

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

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

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



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

Rédaction

Vanessa Dufour

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

Vanessa Dufour, Ph. D.

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

Lysane Saint-Amour, M.B.S.I.

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 978-2-555-00363-7 (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.

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 de la vessie. État de connaissances rédigé par Vanessa Dufour. Québec, Qc : INESSS; 2025. 48 p.

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

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

Président

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, professeur titulaire, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec, Université Laval)

Vice-présidente

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

Membres

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

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

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

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

D^{re} Johanne Caron, hématologue-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

M^{me} Audrey Chouinard, infirmière, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^{re} Anne Dagnault, radio-oncologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Chaudière-Appalaches

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

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

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

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

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

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

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus et nouveau complexe hospitalier (NCH) de Québec (CHU de Québec, Université Laval)

Lectrice et lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

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

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

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

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^{me} 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 déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles relativement à l'objet de l'évaluation.

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ACRONYMES.....	V
GLOSSAIRE.....	VII
NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS.....	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation.....	3
1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique.....	3
1.4 Critères de sélection de la littérature.....	4
1.5 Classification des biomarqueurs (Tiers).....	4
1.6 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif.....	5
1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique.....	6
1.8 Consultation.....	6
2 RÉSULTATS.....	7
2.1 Cancer de la vessie.....	12
2.1.1 FGFR2/3.....	13
2.1.2 PD-L1.....	17
2.1.3 HER2.....	27
2.1.4 MSI-H/dMMR.....	28
2.1.5 TMB-H.....	31
2.1.6 NTRK.....	32
CONCLUSION.....	36
RÉFÉRENCES.....	37
ANNEXE A.....	43
Stratégies de repérage de l'information scientifique.....	43
ANNEXE B.....	47
Sélection de la littérature.....	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection de la littérature scientifique	4
Tableau 2	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer de la vessie – usage prédictif	8
Tableau 3	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer de la vessie – usage diagnostique...	11
Tableau 4	Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer de la vessie	12
Tableau 5	Efficacité de l'erdafitinib pour le traitement des cancers de la vessie présentant des altérations des gènes <i>FGFR2</i> ou <i>FGFR3</i>	14
Tableau 6	Efficacité du nivolumab pour le traitement adjuvant des cancers de la vessie exprimant PD-L1	19
Tableau 7	Efficacité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire pour le traitement de 1 ^{re} intention des cancers de la vessie exprimant PD-L1	22
Tableau 8	Efficacité du trastuzumab deruxtecan pour le traitement des cancers porteurs d'une amplification/surexpression du gène <i>HER2</i>	27
Tableau 9	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR	29
Tableau 10	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H	31
Tableau 11	Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>	33

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux « cancer de la vessie »	47
Figure B-2	Diagramme de flux « Tumeurs solides »	48

RÉSUMÉ

Introduction

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

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

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

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

Méthodologie

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

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, 24 publications ont été retenues. Les biomarqueurs recommandés parmi les publications retenues sont tous prédictifs et ils incluent divers types d'altérations dans les gènes *FGFR 2/3*, des fusions impliquant *NTRK*, *HER 2*, l'expression de PD-L1, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). En plus de sa capacité à prédire la réponse au traitement, le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur diagnostique pour le syndrome de Lynch.

Conclusion

Il existe plusieurs biomarqueurs tumoraux associés à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la vessie. Cependant, la plupart des biomarqueurs recommandés dans les publications repérées ont une utilité limitée dans le contexte actuel de la pratique québécoise, puisqu'ils sont associés à des médicaments en attente d'évaluation, homologués pour d'autres indications 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 néanmoins utile à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la vessie, car elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de patients de bénéficier de divers programmes d'accès aux médicaments ou d'être orientés vers les études cliniques appropriées. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

SUMMARY

Tumor biomarkers related to the management of bladder cancer patients

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 panelbased 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 bladder cancer.

Methodology

An exhaustive literature review (practice guidelines and expert consensus) was conducted to identify tumor biomarkers recommended for the management of bladder cancer or solid tumors targeted by an agnostic therapeutic approach (indirectly including bladder 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 24 publications were selected. Biomarkers recommended by expert panels/professional organizations are all predictive and include various types of alterations in *FGFR 2/3* genes, fusions involving *NTRK* genes, PD- L1 expression, high microsatellite instability (MSI-H), mismatch repair defects (dMMR) and high tumor mutational load (TMB-H). In addition to its ability to predict response to treatment, the MSI-H/dMMR biomarker has diagnostic value in Lynch syndrome.

Conclusion

There are several tumor biomarkers associated with the management of individuals with bladder cancer. However, most of the biomarkers recommended in the publications identified are of limited use in the current context of Quebec practice, since they are associated with drugs awaiting evaluation, approved for other indications, or which have been refused listing for the indication under consideration. According to the experts consulted, information provided by biomarker testing would be useful for the management of people with bladder 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

AFU	Association française d'urologie
AMC	Agence des médicaments du Canada
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BSCO	Brazilian Society of Clinical Oncology
BSP	Brazilian Society of Pathology
BSU	Brazilian Society of Urology
CEI	Comité d'examen indépendant
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CISSS	Centres intégrés de santé et de services sociaux
CPS	Score positif combiné
CT/(N)A	Chimiothérapie/(néo)adjuvante
CV/CVIM	Cancer de la vessie/infiltrant le muscle
DC	Direction cancérologie
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EIQ	Écart interquartile
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETMISSS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux
FDA	Food and Drug Administration
FGFR2/3	<i>Fibroblast growth factor receptor 2/3</i>
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
IC	Intervalle de confiance
IHC	Immunohistochimie
IOT	Immunothérapie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITT	Intention-de-traiter
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
mut/Mb	Mutations par mégabase

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTRK	<i>Neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>
NYHA	New York Heart Association
PD-1/PD-L1	<i>Programmed cell death protein 1/ligand 1</i>
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
RRI	Rapport de risque instantané
SC	Santé Canada
SEAP	Spanish Society of Pathology
SEHOP	Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology
SEMNUM	Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SERAM	Spanish Society of Medical Radiology
SG	Survie globale
SIOG	Société internationale d'oncologie gériatrique
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SOGUG	Spanish Oncology Genitourinary Group
SSP	Survie sans progression
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TMB/-H	Charge mutationnelle tumorale/élevée
TRO	Taux de réponse objective
TSO	Taiwan Oncology Society.

GLOSSAIRE

Altération génomique

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

Approche thérapeutique agnostique

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

Amplification (variation du nombre de copies)

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

Biomarqueur

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

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

Fusion

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

Médecine de précision

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

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

MSI (instabilité microsatellitaire)

Présence d'insertions ou de délétions de nucléotides au niveau des loci microsatellites, qui indique 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 qui 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 de la vessie. Son contenu repose principalement sur les recommandations formulées par divers groupes d'experts, organisations professionnelles et agences de réglementation. Dans ce contexte, l'INESSS n'a formulé aucune recommandation en faveur ou en défaveur de la recherche des biomarqueurs présentés ou relativement à la prise en charge privilégiée lorsqu'un biomarqueur est décelé. Veuillez noter également que la recherche des biomarqueurs présentés dans ce document n'est pas forcément disponible dans les établissements de santé du Québec.

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

INTRODUCTION

Problématique

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

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

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

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

Contexte de la demande

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

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

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

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 de la vessie?
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 (LSA) en collaboration avec la professionnelle scientifique responsable du dossier (VD).

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

Les stratégies ciblent les guides de pratique clinique, les consensus et les recommandations publiés en français ou en anglais entre 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 articles que la stratégie de repérage aurait pu omettre. La liste de références des articles consultés a aussi été examinée. Les sites Web des organisations en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux (ETMISSS) et ceux des associations professionnelles n'ont pas été consultés.

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

1.4 Critères de sélection de la littérature

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

Tableau 1 Critères de sélection de la littérature scientifique

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

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

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

1.5 Classification des biomarqueurs (Tiers)

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

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

Thérapies approuvées par Santé Canada.

Inclusion dans des guides de pratique clinique.

