 70-78 %	AGO 2024; ESMO 2023, 2024; NICE 2024; PAGA-ESMO 2023, 2024; St-Gallen 2023; JBCS 2023, 2024; Inde 2023; NHCPRC 2022; CACA 2022; CEEPCS 2022; Mexique 2021	Des niveaux élevés des RO sont associés à un pronostic favorable et à une bonne réponse à l’hormonothérapie.  En combinaison avec d’autres facteurs, les niveaux d’expression des RO contribuent à déterminer le sous-type de cancer et à la stadification clinique/pathologique pronostique des sujets selon la 8 <sup>e</sup> édition de l’AJCC*
RP Prévalence : 64-69 %	NCCN 2024; AGO 2024; NICE 2024; ESMO 2023, 2024; PAGA-ESMO 2023, 2024; JBCS 2023, 2024; St-Gallen 2023; Inde 2023; CEEPCS 2022; NHCPRC 2022; Mexique 2021	Son utilité est essentiellement pronostique. Des niveaux élevés des RP sont associés à un pronostic favorable.  En combinaison avec d’autres facteurs, les niveaux d’expression des RP contribuent à déterminer le sous-type de cancer et à la stadification clinique/pathologique pronostique des sujets selon la 8 <sup>e</sup> édition de l’AJCC*.
HER2 (amplification/ surexpression)  Prévalence : 15-20 %	NCCN 2024; AGO 2024; NICE 2024; CACA 2022; CSCO-BC and CACA-CBCS 2022; NHCPRC 2022; CEEPCS 2022; JBCS 2022; Mexique 2021	Une amplification/surexpression de HER2 est associée à un pronostic défavorable. Toutefois, en raison d’une réponse favorable aux thérapies ciblant HER2, la présence d’une surexpression de HER2 est associée à un pronostic favorable, particulièrement en présence de RH+ [Slamon <i>et al.</i> , 2001].  En combinaison avec d’autres facteurs, les niveaux d’expression de HER2 contribuent à déterminer le sous-type de cancer et à la stadification clinique/pathologique pronostique des sujets selon la 8 <sup>e</sup> édition de l’AJCC*.
Ki-67 Prévalence : n.a.	NCCN 2024; AGO 2024; ESMO 2024; PAGA-ESMO 2024; JBCS 2024; St-Gallen 2023; Italie 2023, BHAAAS 2023; Inde 2023; CEEPCS 2022; CACA 2022; CSCO-BC 2022; NHCPRC 2022; ASCO 2022; IKWG 2021; Mexique 2021	Des niveaux élevés de Ki-67 sont associés à un pronostic défavorable.  En combinaison avec d’autres facteurs, son évaluation est recommandée afin d’établir le sous-type luminal d’un cancer précoce RH+ (luminal A ou luminal B) et ainsi orienter le choix du traitement en fonction de l’agressivité de la tumeur.

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Usage
<p><i>BRCA1/2</i></p> <p>Prévalence : ~ 5 %</p>	<p>ESMO 2024; St-Gallen 2024; Bosnie 2023; Canada 2022; CACA 2022; Brésil 2022; Mexique 2021</p>	<p>La présence d'altérations somatiques dans les gènes <i>BRCA1/2</i> pourrait substituer le test germlinal pour <i>BRCA1/2</i> chez la plupart des patients. Toutefois, ceux qui ont une probabilité élevée d'être porteurs d'une telle mutation germinale doivent être orientés vers un test génétique, même si ces altérations n'ont pas été détectées par un test tumoral (ESMO 2024).</p> <p>Chez les personnes atteintes d'un cancer du sein précoce, la présence d'altérations germinales dans les gènes <i>BRCA1/2</i> pourrait guider la décision concernant le type de chirurgie (p. ex. mastectomie prophylactique controlatérale) et la surveillance active.</p>

AJCC : American Joint Committee on Cancer; AGO : Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; ASCO : American Society of Clinical Oncology; *BRCA1/2* : *breast cancer susceptibility gene 1/2*; CACA : Chinese Anti-Cancer Association; CACA-CBCS : Chinese Anti-Cancer Association and Committee of Breast Cancer Society; CEEPCS : Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer; CSCO-BC : Chinese Society of clinical oncology-Breast Cancer; ESMO : European Society for Medical Oncology; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; NHCPRC : National Health Commission of the People's Republic of China; PAGA-ESMO : Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines; RO : récepteurs des œstrogènes; RP : récepteurs de la progestérone.

\*Les stades pronostiques de la 8<sup>e</sup> édition de l'AJCC tiennent compte du TNM, de grade de la tumeur ainsi que du statut des RO, des RP et de HER2 des patients qui ont reçu un traitement approprié à leur condition, notamment une hormonothérapie pour les patients RH+ et une thérapie anti-HER2 pour les patients surexprimant le HER2 [Giuliano *et al.*, 2018; Giuliano *et al.*, 2017].

## 2.1 Cancer du sein

Les récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et de HER2 sont trois biomarqueurs essentiels à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du sein, et ce, indépendamment du stade de la maladie. Plusieurs autres biomarqueurs associés à ce type de cancer ont été identifiés et concernent majoritairement la maladie métastatique. La prévalence des biomarqueurs, spécifique au sous-type de cancer correspondant à leur utilisation clinique actuelle, est présentée dans le [tableau 4](#).

Il importe de préciser que les altérations pathogènes/probablement pathogènes (germinales et/ou somatiques)<sup>3</sup> décelées dans les gènes *BRCA1/2* ou *PALB2* incluent des substitutions, des insertions/délétions, des variations du nombre de copies et des réarrangements. Dans les publications consultées, les diverses altérations présentes dans un même gène n'ont pas été rapportées individuellement, mais elles ont plutôt été désignées collectivement sous le nom du gène (*BRCA1/2*, *PALB2*). Ainsi, les altérations recherchées et repérées dans ces gènes pourraient différer d'une étude à l'autre et affecter la valeur des estimations de la prévalence; elles pourraient également être différentes de celles considérées dans les études pivots de la [section 2.5.1](#).

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

Biomarqueur	Prévalence*	Référence
<b>Définissant le sous-type de cancer</b>		
RO+ ≥ 1 %	70-78 %	[Cheang <i>et al.</i> , 2015; Setiawan <i>et al.</i> , 2009]
RP+ ≥ 1 %	64-69 %	[Cheang <i>et al.</i> , 2015; Setiawan <i>et al.</i> , 2009]
RH+	75-83 %	[Cheang <i>et al.</i> , 2015; Howlader <i>et al.</i> , 2014; Setiawan <i>et al.</i> , 2009]
HER2 amplification et (ou) surexpression	15-20 %	[Cheang <i>et al.</i> , 2015; Howlader <i>et al.</i> , 2014]
<b>Pour le sous-type RH+ HER2- (~70-75 % des cancers [Howlader <i>et al.</i>, 2014])</b>		
HER2 faible expression†	58-71 %	[Khoury <i>et al.</i> , 2024; Peiffer <i>et al.</i> , 2023; Viale <i>et al.</i> , 2023; Schettini <i>et al.</i> , 2021]
PIK3CA mutations	30-44 %	[Mosele <i>et al.</i> , 2024; Rugo <i>et al.</i> , 2023; Chen <i>et al.</i> , 2022; Anderson <i>et al.</i> , 2020; Martínez-Sáez <i>et al.</i> , 2020; Rinaldi <i>et al.</i> , 2020]
AKT1 <sup>E17K</sup> mutation	3-5 %	[Mosele <i>et al.</i> , 2024; Pereira <i>et al.</i> , 2016]
PTEN mutations ou délétions	4-7 %	[Mosele <i>et al.</i> , 2024; Rinaldi <i>et al.</i> , 2020; Pereira <i>et al.</i> , 2016]

<sup>3</sup> Le séquençage de nouvelle génération d'un échantillon tumoral permet de déceler les altérations germinales et somatiques, sans distinction – bien que la fréquence allélique puisse représenter un indice : les altérations germinales sont généralement observées à une fréquence allélique avoisinant 50 % à l'état hétérozygote et 100 % à l'état homozygote.

Biomarqueur	Prévalence*	Référence
ESR1 <sup>†</sup> mutations	20-40 %	[Mosele <i>et al.</i> , 2024; Najim <i>et al.</i> , 2023; Rugo <i>et al.</i> , 2023; Brett <i>et al.</i> , 2021; Allouchery <i>et al.</i> , 2018; Chandarlapaty <i>et al.</i> , 2016; Clatot <i>et al.</i> , 2016]
BRCA1/2 <sup>§</sup> mutations germinales	4-5 %	[Armstrong <i>et al.</i> , 2019; Kurian <i>et al.</i> , 2019]
<b>Pour le sous-type RH- HER2- (~10-15 % des cancers [Howlader <i>et al.</i>, 2014])</b>		
HER2 faible expression <sup>†</sup>	37-53 %	[Khoury <i>et al.</i> , 2024; Peiffer <i>et al.</i> , 2023; Viale <i>et al.</i> , 2023; Schettini <i>et al.</i> , 2021]
PD-L1 <sup>  </sup> CPS ≥ 10	38 %	[Cortes <i>et al.</i> , 2020]
BRCA1/2 <sup>§</sup> mutations germinales	9-20 %	[Armstrong <i>et al.</i> , 2019; Kurian <i>et al.</i> , 2019; Engel <i>et al.</i> , 2018]
<b>Pour le sous-type HER2-</b>		
BRCA1/2 <sup>§</sup> mutations germinales	3-6 %	[Mosele <i>et al.</i> , 2024; Armstrong <i>et al.</i> , 2019; Kurian <i>et al.</i> , 2019]
PALB2 mutations germinales	1 %	[Mosele <i>et al.</i> , 2024; Kurian <i>et al.</i> , 2019]
BRCA1/2 mutations somatiques	3-5 %	[Mosele <i>et al.</i> , 2024] <a href="#">cBioPortal</a> <sup>¶</sup>
HER2 mutations	4 %	[Mosele <i>et al.</i> , 2024; Petrelli <i>et al.</i> , 2017] <a href="#">cBioPortal</a> <sup>¶</sup>
<b>Pour tous sous-types</b>		
MSI-H/dMMR	0,6 %	[Vidula <i>et al.</i> , 2022]
NTRK1/2/3 fusions	1-2 % 80-90 % des cancers du sein sécrétoires	[Mosele <i>et al.</i> , 2024; Stransky <i>et al.</i> , 2014] <a href="#">cBioPortal</a> <sup>¶</sup>
TMB-H ≥ 10 mut/Mb	5 %	[Barroso-Sousa <i>et al.</i> , 2020]
RET fusions	< 1 %	[Stransky <i>et al.</i> , 2014] <a href="#">cBioPortal</a> <sup>¶</sup>

AKT1 : *serine/threonine kinase 1*; BRCA1/2 : *breast cancer susceptibility gene 1/2*; ESR1 : *estrogen receptor 1*; gBRCA : BRCA germinale; PALB2 : *partner and localizer of BRCA2*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IHC : immunohistochimie; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NTRK : *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; PIK3CA : *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*; PTEN : *phosphatase and TENsin homolog*; RET : *rearranged during transfection*; RH : récepteurs hormonaux (RO et [ou] RP); RO : récepteurs œstrogéniques; RP : récepteurs de la progestérone; sBRCA : BRCA somatique; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée.

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

† Selon les guides de pratique, une faible expression de HER2 correspond à un niveau d'expression de 1+ analysé par immunohistochimie (IHC), ou de 2+ à l'IHC et sans expression détectée à l'hybridation *in situ* (HIS).

‡ La prévalence des mutations *ESR1* varie considérablement en fonction du stade de la maladie et de l'exposition antérieure à un inhibiteur de l'aromatase en contexte métastatique. Dans un souci de pertinence, les estimations de la prévalence rapportée proviennent de tumeurs préalablement traitées avec une hormonothérapie en contexte métastatique, telle que réalisée dans l'étude clinique qui a mené à l'approbation du médicament associé au biomarqueur prédictif.

§ Les prévalences présentées proviennent d'études qui n'ont pas fait de sélection en fonction de l'histoire familiale, le sexe, l'âge ou l'origine.

|| La valeur de la prévalence varie en fonction de l'anticorps (clone) utilisé, du site de prélèvement (métastatique ou foyer primaire), du stade de la maladie et du sous-type de cancer. Dans un souci de pertinence, les estimations de la prévalence rapportée proviennent de l'étude clinique qui a mené à l'approbation du pembrolizumab. Pour le pembrolizumab : le score combiné positif (CPS) correspond au rapport entre les cellules PD-L1-positives (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) et le nombre total de cellules tumorales, multiplié par 100; l'expression a été mesurée à l'aide d'un test d'immunohistochimie réalisé avec l'anticorps anti-PD-L1/clone 22C3.

¶ La plateforme cBioPortal a été utilisée comme source d'information lorsque les données publiées étaient limitées. La valeur des estimations provient de 6 533 patients atteints d'un cancer du sein (5 études).

## 2.2 Biomarqueurs tumoraux définissant le sous-type du cancer

Trois biomarqueurs clés sont essentiels à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du sein tous stades confondus, soit les [récepteurs hormonaux](#) (RO et RP) et le [HER2](#). Ces biomarqueurs ont une valeur pronostique<sup>4</sup> et prédictive. De plus, ils permettent de déterminer le sous-type du cancer du sein :

- RH+ HER2- (récepteur aux œstrogènes [RO] positifs / récepteurs de la progestérone [RP] positifs ou négatifs et HER2 négatif [non exprimé ou faiblement exprimé]);
- RH- HER2+ (RH négatifs et surexpression ou amplification du HER2);
- RH+ HER2+ (RO positifs / RP positifs ou négatifs et surexpression ou amplification du HER2);
- RH- HER2- (RH négatifs et HER2 négatif [non exprimé ou faiblement exprimé]).

En présence d'un cancer du sein peu avancé, l'évaluation des niveaux de Ki-67 est aussi recommandée par plusieurs groupes d'experts/organisations professionnelles dans l'évaluation initiale.

### 2.2.1 Récepteurs hormonaux (RH)

#### 2.2.1.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés à l'expression des récepteurs hormonaux ont fait l'objet de recommandations de la part de 23 groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein [CABCGP, 2024; Cardoso *et al.*, 2024; Honma *et al.*, 2024; Loibl *et al.*, 2024; NCCN, 2024; NICE, 2024; Park-Simon *et al.*, 2024; Thill *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b; Garutti *et al.*, 2023; Hadzikadic-Gusic *et al.*, 2023; Im *et al.*, 2023; Parikh *et al.*, 2023; Terada *et al.*, 2023; Gandhi *et al.*, 2022; HCPRC, 2022; Jiang *et al.*, 2022; Rubovszky *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022; Cardenas Sanchez, 2021; Chatterjee et Chakraborty, 2021; Elghazaly *et al.*, 2021; Emens *et al.*, 2021b; Korde *et al.*, 2021].

Selon l'information recensée :

- le statut des récepteurs des œstrogènes présente une valeur pronostique et prédictive de la réponse à l'hormonothérapie. L'évaluation des niveaux d'expression des récepteurs des œstrogènes est recommandée lors du diagnostic initial du cancer du sein infiltrant ou *in situ* ainsi qu'en présence d'une progression ou d'une récurrence de la maladie;

---

<sup>4</sup> Depuis 2017, la 8<sup>e</sup> édition de l'AJCC a ajouté ces biomarqueurs aux facteurs anatomiques standards (TNM) et au grade de la tumeur afin d'établir le stade pronostique clinique et pathologique des personnes atteintes d'un cancer du sein [Giuliano *et al.*, 2018].

- l'utilité clinique liée aux récepteurs de la progestérone est essentiellement pronostique. Ce biomarqueur peut aussi être utilisé comme contrôle d'un résultat du RO (faux négatif). L'évaluation des récepteurs de la progestérone est recommandée pour tous les cancers du sein infiltrants;
- en présence d'un RO positif, l'administration d'une hormonothérapie est fortement recommandée indépendamment du stade de la maladie. Les agents les plus couramment recommandés sont le tamoxifène, un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, létrozole ou exémestane) ou le fulvestrant (cancer métastatique seulement). Ils peuvent être administrés en monothérapie ou en association avec une thérapie ciblée (p. ex. un inhibiteur CDK4/6) selon l'agressivité du cancer, le stade de la maladie et l'état de santé du patient.

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

Considérant l'importance du biomarqueur RO pour le traitement du cancer du sein tous stades confondus, les données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur ne sont pas présentées dans le cadre de ce document.

#### 2.2.1.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à l'expression des RO est présentée au [tableau 2](#).

### 2.2.2 HER2 (expression)

#### 2.2.2.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur associé au HER2 (amplification et [ou] surexpression) a fait l'objet de recommandations de la part de 24 groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein [CABCGP, 2024; Cardoso *et al.*, 2024; Honma *et al.*, 2024; Loibl *et al.*, 2024; NCCN, 2024; NICE, 2024; Park-Simon *et al.*, 2024; Park *et al.*, 2024; Thill *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023a; Curigliano *et al.*, 2023b; Garutti *et al.*, 2023; Hadzikadic-Gusic *et al.*, 2023; Im *et al.*, 2023; Parikh *et al.*, 2023; Terada *et al.*, 2023; Untch *et al.*, 2023; Wolff *et al.*, 2023; Gandhi *et al.*, 2022; Giordano *et al.*, 2022; HCPRC, 2022; Jiang *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2022; Rubovszky *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022; Cardenas Sanchez, 2021; Chatterjee et Chakraborty, 2021; Elghazaly *et al.*, 2021; Emens *et al.*, 2021b; Korde *et al.*, 2021]

Selon l'information recensée :

- l'amplification et (ou) la surexpression de HER2 présentent une valeur pronostique ainsi qu'une valeur prédictive de la réponse aux traitements qui ciblent HER2. Les traitements ciblant HER2 sont au cœur de la prise en charge du cancer du sein invasif HER2+, et ce, indépendamment du stade de la maladie :
  - les guides de pratique et consensus d'experts répertoriés recommandent notamment l'administration du trastuzumab (+/- pertuzumab) et du trastuzumab emtansine pour la prise en charge des cancers précoces. Le trastuzumab, le pertuzumab, le trastuzumab emtansine, le trastuzumab déruxtécane et le tucatinib sont recommandés pour les cancers métastatiques;
- l'évaluation des niveaux d'expression de HER2, est recommandée lors du diagnostic initial du cancer du sein ainsi qu'en présence d'une progression ou d'une récurrence de la maladie.

La faible expression de HER2 (1+ par IHC ou 2+ par IHC et résultat négatif à l'ISH) a fait l'objet de recommandations de la part de 11 groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein [CABCGP, 2024; Cardoso *et al.*, 2024; Hattori *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Thill *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b; Hong *et al.*, 2023; Im *et al.*, 2023; Tarantino *et al.*, 2023; Wolff *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2022].