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

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

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

Thérapies approuvées par Santé Canada pour un type tumoral différent.

Critères d'inclusion pour des études cliniques.

Plusieurs études de petite taille publiées avec un certain consensus.

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

Études précliniques ou quelques rapports de cas sans consensus.

Tier III : variants de signification clinique inconnue ou incertaine

Non observés à une fréquence allélique significative dans les bases de données populationnelles ou de sous-populations spécifiques, ou dans les bases de données de variants pancancer 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=fre>
- Agence des médicaments du Canada (AMC) : <https://www.cda-amc.ca/fr/rapports-dexamen-en-vue-du-remboursement>
- INESSS - Médicaments - Évaluation aux fins d'inscription : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription.html>
- *Liste des médicaments fournis en établissement* : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/a-propos/liste-medicaments-fournis-etablissement>

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

1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique

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

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

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

1.8 Consultation

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

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

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

2 RÉSULTATS

Au total, 24 publications ont été retenues en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer de la vessie ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer de la vessie).

Les biomarqueurs recommandés dans les publications retenues sont tous prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes *FGFR 2/3*, *NTRK* et *HER 2*, l'expression de PD-L1, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). En plus de sa capacité à prédire la réponse au traitement, le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur diagnostique pour le syndrome de Lynch.

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

Enfin, l'utilité des biomarqueurs prédictifs dans le contexte actuel de la pratique québécoise a été examinée en colligeant l'information liée à la classification du biomarqueur (Tiers), au statut d'homologation du médicament associé au biomarqueur, à son inscription sur la *Liste des médicaments fournis en établissements*, 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 au [tableau 3](#) (usage diagnostique).

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

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Médicament associé au biomarqueur prédictif*			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
Tier IA									
<i>FGFR2/3</i> mutations ou fusions Prévalence : ≤ 5 % (<i>FGFR2</i>) / 8-26 % (<i>FGFR3</i>)	NCCN 2024; EAU 2024; BSP, BSU, BSCO 2024; Amérique latine 2024; San Raffaele 2024; ESMO 2022/2024; AFU 2022; SEOM, SOGUG 2022	Erdafitinib	THOR (III) 2 ^e intention et +, cancer urothélial avancé non résécable ou métastatique	★	★ [†]	★ [†]	Évaluation en cours <i>FGFR3</i>	Inscription <i>FGFR3</i> - sous conditions (2025)	Décision à venir (<i>FGFR3</i>)
PD-L1 expression tumorale Prévalence : 24-47 %	BSP, BSU, BSCO 2024; AFU 2022	Nivolumab (PD-L1 ≥ 1 %)	CheckMate-274 (III) Adjuvant, cancer urothélial localisé à haut risque de récurrence	☆ [‡]	☆ [‡]	★	Inscription adjuvant <i>sans égard au PD-L1</i> (2022)	Inscription adjuvant <i>PD-L1</i> ≥ 1 % (2023)	Remboursé
	EAU 2024; BSP, BSU, BSCO 2024; Amérique latine 2024; AFU 2022; SITC 2021/2024	Pembrolizumab (CPS ≥ 10 %)	KEYNOTE-361 (III) [§] 1 ^{re} intention, cancer urothélial avancé ou métastatique	☆ [‡]	☆ ^{‡§}	★ [§]	Non évalué	Non évalué	Sans objet
	SEOM, SOGUG 2022; SEOM, SERAM, SEMNIM 2021; SIOG 2020		KEYNOTE-052 (II) 1 ^{re} intention, cancer urothélial avancé ou métastatique	☆ [‡]	☆ ^{‡§}	★ [§]	Refus d'inscription 1 ^{re} intention (2019)	Refus d'inscription 1^{re} intention – VT non reconnue (2019)	Non remboursé

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Nom générique	Médicament associé au biomarqueur prédictif*						
			Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
	NCCN 2024; EAU 2024; BSP, BSU, BSCO 2024; AFU 2022; SITC 2021/2024	Atézolizumab (PD-L1 ≥ 5 %)	IMvigor 130 (III) [§] 1 ^{re} intention, cancer urothélial avancé ou métastatique	☆	☆ [§]	★ [§]	Non évalué	Non évalué	Sans objet
	SEOM, SOGUG 2022; SEOM, SERAM, SEMNIM 2021; SIOG 2020		IMvigor 210 (II) 1 ^{re} intention, cancer urothélial avancé ou métastatique				Non évalué	Non évalué	Sans objet
NTRK fusions Prévalence : < 1 %	JSMO, JSCO, JSPHO 2023; Brésil 2023; ASCO 2022; Belgique 2022; Chine 2022; SEOM, SEAP, SEHOP 2021; Canada 2021; JSCO, ESMO, ASCO, JSMO, TOS 2020	Entrectinib	Analyse combinée (I/II) ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2 Divers cancers	★	★	★	Inscription (2022)	Refus d'inscription-VT non reconnue (2022)	Non remboursé
		Larotrectinib	Analyse combinée (I/II) LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE Divers cancers	★	★	★	Inscription (2021)	Refus d'inscription-VT non reconnue (2021)	Non remboursé
MSI-H/dMMR Prévalence : < 1 % (MSI-H) / 2,3-4,4 % (dMMR)	JSMO, JSCO, JSPHO 2023; ASCO 2022; SEOM, SERAM, SEMNIM 2021; JSCO, ESMO, ASCO, JSMO, TOS, 2020	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 cohorte K (II) 2 ^e intention et +, divers cancers	★	★	☆	Évaluation en cours	Évaluation en cours <i>tumeurs solides, excluant la vessie</i>	Sans objet

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Nom générique	Médicament associé au biomarqueur prédictif*						
			Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
Tier IIC									
HER2 surexpression/ amplification Prévalence : 25 % (IHC) / 8 % (FISH)	NCCN 2024	Trastuzumab deruxtecan	DESTINY-PanTumor02 2 ^e intention, divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
TMB-H ≥ 10 mut/Mb Prévalence : 44 %	JSMO, JSCO, JSPHO 2023; ASCO 2023	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 cohortes A-J (II) 2 ^e intention et +, divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet

AFU : Association française d'urologie; AMC : Agence des médicaments du Canada; ASCO : American Society of Clinical Oncology; BSCO : Brazilian Society of Clinical Oncology; BSP : Brazilian Society of Pathology; BSU : Brazilian Society of Urology; CPS : score positif combiné; EAU : European Association of Urology; EMA : European Medicines Agency; ESMO : European Society for Medical Oncology; FDA : Food and Drug Administration; FGFR2/3 : *fibroblast growth factor receptor 2/3*; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; mut/Mb : mutations par mégabase; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NTRK : *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEMNIM : Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SERAM : Spanish Society of Medical Radiology; SIOG : Société internationale d'oncologie gériatrique; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer; SOGUG : Spanish Oncology Genitourinary Group; TMB-H : charge mutationnelle tumorale élevée; TSO : Taiwan Oncology Society.

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

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

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

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

† Indication homologuée pour la présence d'altérations du gène *FGFR3* seulement.

‡ Indication homologuée sans égard au statut PD-L1.

§ Objectifs principaux non atteints et valeur prédictive de PD-L1 non démontrée dans les études de phase III KEYNOTE-361 et IMvigor 130 (voir section [2.1.2.2.2](#)). Retrait des indications pour le traitement de 1^{re} intention du cancer de la vessie exprimant le PD-L1 en cas d'inadmissibilité au cisplatine par la FDA en 2021 (pembrolizumab) et 2022 (atézolizumab); maintien de ces indications par l'EMA (voir section [2.1.2.1](#)).

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

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

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Usage
MSI-H/dMMR Prévalence : 2,1-2,9 % (MSI-H) / 2,3-4,4 % (dMMR)	NCCN 2023/2024; SITC 2021/2024	Le biomarqueur MSI-H/dMMR est utilisé pour sélectionner les patients chez qui une évaluation génétique devrait être réalisée afin de permettre le diagnostic du syndrome de Lynch.

MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée;
 NCCN : National Comprehensive Cancer Network; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer.

2.1 Cancer de la vessie

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

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

Biomarqueur	Prévalence*	Référence
FGFR2/3 mutations/fusions	CV avancé/métastatique : ≤ 5 % (FGFR2) et 8-26 % (FGFR3)	cBioPortal† (MSK, Cell Reports 2022 ; BCAN/HCRN, Nat Commun 2022 ; MSK/TCGA, 2020 ; TCGA, GDC) [de Bruijn <i>et al.</i> , 2023; Gao <i>et al.</i> , 2013; Cerami <i>et al.</i> , 2012] THOR [Loriot <i>et al.</i> , 2023] UC-GENOME [Damrauer <i>et al.</i> , 2022] [Guercio <i>et al.</i> , 2023; Clinton <i>et al.</i> , 2022; Ross <i>et al.</i> , 2016]
PD-L1 expression tumorale	CVIM localisé à haut risque : PD-L1 ≥ 1 % : 40 % CV avancé/métastatique : PD-L1 ≥ 5 % : 24 % CPS ≥ 10 % : 47 %	CheckMate-274 [Bajorin <i>et al.</i> , 2021] IMvigor 130 [Galsky <i>et al.</i> , 2020] KEYNOTE-361 [Powles <i>et al.</i> , 2021]
NTRK1/2/3 fusions	0-0,7 %	[O'Haire <i>et al.</i> , 2023; Silvertown <i>et al.</i> , 2023; Westphalen <i>et al.</i> , 2021; Forsythe <i>et al.</i> , 2020]
HER2 amplification/surexpression	CV avancé/métastatique : FISH+ : 8 % (2-23)‡ IHC 2+/3+ ou 3+ : 25 % (4-83)‡	[Scherrer <i>et al.</i> , 2022]
MSI-H	2,1-2,9 % (0,8-5,3 / 0,7-6,5)§ CV avancé/métastatique : 0,7-0,9 % (0,3-1,1 / 0,6-1,3)§	[Chandran <i>et al.</i> , 2024; Kang <i>et al.</i> , 2022]
dMMR	2,3-4,4 % (1,1-4,7 / 1,6-8,3)§	
TMB-H (≥ 10 mut/Mb)	CV avancé : 44 % (21,9-66,7)§	[Kang <i>et al.</i> , 2022]

CPS : score positif combiné; CV/CVIM : cancer de la vessie/infiltrant le muscle; FGFR2/3 : *fibroblast growth factor receptor 2/3*; FISH : hybridation *in situ* en fluorescence; HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*; IHC : immunohistochimie; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; mut/Mb : mutations par mégabase NTRK : *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; TMB-H : charge mutationnelle tumorale élevée; TCGA : The Cancer Genome Atlas.

* 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.

† Les estimations issues de la plateforme cBioPortal incluent les mutations et les réarrangements structuraux pour les cancers urothéliaux (siège tumoral : vessie pour l'ensemble ou la majorité des cas; n = 2 317 cas/4 études).

‡ Prévalence moyenne pondérée (variabilité interétude).

§ Prévalences globales combinées ± pondérées (IC 95 %).

2.1.1 FGFR2/3

2.1.1.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes *FGFR2/3* ont fait l'objet de recommandations de la part de huit groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer de la vessie ou urothélial [Athanasio *et al.*, 2024; Kopp *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Powles *et al.*, 2024; Tateo *et al.*, 2024; Witjes *et al.*, 2024; Neuzillet *et al.*, 2022; Powles *et al.*, 2022; Valderrama *et al.*, 2022].

Selon l'information recensée, les altérations dans les gènes *FGFR2/3* présentent une valeur prédictive de la réponse à l'erdafitinib.

Il est à noter que les avis de conformité de l'erdafitinib émis par la FDA (en janvier 2024) et l'EMA (en juin 2024) limitent son utilisation aux patients atteints d'un cancer urothélial présentant des altérations du gène *FGFR3* qui ont reçu antérieurement un inhibiteur de PD-1/PD-L1. L'avis de conformité de Santé Canada inclut les altérations des gènes *FGFR2* et *FGFR3*, sans limites relatives à l'administration antérieure d'un inhibiteur de PD-1/PD-L1. Les recommandations des guides de pratique sont variables à l'égard de ces critères.

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

L'étude de phase II BLC2001 a montré un taux de réponse objective à l'erdafitinib de 40 % (selon l'investigateur; 34 % selon le comité d'examen indépendant) chez les personnes atteintes d'un cancer urothélial localement avancé non résécable ou métastatique présentant des altérations dans les gènes *FGFR2* ou *FGFR3*, et dont la maladie a progressé après au moins un traitement antérieur, dont une chimiothérapie à base de sels de platine (sauf en cas d'inadmissibilité au cisplatine) [Siefker-Radtke *et al.*, 2022; Loriot *et al.*, 2019]. Les cancers des voies urinaires inférieures (vessie/urètre) représentaient près des trois quarts des cas de cette population (n = 76).

L'étude de phase III THOR a évalué l'efficacité de l'erdafitinib dans deux cohortes de personnes atteintes d'un cancer urothélial avancé non résécable ou métastatique qui présentaient des altérations dans les gènes *FGFR2* ou *FGFR3*. Dans la cohorte 1, l'erdafitinib a été comparé à la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine) comme traitement de 2^e intention ou plus chez les personnes traitées avec un inhibiteur de PD-1/PD-L1 auparavant [Loriot *et al.*, 2023]. Dans la cohorte 2, l'erdafitinib a été comparé au pembrolizumab comme traitement de 2^e intention chez les personnes qui n'avaient jamais été traitées avec un inhibiteur de PD-1/PD-L1 auparavant [Siefker-Radtke *et al.*, 2024]. Les analyses en intention-de-traiter (ITT) ont montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale avec l'erdafitinib comparativement à la chimiothérapie chez les personnes qui avaient reçu un inhibiteur de PD-1/PD-L1 antérieurement (cohorte 1; RRI = 0,64 [IC 95 % 0,47-0,88]), mais pas comparativement au pembrolizumab chez celles naïves aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 (cohorte 2;

RRI = 1,16 [IC 95 % 0,91-1,48]. Le cancer de la vessie représentait respectivement 62 % et 73 % de l'ensemble des cas des cohortes 1 et 2 (n = 164 et 256).

Dans ces analyses, les altérations admissibles incluaient 4 mutations sensibles de *FGFR3* (R248C, S249C, G390C et Y373C) ainsi que des translocations impliquant *FGFR2* ou *FGFR3* et 5 partenaires de fusion (*BICC1* ou *CASP7* pour *FGFR2*; *TACC3_v1*, *TACC3_v3* ou *BAIAP2L1* pour *FGFR3*). Dans 70 % à 82 % des cas, l'altération décelée était une mutation unique de *FGFR3* (S249C dans près de la moitié des cas). Les cancers présentant exclusivement une altération *FGFR2* étaient rares (n = 5 et 1 dans les études BLC2001 et THOR, respectivement).