Selon l'information recensée, le trastuzumab déruxtécane est un traitement disponible en présence d'une faible expression de HER2. Toutefois, selon l'ASCO-ACP et l'ESMO, la valeur prédictive d'une faible expression de HER2 est incertaine en l'absence d'une évaluation robuste de l'efficacité du trastuzumab déruxtécane dans la population qui n'exprime pas HER2 (HER2 0) [Tarantino *et al.*, 2023; Wolff *et al.*, 2023]. La valeur pronostique d'une faible expression de HER2 n'est pas établie [Tarantino *et al.*, 2023; Wolff *et al.*, 2023].

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

##### **2.2.2.2.1 HER2 (amplification – surexpression)**

Considérant l'importance du biomarqueur pour la prise en charge du cancer du sein, la synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur n'est pas présentée dans le cadre de ce document.

## 2.2.2.2.2 HER2 (faible expression)

### Trastuzumab déruxtécan

L'étude DESTINY-Breast04, un essai de phase III *randomisé*, a comparé l'efficacité et l'innocuité du trastuzumab déruxtécan à celles d'une monochimiothérapie au choix de l'investigateur (éribuline, capécitabine, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel) [Modi *et al.*, 2022]. Elle a porté sur 557 personnes qui avaient reçu un diagnostic de cancer du sein de stade avancé non résecable ou métastatique RH+ ou RH- et dont l'expression du HER2 était faible (IHC 1+, ou IHC 2+ et résultat négatif à l'ISH).

Patients RH+ – Après un suivi médian de 18,4 mois, l'efficacité du trastuzumab déruxtécan a permis de prolonger la survie sans progression médiane (paramètre d'évaluation principal) des sujets de 4,7 mois comparativement à la chimiothérapie (RRI = 0,51 [IC 95 % 0,40-0,64]). Le trastuzumab déruxtécan a également prolongé de 6,4 mois la survie globale dans cette population comparativement à la chimiothérapie. Ce gain a été associé à une diminution statistiquement significative de 36 % du risque de décès. Les résultats sur la survie sans progression et la survie globale obtenus dans la population totale sont similaires à ceux observés dans la population RH+.

Patients RH- (analyse exploratoire) – Les analyses dans la sous-population RH- suggèrent que le trastuzumab déruxtécan permettrait de diminuer le risque de progression ou de décès de 54 % comparativement à la chimiothérapie. Le gain de survie sans progression et de survie globale médiane a été de 5,6 mois et de 9,9 mois, respectivement, en faveur du trastuzumab déruxtécan.

**Tableau 5 Efficacité du trastuzumab déruxtécan pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui expriment faiblement HER2**

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<b>DESTINY-Breast04</b> Phase III n = 557  [Modi <i>et al.</i> , 2022]	Cancer métastatique HER2- (faible expression)*  Groupes : A) Trastuzumab déruxtécan (n = 373) vs B) Chimiothérapie (éribuline, capécitabine, nab-paclitaxel, gemcitabine ou paclitaxel) (n = 184)  Sous-type : RH+ : 89,3 % vs 90,2 %  Niveau d'expression du HER2 IHC 1+ : 57,6 % vs 57,6 % IHC 2+ et HIS 0 : 42,4 % vs 42,4 %  Traitements antérieurs : Inhibiteur CDK4/6: 64,1 % vs 64,7 % Immunothérapie: 5,4 % vs 6,5 % Hormonothérapie : 93,0 % vs 89,7 %	Suivi médian pour la survie: 18,4 mois  <b>SSP médiane par un CEI., mois (IC 95 %)</b>  <b>Population RH+ :</b> <b>10,1 (9,5-11,5) vs 5,4 (4,4-7,1)</b> <b>RRI : 0,51 (IC 95 % 0,40-0,64)†</b>  Population en IT : 9,9 (9,0-11,3) vs 5,1 (4,2-6,8) RRI : 0,50 (IC 95 % 0,40-0,63)†  Population RH- : 8,5 (4,3-11,7) vs 2,9 (1,4-5,1) RRI : 0,46 (IC 95 % 0,24-0,89)‡  SG médiane, mois (IC 95 %)  Population RH+ : 23,9 (20,8-24,8) vs 17,5 (15,2-22,4)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Chimiothérapie : 100 % vs 99,5 %  ECOG 0: 53,6 % vs 57,1 % 1: 46,4 % vs 42,9 %  Nombre médian de lignes de traitement pour une maladie métastatique (écart) : 3 mois (1-9) vs 3 mois (1-8)	RRI : 0,64 (IC 95 % 0,48-0,86) <sup>†</sup>  Population en IT : 23,4 (20,0-24,8) vs 16,8 (14,5-20,0) RRI : 0,64 (IC 95 % 0,49-0,84) <sup>†</sup>  Population RH- : 18,2 (13,6-NA) vs 8,3 (5,6-20,6) RRI : 0,48 (IC 95 % 0,24-0,95) <sup>‡</sup>  TRO par un CEI, % (IC 95 %)  Population RH+ : 52,6 (47,0-58,0) vs 16,3 (11,0-22,8) réponse complète : 3,6 % vs 0,6 % réponse partielle : 49,2 % vs 15,7 %  Population en intention de traiter : 52,3 (47,1-57,4) vs 16,3 (11,3-22,5) réponse complète : 3,5 % vs 1,1 % réponse partielle : 49,1 % vs 15,2 %  Population RH- : 50,0 (33,8-66,2) vs 16,7 (3,6-41,4) réponse complète : 2,5 % vs 5,6 % réponse partielle : 47,5 % vs 11,1 %  Durée médiane de la réponse, mois Population RH+ : 10,7 vs 6,8

CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : statut de performance selon le Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; HIS : hybridation *in situ*; IHC : immunohistochimie; NA : non atteinte; RH : récepteurs hormonaux; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

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

\* Une faible expression de HER2 correspond à un niveau d'expression de 1+ analysé par immunohistochimie (IHC), ou de 2+ à l'IHC et sans expression détectée à l'hybridation *in situ* (HIS).

<sup>†</sup> Statistiquement significatif selon les critères statistiques prédéfinis.

<sup>‡</sup> Analyse exploratoire.

### 2.2.2.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

### 2.2.3 Ki-67

#### 2.2.3.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur Ki-67 a fait l'objet de recommandations de la part de 15 groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein précoce [Cardoso *et al.*, 2024; Honma *et al.*, 2024; Loibl *et al.*, 2024; Park-Simon *et al.*, 2024; Park *et al.*, 2024; Garutti *et al.*, 2023; Hadzikadic-Gusic *et al.*, 2023; Parikh *et al.*, 2023; Untch *et al.*, 2023; Andre *et al.*, 2022; HCPRC, 2022; Jiang *et al.*, 2022; Rubovszky *et al.*, 2022; Cardenas Sanchez, 2021; Nielsen *et al.*, 2021]

Selon l'information recensée, l'évaluation des niveaux de Ki-67 a une valeur pronostique en contextes néoadjuvant et adjuvant. Combiné à d'autres facteurs (le volume et le grade de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire), il peut aider à orienter les décisions thérapeutiques en fonction de l'agressivité de la tumeur. Le Ki-67 n'a aucune valeur prédictive reconnue.

## 2.3 Biomarqueurs spécifiques au sous-type RH+ HER2-

Les biomarqueurs associés à une altération dans les gènes *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN* ou *ESR1* sont recommandés spécifiquement en présence du sous-type de cancer RH+ HER2- au stade métastatique.

L'analyse d'autres biomarqueurs peut être pertinente en présence d'un HER2-/faible, indépendamment du statut des RH (voir section [Biomarqueurs spécifiques au sous-type HER2-](#)).

### 2.3.1 PIK3CA

#### 2.3.1.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur associé au gène *PIK3CA* a fait l'objet de recommandations de la part de 11 groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein métastatique RH+ HER2- [Burstein *et al.*, 2024; CABCGP, 2024; Cardoso *et al.*, 2024; Mosele *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Thill *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b; Im *et al.*, 2023; Henry *et al.*, 2022; Ma et Xu, 2022; Rubovszky *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022; Emens *et al.*, 2021b].

Selon l'information recensée, une mutation dans le gène *PIK3CA* présente une valeur prédictive de la réponse à l'alpélisib, au capivasertib et à l'inavolisib.

Il est à noter que, pour 2 des 11 guides de pratique, les recommandations relatives à l'alpélisib précisent que la recherche des mutations dans le gène *PIK3CA* doit être faite dans les points chauds des exons 9 et 20 seulement [Cardoso *et al.*, 2024; Rubovszky *et al.*, 2022], alors que 2 autres mentionnent de faire cette évaluation dans les points chauds des exons 7, 9 et 20 [Curigliano *et al.*, 2023b; Ma et Xu, 2022]. Une telle information n'est pas rapportée pour le capivasertib et l'inavolisib.

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

L'efficacité des inhibiteurs de la voie *PI3K/AKT/mTOR* (alpélisib, capivasertib et inavolisib) a été évaluée auprès de personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2-. Les mutations *PIK3CA* permettant de considérer les personnes porteuses d'une mutation *PIK3CA* ont varié d'une étude à l'autre. La prévalence et l'efficacité relative à chacune de ces mutations n'ont pas été rapportées dans les études.

#### Alpélisib

Deux études cliniques ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'alpélisib administré en concomitance avec le fulvestrant comme traitement du cancer du sein RH+ HER2- localement avancé ou métastatique chez des patients porteurs d'une mutation dans le gène *PIK3CA*.

L'étude SOLAR-1 est un essai de phase III à répartition aléatoire et à double insu dont l'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association alpélisib - fulvestrant à celles de la combinaison placebo - fulvestrant [André *et al.*, 2021]. Cette étude a inclus 572 personnes qui avaient eu une récurrence ou une progression de la maladie à la suite d'un traitement avec un inhibiteur de l'aromatase. De ces patients, 341 (60 %) étaient porteuses d'une mutation du gène *PIK3CA* (11 variants possibles). Comparativement au fulvestrant seul, l'association alpélisib - fulvestrant a prolongé la survie sans progression de 5,3 mois (RRI = 0,65 [IC 95 % 0,50-0,85]) en présence d'une mutation *PIK3CA*. Aucun avantage significatif concernant la survie sans progression n'a été observé s'il n'y avait pas de mutation. Le gain de survie globale n'a pas été statistiquement significatif lors de l'analyse finale. L'efficacité de l'alpélisib a été similaire entre les différents exons touchés (exons 9 et 20). Les personnes porteuses d'une mutation dans l'exon 7 (*C420R*) pouvaient être incluses à l'étude. Toutefois, aucune analyse de l'efficacité n'a été rapportée pour ce variant.

L'étude BYLieve est un essai de phase II non comparatif qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association alpélisib - fulvestrant [Rugo *et al.*, 2021]. Elle a été réalisée sur trois cohortes de patients personnes porteuses d'une mutation confirmée dans le gène *PIK3CA*. La cohorte A était composée de 127 femmes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- localement avancé ou métastatique et dont la maladie avait progressé pendant ou après l'administration d'un inhibiteur des CDK4/6 combiné à un inhibiteur de l'aromatase. Au suivi médian de 11,7 mois, la survie sans progression et la survie globale ont été de 7,3 mois et de 17,3 mois, respectivement. Lors du suivi subséquent (suivi médian de 21,8 mois), ils ont été de 8,0 mois et de 27,9 mois, respectivement.

## Capivasertib

L'efficacité du capivasertib combiné au fulvestrant a été évaluée dans l'étude CAPItello-291 pour le traitement de personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique RO+ HER2- préalablement traité avec une hormonothérapie (+/- inhibiteur de CDK4/6) [Turner *et al.*, 2023]. Parmi les 289 personnes qui présentaient une altération de la voie AKT (mutation activatrice dans le gène *PIK3CA* (19 variants possibles) ou *AKT1<sup>E17K</sup>* ou altération inhibitrice dans le gène *PTEN*), celles qui ont reçu la combinaison capivasertib - fulvestrant ont bénéficié d'une survie sans progression significativement plus longue comparativement aux patientes qui ont reçu le placebo - fulvestrant (RRI = 0,50 [IC 95 % 0,38-0,65]). Une analyse de sous-groupe exploratoire suggère que l'avantage de survie sans progression associé au capivasertib est similaire pour les trois gènes évalués. Sans une altération connue de la voie AKT, l'avantage de survie sans progression pour le capivasertib - fulvestrant a semblé de moindre ampleur (analyse exploratoire pour le RRI = 0,79 [IC 95 % 0,61-1,02]). Au moment de la publication, les données sur la survie globale étaient immatures.

Il est à noter que peu de patients de l'étude CAPItello-291 étaient porteurs d'une mutation *AKT1<sup>E17K</sup>* (11 %) ou d'une altération inhibitrice dans le gène *PTEN* (13 %), ce qui pourrait limiter l'interprétation de la valeur prédictive de ces biomarqueurs dans ce contexte.

## Inavolisib

L'efficacité de l'inavolisib, combiné au palbociclib et au fulvestrant, a été évaluée dans une étude de phase III (INAVO120) pour le traitement de personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2- [Turner *et al.*, 2024]. Pour être incluses à l'étude, ces personnes devaient avoir une récurrence pendant un traitement avec un IA ou moins de 12 mois suivant la fin de celui-ci. De plus, elles devaient présenter un ou plusieurs des 62 variants prédéterminés au protocole dans le gène *PIK3CA*. Parmi les 325 sujets, ceux qui avaient reçu l'inavolisib ont bénéficié d'une survie sans progression significativement plus longue comparativement aux personnes qui ont reçu le placebo (RRI = 0,43 [IC 95 % 0,32-0,59]). Au moment de la publication, les données sur la survie globale étaient immatures.

Aucune analyse de sous-groupe en lien avec l'efficacité de la molécule selon le variant n'a été rapportée dans l'étude.

**Tableau 6 Efficacité de l'alpélisib, du capivasertib et de l'inavolisib pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique et porteuses d'une mutation *PIK3CA***

Études	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
<b>Alpélisib</b>		
<p><b>SOLAR-1</b> Phase III n = 572</p> <p>[André <i>et al.</i>, 2021; André <i>et al.</i>, 2019]</p>	<p>Cancer du sein métastatique RH+ HER2- (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention)</p> <p>A) Alpélisib + fulvestrant vs B) Placébo + fulvestrant</p> <p>Patients avec mutation <i>PIK3CA</i> (points chauds dans les exons 7, 9 ou 20)* : n = 169 vs 172</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>IA : 100 % vs 100 % Inhibiteur CDK4/6 : 5,3 % vs 6,4 % Chimiothérapie : 59,8 % vs 62,2 % Chimiothérapie pour une maladie avancée, fulvestrant et (ou) inhibiteur PI3K, AKT, mTOR : 0 % vs 0 % (critère d'exclusion)</p> <p>ECOG :</p> <p>0 : 66,3 % vs 65,7 % 1 : 33,1 % vs 33,7 %</p> <p>Patients sans mutation <i>PIK3CA</i> : n = 115 vs 116</p>	<p>Suivi médian : 20,0 mois (écart 10,7 – 33,3)</p> <p><u>Population avec mutation <i>PIK3CA</i> :</u> <b>SSP médiane par les inv., mois (IC 95 %) :</b></p> <p><b>11,0 (7,5-14,5) vs 5,7 (3,7-7,4)</b> <b>RRI : 0,65 (IC 95 % 0,50 – 0,85)<sup>†</sup></b></p> <p>Analyse de sous-groupe<sup>‡</sup> :</p> <p><i>Exon 9 - E542K</i> (n = 60) : RRI : 0,60 (IC 95 % 0,29–1,23)</p> <p><i>Exon 9 - E545X</i> (n = 105) : RRI : 0,61 (IC 95 % 0,37–1,00)</p> <p><i>Exon 20 - H1047X</i> (n = 193) : RRI : 0,68 (IC 95 % 0,48–0,95)</p> <p>TRO par les inv., % (IC 95 %)</p> <p>26,6 (20,1-34,0) vs 12,8 (8,2-18,7)</p> <p>réponse complète : 0,6 % vs 1,2 % réponse partielle : 26,0 % vs 11,6 %</p> <p><u>Population sans mutation <i>PIK3CA</i> :</u> SSP médiane par les inv., mois (IC 95 %) :</p> <p>7,4 (5,4-9,3) vs 5,6 (3,9-9,1) RRI : 0,85 (IC 95 % 0,58 – 1,25)</p> <p>Suivi médian : 42,4 mois (EIQ 33,1 – 55,7)</p> <p><u>Population avec mutation <i>PIK3CA</i> :</u> SG médiane, mois (IC 95 %) : 39,3 (34,1-44,9) vs 31,4 (26,8-41,3) RRI : 0,86 (IC 95 % 0,64 – 1,15)</p>
<p><b>BYLieve</b> Phase II n = 121</p> <p>[Rugo <i>et al.</i>, 2021]</p>	<p>Cancer du sein métastatique RH+ HER2- (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention)</p> <p>Patients avec mutation <i>PIK3CA</i> (n = 121)* Alpélisib + fulvestrant</p> <p>Traitements antérieurs :</p>	<p>Suivi médian : 11,7 mois (EIQ 8,5 – 15,9)</p> <p><b>SSP à 6 mois par les inv., % (IC 95 %) :</b> <b>50,4 (41,2 – 59,6)<sup>†</sup></b></p> <p>SSP médiane par les inv., mois (IC 95 %) : 7,3 (5,6 – 8,3)</p>

Études	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
	Inhibiteur CDK4/6 + IA : 100 % Fulvestrant : 0 % Chimiothérapie pour une maladie avancée : 6 %  ECOG: 0 : 62 %; 1: 32 %; 2 : 2 %; Manquant : 4 %	TRO par les inv., % (IC 95 %) : 17 (11 – 25)  SG médiane, mois (IC 95 %) : 17,3 (17,2 – 20,7)
<b>Capivasertib</b>		
<b>CAPItello-291</b> Phase III n = 708  [Turner <i>et al.</i> , 2023]	Cancer du sein métastatique RO+HER2- <sup>S</sup>  Groupes : A) Capivasertib + fulvestrant vs B) Placébo + fulvestrant  Patients avec altération de la voie AKT <sup>II</sup> (n = 155 vs 134)  PIK3CA : n = 110 vs 92 AKT1 <sup>E17K</sup> : n = 18 vs 15 PTEN <sup>altération</sup> : n = 21 vs 16  Traitements antérieurs néoadjuvants ou adjuvants Inhibiteur CDK4/6 : 0 % vs 1,5 % Chimiothérapie : 51,0 % vs 50,0 %  Traitements antérieurs pour une maladie métastatique: Aucun : 7,7 % vs 14,9 % Inhibiteur CDK4/6 : 72,9 % vs 67,9 % Chimiothérapie : 19,4 % vs 17,2 %  Fulvestrant, SERD et (ou) inhibiteur PI3K, AKT, mTOR: 0 % vs 0 % (critère d'exclusion)  ECOG 0 : 60,0 % vs 72,4 % 1 : 40,0 % vs 26,9 %  Population totale (n = 355 vs 353)  Population sans altération de la voie AKT (sans les inconnus) (n = 142 vs 141)	Suivi médian pour la SSP : 13,0 mois (0-25) vs 12,7 mois (0- 22,3)  <u>Population avec altération de la voie AKT :</u> <b>SSP médiane par les inv., mois (IC 95 %) : 7,3 (5,5-9,0) vs 3,1 mois (2,0-3,7)</b> <b>RRI : 0,50 (IC 95 % 0,38-0,65)<sup>†</sup></b>  Analyse de sous-groupe exploratoire pour la SSP <sup>†</sup> :  <i>PIK3CA</i> seul (n = 202): RRI : 0,51 (IC 95 % 0,37-0,70)  <i>PIK3CA +/- AKT1 ou PTEN</i> (n = 219) : RRI : 0,51 (IC 95 % 0,37-0,69)  <i>AKT1 seul</i> (n = 33) : RRI : 0,51 (IC 95 % 0,22-1,12)  <i>PTEN seul</i> (n = 37) : RRI : 0,43 (IC 95 % 0,21-0,88)  TRO par les inv., % (IC 95 %) (n = 132 vs 124) : 28,8 (nd-nd) vs 9,7 (nd-nd) Rapport de cotes : 3,93 (IC 95 % 1,93-8,04)  Durée médiane de la réponse par les inv., mois (IC 95 %): 9,1 (7,4-19,5) vs 8,6 (3,8-9,2)  SG médiane: NA vs NA RRI : 0,69 (IC 95 % 0,45-1,05) À 18 mois : 73,2 % vs 62,9 %  <u>Population totale :</u> <b>SSP médiane par les inv., mois (IC 95 %) : 7,2 (5,5-7,4) vs 3,6 mois (2,8-3,7)</b> <b>RRI : 0,60 (IC 95 % 0,51-0,71)<sup>†</sup></b>

Études	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
		SG médiane: NA vs NA RRI : 0,74 (IC 95 % 0,56-0,98) À 18 mois : 73,9 % vs 65,0 %  <u>Population sans altération de la voie AKT (sans les inconnus):</u> SSP médiane par les inv., mois (IC 95 %) : 5,3 (3,6-7,3) vs 3,7 mois (3,5-5,1) RRI : 0,79 (IC 95 % 0,61-1,02)
<b>Inavolisib</b>		
<b>INAVO120</b> Phase III n = 325	Cancer du sein métastatique RH+ HER2-  Groupes : A) Inavolisib + palbociclib + fulvestrant (n = 161) vs B) Placébo + palbociclib + fulvestrant (n = 164)  Patients avec mutation <i>PIK3CA</i> **  Traitements antérieurs (néoadjuvant ou adjuvant): Hormonothérapie : 99,4 % vs 99,4 % IA : 37,3 % vs 43,3 % Tamoxifène : 50,9 % vs 44,5 % IA + tamoxifène : 11,2 % vs 11,6 % Inhibiteur CDK4/6 : 1,9 % vs 0,6 % Chimiothérapie : 82,0 % vs 83,5 %  ECOG: 0 : 62,1 % vs 64,6 % 1 : 37,3 % vs 35,4 %	Suivi médian : 21,3 mois vs 21,5 mois  <b>SSP médiane par les inv., mois (IC 95 %) :</b> <b>15,0 (11,3-20,5) vs 7,3 (5,6-9,3)</b> <b>RRI : 0,43 (IC 95 % 0,32 – 0,59)<sup>†</sup></b>  SG médiane, mois (IC 95 %) NA (27,3-NA) vs 31,1 (22,3-NA) RRI : 0,64 (IC 95 % 0,43 – 0,97) <sup>††</sup>  TRO par les inv., % : 58,4 vs 25,0 réponse complète : 4,3 % vs 0,6 % réponse partielle : 54,0 % vs 24,4 %  Durée médiane de la réponse par les inv., mois (IC 95 %) : 18,4 (10,4-22,2) vs 9,6 (7,4-16,6) RRI : 0,57 (IC 95 % 0,33-0,99)

AKT1 : *serine/threonine kinase 1*; CDK4/6 : *cyclin-dependent kinase 4 and 6*; CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IA : inhibiteur de l'aromatase; inv. : investigateurs; mTOR : *mechanistic target of rapamycin*; NA : non atteint; n.p. : non précisé; PIK3CA : *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*; pTEN : *phosphatase and TENsin homolog*; RH+ : récepteurs hormonaux positifs; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

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

\*Les mutations analysées par PCR en temps réel (*Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit*), étaient les suivantes : Exon 7 : C420R; Exon 9 : E542K, E545A, E545D (1635G>T seulement), E545G, E545K, Q546E, Q546R; Exon 20 : H1047L, H1047R et H1047Y.

† Statistiquement significatif selon les critères statistiques prédéfinis

‡ **E545X** inclut les mutations E545A, E545D (1635G>T seulement), E545G, E545K. **H1047X** inclut les mutations H1047L, H1047R et H1047Y.

§ Chez les personnes porteuses d'une altération d'un gène *PIK3CA*, *AKT1* ou *PTEN*, le traitement a été administré en 1<sup>re</sup> intention chez 7,7 % vs 14,9 % d'entre elles, en 2<sup>e</sup> intention chez 69,0 % et 59,0 % de ces personnes, en 3<sup>e</sup> intention pour 20,0 % vs 21,6 % et en 4<sup>e</sup> intention pour 3,2 % vs 4,5 % des personnes recevant le capivasertib - fulvestrant et le placébo - fulvestrant, respectivement.

|| Les mutations évaluées par NGS (FoundationOneCDx) étaient les suivantes (selon l'information répertoriée sur [FoundationOneCDx](#)) : *PIK3CA* : R88Q, N345K, C420R, E542K, E545A, E545D, E545Q, E545K, E545G, Q546E, Q546K, Q546R, Q546P, M1043V, M1043I, H1047Y, H1047R, H1047L et G1049R ; *AKT1* : E17K. Pour *PTEN*, l'[ASCO](#) mentionne que : "PTEN inactivation can be identified based on the presence of premature stop codons, frameshift alterations, splice site mutations, PTEN homozygous deletion, PTEN rearrangements that disrupt protein function, or specific missense mutations (C124R, C124S, G129E, G129V, G129R, R130Q, R130G, R130L, R130P, C136R, C136Y, S170R, and R173C) on next-generation sequencing". Les sujets pouvaient être porteurs de plus d'une mutation; 272/289 (94 %) des personnes avaient une seule altération.

¶ Les données de ces analyses de sous-groupe proviennent d'une affiche présentée au congrès du SABCS 2023 (Howell et coll., poster PS17-03)

\*\* Les mutations admissibles, évaluées majoritairement par ctDNA à l'aide de FoundationOne Liquid CDx, étaient les suivantes : E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, Q546E/H/K/L/P/R, H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, M1043I/T/V, G1049A/C/D/R/S, K111N/R/E, G106A/D/R/S/V, G118D, R88Q, N345D/H/I/K/S/T/Y, C420R, E453A/D/G/K/Q/V.

†† Non statistiquement significatif selon les critères statistiques prédéfinis.

### 2.3.1.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *PIK3CA* est présentée au [tableau 2](#).

## 2.3.2 AKT1 / PTEN

### 2.3.2.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés à une altération dans les gènes *AKT1* ou *PTEN* ont fait l'objet de recommandations de la part de cinq groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein métastatique RH+ HER2- [Burstein *et al.*, 2024; Cardoso *et al.*, 2024; Mosele *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Thill *et al.*, 2024].

Selon l'information recensée, une mutation activatrice dans le gène *AKT1* ou une altération inhibitrice dans le gène *PTEN* présentent une valeur prédictive de la réponse au capivasertib.

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

L'efficacité du capivasertib combiné au fulvestrant a été évaluée dans une étude de phase III (CAPItello-291). Les données probantes relatives à cette étude sont présentées dans le [tableau 6](#).

### 2.3.2.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *AKT1* ou *PTEN* est présentée au [tableau 2](#).

### 2.3.3 ESR1

#### 2.3.3.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur associé au gène *ESR1* a fait l'objet de recommandations de la part de 6 groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein [Cardoso *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Thill *et al.*, 2024; Burstein *et al.*, 2023; Curigliano *et al.*, 2023b; Im *et al.*, 2023].

Selon l'information recensée, une mutation dans le gène *ESR1* présente une valeur prédictive de la réponse à l'élaçestrant. Elle pourrait également être associée à une résistance aux inhibiteurs de l'aromatase. L'analyse de ce biomarqueur devrait être faite suivant au moins une ligne d'hormonothérapie (avec ou sans inhibiteur CDK4/6), lorsque la fréquence des mutations dans le gène *ESR1* augmente.

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

##### Élaçestrant

L'efficacité de l'élaçestrant, une protéine responsable de la dégradation sélective des récepteurs des œstrogènes (SERD), a été évaluée dans une étude de phase III (EMERALD) chez des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique RO+ HER2-préalablement traitées avec une hormonothérapie (+/- inhibiteur de CDK4/6) [Bidard *et al.*, 2022]. Parmi les 477 patients à l'étude, 228 (48 %) présentaient une mutation détectable dans le gène *ESR1*. Chez ces derniers, l'élaçestrant a prolongé la survie sans progression comparativement au fulvestrant ou à un inhibiteur de l'aromatase (RRI = 0,55 [IC 95 % 0,39-0,77]). Dans la population totale à l'étude, l'avantage lié à l'élaçestrant a été de moindre ampleur, ce qui suggère une efficacité moindre de la molécule s'il n'y a pas une mutation *ESR1*.

À l'analyse intermédiaire de survie globale, l'élaçestrant n'avait pas permis de prolonger significativement la survie globale – selon les critères de signification statistique établis dans l'étude (RRI = 0,59 [IC 95 % 0,36-0,96]).

**Tableau 7 Efficacité de l'élacestrant pour le traitement du cancer du sein métastatique chez des personnes porteuses ou non de la mutation *ESR1***

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
<p><b>EMERALD</b> Phase III n = 477</p> <p>[Bidard <i>et al.</i>, 2022]</p>	<p>Cancer du sein métastatique RO+HER2-</p> <p>Groupes : A) Élacestrant vs B) IA ou fulvestrant</p> <p>Patients avec mutation <i>ESR1</i><sup>*</sup> (n = 115 vs 113):</p> <p>Traitements antérieurs pour une maladie métastatique: IA : 87,8 % vs 85,0 % Fulvestrant : 23,5 % vs 24,8 % Tamoxifène : 7,8 % vs 8,0 %</p> <p>Autres traitements antérieurs : Inhibiteur CDK4/6 : 100 % vs 100 % Chimiothérapie métastatique : 22,6 % vs 28,3 %</p> <p>ECOG 0 : 58,3 % vs 54,9 % 1 : 41,7 % vs 45,1 %</p> <p>Patients sans mutation <i>ESR1</i><sup>*</sup> (n = 124 vs 125)</p>	<p>Suivi médian : 15,1 mois</p> <p><u>Population avec mutation <i>ESR1</i> :</u> <b>SSP médiane par un CEI., (IC 95 %) 3,8 mois vs 1,9 mois</b> <b>RRI : 0,55 (IC 95 % 0,39-0,77)</b></p> <p>À 6 mois, % (IC 95 %) : 40,8 (30,1-51,4) vs 19,1 (10,5-27,8)</p> <p>À 12 mois, % (IC 95 %) : 26,8 (16,2-37,4) vs 8,2 (1,3-15,1)</p> <p>TRO par un CEI., % (IC 95 %) : 7,1 (2,6-14,7) vs 4,7 (1,3-11,5) réponse complète : 0 % vs 0 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (écart) : NA (1,9-14,6) vs 5,55 (3,7-5,6)</p> <p>SG : RRI : 0,59 (IC 95 % 0,36-0,96)<sup>†</sup></p> <p>À 6 mois, % (IC 95 %) : 92,8 (88,0-97,6) vs 84,4 (77,3-91,4)</p> <p>À 12 mois, % (IC 95 %) : 82,6 (75,3-90,0) vs 73,6 (64,8-82,4)</p> <p><u>Population en IT :</u> <b>SSP médiane par un CEI., 2,8 mois vs 1,9 mois</b> <b>RRI : 0,70 (IC 95 % 0,55-0,88)</b></p> <p>SG RRI : 0,75 (IC 95 % 0,54-1,04)</p> <p><u>Population sans mutation <i>ESR1</i> :</u> SSP médiane par un CEI., RRI : 0,863 (IC 95 % 0,628-1,186)</p> <p>SG RRI : 0,915 (IC 95 % 0,589-1,424)</p>

CDK4/6 : *cyclin-dependent kinase 4 and 6*; CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : statut de performance selon le Eastern Cooperative Oncology Group; *ESR1* : *estrogen Receptor 1*; *HER2* : *human epidermal growth factor receptor 2*; HT : hormonothérapie; IA : inhibiteur de l'aromatase; NA : non atteint; RO : récepteurs des œstrogènes; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

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

\*Le statut mutationnel d'*ESR1* a été évalué centralement à partir de l'ADN circulant (Guardant360, Guardant Health, Redwood City, CA). Les mutations *ESR1* ont été définies comme toutes mutations faux-sens dans les codons 310-547 (domaine de liaison du ligand du gène *ESR1*).

† Non significatif selon les critères de signification établis.

### 2.3.3.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement du médicament associé à une altération dans le gène *ESR1* est présentée au [tableau 2](#).

## 2.4 Biomarqueurs spécifiques au sous-type RH- HER2-

L'analyse du biomarqueur associé à l'expression du PD-L1 est recommandée en présence d'un cancer de sous-type RH- HER2- au stade métastatique.

L'analyse d'autres biomarqueurs peut être pertinente en présence d'un HER2-, indépendamment du statut des RH (voir section [Biomarqueurs spécifiques au sous-type HER2-](#)).

### 2.4.1 PD-L1

#### 2.4.1.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur PD-L1 a fait l'objet de recommandations de la part de 16 groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein triple négatif (TN, RH- HER2-) au stade métastatique (1<sup>re</sup> intention) [CABCGP, 2024; Cardoso *et al.*, 2024; Honma *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Thill *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b; Hadzikadic-Gusic *et al.*, 2023; Im *et al.*, 2023; Miglietta *et al.*, 2023; Henry *et al.*, 2022; Rubovszky *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022; Cardenas Sanchez, 2021; Elghazaly *et al.*, 2021; Emens *et al.*, 2021b].

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

- un score combiné positif (CPS) pour le PD-L1<sup>5</sup>  $\geq 10$  présente une valeur prédictive de la réponse au pembrolizumab – CT.
- un niveau d'expression de PD-L1  $\geq 1$  %<sup>6</sup> présente une valeur prédictive de la réponse à l'atézolizumab – nab-paclitaxel.
- un guide de pratique recommande la combinaison du toripalimab – nab-paclitaxel pour les patients avec un CPS  $\geq 1$  [Wang *et al.*, 2024].

Selon les neuf groupes d'experts/organisations professionnelles qui ont fait une recommandation concernant un cancer précoce, l'expression de PD-L1 ne devrait pas guider la décision d'administrer ou non un inhibiteur de point de contrôle [Loibl *et al.*, 2024; Park-Simon *et al.*, 2024; Park *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023a; Andre *et al.*, 2022; Freitas-Junior *et al.*, 2022; Rubovszky *et al.*, 2022; Emens *et al.*, 2021b].

---

<sup>5</sup> Le score combiné positif pour le PD-L1 est défini comme le nombre de cellules marquées pour le PD-L1 (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) divisé par le nombre total de cellules tumorales viables x 100 [Cortes *et al.*, 2020].

<sup>6</sup> Pourcentage de cellules immunitaires marquées par IHC.

### 2.4.1.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur PD-L1

Les données qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du PD-L1 proviennent de trois études de phase III qui ont évalué l'efficacité d'une immunothérapie combinée à la chimiothérapie pour le traitement en première intention d'un cancer du sein triple négatif (RH- HER2-).

#### **Pembrolizumab**

L'étude KEYNOTE-355 avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab en association avec une chimiothérapie (le nab-paclitaxel, le paclitaxel ou la combinaison gemcitabine - carboplatine, au choix de l'investigateur) à celles du placebo - chimiothérapie [Cortes *et al.*, 2022; Cortes *et al.*, 2020]. Parmi les 847 patients à l'étude, 323 (38 %) présentaient un CPS  $\geq 10$  pour le PD-L1. Chez ces derniers, l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie a permis de prolonger significativement la survie sans progression médiane de 4,1 mois (RRI = 0,65 [IC 95 % 0,49-0,86]) et la survie globale de 6,9 mois (RRI = 0,73 [IC 95 % 0,55-0,95]).

La signification statistique n'a pas été atteinte dans la population en intention de traiter ni chez celle dont le CPS pour le PD-L1 était  $\geq 1$ , ce qui suggère que la valeur prédictive du pembrolizumab est dépendante du niveau d'expression du PD-L1.

#### **Atézolizumab**

L'étude IMpassion130 a comparé l'efficacité de l'atézolizumab en association avec le nab-paclitaxel, à celle du placebo – nab-paclitaxel [Emens *et al.*, 2021a; Schmid *et al.*, 2020; Schmid *et al.*, 2018]. Parmi les 651 sujets à l'étude, 323 (50 %) présentaient un PD-L1 positif ( $\geq 1$  % des cellules immunitaires infiltrant la tumeur sont marquées). Dans cette population, l'ajout de l'atézolizumab au nab-paclitaxel a permis de prolonger significativement la survie sans progression médiane de 2,5 mois (RRI = 0,62 [IC 95 % 0,49-0,78]). La survie globale a aussi été prolongée de 7,6 mois (RRI = 0,67 [IC 95 % 0,53-0,86]). Toutefois, sans la signification statistique dans la population en intention de traiter, aucune analyse statistique formelle n'a été réalisée concernant cette donnée (analyse hiérarchisée).

#### **Toripalimab (PD-L1 SPC $\geq 1$ )**

L'étude TORCHLIGHT avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab en association avec le nab-paclitaxel à celles du placebo – nab-paclitaxel [Jiang *et al.*, 2024]. L'ajout du toripalimab à une chimiothérapie a permis de prolonger significativement la survie sans progression médiane de 2,8 mois en présence d'un CPS pour le PD-L1  $\geq 1$  (n = 300) (RRI = 0,65 [IC 95 % 0,470-0,906]). Une analyse exploratoire suggère que le risque de décès serait diminué avec le toripalimab (RRI = 0,62 [IC 95 % 0,414-0,914]). Dans la population en intention de traiter, la signification statistique pour la survie sans progression n'a pas été atteinte, ce qui suggère que la valeur prédictive du toripalimab est dépendante du niveau d'expression du PD-L1.