Tableau 5 Efficacité de l'erdafitinib pour le traitement des cancers de la vessie présentant des altérations des gènes *FGFR2* ou *FGFR3*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<p>THOR phase III n = 266 cohorte 1 adultes</p> <p>[Loriot <i>et al.</i>, 2023]</p>	<p>Erdafitinib (n = 136)/CT* (n = 130)</p> <p>Cancer urothélial avancé non résecable ou métastatique en progression après un ou deux traitements antérieurs, dont une thérapie anti-PD-(L)1</p> <p>Altérations <i>FGFR2</i> et (ou) <i>FGFR3</i>[†] mutation <i>FGFR3</i> (79,4 %/82,3 %) <i>FGFR3</i>^{S249C} (47,8 %/45,4 %) <i>FGFR3</i>^{Y373C} (13,2 %/20,8 %) <i>FGFR3</i>^{R248C} (12,5 %/6,2 %) <i>FGFR3</i>^{G370C} (3,7 %/6,2 %) autres (2,2 %/3,8 %) translocation(s) <i>FGFR</i> (18,4 %/14,6 %) <i>FGFR3-TACC3v1</i> (11,8 %/7,7 %) <i>FGFR3-TACC3</i> (3,7 %/4,6 %) autres (2,9 %/2,3 %) mutation et translocation (1,5 %/2,3 %) faux positif (0,7 %/0,8 %)</p> <p>SNG, comptage digital des acides nucléiques ou RT-PCR (<i>therascreen FGFR RGQ</i>) sur tissu tumoral et/ou échantillon sanguin</p> <p>ECOG 0 (46,3 %/39,2 %), 1 (44,9 %/50,8 %), 2 (8,8 %/10,0 %)</p> <p>Siège tumoral primaire voies urinaires inférieures : VESSIE (66,2 %/56,9 %) urètre (3,7 %/6,2 %) voies urinaires supérieures : uretère (16,2 %/21,5 %) bassinnet du rein (14,0 %/15,4 %)</p>	<p><u>Erdafitinib vs CT</u></p> <p>Suivi médian : 18,0 mois vs 14,9 mois</p> <p><u>Analyse ITT</u></p> <p>SG médiane, mois (IC 95 %) : 12,1 (10,3-16,4) vs 7,8 (6,5-11,1) RRI : 0,64 (IC 95 % 0,47-0,88) SG à 6 mois, % (IC 95 %) : 85 (77-90) vs 66 (56-74) SG à 1 an, % (IC 95 %) : 51 (41-60) vs 38 (28-74)</p> <p>SG par sous-groupe, RRI (IC 95 %) mutation <i>FGFR3</i> : 0,67 (0,47-0,95) translocation(s) <i>FGFR</i> : 0,49 (0,23-1,03) 1 traitement antérieur : 0,61 (0,35-1,09) 2 traitements antérieurs : 0,67 (0,45-0,98) anti-PD-(L)1 en 1^{re} IT : 0,61 (0,37-1,01) anti-PD-(L)1 en 2^e IT : 0,71 (0,47-1,07) vessie/urètre : 0,82 (0,56-1,18) uretère/bassinnet du rein : 0,34 (0,18-0,64)</p> <p>SSP médiane, mois (IC 95 %) : 5,6 (4,4-5,7) vs 2,7 (1,8-3,7) RRI : 0,58 (IC 95 % 0,44-0,78)</p> <p>TRO, % (IC 95 %) : 45,6 % vs 11,5 % RR : 3,94 (IC 95 % 2,37-6,57) réponse complète : 6,6 % vs 0,8 % réponse partielle : 39,0 % vs 10,8 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : 4,9 (3,8-7,5) vs 5,6 (2,1-6,0)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	<p>Statut PD-1/L1 donnée disponible (n = 96/79) CPS < 10 (93 %/86 %) CPS ≥ 10 (7 %/14 %) donnée manquante (n = 40/51)</p> <p>Traitements systémiques antérieurs 1 (33,1 %/25,4 %), traitement reçu : anti-PD-(L)1 + CT (24,3 %/11,5 %) anti-PD-(L)1 (8,1 %/12,3 %) CT (0,7 %/1,5 %) 2 (66,2 %/74,6 %), traitements reçus : en 1^{re} IT : CT seule (56,6 %/58,5 %) anti-PD-(L)1+ CT (4,4 %/7,7 %) autre (5,1 %/8,5 %) en 2^e IT : anti-PD-(L)1 (55,9 %/58,5 %) CT (7,4 %/10,8 %) autre (2,9 %/5,4 %) ≥ 3 (0,7 %/0 %)</p>	
<p>THOR phase III n = 351 cohorte 2 adultes</p> <p>[Siefker-Radtke <i>et al.</i>, 2024]</p>	<p>Erdaftinib (n = 175)/pembrolizumab (n = 176)</p> <p>Cancer urothélial avancé non résécable ou métastatique en progression après un traitement antérieur, naïf aux thérapies anti-PD-(L)1</p> <p>Altérations <i>FGFR2</i> et (ou) <i>FGFR3</i>[†] mutation <i>FGFR3</i> (81,1 %/80,7 %) <i>FGFR3</i>^{S249C} (48,6 %/44,3 %) <i>FGFR3</i>^{Y373C} (18,3 %/20,5 %) <i>FGFR3</i>^{R248C} (10,9 %/10,2 %) <i>FGFR3</i>^{G370C} (1,7 %/4,5 %) autres (1,7 %/1,1 %) translocation (s) <i>FGFR</i> (17,1 %/17,0 %) <i>FGFR3-TACC3v1</i> (13,1 %/10,8 %) <i>FGFR3-TACC3v3</i> (1,7 %/3,4 %) autres (2,3 %/2,8 %) mutation et translocation (1,7 %/2,3 %)</p> <p>SNG, comptage digital des acides nucléiques ou RT-PCR (therascreen <i>FGFR</i> RGQ) sur tissu tumoral et/ou échantillon sanguin</p> <p>ECOG 0 (51,4 %/51,5 %), 1 (42,3 %/42,0 %), 2 (6,3 %/6,8 %)</p> <p>Siège tumoral primaire voies urinaires inférieures : VESSIE (72,6 %/73,6 %) urètre (3,4 %/1,1 %)</p>	<p><u>Erdaftinib vs CT</u></p> <p>Suivi médian : 34,8 mois vs 31,1 mois</p> <p><u>Analyse ITT</u></p> <p>SG médiane, mois (IC 95 %) : 10,9 (9,2-12,6) vs 11,1 (9,7-13,6) RRI : 1,16 (IC 95 % 0,91-1,48) SG à 6 mois, % (IC 95 %) : 77 (70-83) vs 69 (61-75) SG à 1 an, % (IC 95 %) : 46 (39-54) vs 48 (41-56)</p> <p>SG par sous-groupe, RRI (IC 95 %) : mutation <i>FGFR3</i> : 1,18 (0,90-1,54) translocation(s) <i>FGFR</i> : 1,13 (0,61-2,07) vessie/urètre : 1,07 (0,81-1,42) urètre/bassinot du rein : 1,52 (0,91-2,54)</p> <p><u>Résultats secondaires descriptifs[‡]</u></p> <p>SSP médiane, mois (IC 95 %) : 4,4 (4,1-5,5) vs 2,7 (1,6-3,0) RRI : 0,88 (IC 95 % 0,70-1,10)</p> <p>TRO, % (IC 95 %) : 40,0 % vs 21,6 % RR : 1,85 (IC 95 % 1,32-2,59) réponse complète : 6,3 % vs 4,5 % réponse partielle : 33,7 % vs 17,0 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : 4,3 (3,7-6,9) vs 14,4 (7,4-27,8)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	voies urinaires supérieures : bassinets du rein (14,3 %/17,1 %) uretère (9,7 %/8,0 %) Statut PD-1/L1 donnée disponible (n = 134/133) : CPS < 1 (50,0 %/52,6 %) CPS ≥ 1 (50,0 %/47,4 %) CPS < 10 (90,3 %/91,0 %) CPS ≥ 10 (9,7 %/9,0 %) donnée manquante (n = 41/43) Traitements systémiques antérieurs 1 (97,7 %/100 %) 2 (2,3 %/0 %) CT avec sel(s) de platine (98,3 %/98,3 %) CT sans sel de platine (0,6 %/1,7 %)	
BLC2001 phase 2 n = 101 adultes [Siefker-Radtke <i>et al.</i> , 2022; Lorient <i>et al.</i> , 2019]	Cancer urothélial localement avancé non résecable ou métastatique, réfractaire ou récidivant, pour lequel une CT à base de sels de platine a été administrée auparavant (sauf en cas d'inadmissibilité au cisplatine) Altérations <i>FGFR2</i> et/ou <i>FGFR3</i> mutation <i>FGFR3</i> (n = 70) translocation(s) <i>FGFR2/3</i> (n = 25) mutation et translocation (n = 6) <i>FGFR3</i> ^{S249C} (n = 45) <i>FGFR3</i> ^{R248C} (n = 13) <i>FGFR3</i> ^{Y373C} (n = 12) <i>FGFR3</i> ^{G370C} (n = 4) <i>FGFR3-TACC3v1</i> (n = 11) <i>FGFR3-TACC3v3</i> (n = 6) <i>FGFR2-CASP7</i> (n = 3) <i>FGFR2-BICC1</i> (n = 2) <i>FGFR3-BAIAP2L1</i> (n = 1) <i>FGFR2-CASP7 + FGFR3-TACC3v1</i> (n = 1) <i>FGFR2-CASP7 + FGFR3-TACC3v3</i> (n = 1) ECOG 0 (50 %), 1 (43 %), 2 (7 %) Siège tumoral primaire VESSIE/urètre/urètre prostatique (n = 76) bassinets du rein/uretère (n = 25) Traitements systémiques antérieurs 0 ^s (10 %), 1 (48 %), 2 (28 %), ≥ 3 (15 %) progression/rechute post-CT (n = 89) CT-naïf, non admissible au cisplatine (n = 12) progression/rechute post-IOT (n = 24) IOT-naïf (n = 77)	Suivi médian : 24,0 mois (EIQ 22,7-26,6) <u>Analyse finale (n = 101)</u> TRO, investigateur : 40 % (IC 95 % 30-49) réponse complète/partielle, maladie stable : 4 %, 36 %, 41 % TRO, CEI (n = 99) : 34 % (IC 95 % 25-44) réponse complète/partielle, CEI : 3 %, 31 % TRO par sous-groupe, % (IC 95 %) : CT-naïf : 42 (14-70) post-CT : 39 (29-50) post-IOT (n = 99) : 59 (39-80) Durée médiane de la réponse : 6,0 mois (IC 95 % 4,2-7,5) réponse durable à 1 an : 31 % SSP médiane, mois (IC 95 %) globale : 5,5 (3-6,0) SSP à 1 an : 21 % (IC 95 % 13-29) mutation : 5,6 (4,9-7,4) translocation(s) : 2,8 (1,6-6,6) mutation et translocation : 6,9 (1,0-26,7) CT-naïf : 14,9 (2,8-26,7) post-CT : 5,5 (4,0-5,7) IOT-naïf : 5,5 (3,1-5,9) post-IOT : 5,7 (4,9-8,3) SG médiane, mois (IC 95 %) : globale : 11,3 (9,7-15,2) SG à 1 an : 49 % (IC 95 % 39-59) SG à 2 ans : 31 % (IC 95 % 22-40) mutation : 12,0 (8,9-18,1) translocation(s) : 10,3 (7,0-14,9) mutation et translocation : 15,0 (3,0-NE) CT-naïf : 20,8 (8,9-NE)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
		post-CT : 10,6 (9,0-14,7) IOT-naïf : 12,0 (9,0-15,8) post-IOT : 10,9 (8,0-21,1)

BAIAP2L1 : *brain-specific angiogenesis inhibitor-associated protein 2-like 1*; BICC1 : *bicaudal C homolog 1*; CASP7 : caspase 7; CEI : comité d'examen indépendant; CPS : score positif combiné; CT : chimiothérapie; ECOG : Échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); EIQ : écart interquartile; *FGFR2/3* : *fibroblast growth factor receptor 2/3*; IC : intervalle de confiance; IOT : immunothérapie; IT : intention de traitement; ITT : *intention to treat*; n : nombre de patients; NA : non atteint; nd : non disponible; NE : non évaluable; PD-(L)1 : *programmed cell death protein 1 (ligand) 1*; RRI : rapport de risque instantané; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; *TACC3(v1/3)* : *transforming acidic coiled-coil containing protein 3 (version 1/3)*; TRO : taux de réponse objective; vs : versus.

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

* Chimiothérapie au choix du médecin entre le docétaxel (n = 82) ou le vinflunine (n = 48).

† Présence de ≥ 1 mutation du gène *FGFR3* et (ou) de ≥ 1 fusion (translocation) du gène *FGFR2* ou *FGFR3*. Les altérations admissibles incluent les mutations *FGFR3* R248C, S249C, G370C et Y373C ainsi que les fusions *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC3_V1*, *FGFR3-TACC3_V3* et *FGFR3-BAIAP2L1*.

‡ Résultats descriptifs puisque l'objectif principal de l'étude (survie globale) n'a pas été atteint dans la cohorte 2.

§ Patients inadmissibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

2.1.1.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *FGFR2/3* est présentée au [tableau 2](#).

2.1.2 PD-L1

2.1.2.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur PD-L1 a fait l'objet de recommandations de la part de dix groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer de la vessie ou urothélial [Athanzio *et al.*, 2024; Kopp *et al.*, 2024; NCCN, 2024; Powles *et al.*, 2024; SITC, 2024; Witjes *et al.*, 2024; Neuzillet *et al.*, 2022; Valderrama *et al.*, 2022; Galsky *et al.*, 2021; Leon-Mateos *et al.*, 2021; Mottet *et al.*, 2020].

Selon l'information recensée :

- un niveau d'expression de PD-L1 ≥ 1 % (proportion de cellules tumorales marquées par IHC) présente une valeur prédictive de la réponse au nivolumab en contexte adjuvant;

Toutefois, les études pivots en contexte métastatique n'ont pas démontré la valeur de PD-L1 pour prédire la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire :

- les données disponibles ne permettent pas de statuer si un niveau d'expression de PD-L1 ≥ 5 % (proportion de la surface tumorale couverte par des cellules immunitaires marquées par IHC) présente ou non une valeur prédictive de la réponse à l'atézolizumab pour le traitement de 1^{re} intention du cancer de la vessie de stade avancé;
- les données disponibles ne permettent pas de statuer si un score positif combiné (CPS) du PD-L1 ≥ 10 % (proportion de cellules tumorales/lymphocytes/macrophages marquées par IHC par rapport à l'ensemble des cellules tumorales viables) présente ou non une valeur prédictive de la réponse au pembrolizumab pour le traitement de 1^{re} intention du cancer de la vessie de stade avancé.

Il est à noter que la FDA a révoqué l'approbation du pembrolizumab (en 2021) et de l'atézolizumab (en 2022) pour le traitement du cancer de la vessie de stade avancé exprimant PD-L1 chez les patients non candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine. Les avis de conformité de la FDA avaient été octroyés sur la base des résultats des études de phase II KEYNOTE-052 et IMvigor210 cohorte 1 (approbations accélérées). Ils ont été révoqués à la suite de la publication des études de phase III KEYNOTE-361 et IMvigor130. Ces quatre études sont rapportées à la [section 2.1.2.2.2](#). Ces indications sont cependant toujours homologuées par l'EMA. Par ailleurs, les guides de pratique qui ont formulé des recommandations relatives au statut PD-L1, dont le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'European Association of Urology (EAU), incluent au moins l'un des deux médicaments parmi les options de traitement de 1^{re} intention des cancers de stade avancé exprimant PD-L1 chez les patients non candidats au cisplatine ou non candidats ni au cisplatine ni au carboplatine. En revanche, la plus récente mise à jour du guide de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (2024) ne recommande plus l'utilisation régulière du pembrolizumab ni de l'atézolizumab comme options de traitement de 1^{re} intention chez ces patients (contrairement à la version de 2022).

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

2.1.2.2.1 Nivolumab pour le traitement adjuvant

L'étude de phase III CheckMate-274 a évalué l'efficacité du nivolumab pour le traitement adjuvant du cancer urothélial localisé à haut risque de récurrence après une résection radicale (cystectomie radicale ou néphro-urétérectomie, selon le siège tumoral) [Bajorin *et al.*, 2021]. Pour que le cancer soit considéré à haut risque de récurrence, les personnes opérées qui avaient reçu au préalable une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine devaient présenter une maladie de stade ypT2-T4 ou ypN+, tandis que celles qui n'y étaient pas admissibles ou qui l'avaient refusé devaient présenter une maladie de stade pT3-T4a ou pN+. Les analyses primaires comparant le nivolumab à un placebo ont été réalisées sans égard au niveau d'expression de PD-L1 (population ITT) et dans la sous-population de personnes avec un niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales $\geq 1\%$. Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans maladie avec le nivolumab dans les deux populations (population ITT : RRI = 0,70 [IC 98,22 % 0,55-0,90]; sous-population PD-L1 $\geq 1\%$: RRI = 0,55 [IC 98,72 % 0,35-0,85]). Il y a notamment eu significativement moins de récurrences non urothéliales (au niveau des tissus mous, des ganglions lymphatiques pelviens sous la bifurcation aortique, ou à distance) parmi les personnes traitées avec le nivolumab comparativement au placebo (population ITT : RRI = 0,72 [IC 95 % 0,59-0,89]; population PD-L1 $\geq 1\%$: RRI = 0,55 [IC 95 % 0,39-0,79]). Le cancer de la vessie représentait 79 % de la population ITT et 82 % de la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$ (n = 560 et 230).