**Tableau 8 Efficacité de l'association d'une immunothérapie et d'une chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein métastatique TN qui exprime PD-L1**

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
<p><b>KEYNOTE-355</b> Phase III n = 837</p> <p>[Cortes <i>et al.</i>, 2022; Cortes <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Cancer du sein métastatique triple négatif</p> <p>A) Pembrolizumab / Chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine-carboplatine) (n = 566)</p> <p>vs</p> <p>B) Chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine-carboplatine) (n = 281)</p> <p>CPS* PD-L1: ≥ 10 % : 39 % vs 37 % ≥ 1 % : 75 % vs 75 %</p> <p>Traitements antérieurs : Maladie métastatique <i>de novo</i> : 30 % vs 30 % Chimiothérapie néoadjuvante /adjuvante : 63 % vs 64 %</p> <p>ECOG (A vs B) 0 : 59 % vs 62 % 1 : 41 % vs 38 %</p>	<p>Suivi médian : 25,9 mois vs 26,3 mois</p> <p><b>SSP médiane par un CEI</b></p> <p><b>PD-L1 ≥ 10 %</b> <b>9,7 vs 5,6 mois</b> <b>RRI : 0,65 (IC 95 % 0,49-0,86)<sup>†</sup></b></p> <p><b>PD-L1 ≥ 1 %</b> <b>7,6 vs 5,6 mois</b> <b>RRI : 0,74 (IC 95 % 0,61-0,89)<sup>‡</sup></b></p> <p><b>Population en intention de traiter</b> <b>7,5 vs 5,6 mois</b> <b>RRI : 0,82 (IC 95 % 0,69-0,97)<sup>§</sup></b></p> <hr/> <p><b>SG médiane, mois (IC 95 %)</b></p> <p><b>PD-L1 ≥ 10 %</b> <b>23,0 vs 16,1 mois</b> <b>RRI : 0,73 (IC 95 % 0,55-0,95)<sup>†</sup></b></p> <p><b>PD-L1 ≥ 1 %</b> <b>17,6 vs 16,0 mois</b> <b>RRI : 0,86 (IC 95 % 0,72-1,04)<sup>‡</sup></b></p> <p><b>Population en intention de traiter</b> <b>17,2 vs 15,5 mois</b> <b>RRI : 0,89 (IC 95 % 0,76-1,05)<sup>  </sup></b></p> <hr/> <p>TRO par un CEI., % (IC 95 %)</p> <p>PD-L1 ≥ 10 % 52,7 (45,9-59,5) vs 40,8 (31,2-50,9) réponse complète : 17,3 % vs 13,6 % réponse partielle : 35,5 % vs 27,2 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (écart) PD-L1 ≥ 10 % 12,8 (1,6-45,9) vs 7,3 (1,5-46,6)</p>
<p><b>IMPASSION 130</b> Phase III n = 902</p> <p>[Emens <i>et al.</i>, 2021a; Schmid <i>et al.</i>, 2020; Schmid <i>et al.</i>, 2018]</p>	<p>Cancer du sein métastatique triple négatif</p> <p>A) Atézolizumab / nab-paclitaxel (n = 451)</p> <p>vs</p> <p>B) Placébo / nab-paclitaxel (n = 451)</p>	<p>Suivi médian pour la SSP : 13,0 vs 12,5 mois</p> <p><b>SSP médiane, mois (IC 95 %)</b></p> <p><b>Population en intention de traiter</b> <b>7,2 (5,6-7,5) vs 5,5 (5,3-5,6)</b> <b>RRI : 0,80 (IC 95 % 0,69-0,92)<sup>†</sup></b></p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
	<p>PD-L1+** (≥ 1 %) : 41 % vs 41 %</p> <p>Traitements antérieurs : Néoadjuvant /adjuvant : 63,0 % vs 63,4 % Pour une maladie métastatique : 0 % (critère d'exclusion)</p> <p>ECOG : 0 : 56,9 % vs 60,0 % 1 : 42,9 % vs 39,8 %</p>	<p><b>PD-L1+</b> <b>7,5 (6,7-9,2) vs 5,0 (3,8-5,6)</b> <b>RRI : 0,62 (IC 95 % 0,49-0,78)<sup>†</sup></b></p> <hr/> <p>Suivi médian pour la SG : 18,8 mois</p> <p><b>SG médiane, mois (IC 95 %)</b></p> <p><b>Population en intention de traiter</b> <b>21,0 (19,0-23,4) vs 18,7 (16,9-20,8)</b> <b>RRI : 0,87 (IC 95 % 0,75-1,02)<sup>‡</sup></b></p> <p><b>PD-L1+</b> <b>25,4 (19,6-30,7) vs 17,9 (13,6-20,3)</b> <b>RRI : 0,67 (IC 95 % 0,53-0,86)<sup>¶</sup></b></p> <hr/> <p>TRO par un CEI., % (IC 95 %)</p> <p>PD-L1+ : 58,9 (51,5-66,1) vs 42,6 (35,4-50,1) réponse complète : 10,3 % vs 1,1 % réponse partielle : 48,6 % vs 41,5 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %)</p> <p>PD-L1+ : 8,5 (7,3-9,7) vs 5,5 (3,7-7,1)</p>
<p><b>TORCHLIGHT</b> Phase III n = 531</p> <p>[Jiang <i>et al.</i>, 2024]</p>	<p>Cancer du sein métastatique triple négatif</p> <p>A) Toripalimab / nab-paclitaxel (n = 353) vs B) Placébo / nab-paclitaxel (n = 178)</p> <p>CPS* PD-L1 (A vs B): ≥ 1 % : 57 % vs 56 %</p> <p>Traitements antérieurs : Maladie métastatique <i>de novo</i> : 29,5 vs 28,7 % Néoadjuvant : 16,1 vs 15,7 % Adjuvant : 60,1 vs 58,4 %</p> <p>ECOG: 0 : 48,4 % vs 51,1 % 1 : 51,6 % vs 48,9 %</p>	<p>Suivi médian pour la SSP : 14,0 mois vs 13,3 mois</p> <p><b>SSP médiane par un CEI., mois (IC 95 %)</b></p> <p><b>PD-L1 ≥ 1 % :</b> <b>8,4 (6,9-10,9) vs 5,6 (5,0-7,2)</b> <b>RRI : 0,65 (IC 95 % 0,470-0,906)<sup>†</sup></b></p> <p><b>Population en IT :</b> <b>8,4 (7,0-9,8) vs 6,9 (5,5-8,2)</b> <b>RRI : 0,77 (IC 95 % 0,602-0,994)<sup>‡</sup></b></p> <hr/> <p>SG médiane, mois (IC 95 %)</p> <p>PD-L1 ≥ 1 % : 32,8 (26,9-NA) vs 19,5 (15,1-32,2) RRI : 0,62 (IC 95 % 0,414-0,914)</p> <p>Population en intention de traiter : 33,1 (28,1-NA) vs 23,5 (18,6-28,9) RRI : 0,69 (IC 95 % 0,513-0,932)</p> <hr/> <p>TRO par un CEI., % (IC 95 %)</p> <p>PD-L1 ≥ 1 % : 66,0 (59,0-72,5) vs 68,0 (57,9-77,0)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
		<p>réponse complète : 11,0 % vs 9,0 % réponse partielle : 55,0 % vs 59,0 %</p> <p>Population en intention de traiter : 64,3 (59,1-69,3) vs 64,0 (56,5-71,1) réponse complète : 9,3 % vs 6,7 % réponse partielle : 55,0 % vs 57,3 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) PD-L1 ≥ 1 % : 10,8 (7,0-13,9) vs 5,6 (4,1 -7,4)</p> <p>Population en intention de traiter : 8,5 (7,2-11,4) vs 6,9 (4,3-8,3)</p>

CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : statut de performance selon le Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; NA : non atteint; PD-L1 : *Programmed death-ligand 1*; RH : récepteurs hormonaux; RRI : rapport de risques instantanés; CPS : score combiné positif; 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.

\* le score combiné positif (CPS) correspond au rapport entre le nombre de cellules PD-L1-positives (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) et le nombre total de cellules tumorales, multiplié par 100; l'expression a été mesurée à l'aide d'un test d'immunohistochimie réalisé avec l'anticorps anti-PD-L1/clone 22C3.

† Statistiquement significatif selon les critères statistiques prédéfinis.

‡ Non statistiquement significatif selon les critères statistiques prédéfinis.

§ En l'absence de signification statistique pour la SSP dans le sous-groupe avec un CPS pour le PD-L1 ≥ 1 %, la signification statistique de la SSP dans la population en intention de traiter n'a pas été testée (selon l'analyse hiérarchisée prédéfinie).

|| En l'absence de signification statistique pour la SG dans le sous-groupe avec un CPS pour le PD-L1 ≥ 1 %, la signification statistique de la SG dans la population en intention de traiter n'a pas été testée (selon l'analyse hiérarchisée prédéfinie).

¶ En l'absence de signification statistique pour la SG dans la population en intention de traiter, la signification statistique de la SG dans le sous-groupe avec un PD-L1 positif n'a pas été testée (selon l'analyse hiérarchisée prédéfinie).

\*\* le PD-L1 est considéré comme positif s'il est exprimé sur au moins 1 % de la surface tumorale par les cellules immunitaires infiltrantes. L'expression a été mesurée à l'aide d'une IHC réalisée avec l'anticorps anti-PD-L1/clone Ventana SP142.

### 2.4.1.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

Il est à noter qu'en 2021 la FDA a suspendu l'avis de conformité pour l'atézolizumb/nab-paclitaxel à la demande du fabricant. Par ailleurs, cette combinaison est toujours autorisée par Santé Canada et par l'EMA. Plusieurs guides de pratique la recommandent [Cardoso *et al.*, 2024; Honma *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b; Miglietta *et al.*, 2023; Rubovszky *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022; Cardenas Sanchez, 2021; Elghazaly *et al.*, 2021].

## 2.5 Biomarqueurs spécifiques au sous-type HER2- (RH+ ou RH-)

### 2.5.1 BRCA1/2 / PALB2

#### 2.5.1.1 Lignes directrices repérées

L'évaluation des altérations *BRCA1/2* au niveau germinale est d'intérêt pour la prise en charge du cancer du sein. Ce type de mutations est généralement évalué en consultation génétique à partir d'un échantillon sanguin. Étant donné qu'une détection de ce biomarqueur sur un échantillon tumoral par SNG serait aussi possible [Mosele *et al.*, 2024], les recommandations et données probantes relatives à ce biomarqueur ont été conservées. Advenant une analyse par SNG de ce biomarqueur, une analyse supplémentaire serait nécessaire pour distinguer la mutation germinale de la mutation somatique.

Une altération germinale dans les gènes *BRCA1/2* a fait l'objet de recommandations de la part de 19 groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein [CABCGP, 2024; Cardoso *et al.*, 2024; Loibl *et al.*, 2024; Mosele *et al.*, 2024; NCCN, 2024; NICE, 2024; Park-Simon *et al.*, 2024; Thill *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023a; Curigliano *et al.*, 2023b; Hadzikadic-Gusic *et al.*, 2023; Im *et al.*, 2023; Miglietta *et al.*, 2023; Terada *et al.*, 2023; Untch *et al.*, 2023; Freitas-Junior *et al.*, 2022; Gandhi *et al.*, 2022; Henry *et al.*, 2022; Jiang *et al.*, 2022; Rubovszky *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022; Cardenas Sanchez, 2021; Elghazaly *et al.*, 2021].

Parmi ces groupes, quatre ont fait des recommandations en lien avec une altération somatique dans les gènes *BRCA1/2* et une altération germinale dans le gène *PALB2* [Cardoso *et al.*, 2024; Mosele *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Thill *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b].

Selon l'information recensée :

- une mutation germinale dans les gènes *BRCA1/2* présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de PARP et ce, en contexte adjuvant et métastatique;
- une mutation germinale dans les gènes *BRCA1/2* présente une valeur prédictive de la réponse aux chimiothérapies à base de platine en contexte métastatique. En contexte néoadjuvant, bien que certains guides de pratique recommandent l'ajout d'un sel de platine à la chimiothérapie pour le traitement d'un cancer *BRCA1/2* muté (avis d'experts, non basé sur les preuves) [Hadzikadic-Gusic *et al.*, 2023; Jiang *et al.*, 2022], la majorité ne considère pas le statut *BRCA1/2* comme un biomarqueur prédictif de la réponse au sel de platine dans ce contexte. Par conséquent, la décision d'ajouter ou non un sel de platine à la chimiothérapie néoadjuvante devrait être prise indépendamment du statut *BRCA1/2* [Loibl *et al.*, 2024; NCCN, 2024; NICE, 2024; Park *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023a; Freitas-Junior *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022];

- il existe des données limitées selon lesquelles une altération somatique dans les gènes *BRCA1/2* ou une altération germinale dans le gène *PALB2* présenterait une valeur prédictive à l'olaparib;
- chez les personnes atteintes d'un cancer du sein précoce, la présence d'une altération germinale dans les gènes *BRCA1/2* pourrait guider la décision concernant le type de chirurgie à pratiquer (mastectomie, chirurgie conservatrice, mastectomie prophylactique controlatérale) et la surveillance active.

### 2.5.1.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur *BRCA* et *PALB2*

La valeur prédictive du biomarqueur *BRCA1/2* est soutenue par plusieurs études réalisées en contexte adjuvant (olaparib) et métastatique (olaparib, talazoparib et sels de platine) chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2- ([Tableau 9](#) et [Tableau 11](#)). Par ailleurs, les données qui soutiennent l'administration de l'olaparib chez les patients porteurs d'une mutation somatique *BRCA1/2* ou d'une mutation germinale *PALB2* sont limitées ([Tableau 10](#)). L'information relative aux altérations dans les gènes *BRCA1/2* et *PALB2* (variants décelés et signification clinique) n'a pas été précisée.

#### 2.5.1.2.1 Inhibiteurs de PARP

##### **Olaparib (adjuvant)**

L'étude OlympiA, un essai *randomisé* de phase III, avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib (avec ou sans hormonothérapie) comme traitement adjuvant d'un cancer du sein HER2- chez des patients à risque élevé de récurrence et porteurs d'une mutation germinale délétère ou potentiellement délétère pour les gènes *BRCA1/2* [Tutt *et al.*, 2021]. Des 1 836 patients à l'étude, 1 509 (82 %) étaient négatifs pour les récepteurs hormonaux (RH-) et 325 (18 %) étaient positifs (RH+). Comparativement à un placebo, le traitement par l'olaparib a permis de prolonger de façon statistiquement significative la survie sans maladie invasive (RRI = 0,58 [IC 99 % 0,41 – 0,82]), la survie sans maladie à distance (RRI = 0,57 [IC 99 % 0,39 – 0,83]) et la survie globale (RRI = 0,68 [IC 99 % 0,47 – 0,97]).

##### **Olaparib (métastatique)**

L'étude à répartition aléatoire de phase III OlympiAD a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib, administré en monothérapie, à celles d'une monochimiothérapie (éribuline, capécitabine ou vinorelbine) pour le traitement de personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- et porteuses d'une mutation germinale délétère ou potentiellement délétère pour les gènes *BRCA1/2* [Robson *et al.*, 2019; Robson *et al.*, 2017]. L'olaparib a permis de prolonger significativement la survie sans progression comparativement à une monochimiothérapie (7,0 mois contre 4,2 mois; RRI = 0,58 [IC 95 % 0,43-0,80]), sans toutefois procurer un avantage sur la survie globale (19,3 mois contre 17,2 mois; RRI = 0,90 [IC 95 % 0,66-1,23]). L'olaparib a aussi permis à une plus grande proportion de personnes d'obtenir une réponse objective

comparativement à une monochimiothérapie sans sel de platine (59,9 % vs 28,8 %) ([Tableau 9](#)).

L'étude de phase II TBCRC a évalué l'efficacité de l'olaparib, administré en monothérapie, pour le traitement de personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique et porteuses d'une altération germinale de réparation par recombinaison homologue (RRH) (sauf le *BRCA1/2*) (cohorte 1) ou d'une altération somatique d'un gène de RRH (cohorte 2) [Tung *et al.*, 2020]. Parmi les personnes de la cohorte 1 (n = 27) et de la cohorte 2 (n = 27), le TRO a été de 33 % et de 31 %, respectivement. Dans la cohorte 1, toutes les personnes qui ont eu une réponse objective étaient porteuses d'une altération *PALB2* (TRO : 82 %, SSP : 13,3 mois), alors que celles de la cohorte 2 étaient toutes porteuses d'une altération somatique d'un gène *BRCA1/2* (TRO : 50 %, SSP : 6,3 mois). Aucune réponse complète n'a été répertoriée. Il est à noter que les personnes porteuses d'une mutation somatique *BRCA1/2* ne devaient pas présenter une mutation germinale ([Tableau 10](#)).

### **Talazoparib (métastatique)**

L'étude EMBRACA, un essai à répartition aléatoire de phase III, a comparé l'efficacité et l'innocuité du talazoparib, administré en monothérapie, à celles d'une monochimiothérapie (éribuline, capécitabine, gemcitabine ou vinorelbine) pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- et porteuses d'une mutation germinale délétère ou potentiellement délétère pour un gène *BRCA1/2* [Litton *et al.*, 2020; Litton *et al.*, 2018]. Le talazoparib a permis de prolonger significativement la SSP comparativement à une monochimiothérapie (8,6 mois contre 5,6 mois; RRI = 0,54 [IC 95 % 0,41-0,71]), sans toutefois procurer un avantage sur la SG (19,3 mois contre 19,5 mois; RRI = 0,848 [IC 95 % 0,670-1,073]). Le taux de réponse objective a été de 62,6 % dans le groupe talazoparib comparativement à 27,2 % dans le groupe témoin ([Tableau 9](#)).

**Tableau 9 Efficacité des inhibiteurs de PARP pour le traitement des personnes porteuses d'une mutation germinale *BRCA***

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
<b>Olaparib – Traitement adjuvant</b>		
<p><b>OLYMPIA</b> Phase III n = 1 836</p> <p>[Geyer <i>et al.</i>, 2022; Tutt <i>et al.</i>, 2021]</p>	<p>Groupes :</p> <p>A) Olaparib (+/- HT) (n = 921) vs B) Placébo (+/- HT) (n = 915)</p> <p>Mutation germinale :</p> <p><i>BRCA1</i> : 71,3 % vs 73,2 % <i>BRCA2</i> : 28,3 % vs 26,1 % <i>BRCA1 et 2</i> : 0,2 % vs 0,5 %</p> <p>Sous-type :</p> <p>RH- HER2- : 81,5 % vs 82,8 % RH+ HER2- : 18,2 % vs 17,2 %</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>Chimiothérapie néoadjuvante : 49,9 % vs 50,3 % Chimiothérapie adjuvante : 50,1 % vs 49,7 % Anthracycline et taxane : 94,6 % vs 92,8 % Taxane seule : 4,7 % vs 5,7 % Sel de platine : 26,8 % vs 26,1 %</p> <p>Traitement concomitant avec une hormonothérapie (patients RH+) : 86,9 % vs 90,4 %</p> <p>Patientes non ménopausées : 62,2 % vs 60,7 %</p>	<p>Suivi médian pour la SSRI et la SSRD : 2,5 ans</p> <p><b>SSRI médiane</b></p> <p><b>Population en intention de traiter : NA vs NA</b> <b>RRI : 0,58 (IC 99,5 % 0,41-0,82)*</b></p> <p><i>BRCA1</i> (n = 558 vs 558) : RRI : 0,52 (IC 95 % 0,39-0,70)</p> <p><i>BRCA2</i> (n = 230 vs 209) : RRI : 0,52 (IC 95 % 0,30-0,86)</p> <p>Population RH- HER2- : RRI : 0,56 (IC 95 % 0,43-0,73)</p> <p>Population RH+ HER2- : RRI : 0,70 (IC 95 % 0,38-1,27)</p> <hr/> <p><b>SSRD médiane</b></p> <p>Population en intention de traiter : NA vs NA RRI : 0,57 (IC 99,5 % 0,39-0,83)*</p> <hr/> <p>Suivi médian pour la SG : 3,5 ans</p> <p><b>SG médiane</b></p> <p>Population en intention de traiter : NA vs NA RRI : 0,68 (IC 98,5 % 0,47-0,97)*</p> <p><i>BRCA1</i> (n = 579 vs 588) : RRI : 0,643 (IC 95 % 0,446-0,918)</p> <p><i>BRCA2</i> (n = 235 vs 216) : RRI : 0,521 (IC 95 % 0,276-0,951)</p> <p>Sous-type RH- HER2- : RRI : 0,640 (IC 95 % 0,459-0,884)</p> <p>Sous-type RH+ HER2- : RRI : 0,897 (IC 95 % 0,449-1,784)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
<b>Olaparib – Traitement d'un cancer métastatique</b>		
<p><b>OlympiaAD</b> Phase III n = 302</p> <p>[Robson <i>et al.</i>, 2019; Robson <i>et al.</i>, 2017]</p>	<p>Groupes :</p> <p>A) Olaparib (n = 205) vs B) monoCT (capécitabine, éribuline, vinorelbine) (n = 97)</p> <p>Mutation germinale :</p> <p><i>BRCA1</i> : 57,1 % vs 52,6 % <i>BRCA2</i> : 41,0 % vs 47,4 % <i>BRCA1 et 2</i> : 2,0 % vs 0,0 %</p> <p>Sous-type :</p> <p>RH- HER2- : 49,8 % vs 49,5 % RH+ HER2- : 50,2 % vs 50,5 %</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>Métastatique <i>de novo</i> : 12,7 % vs 12,4 % Chimiothérapie métastatique : 71,2 % vs 71,1 % Sel de platine antérieur† : 29,3 % vs 26,8 %</p> <p>ECOG :</p> <p>0 : 72,2 % vs 63,9 % 1 : 27,8 % vs 36,1 %</p>	<p>Suivi médian : 14,5 mois vs 14,1 mois</p> <p><b>SSP médiane par un CEI :</b></p> <p><b>Population en intention de traiter :</b> <b>7,0 mois vs 4,2 mois</b> <b>RRI : 0,58 (IC 95 % 0,43-0,80)*</b></p> <p><i>BRCA1</i> : RRI : 0,54 (IC 95 % 0,37-0,79)</p> <p><i>BRCA2</i> : RRI : 0,68 (IC 95 % 0,45-1,07)</p> <p>Population RH- HER2- : RRI : 0,43 (IC 95 % 0,29-0,63)</p> <p>Population RH+ HER2- : RRI : 0,82 (IC 95 % 0,55-1,26)</p> <p>TRO par un CEI, % (IC 95 %)</p> <p>Personnes atteintes d'une maladie mesurable : 59,9 (52,0-67,4) vs 28,8 (18,3-41,3) réponse complète : 9,0 % vs 1,5 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (écart)</p> <p>6,4 (2,8-9,7) vs 7,1 (3,2-12,2)</p> <hr/> <p>Suivi médian : 25,3 mois vs 26,3 mois</p> <p>SG médiane :</p> <p>Population en intention de traiter : 19,3 mois vs 17,1 mois RRI : 0,90 (IC 95 % 0,66-1,23)</p> <p><i>BRCA1</i> : RRI : 0,83 (IC 95 % 0,57-1,25)</p> <p><i>BRCA2</i> : RRI : 0,90 (IC 95 % 0,56-1,48)</p> <p>Population RH- HER2- : RRI : 0,93 (IC 95 % 0,62-1,43)</p> <p>Population RH+ HER2- : RRI : 0,86 (IC 95 % 0,55-1,36)</p>
<b>Talazoparib - Traitement d'un cancer métastatique</b>		
<p><b>EMBRACA</b> Phase III n = 431</p>	<p>Groupes :</p> <p>A) Talazoparib (n = 287) vs</p>	<p>Suivi médian : 11,2 mois</p> <p><b>SSP médiane par un CEI, mois :</b></p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
[Litton <i>et al.</i> , 2020; Litton <i>et al.</i> , 2018]	<p>B) monochimiothérapie (capécitabine, éribuline, gemcitabine, vinorelbine) (n = 144)</p> <p>Mutation germinale :  <i>BRCA1</i> : 46,3 % vs 43,8 %  <i>BRCA2</i> : 53,7 % vs 56,3 %</p> <p>Sous-type :  RH- HER2- : 45,3 % vs 41,7 %  RH+ HER2- : 54,7 % vs 58,3 %</p> <p>Traitements antérieurs :  Néoadjuvant ou adjuvant : 82,9 % vs 84,0 %  Chimiothérapie métastatique : 61,4 % vs 62,5 %  Sel de platine antérieur†: 16,0 % vs 20,8 %</p> <p>ECOG :  0 : 53,3 % vs 58,3 %  1 : 44,3 % vs 39,6 %  2 : 2,1 % vs 1,4 %</p>	<p><b>Population en intention de traiter : 8,6 (7,2-9,3) vs 5,6 (4,2-6,7)</b>  <b>RRI : 0,54 (IC 95 % 0,41-0,71)*</b></p> <p><i>BRCA1</i> :  RRI : 0,59 (IC 95 % 0,39-0,90)</p> <p><i>BRCA2</i> :  RRI : 0,47 (IC 95 % 0,32-0,70)</p> <p>Population RH- HER2- :  RRI : 0,60 (IC 95 % 0,41-0,87)</p> <p>Population RH+ HER2- :  RRI : 0,47 (IC 95 % 0,32-0,71)</p> <p>TRO par les inv., % (IC 95 %)</p> <p>Patients avec maladie mesurable :  62,6 (55,8-69,0) vs 27,2 (19,3-36,3)  Rapport de cotes : 4,99 (IC 95 % 2,9-8,8)  réponse complète : 5,5 % vs 0,0 %  réponse partielle : 57,1 % vs 27,2 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (écart)  5,4 (2,8-11,2) vs 3,1 (2,4-6,7)</p> <hr/> <p>Suivi médian : 44,9 mois vs 36,8 mois</p> <p>SG médiane, mois (IC 95 %) :</p> <p>Population en intention de traiter :  19,3 (16,6-22,5) vs 19,5 (17,4-22,4)  RRI : 0,848 (IC 95 % 0,670-1,073)</p> <p><i>BRCA1</i> :  RRI : 0,772 (IC 95 % 0,539-1,104)</p> <p><i>BRCA2</i> :  RRI : 0,794 (IC 95 % 0,571-1,106)</p> <p>Population RH- HER2- :  RRI : 0,899 (IC 95 % 0,634-1,276)</p> <p>Population RH+ HER2- :  RRI : 0,827 (IC 95 % 0,597-1,143)</p>

*BRCA1/2* : breast cancer susceptibility gene 1/2; CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : statut de performance selon le Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2; NA : non atteint; RH : récepteurs hormonaux; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; SSRD : survie sans récurrence à distance; SSRI : survie sans récurrence invasive; TRO : taux de réponse objective.

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

\* Le résultat est statistiquement significatif selon les critères statistiques prédéfinis.

† Un traitement néoadjuvant ou adjuvant antérieur avec un sel de platine était autorisé si au moins 12 mois (olaparib) ou 6 mois (talazoparib) s'étaient écoulés depuis la dernière dose. Un traitement antérieur avec un sel de platine pour une maladie métastatique était autorisé s'il n'y avait aucune preuve que la maladie avait progressé durant le traitement.

**Tableau 10 Efficacité de l'olaparib pour le traitement des personnes porteuses d'une mutation somatique *BRCA* ou germinale *PALB***

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<p><b>TBCRC 048</b> Phase II n = 54</p> <p>[Tung <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p><u>Cohorte 1 : mutation germinale RRH (Non-gBRCAm) (n = 27)</u></p> <p>Sous-type :</p> <p>RH+ HER2- : 85 % RH- HER2- : 7 % HER2+ : 7 %</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>Aucune chimiothérapie : 22 % Sel de platine : 0 % Inhibiteur CDK4/6 (parmi les RH+ HER2-) : 96 %</p> <p>Mutations :</p> <p><i>PALB2</i>* : 41 % <i>CHEK2</i> : 30 % <i>ATM</i> : 15 % <i>ATM</i> et <i>CHEK2</i> : 7 % <i>BARD1</i> : 4 % <i>RAD50</i> : 4 %</p> <p><u>Cohorte 2 : mutation somatique RRH (n = 27)</u></p> <p>Sous-type :</p> <p>RH+ HER2- : 67 % RH- HER2- : 30 % HER2+ : 4 %</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>Aucune chimiothérapie : 15 % Sel de platine : 11 % Inhibiteur CDK4/6 (parmi les RH+ HER2-) : 89 %</p> <p>Mutations :</p> <p><i>BRCA2</i><sup>†</sup> : 37 % <i>BRCA1</i><sup>†</sup> : 22% <i>ATM</i> : 15 % <i>PALB2</i> : 7 % <i>CDK12</i> : 7 % <i>BRIP1</i> : 4 % <i>BLM</i> : 4 % <i>FANCA</i> : 4 %</p>	<p>Suivi médian : 4,2 mois</p> <p><b>TRO par les inv., (IC 90 %) :</b></p> <p><b>Cohorte 1 : 33 % (19-51)</b> réponse complète : 0 % réponse partielle : 33 % <b><i>gPALB2</i> : 82 % (53-96)</b> <b>Autres mutations : 0 %</b></p> <p><b>Cohorte 2 : 31 % (15-49)</b> réponse complète : 0 % réponse partielle : 31 % <b><i>sBRCA1/2</i> : 50 % (28-72)</b> <b>Autres mutations : 0 %</b></p> <p>Avantage clinique à 18 mois (IC 90 %)</p> <p>Cohorte 1 : 50 % (33-67) <i>gPALB2</i> : 100 % (74-100)</p> <p>Cohorte 2 : 48 % (30-66) <i>sBRCA1/2</i> : 66 % (42-85)</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (IC 90 %)</p> <p>Cohorte 1 : 9 (7,5-NA) <i>gPALB2</i> : 9 (7,5-NA)</p> <p>Cohorte 2 : 6,3 (3,1-NA) <i>sBRCA1/2</i> : 6,3 (3,1-NA)</p> <p>SSP médiane, mois (IC 90 %) :</p> <p>Cohorte 1 : 4,5 (1,7-12) <i>gPALB2</i> : 13,3 (12-NA)</p> <p>Cohorte 2 : 4,1 (2,8-6,3) <i>sBRCA1/2</i> : 6,3 (4,4-NA)</p>

ATM : *ataxia telangiectasia mutated*; BRIP1: *BRCA1 interacting helicase 1*; CDK : *cyclin-dependent kinase* ; CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : statut de performance selon le Eastern Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; FANCA : *fanconi anemia complementation group A*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; NA : non atteint; PALB2 : *partner and localizer of BRCA2*; RH : récepteurs hormonaux; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

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

\*Les altérations germinales suivantes ont été rapportées pour *PALB2* : del exons 4-7, c.3549C.A, c.1031delA, del exons 7-8, c.3256C.T, c.2368C.T, c.1479delC, del exon 11, c.2257C.T, c.3116del, c.3113G.A.

† Les altérations somatiques suivantes ont été rapportées pour *BRCA1* et 2 :

- *BRCA1* : c.3496del, perte des exons 2-3, c.1341delT, c.2215A.T, réarrangement de l'intron 12;
- *BRCA2* : c.1308\_1309del, c.217C.T, c.8716G.T, p.S3133, c.3195delT, del exon 1-10, c.5130T.G, c.5645C.A, c.5909C.A, p.L2929.

### 2.5.1.2.2 Chimiothérapie à base de platine

Chez les personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique et porteuses d'une mutation germinale d'un gène *BRCA1/2*, des données limitées suggèrent que l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine aurait une efficacité supérieure à la chimiothérapie sans sel de platine en termes de taux de réponse objective et de survie sans progression [Tutt *et al.*, 2018; Hu *et al.*, 2015; Isakoff *et al.*, 2015]. Il est à noter que les données disponibles en contexte métastatique proviennent d'analyses de sous-groupes sur un faible nombre de personnes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (TN).

**Tableau 11 Efficacité des sels de platine pour le traitement des personnes porteuses d'une mutation germinale *BRCA***

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
<b>Sels de platine – cancer métastatique</b>		
<b>TNT</b> Phase III n = 376  [Tutt <i>et al.</i> , 2018]	Cancer du sein métastatique majoritairement TN  Groupes : A) Carboplatine (n = 188) vs B) Docétaxel (n = 188)  <i>gBRCAm</i> (n = 25 vs 18, 11,4 %)  Sous-groupe : RH- HER2- : 97,9 % vs 97,3 %  Traitements antérieurs : Chimiothérapie adjuvante : 78,2 % vs 72,3 % Anthracycline métastatique : 8,5 % vs 10,6 % Sel de platine : 0 % vs 0% Taxane : 0 % vs 0%  <u>ECOG</u> 0 ou 1 : 92,6 % vs 93,6 % 2 : 7,4 % vs 6,4 %	Suivi médian : ND  <b>TRO, % :</b> <b>Population en intention de traiter : 31,4 vs 34,0</b> <i>gBRCAm</i> : 68,0 vs 33,3  SSP médiane, mois (IC 95 %) : Population en intention de traiter : 3,1 (2,4-4,2) vs 4,4 (4,1-5,1) <i>gBRCAm</i> : 6,8 vs 4,4  SG médiane, mois (IC 95 %) : Population en intention de traiter : 12,8 (10,6-15,3) vs 12,0 (10,2-13,0) <i>gBRCAm</i> : NA vs NA
<b>CBCSG006</b> Phase III n = 236  [Zhang <i>et al.</i> , 2018; Hu <i>et al.</i> , 2015]	Cancer du sein métastatique TN 1 <sup>re</sup> intention  Groupes : A) Cisplatine-gemcitabine (n = 118) vs B) Paclitaxel-gemcitabine (n = 118)  <i>gBRCAm</i> (n = 14)	Suivi médian : 16,3 mois vs 15,9 mois  <b>SSP médiane, mois (IC 95 %) :</b> <b>Population en intention de traiter : 7,73 (6,16-9,30) vs 6,47 (5,76-7,18)</b> RRI : 0,692 (IC 95 % 0,523-0,915) <i>gBRCAm</i> : 8,90 vs 3,20

Étude	Caractéristiques de base	Résultats A vs B
	<p>Traitements antérieurs néo/adjuvant :</p> <p>Anthracycline : 82 % vs 83 %  Taxane : 65 % vs 64 %  Anthracycline et taxane : 58 % vs 59 %</p> <p>ECOG</p> <p>0 : 37 % vs 31 %  1 : 63 % vs 69 %</p>	<p>TRO, % :</p> <p>Population en intention de traiter :  64 vs 49  <i>gBRCAm</i> : 83,3 vs 37,5</p> <hr/> <p>Suivi médian : 54,73 mois (EIQ 47,50-60,77)</p> <p>SG médiane, mois (IC 95 %) :</p> <p>Population en intention de traiter :  19,37 (14,62-24,12) vs 18,07 (14,30-21,85)  <i>gBRCAm</i> : 18,03 vs 16,70</p>
<p><b>TBCR009</b>  Phase II  n = 86</p> <p>[Isakoff <i>et al.</i>,  2015]</p>	<p>Cancer du sein métastatique TN  1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention</p> <p>Cisplatine (n = 43) ou carboplatine  (n = 43)</p> <p><i>gBRCAm</i> (n = 11)  <i>gBRCAwt</i> (n = 66)  Inconnu (n = 9)</p> <p>Traitements antérieurs:  néo/adjuvant : 86 %  Anthracycline : 74 %  Taxane : 78 5 %  Métastatique : 20 %</p> <p>ECOG</p> <p>0 : 64 %  1 : 23 %  2 : 6 %  Non rapporté : 7 %</p>	<p>Suivi médian : 49,9 mois</p> <p>TRO, % (IC 95 %) :</p> <p>Population en intention de traiter : 25,6  (16,8-36,1)  <i>gBRCAm</i> : 54,5 (23,4-83,3)  <i>gBRCAwt</i> : 19,7 (10,9-31,3)</p> <p>SSP médiane :</p> <p>Population en intention de traiter :  2,9 mois  <i>gBRCAm</i> : 3,3 mois  <i>gBRCAwt</i> : 2,8 mois</p> <p>SG médiane :</p> <p>Population en intention de traiter :  11,0 mois  <i>gBRCAm</i> : 13,7 mois  <i>gBRCAwt</i> : 10,9 mois</p>

BRCA1/2: *breast cancer susceptibility gene 1/2*; CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : statut de performance selon le Eastern Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; BRCAm : BRCA muté; BRCAwt : BRCA de type sauvage; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; NA : non atteinte; ND : non disponible ; RH- : récepteurs hormonaux négatifs; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TN : triple négatif; TRO : taux de réponse objective. Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

### 2.5.1.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *BRCA1/2* ou *PALB2* est présentée au [tableau 2](#).

## 2.5.2 HER2 (mutation)

### 2.5.2.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur associé à une mutation du gène *HER2* (mutation) a fait l'objet de recommandations de la part de deux groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer du sein [Mosele *et al.*, 2024; NCCN, 2024].