Tableau 6 Efficacité du nivolumab pour le traitement adjuvant des cancers de la vessie exprimant PD-L1

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<p>CheckMate-274 phase III n = 709 adultes</p> <p>[Bajorin <i>et al.</i>, 2021]</p>	<p>Nivolumab (n = 353)/placébo (n = 356)</p> <p>Cancer urothélial à haut risque de récurrence* après la cystectomie radicale</p> <p>Niveau d'expression de PD-L1[†] statut disponible (n = 349/350) PD-L1 ≥ 1 % (39,7 %/39,9 %)</p> <p>IHC sur tissu tumoral (Dako 28-8 pharmDx)</p> <p>ECOG 0 (63,5 %/62,1 %) 1 (34,6 %/35,1 %) 2 (2,0 %/2,5 %)</p> <p>Siège tumoral primaire VESSIE (79,0 %/78,9 %) bassinnet du rein (12,5 %/14,6 %) uretère (8,5 %/6,5 %)</p> <p>Traitement systémique antérieur CTNA à base de cisplatine (43,3 %/43,5 %)</p> <p>Statut ganglionnaire stade pN0 ou pNX et < 10 ganglions réséqués (26,6 %/27,8 %) stade pN0 et ≥ 10 ganglions réséqués (20,1 %/20,2 %) stade pN1-3 (47,3 %/47,2 %)</p> <p><u>Population PD-L1 ≥ 1 % (n = 282)</u></p> <p>Nivolumab (n = 140)/placébo (n = 142)</p> <p>ECOG 0 (61,4 %/59,9 %) 1 (36,4 %/37,3 %) 2 (2,1 %/2,8 %)</p> <p>Siège tumoral primaire VESSIE (80,7 %/82,4 %) bassinnet du rein (13,6 %/9,9 %) uretère (5,7 %/7,7 %)</p> <p>Traitement systémique antérieur CTNA à base de cisplatine (40,7 %/43,0 %)</p> <p>Statut ganglionnaire stade pN0 ou pNX et < 10 ganglions réséqués (27,1 %/26,8 %) stade pN0 et ≥ 10 ganglions réséqués (30,0 %/26,8 %) stade pN1-3 (42,9 %/46,5 %)</p>	<p><u>Nivolumab vs placébo</u></p> <p>Suivi médian, mois (IC 95 %) : 20,9 (0,1-48,3) vs 19,5 (0-50,0)</p> <p><u>Analyse primaire, ITT</u></p> <p>Survie sans maladie : médiane, mois (IC 95 %) : 20,8 (16,5-27,6) vs 10,8 (8,3-13,9) RRI : 0,70 (IC 98,22 % 0,55-0,90) à 6 mois, % (IC 95 %) : 74,9 (69,9-79,2) vs 60,3 (54,9-65,3) à 1 an, % (IC 95 %) : 62,8 (57,3-67,8) vs 46,6 (41,1-51,9)</p> <p>Survie sans maladie par sous-groupe, RRI (IC 95 %) : PD-L1 ≥ 1 % : 0,56 (0,40-0,80) PD-L1 < 1 % : 0,82 (0,63-1,06)</p> <p>Survie sans récurrence non urothéliale[‡] médiane, mois (IC 95 %) : 22,9 (19,2-33,4) vs 13,7 (8,4-20,3) RRI : 0,72 (IC 95 % 0,59-0,89) à 6 mois, % (IC 95 %) : 77,0 (72,1-81,1) vs 62,7 (57,3-67,6) à 1 an, % (IC 95 %) : 65,1 (59,6-70,0) vs 50,4 (44,8-55,7)</p> <p><u>Analyse primaire, population PD-L1 ≥ 1 %</u></p> <p>Survie sans maladie RRI : 0,55 (IC 98,72 % 0,35-0,85) à 6 mois, % (IC 95 %) : 74,5 (66,2-81,1) vs 55,7 (46,8-63,6) à 1 an, % (IC 95 %) : 67,2 (58,4-74,5) vs 45,9 (37,1-54,2)</p> <p>Survie sans récurrence non urothéliale[‡] RRI : 0,55 (IC 95 % 0,39-0,79) à 6 mois, % (IC 95 %) : 75,3 (67,0-81,7) vs 56,7 (47,8-64,6) à 1 an, % (IC 95 %) : 68,7 (60,0-75,9) vs 46,7 (37,9-55,1)</p>

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); IC : intervalle de confiance; IHC : immunohistochimie; ITT : *intention to treat*; n : nombre de patients; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; RRI : rapport de risque instantané; vs : versus.

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

* Maladie de stade ypT2-T4 ou ypN+ après une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, ou maladie de stade pT3-T4a ou pN+ en cas d'inadmissibilité ou de refus de recevoir une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine.

† Proportion de cellules tumorales marquée par IHC.

‡ Récurrence locale non urothéliale (toute récurrence dans les tissus mous pelviens ou dans les ganglions lymphatiques pelviens sous la bifurcation aortique) ou à distance.

2.1.2.2.2 Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire pour le traitement de première intention

Atézolizumab

L'étude de phase II IMvigor 210 (cohorte 1) avait pour objectif d'évaluer l'activité antitumorale de l'atézolizumab en monothérapie en fonction du niveau d'expression de PD-L1 par les cellules immunitaires infiltrant la tumeur chez des personnes atteintes d'un cancer urothélial localement avancé non résecable ou métastatique, non traitées auparavant pour ce stade de la maladie et non candidates à une chimiothérapie à base de cisplatine [Balar *et al.*, 2017b]. L'analyse principale portait sur le taux de réponse objective dans trois populations préplanifiées (sous-populations PD-L1 $\geq 5\%$ et PD-L1 $\geq 1\%$, population ITT non sélectionnée pour PD-L1). Toutefois, aucune comparaison formelle de la réponse à l'atézolizumab en fonction de l'expression de PD-L1 n'a été effectuée. Des taux de réponse objective de 28 %, 24 % et 23 % ont été observés dans les sous-populations PD-L1 $\geq 5\%$ et $\geq 1\%$ et dans la population ITT, respectivement. Ces résultats descriptifs ne démontrent pas d'enrichissement statistiquement significatif de la réponse à l'atézolizumab parmi les personnes présentant une forte expression de PD-L1. Les cancers des voies urinaires inférieures (vessie/urètre) représentaient 72 % de la population étudiée (n = 86).

L'étude de phase III IMvigor 130 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'atézolizumab pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique [Bamias *et al.*, 2024]. Les analyses principales comparant l'atézolizumab en monothérapie à la chimiothérapie (placébo + doublet cisplatine/gemcitabine ou carboplatine/gemcitabine) portaient sur la survie globale dans deux populations préplanifiées (population ITT non sélectionnée pour le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules immunitaires, sous-population PD-L1 $\geq 5\%$). Ces analyses étaient toutefois exploratoires (tests d'hypothèses non effectués, car critère statistique non satisfait). Durant le recrutement, un examen par un comité indépendant de surveillance de la sécurité des données a mené à limiter l'administration d'atézolizumab en monothérapie à la sous-population PD-L1 $\geq 5\%$. Les résultats descriptifs de ces analyses ont suggéré que la survie globale est similaire entre l'atézolizumab et la chimiothérapie, même parmi les personnes présentant une forte expression de PD-L1 (population ITT : RRI stratifié = 0,98 [IC 95 % 0,82-1,16]; sous-population PD-L1 $\geq 5\%$: RRI stratifié = 0,70 [IC 95 % 0,48-1,03]). L'analyse *post-hoc* exploratoire du sous-groupe PD-L1 $\geq 5\%$ inadmissible au cisplatine est insuffisante pour attester d'un avantage de survie globale de l'atézolizumab par rapport à la chimiothérapie chez ces patients, malgré des résultats descriptifs qui le suggèrent (n = 50 contre 43; RRI non stratifié = 0,56 [IC 95 % 0,34-0,91]). Le cancer de la vessie représentait 74 % de la population ITT (n = 530).