Selon l'information recensée, une mutation dans le gène *HER2* pourrait présenter une valeur prédictive de la réponse au trastuzumab déruxtécan ou à la combinaison nératinib/fulvestrant (en cours d'investigation).

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

#### Trastuzumab déruxtécan

L'efficacité du trastuzumab déruxtécan a été évaluée dans l'étude DESTINY-PanTumor01, une étude de phase II réalisée auprès de personnes atteintes d'une tumeur solide métastatique et porteuses d'une mutation activatrice du gène *HER2* [Li *et al.*, 2024]. Pour être incluses à l'étude, les personnes devaient être porteuses de l'une des 12 mutations prédéfinies. Des 102 personnes à l'étude, 20 (20 %) étaient atteintes d'un cancer du sein. Chez ces dernières, le taux de réponse objective a été de 50,0 %, alors qu'il a été de 29,4 % dans la population totale. Pour l'ensemble des sujets, les mutations les plus fréquentes ont été la *S310F* (26 %), la *R678Q* (17 %) et la *V777L* (16 %) avec des taux de réponse de 25,9 %, 5,9 % et 37,5 %, respectivement. Chez les personnes atteintes d'un cancer du sein, le type de mutation et leur prévalence n'ont pas été rapportés.

#### Nératinib

L'efficacité du nératinib en combinaison avec le fulvestrant et le trastuzumab a été évaluée dans l'étude SUMMIT, une étude de phase II réalisée auprès de personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2- et porteuses d'une mutation activatrice du gène *HER2* [Jhaveri *et al.*, 2023; Ma *et al.*, 2022]. Des 57 personnes incluses dans l'étude, 22 (39 %) ont obtenu une réponse tumorale objective. La durée de la réponse médiane et la survie sans progression médiane ont été de 14,4 mois et de 8,3 mois, respectivement. Les mutations les plus fréquentes ont été la *L755S* (30 %), la *V777L* (14 %) et la *S310F* (5 %) avec des taux de réponse de 63 %, 24 % et 33 %, respectivement.

Une étude similaire combinant le nératinib au fulvestrant (sans trastuzumab) (MuthER) a montré un taux de réponse objective de 25,7 % et une survie sans progression médiane de 20 à 24 semaines. Les personnes étaient porteuses de diverses mutations, la majorité d'entre elles étant situées au niveau du domaine kinase. Un total de treize à quinze mutations différentes ont été rapportées pour chacune des études.

**Tableau 12 Efficacité du trastuzumab déruxtécan et du nératinib pour le traitement des personnes porteuses d'une mutation *HER2***

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<p><b>DESTINY-PanTumor01</b> phase II n = 102 adultes</p> <p>[Li <i>et al.</i>, 2024]</p>	<p>Divers cancers*</p> <p>Trastuzumab déruxtécan (n = 102)</p> <p>Mutations activatrices<sup>†</sup>:</p> <p>Kinase (51 %) : L755S, D769H, D769Y, Y772_A775dup/A775_G776insYVMA, V777L, G778_P780dup/P780_Y781insGSP, V842I, T862A.</p> <p>Extracellulaire (33 %) : S310F, S310Y</p> <p>Trans/juxta membranaire (17 %) : R678Q</p> <p>Type de tumeur :</p> <p>SEIN (HER2-) (20 %)</p> <p>colorectale (20 %)</p> <p>voie biliaire (19 %)</p> <p>gastro-œsophagienne (9 %)</p> <p>urothélial (7 %)</p> <p>ADK des glandes salivaires et tête/cou (6 %)</p> <p>petit intestin (5 %)</p> <p>cervical (3 %)</p> <p>autres tumeurs (13 %)</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>Anti-HER2 : 18 %</p> <p>Nombre médian de lignes de traitement antérieures (intervalle) : 3 (EIQ 2-4)</p> <p>ECOG</p> <p>0 : 43 %</p> <p>1 : 56 %</p> <p>2 : 1 %</p>	<p>Suivi médian : 8,61 mois (EIQ 3,71-12,68)</p> <p><u>Population totale :</u></p> <p><b>TRO, par CEI, % (IC 95 %)</b> <b>Global : 29,4 (20,8–39,3)</b> réponse complète : 2 % réponse partielle : 27 %</p> <p>V777L (n = 16) : 37,5 (15,2-64,6) L755S (n = 8) : 50,0 (15,7-84,3) D769Y (n = 4) : 50,0 (6,8-93,2) G778_P780 (n = 4) : 25,0 (0,6-80,6) Y772_A775 (n = 8) : 25,0 (3,2-65,1) S310F (n = 27) : 25,9 (11,1-46,3) S310Y (n = 7) : 42,9 (9,9-81,6) R678Q (n = 17) : 5,9 (0,1-28,7) V842I (n = 9) : 44,4 (13,7-78,8) T862A (n = 4) : 25,0 (0,6-80,6)</p> <p>Durée médiane de la réponse : NA (IC 95 % 6,8–NA)</p> <p>SSP médiane : 5,4 mois (IC 95% 2,7–7,1)</p> <p>SG médiane : 10,9 mois (IC 95 % 8,3–14,9)</p> <p><u>Population atteinte d'un cancer du SEIN (HER2-)</u></p> <p>TRO, par CEI, % (IC 95 %) 50,0 (27,2–72,8)</p>
<p><b>SUMMIT</b> phase II n = 57</p> <p>[Jhaveri <i>et al.</i>, 2023]</p>	<p>Cancer du sein métastatique RH+ HER2-</p> <p>nératinib + fulvestrant + trastuzumab (n = 57)</p> <p>Mutations HER2 :</p> <p>L755S (30 %)</p> <p>Insertion exon 20 (21 %)</p> <p>Inversion du domaine kinase (16 %)</p> <p>V777L (14 %)</p> <p>S310F (5 %)</p> <p>Mutations multiples (9 %)</p> <p>Inversion du domaine transmembranaire (3,5 %)</p> <p>Délétion exon 19 (2 %)</p>	<p>Suivi médian : ND</p> <p><b>TRO, par CEI.</b> <b>Global : 39 % (IC 95 % 26–52)</b></p> <p>V777L : 63 % L755S: 24 % S310F: 33 % Insertion exon 20: 42 % Inversion du domaine kinase : 33 % Mutations multiples : 80 %</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	<p>Traitements antérieurs :</p> <p>Hormonothérapie : 98 %</p> <p>Inh. CDK4/6 : 95 %</p> <p>Chimiothérapie : 60 %</p> <p>Inh. mTOR : 28 %</p> <p>Inh. PIK3CA : 12 %</p> <p>Anti-HER2 : 9 %</p> <p>Nombre médian de lignes de traitement antérieures (intervalle) : 3 (1-10)</p> <p>Population <i>randomisée</i> :</p> <p>A) nélatinib + fulvestrant + trastuzumab (n = 7)</p> <p>B) ful. + trastuzumab (n = 7)</p> <p>C) ful. (n = 7)</p> <p>ECOG</p> <p>0 : 47 %</p> <p>1 : 51 %</p> <p>2 : 2 %</p>	<p>Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %)</p> <p>Globale : 14,4 (6,4–21,7)</p> <p>V777L : NA</p> <p>L755S : 14,3 (11,1-21,7)</p> <p>S310F : 8,2 (NA-NA)</p> <p>Insertion exon 20 : NA</p> <p>Inversion du domaine kinase : 6,4 (5,0-18,6)</p> <p>Mutations multiples : 16,0 (6,0-16,0)</p> <p>SSP médiane, mois (IC 95 %) :</p> <p>Globale : 8,3 (6,0-15,1)</p> <p>L755S : 15,1 (2,6-25,7)</p> <p>Insertion exon 20 : 10,2 (4,3-NA)</p> <p>Inversion du domaine kinase : 7,0 (2,0-8,5)</p> <p>V777L : 6,1 (1,9-NA)</p> <p>S310F : 3,4 (1,9-10,2)</p> <p>Mutations multiples : 18,0 (8,3-18,0)</p> <p>Population <i>randomisée</i> (A vs B vs C):</p> <p>TRO, par CEI :</p> <p>29 % vs 0 % vs 0 %</p>
<p><b>MutHER</b></p> <p>Phase II</p> <p>n = 40</p> <p>[Ma <i>et al.</i>, 2022]</p>	<p>Cancer du sein métastatique HER2-</p> <p>RH+ : Nélatinib + fulvestrant (n = 35)</p> <p>ful. traités (n = 24)</p> <p>ful. naïfs (n = 11)</p> <p>RH- : nélatinib (n = 5)</p> <p>Mutations HER2:</p> <p>Kinase (67 %) : L869R, D769H, L775S, V777L, L755_indel, G776V.</p> <p>Domaine extracellulaire (20 %) :</p> <p>S310F, S295F</p> <p>Insertion exon 20 (15 %) :</p> <p>P780_Y781insGSP,</p> <p>A775_G776insYVMA,</p> <p>V777_G778insGSP,</p> <p>E770_A771insAYVM</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>Thérapie ciblée : 65 %</p> <p>Inh. CDK4/6, PI3K, AKT ou mTOR : 32,5 %</p> <p>Nombre médian de lignes de traitement antérieures (intervalle) : 3 (0-13)</p>	<p><b>Bénéfice Clinique, % (IC 95 %)</b></p> <p>RH+ ful. Traités : 38 (18-62)</p> <p>RH+ ful. naïfs : 30 (7-65)</p> <p>RH- : 25 (1-81)</p> <p>SSP médiane, semaines (IC 95 %) :</p> <p>RH+ ful. Traités : 24 (15,7-31)</p> <p>RH+ ful. Naïfs : 20 (8-NA)</p> <p>RH- : 8,5 (8-NA)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	ECOG 0 : 45 % 1 : 52,5 % 2 : 2,5 %	

ADK : adénocarcinome ; AKT : serine/threonine kinase ; CDK4/6 : *cyclin-dependent kinase 4/6* ; CEI : comité d'évaluation indépendant ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; EIQ : écart interquartile ; inh. : inhibiteur ; ful. : fulvestrant ; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2* ; inh. : inhibiteur ; mTOR : *mechanistic target of rapamycin* ; NA : non atteint ; ND : non disponible ; PIK3CA : *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha* ; RH : récepteurs hormonaux ; 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.

\*Les cancers du sein, gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne surexprimant le HER2 étaient exclus, tout comme les cancers NSCLC HER2 mutés.

† La mutation *G660D* faisait partie des altérations évaluées. Toutefois, aucun patient de l'étude n'en était porteur.

### 2.5.2.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

## 2.6 Biomarqueurs associés à tous sous-types

### 2.6.1 MSI-H/dMMR

#### 2.6.1.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur MSI-H/dMMR a fait l'objet de recommandations de la part de 9 groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer du sein (6) ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie (3) [CABCGP, 2024; Cardoso *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Wang *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b; Mishima *et al.*, 2023a; Chakravarty *et al.*, 2022; Henry *et al.*, 2022; Emens *et al.*, 2021b; Leon-Mateos *et al.*, 2021].

Selon l'information recensée, le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pour le traitement des tumeurs solides. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur pour le traitement du cancer du sein se positionne quand les autres options thérapeutiques ont été épuisées pour le sous-type de cancer en question.

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

Les données qui soutiennent l'administration du pembrolizumab et du dostarlimab-gxly aux personnes atteintes d'un cancer du sein MSI-H/dMMR sont limitées [André *et al.*, 2023; Maio *et al.*, 2022; Marabelle *et al.*, 2020b; Le *et al.*, 2017]. L'approbation repose

sur des études qui ont évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

### Pembrolizumab

Une étude de phase II (KEYNOTE-016) portant sur des personnes atteintes d'un cancer MSI-H/dMMR métastatique, dont près de la moitié présentaient des adénocarcinomes colorectaux, et traitées avec le pembrolizumab a révélé un taux de réponse objective de 53 % [Le *et al.*, 2017]. L'efficacité du pembrolizumab a ensuite été évaluée (KEYNOTE-158) chez des personnes atteintes d'un cancer MSI-H/dMMR, autre que colorectal, non résecable ou métastatique, dont la maladie avait progressé lors d'un traitement antérieur ou qui n'avaient pas toléré ce traitement [Maio *et al.*, 2022; Marabelle *et al.*, 2020b]. Les résultats ont montré un taux de réponse objective de 31 % pour l'ensemble des cancers évalués. Les personnes qui ont participé à 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 4 % des personnes de la cohorte étaient atteintes d'un cancer du sein.

### Dostarlimab-gxly

Une étude de phase I (GARNET) portant sur des personnes atteintes d'une tumeur solide dMMR et traitées avec le dostarlimab-gxly à la suite d'une progression par rapport à un traitement systémique antérieur a révélé un taux de réponse objective de 44 % [André *et al.*, 2023]. Les trois quarts des personnes à l'étude étaient atteintes d'un cancer de l'endomètre (43 %) ou colorectal (32 %). Elles 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). Les personnes atteintes d'un cancer du sein ont été incluses dans la catégorie « autres ». Leur nombre exact n'a pas été rapporté.

**Tableau 13 Efficacité du pembrolizumab et du dostarlimab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR**

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<b>Pembrolizumab</b>		
<b>KEYNOTE-158</b> <b>cohorte K</b> phase II n = 351 adultes  [Maio <i>et al.</i> , 2022; Marabelle <i>et al.</i> , 2020b]	MSI-H/dMMR : perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250])  Traitements antérieurs :	Suivi médian : 37,5 mois  <b>TRO, CEI :</b> <b>30,8 % (IC 95 % 25,8-36,2)</b> réponse complète/partielle : 8 %, 22 % maladie stable/progressive/NE : 19 %, 41 %, 9 %  Durée médiane de la réponse :

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	<p>0 (3 %), 1 (41 %), 2 (25 %), 3 (16 %), 4 (6 %), ≥ 5 (9 %)</p> <p>ECOG : 0 (45 %), 1 (55 %)</p> <p>Type de tumeur : SEIN (4 %) endomètre (23 %) estomac (15 %) petit intestin (7 %) ovaire (7 %) cholangiocarcinome (6 %) pancréas (6 %) cerveau (6 %) sarcome (4 %) neuroendocrine (3 %) cervicale (3 %) prostate (2 %) glandes surrénales (2 %) mésothéliome (2 %) poumon (2 %) thyroïde (2 %) urothéliale (2 %) autres (4 %)</p> <p>Maladie métastatique : MX (6 %), M0 (3 %), M1 (91 %)</p> <p>Statut PD-L1* : positif (9 %) négatif (10 %) manquant ou NE (81 %)</p>	<p>47,5 mois (2,1+ à 51,1+)</p> <p>Taux de réponse durable à 1 an : 88 % Taux de réponse durable à 2 ans : 74 % Taux de réponse durable à 3 ans : 70 %</p>
<p><b>KEYNOTE-016</b> phase II n = 86 adultes  [Le <i>et al.</i>, 2017]</p>	<p>MSI-H/dMMR : perte d'expression MMR OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27)</p> <p>Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (19 %), 2 (34 %), 3 (27 %), ≥ 4 (20 %)</p> <p>ECOG : 0 (23 %), 1 (77 %)</p> <p>Type de tumeur : SEIN (0 %) colorectale (47 %) endomètre (17 %) pancréas (9 %) gastro-œsophagienne (6 %) petit intestin (6 %)</p>	<p>Suivi médian : 12,5 mois</p> <p><b>TRO :</b> <b>53 % (IC 95 % 42-64)</b> réponse complète/partielle : 21 %, 33 % maladie stable/progressive/NE : 23 %, 14 %, 9 %</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	cholangiocarcinome (5 %) ampoule de Vater (5 %) neuroendocrine (1 %) ostéosarcome (1 %) prostate (1 %) thyroïde (1 %) inconnue (1 %) Maladie métastatique (98 %)	
<b>Dostarlimab-gxly</b>		
<b>GARNET</b> Phase I n = 327 adultes [André <i>et al.</i> , 2023]	dMMR : n = 327 Traitements antérieurs (y compris les tx adjuvants) : 1 (42 %), 2 (36 %), ≥ 3 (22 %) ECOG : 0 (39 %), 1 (61 %) Cohorte A1 : cancer endométrial (n = 141, 43 %) Cohorte F : cancer non endométrial (n = 186) SEIN (nd) colorectal (n = 105, 32,1 %) estomac (n = 21, 6,4 %) petit intestin (n = 19, 5,8 %) pancréas (n = 11, 3,4 %) biliaire (n = 10, 3,1 %) ovaire (n = 7, 2,1 %) autres <sup>†</sup> (n = 13, 4,0 %) Maladie avancée ou récidivante	Suivi médian : 27,7 mois <b>Population globale :</b> <b>TRO, CEI :</b> <b>44 % (IC 95 % 38,6-49,6)</b> réponse complète/partielle : 13,1 %, 30,9 % <b>Durée médiane de la réponse :</b> <b>NE (IC 95 % NE-NE)</b> Taux de réponse durable ≥ 12 mois : 72,2 % <b>Cohorte F</b> <b>TRO, CEI :</b> <b>43,1 % (IC 95 % 36,2-50,2)</b> réponse complète/partielle : 11 %, 32 %

CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; MLH1 : *mutL homolog 1*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MMR/pMMR : système de réparation des mésappariements/compétent; 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*; POLE : *proofreading polymerase epsilon*; TRO : taux de réponse objective; tx : traitements.

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.

† Comprend le corticosurrénalome, le mésothéliome, les cancers d'origine inconnue, de l'œsophage, du sein, des organes génitaux féminins, le carcinome à cellules rénales, le sarcome et le carcinome thymique.

### 2.6.1.3 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](#).

## 2.6.2 NTRK

### 2.6.2.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes *NTRK* ont fait l'objet de recommandations de la part de 11 groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [Cardoso *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b; Naito *et al.*, 2023; Petaccia de Macedo *et al.*, 2023; Awada *et al.*, 2022; Chakravarty *et al.*, 2022; Henry *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2022; Bebb *et al.*, 2021; Garrido *et al.*, 2021].

Selon l'information recensée, les fusions *NTRK* présentent une valeur prédictive de la réponse à l'entrectinib, au larotrectinib et au repotrectinib. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur pour le traitement du cancer du sein métastatique se positionne lorsque les autres options thérapeutiques efficaces pour le sous-type de cancer en question ont été épuisées.

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

#### Entrectinib, larotrectinib, repotrectinib

L'activité antitumorale de trois inhibiteurs des récepteurs TRK (TRKA, TRKB et TRKC codés par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*, respectivement) a été évaluée auprès de patients porteurs de divers types de tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK*. Des études de phases I et II ont révélé un taux de réponse objective de 61 %, 79 % et 54 % pour l'entrectinib, le larotrectinib et le repotrectinib, respectivement [Solomon *et al.*, 2023; Doebele *et al.*, 2020; Hong *et al.*, 2020; Drlon *et al.*, 2018; D2017].