Pembrolizumab

L'étude de phase II KEYNOTE-052 a évalué l'activité antitumorale du pembrolizumab chez des personnes atteintes d'un cancer urothélial localement avancé non résécable ou métastatique exprimant ou non PD-L1, non traitées auparavant pour ce stade de la maladie et non candidates à une chimiothérapie à base de cisplatine [Balar *et al.*, 2023; Balar *et al.*, 2017a]. L'analyse principale n'était pas conçue pour comparer formellement la réponse au pembrolizumab en fonction de l'expression de PD-L1. Une analyse planifiée de la valeur prédictive du CPS de PD-L1 en tant que variable continue a néanmoins suggéré que, bien qu'une réponse au pembrolizumab ait été observée quel que soit le statut PD-L1, elle pourrait être enrichie lorsque le cancer exprime fortement PD-L1 (CPS ≥ 10 %) (CPS associé à l'indice Youden). Des taux de réponse objective au pembrolizumab de 29 %, 47 % et 21 % ont été observés dans l'ensemble de la cohorte, dans la sous-population exprimant fortement PD-L1 (CPS ≥ 10 %) et dans celle exprimant faiblement PD-L1 (CPS < 10 %), respectivement. La survie globale médiane observée dans ces populations respectives a été de 11,3 mois (IC 95 % 9,7-13,1), 18,5 mois (IC 95 % 12,2-28,5) et 9,7 mois (IC 95 % 7,6-11,5). Les cancers des voies urinaires inférieures (vessie/urètre) représentaient 81 % de la population étudiée (n = 300).

L'étude de phase III KEYNOTE-361 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer urothélial localement avancé non résécable ou métastatique [Powles *et al.*, 2021]. Les analyses principales comparant le pembrolizumab en monothérapie à la chimiothérapie (doublet cisplatine/gemcitabine ou carboplatine/gemcitabine) portaient sur la survie globale dans deux populations préplanifiées (population ITT non sélectionnée pour le CPS de PD-L1, sous-population CPS ≥ 10 %). Ces analyses étaient toutefois exploratoires (tests d'hypothèses non effectués, car critère statistique non satisfait). Durant le recrutement, un examen par un comité indépendant de surveillance de la sécurité des données a mené à limiter l'administration de pembrolizumab en monothérapie à la sous-population CPS ≥ 10 %. Les résultats descriptifs de ces analyses ont suggéré que la survie globale est similaire entre le pembrolizumab et la chimiothérapie, même parmi les personnes présentant une forte expression de PD-L1 (population ITT : RRI stratifié = 0,92 [IC 95 % 0,77-1,11]; sous-population CPS ≥ 10 % : RRI stratifié = 1,01 [IC 95 % 0,77-1,32]). La survie globale observée dans l'analyse *post-hoc* exploratoire du sous-groupe CPS ≥ 10 % inadmissible au cisplatine a également été similaire entre le pembrolizumab et la chimiothérapie (n = 84 contre 89; RRI = 0,82 [IC 95 % 0,57-1,17]). Les cancers des voies urinaires inférieures (vessie/urètre) représentaient 78 % de la population étudiée (n = 512).

Tableau 7 Efficacité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire pour le traitement de 1^{re} intention des cancers de la vessie exprimant PD-L1