Parmi les 121, 159 et 88 patients inclus dans ces analyses, 31, 30 et 27 fusions géniques *NTRK* différentes ont été décelées, respectivement. La plupart des patients présentaient une fusion impliquant le gène *NTRK1* ou *NTRK3*; près de la moitié d'entre eux étaient porteurs d'une fusion *ETV6-NTRK3*, alors que 11 % à 18 % étaient porteurs de la fusion *TPM3-NTRK1*. Seulement 3-6 % des patients inclus dans ces études étaient atteints d'un cancer du sein (type de fusion non précisé).

**Tableau 14 Efficacité de l'entrectinib, du larotrectinib et du repotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK***

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<b>Entrectinib</b>		
<p><b>ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2</b> Analyse combinée phases I/II adultes</p> <p>[Demetri <i>et al.</i>, 2022; Doebele <i>et al.</i>, 2020; Drilon <i>et al.</i>, 2017]</p>	<p>Analyse primaire (n = 54)/élargie (n = 121)</p> <p>Gène <i>NTRK</i> :  <i>NTRK1</i> (57 %/40 %)  <i>NTRK2</i> (2 %/5 %)  <i>NTRK3</i> (41 %/55 %)</p> <p>31 fusions géniques différentes incluant:  <i>ETV6-NTRK3</i> (46 %/45 %)  <i>TPM3-NTRK1</i> (7 %/13 %)  <i>TPR-NTRK1</i> (7 %/6 %)  autres* (40 %/36 %)</p> <p>Traitements antérieurs :  0 (37 %/31 %), 1 (20 %/29 %),  2 (26 %/22 %), 3 (7 %/10 %),  ≥ 4 (9 %/9 %)</p> <p>ECOG :  0 (43 %/44 %)  1 (46 %/47 %)  2 (11 %/9 %)</p> <p>Type de tumeur :  SEIN (11 %/6 %)  sarcome (24 %/22 %)  poumon (19 %/18 %)  glandes salivaires (13 %/20 %)  thyroïde (9 %/11 %)  colorectale (7 %/8 %)  neuroendocrine (6 %/4 %)  pancréas (6 %/3 %)  gynécologique (4 %/2 %)  cholangiocarcinome (2 %/1 %)  tête et cou (0 %/2 %)  gastro-intestinale (0 %/1 %)  neuroblastome (0 %/1 %)  inconnue (0 %/3 %)</p>	<p><u>Analyse primaire</u></p> <p>Suivi médian : 12,9 mois (EIQ 8,77-18,76)</p> <p><b>TRO, CEI : 57 % (IC 95 % 43,2-70,8)</b>  réponse complète/partielle : 7 %, 50 %  maladie stable/progressive/NE : 17 %, 7 %, 13 %</p> <p><b>Durée médiane de la réponse, CEI : 10,4 mois (IC 95 % 7,1-NE)</b></p> <p><u>Analyse élargie</u></p> <p>Suivi médian : 25,8 mois</p> <p><b>TRO, CEI : 61,2 % (IC 95 % 51,9-69,9)</b>  réponse complète/partielle : 16 %, 46 %  maladie stable/progressive/NE : 11 %, 11 %, 12 %</p> <p><b>Durée médiane de la réponse, CEI : 20,0 mois (IC 95 % 13,0-38,2)</b></p>
<b>Larotrectinib</b>		
<p><b>LOXO-TRK-14001 SCOUT NAVIGATE</b> Analyse combinée phases I/II</p>	<p>Analyse primaire (n = 55)/élargie (n = 159)</p> <p>Gène <i>NTRK</i> :  <i>NTRK1</i> (45 %/40 %)  <i>NTRK2</i> (2 %/3 %)  <i>NTRK3</i> (53 %/55 %)  non confirmée (0 %/2 %)</p> <p>30 fusions géniques différentes incluant :  <i>ETV6-NTRK3</i> (51 %/47 %)  <i>TPM3-NTRK1</i> (16 %/18 %)</p>	<p><u>Analyse primaire</u></p> <p><b>TRO, CEI : 75 % (IC 95 % 61-85)</b>  réponse complète/partielle : 13 %, 62 %  maladie stable/progressive/NE : 13 %, 9 %, 4 %</p> <p>Durée médiane de la réponse :  non atteinte (suivi médian : 8,3 mois)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<p>enfants, adolescents et adultes</p> <p>[Hong <i>et al.</i>, 2020; Drilon <i>et al.</i>, 2018]</p>	<p><i>LMNA-NTRK1</i> (9 %/7 %) autres<sup>†</sup> (24 %/28 %)</p> <p>Traitements antérieurs : 0 (20 %/22 %), 1 (29 %/30 %), 2 (16 %/21 %), ≥ 3 (35 %/26 %)</p> <p>ECOG : 0 (44 %/48 %) 1 (49 %/38 %) 2 (7 %/12 %) 3 (0 %/2 %)</p> <p>Type de tumeur : SEIN (2 %/3 %) sarcome tissus mous (38 %/44 %) glandes salivaires (22 %/13 %) thyroïde (9 %/16 %) côlon (7 %/5 %) poumon (7 %/8 %) mélanome (7 %/4 %) cholangiocarcinome (4 %/1 %) appendice (2 %/&lt; 1 %) pancréas (2 %/1 %) autres (0 %/&lt; 5 %)</p> <p>Maladie : métastatique (82 %/75 %) localement avancée (18 %/25 %)</p>	<p>Taux réponse durable à 6 mois : 83 % Taux réponse durable à 12 mois : 71 %</p> <p><u>Analyse élargie</u></p> <p><b>TRO :</b> <b>79 % (IC 95 % 72-85)</b> réponse complète/partielle : 16 %, 63 % maladie stable/progressive/NE : 12 %, 6 %, 3 %</p> <p>Durée médiane de la réponse : 35,2 mois (IC 95 % 22,8-NE)</p> <p>Taux réponse durable à 12 mois : 80 % (IC 95 % 71-89)</p>
<b>Repotrectinib</b>		
<p><b>TRIDENT-1</b> phase I/II adultes</p> <p>[Solomon <i>et al.</i>, 2023]</p>	<p>Patients ITK naïfs (n = 40)/ITK prétraités (n = 48)</p> <p>Gène <i>NTRK</i> : <i>NTRK1</i> (45 %/ 25%) <i>NTRK2</i> (5 %/6 %) <i>NTRK3</i> (43 %/67 %) non confirmé (5 %/0 %)</p> <p>27 fusions géniques différentes incluant : <i>ETV6-NTRK3</i> (30 %/50 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (18 %/6 %) <i>EML4-NTRK3</i> (5 %/10 %) <i>LMNA-NTRK1</i> (0 %/8 %) autres<sup>‡</sup> (40 %/23 %)</p> <p>Traitements antérieurs : 1 ou plus (70 %/ nd) 2 ou plus (nd / 77 %) 3 ou plus (7,5 %/46 %)</p> <p>ECOG : 1 (55 %/60 %)</p> <p>Type de tumeur : SEIN (5 %/2 %)</p>	<p><u>Patients ITK naïfs</u></p> <p>Suivi médian : 17,8 mois (écart 8,7-64,6)</p> <p><b>TRO, CEI :</b> <b>58 % (IC 95 % 41-73)</b> réponse complète/partielle : 15 %, 43 % SEIN : 2/2 maladies progressives</p> <p>Durée médiane de la réponse, CEI : NE (IC 95 % NE-NE)</p> <p>Taux de réponse durable à 12 mois : 86 % (IC 95 % 71-100)</p> <p>SSP à 12 mois : 56 % (IC 95 % 40-72)</p> <p><u>Patients ITK prétraités</u></p> <p>Suivi médian : 20,1 mois (écart 8,7-69,4)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	poumon (53 %/29 %) thyroïde (13 %/8 %) glandes salivaires (8 %/17 %) sarcome tissus mous (8 %/13 %) glioblastome (3 %/6 %) cholangiocarcinome (3 %/4 %) colorectal (3 %/4 %) <i>peripheral Nerve Sheath Tumor</i> (3 %/4 %) tumeur neuroendocrine (0 %/4 %) pancréas (0 %/4 %) autres <sup>§</sup> (5 %/4 %)  Maladie : métastatique (98 %/96 %) localement avancé (2 %/4 %)	<b>TRO, CEI :</b> <b>50 % (IC 95 % 35-65)</b> réponse complète/partielle : 0 %, 50 % SEIN : 1/1 réponse partielle  <b>Durée médiane de la réponse, CEI :</b> <b>9,9 mois (IC 95 % 7,4-13,0)</b>  Taux de réponse durable à 12 mois : 39 % (IC 95 % 16-62)  SSP à 12 mois : 22 % (IC 95 % 8-36)

CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase; NE : non évaluable; NTRK : *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSP : survie sans progression; 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, CTSC-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.*

‡ Les autres partenaires incluent *IRF2BP2-NTRK1, PEAR1-NTRK1, ATP2B2-IT2-NTRK1, GOLGB1-NTRK1, IL1RL2-NTRK2, LRPPRC-NTRK3, LRRC71-NTRK1, RBPMS-NTRK3, SLC28A3-NTRK2, SQSTM1-NTRK1, STRN3-NTRK1, TMED3-NTRK3, TPR-NTRK1, TRIM33-NTRK1, ATP1B1-NTRK1, BCR-NTRK2, ETV6-NTRK2, GP2-NTRK1, KANK2-NTRK2, PRDX1-NTRK1, RBPMS-NTRK3, SEL1L-NTRK1, SQSTM1-NTRK3, STRN3-NTRK3.*

§ Autres cancers incluent les cancers de l'œsophage, tête et cou, de la vésicule biliaire et les cancers d'origine inconnue.

### 2.6.2.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

## 2.6.3 TMB-H

### 2.6.3.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur TMB-H 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 du sein ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [CABCGP, 2024; NCCN, 2024; Wang *et al.*, 2024; Curigliano *et al.*, 2023b; Mishima *et al.*, 2023b; Chakravarty *et al.*, 2022; Henry *et al.*, 2022; Emens *et al.*, 2021b].

Selon l'information recensée, le biomarqueur TMB-H ( $\geq 10$  mutations par mégabase) présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur pour le traitement du cancer du sein métastatique se positionne à la suite des autres options thérapeutiques disponibles pour le sous-type de cancer en question.

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

#### Pembrolizumab

Les données qui soutiennent l'utilisation du pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer du sein TMB-H sont limitées. L'approbation repose sur les études qui ont évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

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

**Tableau 15 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H**

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

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	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 %)	

CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; mut/Mb : mutations par mégabase; NE : non évaluable; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée; TRO : taux de réponse objective.

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.

### 2.6.3.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

## 2.6.4 RET

### 2.6.4.1 Lignes directrices repérées

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

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

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

L'activité antitumorale du selpercatinib, en dehors du contexte du traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du cancer de la thyroïde, a été évaluée auprès de 45 patients porteurs d'une tumeur présentant une fusion du gène *RET* dont la maladie a progressé durant ou à la suite d'un traitement systémique ou qui n'avaient reçu aucun traitement préalable [Subbiah *et al.*, 2022]. L'étude LIBRETTO-001 a révélé un taux de réponse objective de 44 % pour l'ensemble des patients atteints de divers types de cancer. Au total, 15 partenaires de fusion différents ont été décelés; CCDC6, KIF5B et NCOA4 étaient les plus communs, représentant les deux tiers de la population à l'étude. Seulement 4 % des sujets de l'étude étaient atteints d'un cancer du sein.

**Tableau 16 Efficacité du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène *RET***

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<b>LIBRETTO-001</b> phase I/II n = 45 adultes [Subbiah <i>et al.</i> , 2022]	15 partenaires de fusion différents incluant : <i>NCOA4</i> (38 %) <i>CCDC6</i> (16 %) <i>KIF5B</i> (9 %) réarrangement <i>RET</i> (7 %) autres* (31 %)  Traitements antérieurs : 0 (9 %), 1-2 (60 %), ≥ 3 (31 %)  ECOG : 0 (33 %), 1 (60 %), 2 (7 %)  Type de tumeur : SEIN (4 %) pancréas (27 %) côlon (22 %) glandes salivaires (9 %) sarcome (7 %) inconnu (7 %) carcinome de la peau (4 %) cholangiocarcinome (4 %) xanthogranulome (4 %) carcinoïde (2 %) ovaire (2 %) carcinosarcome pulmonaire (2 %) neuroendocrine rectale (2 %) petit intestin (2 %)  Maladie métastatique (96 %)	Suivi médian : 14,9 mois (EIQ 14,5-28,8)  <b>TRO, CEI :</b> <b>43,9 % (IC 95 % 28,5-60,3)</b> réponse complète/partielle : 5 %, 39 % maladie stable/progressive/NE : 34 %, 7 %, 15 %  Durée médiane de la réponse : 24,5 mois (IC 95 % 9,2-NE)

CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; NE : non évaluable; *RET* : *rearranged during transfection*; TRO : taux de réponse objective.

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

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

#### 2.6.4.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

## CONCLUSION

Une revue exhaustive de la littérature a permis de repérer 53 publications en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer du sein ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer du sein). Parmi ces biomarqueurs, on trouve l'expression des récepteurs hormonaux (RH), de HER2, de PD-L1 et de Ki-67, des altérations dans les gènes *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *ESR1*, *BRCA1/2* et *PALB2*, des fusions impliquant les gènes *NTRK* et *RET*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Les biomarqueurs RH et HER2 ont une valeur prédictive, pronostique et diagnostique. Ils sont essentiels à la prise en charge du cancer du sein, et ce, indépendamment du stade de la maladie. Ils déterminent le sous-type de cancer et participent à l'évaluation du pronostic du sujet. Le niveau d'expression de Ki-67 possède une valeur pronostique pour les cancers du sein aux stades précoces. Il ne permet pas de prédire l'efficacité d'un traitement, bien que, combiné à d'autres facteurs, il pourrait orienter le traitement en fonction de l'agressivité du cancer.

Au Québec, l'évaluation des niveaux de PD-L1 (cancer métastatique triple négatif) et des altérations germinales dans les gènes *BRCA1/2* (cancer précoce HER2-) s'avère utile pour la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du sein. En contexte métastatique, l'utilité clinique d'une altération germinale dans les gènes *BRCA1/2* est limitée, puisqu'elle est associée à des médicaments dont l'accès est actuellement restreint au Québec (non évalué par l'INESSS). Néanmoins, elle pourrait informer sur le type de chimiothérapie à privilégier en présence d'un cancer triple négatif. Les biomarqueurs prédictifs *PIK3CA*, *AKT1* et *PTEN* sont associés à des médicaments dont la valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS, mais dont l'accès est actuellement restreint au Québec (non inscrits aux listes des médicaments).

Les autres biomarqueurs prédictifs comme les fusions *NTRK* et *RET*, le statut MSI-H/dMMR, les mutations *ESR1*, la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H), les altérations somatiques *BRCA1/2* ou germinales *PALB2* sont associés à des médicaments dont l'accès est actuellement restreint au Québec, ce qui limite leur utilité. Les experts consultés ont cependant affirmé que l'information livrée par la recherche de ces biomarqueurs est utile à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du sein, car elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de personnes de bénéficier de divers programmes d'accès aux médicaments ou d'être orientées vers les études cliniques appropriées. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

## RÉFÉRENCES

- Allouchery V, Beaussire L, Perdrix A, Sefrioui D, Augusto L, Guillemet C, *et al.* Circulating ESR1 mutations at the end of aromatase inhibitor adjuvant treatment and after relapse in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2018;20(1): 40.
- Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, *et al.* A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Int J Breast Cancer* 2020;2020: 3759179.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, *et al.* Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019;380(20): 1929-40.
- André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, *et al.* Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 2021;32(2): 208-17.
- Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, *et al.* Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(16): 1816-37.
- André T, Berton D, Curigliano G, Sabatier R, Tinker AV, Oaknin A, *et al.* Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA netw* 2023;6(11): e2341165-e.
- Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol* 2019;11: 543-61.
- 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.
- Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, Kim D, Buendia-Buendia J, Winer E, *et al.* Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31(3): 387-94.
- 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.
- Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, *et al.* Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(28): 3246-56.

- Brenner DR, Gillis J, Demers AA, Ellison LF, Billette J-M, Zhang SX, *et al.* Projected estimates of cancer in Canada in 2024. *Canadian Medical Association Journal* 2024;196(18): E615.
- Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research* 2021;23(1): 85.
- Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2024;42(12): 1450-3.
- Burstein HJ, DeMichele A, Somerfield MR, Henry NL. Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2023;41(18): 3423-5.
- Guidelines for diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2022 edition). *Journal of the National Cancer Center* 2024; 4(2): 107-27.
- Cardenas Sanchez J. Mexican consensus on breast cancer diagnosis and treatment. *Gaceta Mexicana de Oncologia* 2021;20: 1-101.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, *et al.* 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast* 2024;76.
- 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.
- Chandralapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, *et al.* Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(10): 1310-5.
- Chatterjee S et Chakraborty S. Consensus on contentious issues relevant for breast cancer management for the Indian scenario: Statements following a multicentre expert group meeting. *Indian J Med Res* 2021;154(2): 180-8.
- Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, *et al.* Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist* 2015;20(5): 474-82.
- Chen JW, Murugesan K, Newberg JY, Sokol ES, Savage HM, Stout TJ, *et al.* Comparison of PIK3CA Mutation Prevalence in Breast Cancer Across Predicted Ancestry Populations. *JCO Precis Oncol* 2022;6: e2200341.
- Clatot F, Perdrix A, Augusto L, Beaussire L, Delacour J, Calbrix C, *et al.* Kinetics, prognostic and predictive values of ESR1 circulating mutations in metastatic breast cancer patients progressing on aromatase inhibitor. *Oncotarget* 2016;7(46): 74448-59.

- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265): 1817-28.
- Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387(3): 217-26.
- Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, *et al.* Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023a;34(11): 970-86.
- Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines. v1.1 éd. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline> 2023b. Disponible à : <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline> (consulté le 15 mai 2024).
- Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, *et al.* Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2022;28(7): 1302-12.
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, *et al.* Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2): 271-82.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, *et al.* Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378(8): 731-9.
- Drilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, *et al.* Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7(4): 400-9.
- Elghazaly H, Rugo HS, Azim HA, Swain SM, Arun B, Aapro M, *et al.* Breast-Gynaecological & Immuno-Oncology International Cancer Conference (BGICC) Consensus and Recommendations for the Management of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(9): 08.
- Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, *et al.* First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021a;32(8): 983-93.
- Emens LA, Adams S, Cimino-Mathews A, Disis ML, Gatti-Mays ME, Ho AY, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer. *J Immunother Cancer* 2021b;9(8): 08.

- Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S, *et al.* Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer* 2018;18(1): 265.
- Freitas-Junior R, de Oliveira VM, Frasson AL, Cavalcante FP, Mansani FP, Mattar A, *et al.* Management of early-stage triple-negative breast cancer: recommendations of a panel of experts from the Brazilian Society of Mastology. *BMC Cancer* 2022;22(1): 1201.
- Gandhi S, Brackstone M, Hong NJL, Grenier D, Donovan E, Lu FI, *et al.* A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles. *Breast Cancer Res Treat* 2022;193(1): 1-20.
- Garrido P, Hladun R, de Álava E, Álvarez R, Bautista F, López-Ríos F, *et al.* Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. *Clin Transl Oncol* 2021;23(8): 1529-41.
- Garutti M, Cucciniello L, Arpino G, Fabi A, Livi L, Munzone E, *et al.* Risk-Based Therapeutic Strategies for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Consensus Paper. *Clin Breast Cancer* 2023;23(7): e458-e69.
- Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, *et al.* Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022;33(12): 1250-68.
- Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, *et al.* Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(23): 2612-35.
- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, *et al.* Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017;67(4): 290-303.
- Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(7): 1783-5.
- Gouvernement du Québec. Registre québécois du cancer. Québec, QC : Gouvernement du Québec; 2024. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer> (consulté le 18 juin 2024).
- Hadzikadic-Gusic L, Ceric T, Marijanovic I, Iljazovic E, Koprivic D, Zorlak A, *et al.* Guidelines for breast cancer management in Bosnia and Herzegovina. *Biomol Biomed* 2023;23(1): 2-14.
- Hattori M, Honma N, Nagai S, Narui K, Shigechi T, Ozaki Y, *et al.* Trastuzumab deruxtecan for human epidermal growth factor receptor 2-low advanced or metastatic breast cancer: recommendations from the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines. *Breast Cancer* 2024;31(3): 335-9.

- Health Commission Of The People's Republic Of China N. National guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer 2022 in China (English version). *Chin* 2022;34(3): 151-75.
- Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, Elias A, Kalinsky K, McShane LM, *et al.* Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(27): 3205-21.
- Hong B, Ying F, Zhaoqing F, Xichun H, Man L, Qiao L, *et al.* Consensus on clinical diagnosis and medical treatment of HER2-low breast cancer (2022 edition). *Journal of the National Cancer Center* 2023;3(4): 266-72.
- 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.
- Honma N, Yoshida M, Kinowaki K, Horii R, Katsurada Y, Murata Y, *et al.* The Japanese breast cancer society clinical practice guidelines for pathological diagnosis of breast cancer, 2022 edition. *Breast Cancer* 2024;31(1): 8-15.
- Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5).
- Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4): 436-46.
- Im SA, Gennari A, Park YH, Kim JH, Jiang ZF, Gupta S, *et al.* Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *ESMO open* 2023;8(3): 101541.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques. Québec, Qc : INESSS; 2022a.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel<sup>MC</sup> (Illumina<sup>MC</sup>) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. Québec, Qc : INESSS; 2022b.
- Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, *et al.* TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(17): 1902-9.
- Jhaveri K, Eli LD, Wildiers H, Hurvitz SA, Guerrero-Zotano A, Unni N, *et al.* Neratinib + fulvestrant + trastuzumab for HR-positive, HER2-negative, HER2-mutant metastatic breast cancer: outcomes and biomarker analysis from the SUMMIT trial. *Ann Oncol* 2023;34(10): 885-98.
- Jiang Z, Li J, Chen J, Liu Y, Wang K, Nie J, *et al.* Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Breast Cancer Guidelines 2022. *Transl Breast Cancer Res* 2022;3: 13.

- Jiang Z, Ouyang Q, Sun T, Zhang Q, Teng Y, Cui J, *et al.* Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2024;30(1): 249-56.
- Khoury T, Mendicino L, Payne Ondracek R, Yao S, Davis W, Omilian AR, *et al.* Clinical, Epidemiologic, and Pathologic Significance of ERBB2-Low Expression in Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2024;7(3): e243345.
- Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13): 1485-505.
- Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, *et al.* Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019;37(15): 1305-15.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349): 409-13.
- Leon-Mateos L, Garcia-Velloso MJ, Garcia-Figueiras R, Rodriguez-Moreno JF, Vercher-Conejero JL, Sanchez M, *et al.* A multidisciplinary consensus on the morphological and functional responses to immunotherapy treatment. *Clin Transl Oncol* 2021;23(3): 434-49.
- Li BT, Meric-Bernstam F, Bardia A, Naito Y, Siena S, Aftimos P, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumours harbouring specific activating *HER2* mutations (DESTINY-PanTumor01): an international, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2024;25(6): 707-19.
- Li J, Wang X, Wang S, Wang S, Wang T, Liu Y, *et al.* Expert consensus on the clinical diagnosis and targeted therapy of *HER2* breast cancer (2023 edition). *Transl Breast Cancer Res* 2022;3: 30.
- 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.
- Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, *et al.* Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated *HER2*-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020;31(11): 1526-35.
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, *et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8): 753-63.
- Loibl S, Andre F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35(2): 159-82.

- Ma CX, Luo J, Freedman RA, Pluard TJ, Nangia JR, Lu J, *et al.* The Phase II MutHER Study of Neratinib Alone and in Combination with Fulvestrant in HER2-Mutated, Non-amplified Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2022;28(7): 1258-67.
- Ma F et Xu B. Expert consensus on the clinical application of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer Innov* 2022;1(1): 25-54.
- 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.
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, *et al.* Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2020;22(1): 45.
- Miglietta F, Fabi A, Generali D, Dieci MV, Arpino G, Bianchini G, *et al.* Optimizing choices and sequences in the diagnostic-therapeutic landscape of advanced triple-negative breast cancer: An Italian consensus paper and critical review. *Cancer Treat Rev* 2023;114: 102511.
- Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, *et al.* Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors, third edition. *Int J Clin Oncol* 2023a.
- Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, *et al.* Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with high tumor mutational burden tumors. *Int J Clin Oncol* 2023b;28(8): 941-55.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1): 9-20.

- Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2024;35(7): 588-606.
- 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.
- Najim O, Papadimitriou K, Broeckx G, Huizing M, Tjalma W. Validation of liquid biopsy for ESR1-mutation analysis in hormone-sensitive breast cancer: a pooled meta-analysis. *Front Oncol* 2023;13: 1221773.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology : Breast Cancer - version 5.2024. Disponible à : [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG101]. Londres, Angleterre : NICE; 2024. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
- Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, *et al.* Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(7): 808-19.
- Parikh P, Babu G, Singh R, Krishna V, Bhatt A, Bansal I, *et al.* Consensus guidelines for the management of HR-positive HER2/neu negative early breast cancer in India, SAARC region and other LMIC by DELPHI survey method. *BMC Cancer* 2023;23(1): 714.
- Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, *et al.* Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. *Breast Care (Basel)* 2024;19(3): 165-82.
- Park KH, Loibl S, Sohn J, Park YH, Jiang Z, Tadjedin H, *et al.* Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with early breast cancer. *ESMO open* 2024;(no pagination).
- Peiffer DS, Zhao F, Chen N, Hahn OM, Nanda R, Olopade OI, *et al.* Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of ERBB2-Low Breast Cancer Among Patients in the National Cancer Database. *JAMA Oncol* 2023;9(4): 500-10.
- Pereira B, Chin S-F, Rueda OM, Vollan H-KM, Provenzano E, Bardwell HA, *et al.* The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refine their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun* 2016;7(1): 11479.

- Petaccia de Macedo M, Toledo Nascimento EC, Soares FA, Costa Santini F, D'Almeida Costa F, Werneck da Cunha I, *et al.* Brazilian Expert Consensus for NTRK Gene Fusion Testing in Solid Tumors. *Clin Pathol* 2023;16: 2632010x231197080.
- Petrelli F, Tomasello G, Barni S, Lonati V, Passalacqua R, Ghidini M. Clinical and pathological characterization of HER2 mutations in human breast cancer: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017;166(2): 339-49.
- Rinaldi J, Sokol ES, Hartmaier RJ, Trabucco SE, Frampton GM, Goldberg ME, *et al.* The genomic landscape of metastatic breast cancer: Insights from 11,000 tumors. *PLoS ONE* 2020;15(5): e0231999.
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6): 523-33.
- Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, *et al.* OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4): 558-66.
- Rubovszky G, Kocsis J, Boer K, Chilingirova N, Dank M, Kahan Z, *et al.* Systemic Treatment of Breast Cancer. 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res* 2022;28: 1610383.
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, *et al.* Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *The Lancet Oncology* 2021;22(4): 489-98.
- Rugo HS, Raskina K, Schrock AB, Madison RW, Graf RP, Sokol ES, *et al.* Biology and Targetability of the Extended Spectrum of PIK3CA Mutations Detected in Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2023;29(6): 1056-67.
- Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, *et al.* Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1): 1.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, *et al.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(22): 2108-21.
- Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, *et al.* Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1): 44-59.

- Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;169(10): 1251-9.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine* 2001;344(11): 783-92.
- Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, Bazhenova L, Goto K, De Langen J, *et al.* 1372P Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. *Ann Oncol* 2023;34: S787-S8.
- Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014;5(1): 4846.
- Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, *et al.* Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10): 1261-73.
- Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, *et al.* ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol* 2023;34(8): 645-59.
- Terada M, Ito A, Kikawa Y, Koizumi K, Naito Y, Shimoi T, *et al.* The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2022 edition. *Breast Cancer* 2023;30(6): 872-84.
- Thill M, Janni W, Albert U-S, Banyas-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J, *et al.* Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2024. *Breast Care (Basel)* 2024;19(3): 183-91.
- Tung NM, Robson ME, Venz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, *et al.* TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol* 2020;38(36): 4274-82.
- Turner NC, Im S-A, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, *et al.* Inavolisib-Based Therapy in *PIK3CA*-Mutated Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2024;391(17): 1584-96.
- Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Moreno HLG, *et al.* Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2023;388(22): 2058-70.
- Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, *et al.* Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5): 628-37.

- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, *et al.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25): 2394-405.
- Untch M, Banys-Paluchowski M, Brucker SY, Budach W, Denkert C, Ditsch N, *et al.* Treatment of Early Breast Cancer: The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference against the Background of Current German Treatment Recommendations. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023;83(9): 1102-16.
- Viale G, Basik M, Niikura N, Tokunaga E, Brucker S, Penault-Llorca F, *et al.* Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO open* 2023;8(4): 101615.
- Vidula N, Lipman A, Kato S, Weipert C, Hesler K, Azzi G, *et al.* Detection of microsatellite instability high (MSI-H) status by targeted plasma-based genotyping in metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022;8(1): 117.
- Wang K, Yang J, Wang B, Liu Q, Wang X, Yin Y, *et al.* Expert consensus on the clinical application of immunotherapy in breast cancer: 2024. *Transl Breast Cancer Res* 2024;5: 9.
- Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023;41(22): 3867-72.
- Wu J, Fan D, Shao Z, Xu B, Ren G, Jiang Z, *et al.* CACA Guidelines for Holistic Integrative Management of Breast Cancer. *Holist Integr Oncol* 2022;1(1): 7.
- 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.
- Zhang J, Lin Y, Sun XJ, Wang BY, Wang ZH, Luo JF, *et al.* Biomarker assessment of the CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(8): 1741-7.

# ANNEXE A

## Stratégies de repérage de l'information scientifique

### Cancer du sein

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Segment</b> : ALL 1946 to May 16, 2024	
<b>Date du repérage</b> : 17 mai 2024	
#	Requêtes
1	Breast Neoplasms/di,dt,th
2	((breast* OR mammar*) ADJ5 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignanc* OR mass OR masses OR neoplasia* OR neoplasm* OR polyp* OR tumo?*r*)) .ti, bt, ab, kf
3	OR/1-2
4	((breast* OR mammar*) ADJ5 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignanc* OR mass OR masses OR neoplasia* OR neoplasm* OR polyp* OR tumo?*r*)) .ti, bt
5	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
6	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
7	Precision Medicine/
8	((biochemical OR biologic* OR cancer* OR molecular OR neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ3 marker*) OR biomarker* OR bio-marker* .ti, bt, ab, kf.
9	((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine .ti, bt, ab, kf.
10	OR/5-9
11	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
12	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*) .ti, bt, ab, kf.
13	OR/11-12
14	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*) .ti, bt.
15	Guideline/ OR Guidelines as Topic/ OR Practice Guideline/ OR Practice Guidelines as Topic/
16	Evidence-Based Medicine/ OR Evidence-Based Practice/
17	Consensus Development Conference, NIH/ OR Consensus Development Conference/ OR Consensus Development Conferences as Topic/ OR Consensus/ OR exp Professional Staff Committees/ OR Reference Standards/ OR Societies, Medical/ OR Standard of Care/
18	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR 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.
19	OR/15-18
20	3 AND 10 AND 13 AND 19
21	4 AND 14 AND 18
22	20 OR 21
23	exp Clinical Studies as Topic/ OR exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
24	((case OR case control OR clinical OR controlled OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR prospective OR retrospective) ADJ (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies .ti.
25	OR/23-24
26	22 NOT 25
27	..l/ 26 yr=2019-current
28	..l/ 27 lg=English OR lg=French

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Segment : 1974 to 2024 May 16</b>	
<b>Date du repérage : 17 mai 2024</b>	
#	Requêtes
1	((breast* OR mammar*) ADJ5 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignanc* OR mass OR masses OR neoplasia* OR neoplasm* OR polyp* OR tumo?*r*)).ti, bt, ab, kf
2	((breast* OR mammar*) ADJ5 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignanc* OR mass OR masses OR neoplasia* OR neoplasm* OR polyp* OR tumo?*r*)).ti, bt
3	((biochemical OR biologic* OR cancer* OR molecular OR neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ3 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
4	((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
5	OR/3-4
6	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt, ab, kf.
7	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt.
8	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies) OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR 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.
9	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ1 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ2 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies) OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR evidence-based* OR (evidence ADJ1 (base* OR report* OR synthes* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practic* guide* OR recommendation*).ab. /freq=2
10	1 AND 5 AND 6 AND 8
11	2 AND 7 AND 8
12	10 OR 11
13	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/
14	((case OR case control OR clinical OR controlled OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR prospective OR retrospective) ADJ (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
15	OR/13-14
16	12 NOT 15
17	..l/ 16 yr=2019-current
18	..l/ 17 lg=English OR lg=French

## Tumeurs solides

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Segment : ALL 1946 to March 27, 2024</b>	
<b>Date de la recherche : 28 mars 2024</b>	
#	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 cpq OR cpqs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR syntheses* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practi* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt.
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	..l/ 26 yr=2019-current
28	..l/ 27 lg=English OR lg=French

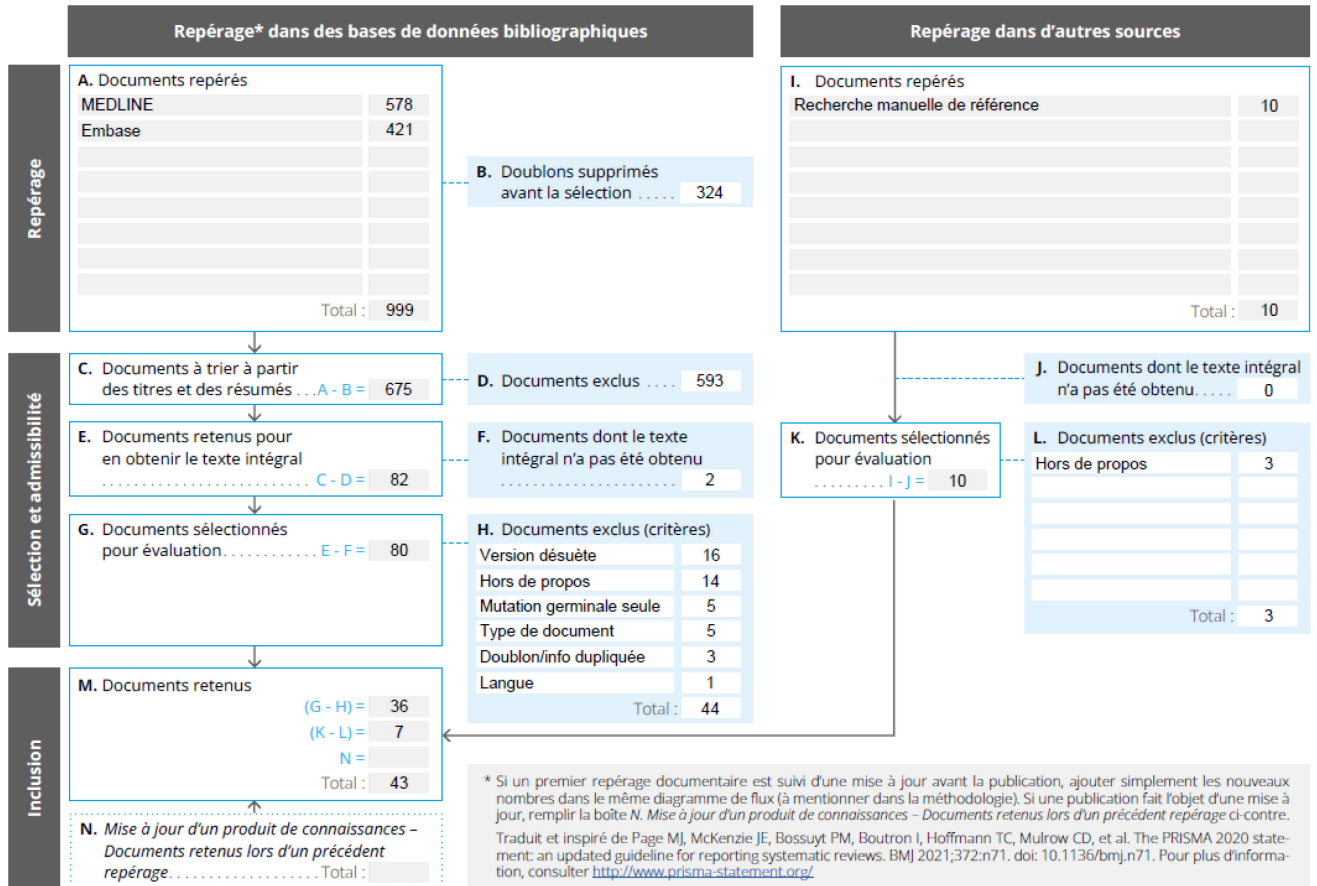
<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Segment : 1974 to 2024 March 27</b>	
<b>Date de la recherche : 28 mars 2024</b>	
#	Requêtes
1	*Solid Malignant Neoplasm/di, md, dt, th OR *Solid Tumor/di, md, dt, th
2	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti, bt, ab, kf.
3	OR/1-2
4	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti, bt.
5	((((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
6	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt, ab, kf.
7	((((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
8	(dna OR protein* OR rna).ti, bt.
9	OR/5-8
10	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt, ab, kf.
11	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt.
12	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt.
13	OR/11-12
14	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpq OR cpqs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR 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 de la littérature

Figure B-1 Diagramme de flux « Cancer du sein »





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

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