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Atézolizumab		
<p>IMvigor 130 phase III n = 1 213 adultes</p> <p>[Bamias <i>et al.</i>, 2024]</p>	<p>A. atézolizumab + platine* (n = 451)/ B. atézolizumab (n = 360)/ C. placebo + platine* (n = 400)</p> <p>Cancer urothélial localement avancé ou métastatique, non traité en contexte métastatique, et admissible à une CT à base de sel de platine (cisplatine ou carboplatine)</p> <p>Population ITT, B vs C (n = 719)</p> <p>B. atézolizumab (n = 360) C. placebo + platine* (n = 359[†])</p> <p>Niveau d'expression de PD-L1[‡] ≥ 5 % (24 %/24 %) ≥ 1 à < 5 % (44 %/44 %) < 1 % (31 %/32 %)</p> <p>IHC sur tissu tumoral (Ventana SP142)[‡]</p> <p>ECOG 0 (44 %/45 %) 1 (48 %/48 %) 2 (9 %/8 %)</p> <p>Siège tumoral primaire voies urinaires inférieures : VESSIE (73 %/74 %) urètre (1 %/1 %) voies urinaires supérieures : bassinets du rein (15 %/15 %) uretère (10 %/10 %) autre (0 %/< 1 %) donnée manquante (1 %/< 1 %)</p> <p>Stade de la maladie localement avancé (12 %/9 %) métastatique (88 %/91 %)</p> <p>Antécédents de CT(N)A (12 %/17 %)</p> <p>Score de Bajorin pour les facteurs de risque pronostique[¶] 0 (42 %/42 %) 1 (37 %/37 %) 2 (21 %/21 %)</p> <p>Inadmissibilité au cisplatine** (53 %/51 %)</p> <p>Sel de platine choisi par le médecin avant la randomisation^{††} carboplatine (63 %/62 %)</p>	<p>Atézolizumab vs placebo + platine</p> <p>Suivi médian, mois (EIQ) : 14,0 (3,6-35,9) vs 12,0 (6,2-27,9)</p> <p><u>Analyses finales, ITT (exploratoires[§])</u></p> <p>SG médiane, mois (IC 95 %) : 15,2 (13,1-17,7) vs 13,3 (11,9-15,6)</p> <p>RRI stratifié : 0,98 (IC 95 % 0,82-1,16)</p> <p>SG à 1 an, % (IC 95 %) : 57,9 (52,7-63,1) vs 54,6 (49,2-59,9)</p> <p>SG à 2 ans, % (IC 95 %) : 34,5 (29,4-39,5) vs 32,3 (27,3-37,4)</p> <p>SG à 3 ans, % (IC 95 %) : 27,0 (22,3-31,7) vs 21,8 (17,3-26,3)</p> <p>TRO, % (IC 95 %) : 24,2 (19,9-29,0) vs 44,4 (39,2-49,7) réponse complète : 8 % vs 8 % réponse partielle : 16 % vs 37 % maladie stable : 24 % vs 35 % maladie progressive : 38 % vs 13 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : 29,6 (15,9-NE) vs 8,1 (6,3-8,5)</p> <p><u>Analyses finales, sous-populations PD-L1 (exploratoires[§])</u></p> <p>SG médiane, mois (IC 95 %) :</p> <p>PD-L1 ≥ 5 % : 27,5 (17,7-49,4) vs 16,7 (10,0-26,1)</p> <p>RRI stratifié : 0,70 (IC 95 % 0,48-1,03)</p> <p>PD-L1 ≥ 5 % inadmissible au cisplatine : 18,6 (14,0-49,4) vs 10,0 (7,4-18,1) RRI : 0,56 (IC 95 % 0,34-0,91)</p> <p>PD-L1 < 5 % : 13,5 (11,1-16,3) vs 12,9 (11,6-15,0) RRI stratifié : 1,03 (IC 95 % 0,85-1,24)</p> <p>PD-L1 < 5 % inadmissible au cisplatine : 11,2 (6,9-14,7) vs 11,8 (10,2-14,3) RRI : 1,14 (IC 95 % 0,88-1,48)</p> <p>TRO, % (IC 95 %) : PD-L1 ≥ 5 % inadmissible au cisplatine : 40,0 (26,4-54,8) vs 32,6 (19,1-48,5) réponse complète : 12 % vs 9 % réponse partielle : 28 % vs 23 % maladie stable : 22 % vs 44 % maladie progressive : 28 % vs 9 %</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	<p>cisplatine (38 %/38 %)</p> <p><u>Sous-population PD-L1 ≥ 5 %, B vs C (n = 173)</u></p> <p>B. atézolizumab (n = 88[†]) C. placebo + platine* (n = 85)</p> <p>Inadmissibilité au cisplatine** (n =50/43)</p> <p><u>Sous-population PD-L1 < 5 %, B vs C (n = 546)</u></p> <p>B. atézolizumab (n = 272[†]) C. placebo + platine* (n = 274)</p> <p>Inadmissibilité au cisplatine** (n =140/140)</p>	<p>Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) :</p> <p>PD-L1 ≥ 5 % inadmissible au cisplatine : NE (7,2-NE) vs 6,2 (4,2-10,9)</p>
<p>IMvigor 210 cohort 1 phase II n = 119 adultes</p> <p>[Balar <i>et al.</i>, 2017b]</p>	<p>Cancer urothélial localement avancé non résecable ou métastatique, non traité en contexte métastatique, et inadmissible à une CT à base de cisplatine**</p> <p>Niveau d'expression de PD-L1[‡]</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 5 % (27 %) < 5 % (73 %) <ul style="list-style-type: none"> ≥1 à < 5 % (40 %) < 1 % (33 %) ≥ 1 % (67 %) <p>IHC sur tissu tumoral (Ventana SP142)[‡]</p> <p>ECOG 0-1 (n = 95), 2 (n = 24)</p> <p>Siège tumoral primaire VESSIE/urètre/urètre prostatique (n = 86) uretère/bassinnet du rein (n = 33)</p> <p>Antécédents de CT(N)A (19 %)</p> <p>Score de Bajorin pour les facteurs de risque pronostique[¶] 0 (29 %), 1 (56 %), 2 (15 %)</p>	<p><u>Analyses finales[§]</u></p> <p>Suivi médian : 17,2 mois (IC 95 % 0,2-23,5)</p> <p>TRO par CEI, % (IC 95 %) : global : 23 (16-31) PD-L1 ≥ 5 % : 28 (14-47) PD-L1 ≥ 1 % : 24 (15-35) PD-L1 ≥1 à < 5 % : 21 (11-35) PD-L1 <1 % : 21 (9-37) vessie/urètre : 17 (9-26) uretère/bassinnet du rein : 39 (23-58)</p> <p>Réponse complète/partielle : global : 9 %/13 % PD-L1 ≥ 5 % : 13 %/16 % PD-L1 ≥ 1 % : 10 %/14 % PD-L1 ≥1 à < 5 % : 8 %/13 % PD-L1 <1 % : 8 %/13 %</p> <p>SSP médiane, par CEI, mois (IC 95 %) : global : 2,7 (2,1-4,2) PD-L1 ≥ 5 % : 4,1(2,3-11,8) PD-L1 ≥1 à < 5 % : 2,1 (2,1-5,4) PD-L1 <1 % : 2,6 (2,1-5,7)</p> <p>SG, par CEI : médiane, mois (IC 95 %) global : 15,9 (10,4-NE) PD-L1 ≥ 5 % : 12,3 (6,0-NE) PD-L1 < 5 % : 19,1 (9,8-NE) vessie/urètre : 13,4 (6,7-NE) uretère/bassinnet du rein : NE (15,3-NE)</p> <p>SG à 1 an, % (IC 95 %) : global : 57 (48-66) PD-L1 ≥ 5 % : 52 (35-70) PD-L1 < 5 % : 59 (48-70)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Pembrolizumab		
<p>KEYNOTE-361 phase III n = 1 010 adultes</p> <p>[Powles <i>et al.</i>, 2021]</p>	<p>A. pembrolizumab + platine* (n = 351)/ B. pembrolizumab (n = 307)/ C. platine* (n = 352)</p> <p>Cancer urothélial localement avancé non résecable ou métastatique, non traité en contexte métastatique, et admissible à une CT à base de sel de platine (carboplatine minimalement)</p> <p><u>Population traitée, B vs C (n = 659)</u></p> <p>Niveau d'expression de PD-L1^{††} PD-L1, CPS ≥ 10 % (52 %/45 %) PD-L1, CPS < 10 % (48 %/55 %)</p> <p>IHC sur tissu tumoral (22C3 pharmaDx)^{††}</p> <p>ECOG 0 (44 %/48 %) 1 (48 %/46 %) 2 (8 %/6 %)</p> <p>Siège tumoral primaire VESSIE/urètre (79 %/77 %) bassinnet du rein/uretère (21 %/23 %)</p> <p>Stade de la maladie localement avancé (5 %/7 %) métastatique (95 %/93 %)</p> <p>Antécédents de CT(N)A (9 %/13 %)</p> <p>Inadmissibilité au cisplatine** (55 %/56 %)</p> <p><u>Sous-population PD-L1, CPS ≥ 10, B vs C (n = 318)</u></p> <p>B. pembrolizumab (n = 160) C. placebo + platine* (n = 158)</p> <p>Inadmissibilité au cisplatine** (n = 84/89)</p>	<p><u>Analyse finale[§]</u></p> <p>Suivi médian : 31,7 mois (EIQ 27,7-36,0)</p> <p>SG médiane, par CEI, mois (IC 95 %) : 15,6 (12,1-17,9) vs 14,3 (12,3-16,7) RRI stratifié^{§§} : 0,92 (IC 95 % 0,77-1,11) SG à 1 an, % (IC 95 %) : 56 (50-61) vs 56 (51-61)</p> <p>TRO, par CEI, % (IC 95 %) : 30,3 (25,2-35,8) vs 44,9 (39,6-50,2) réponse complète : 11 % vs 12 % réponse partielle : 19 % vs 33 % maladie stable : 17 % vs 31 % maladie progressive : 38 % vs 11 %</p> <p>Durée médiane de la réponse, par CEI, mois (IC 95 %) : 28,2 (13,5-NE) vs 6,2 (5,8-6,5) réponse durable à 1 an : 65 % vs 24 % réponse durable à 18 mois : 54 % vs 19 %</p> <p>SSP, par CEI : RRI stratifié^{§§} : 1,32 (IC 95 % 1,09-1,58) SSP à 1 an : 27 % vs 21 % SSP à 18 mois : 19 % vs 14 %</p> <p><u>Analyses finales, sous-populations PD-L1 (exploratoires[§])</u></p> <p>SG médiane, par CEI, mois (IC 95 %) : PD-L1, CPS ≥ 10 : 16,1 (13,6-19,9) vs 15,2 (11,6-23,3) RRI stratifié^{§§} : 1,01 (IC 95 % 0,77-1,32) SG à 1 an, % (IC 95 %) : 59 (51-66) vs 58 (50-65)</p> <p>PD-L1, CPS ≥ 10 inadmissible au cisplatine : 15,6 (8,6-19,7) vs 13,5 (9,5-21,0) RRI : 0,82 (IC 95 % 0,57-1,17)</p> <p>TRO, par CEI, % (IC 95 %) : PD-L1, CPS ≥ 10 : 32,5 (25,3-40,3) vs 46,2 (38,2-54,3) réponse complète : 13 % vs 17 % réponse partielle : 19 % vs 30 % maladie stable : 19 % vs 30 % maladie progressive : 37 % vs 9 %</p> <p>PD-L1, CPS ≥ 10 inadmissible au cisplatine : 29,8 (20,3-40,7) vs 46,1 (35,4-57,0)</p> <p>Durée médiane de la réponse, par CEI, mois (IC 95 %) :</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
		PD-L1, CPS \geq 10 : 35,0 (13,9-NE) vs 7,3 (6,2-10,2) réponse durable à 1 an : 70 % vs 34 % réponse durable à 18 mois : 59 % vs 26 % PD-L1, CPS \geq 10 inadmissible au cisplatine : NE (9,6-NE) vs 8,3 (5,9-12,2) SSP, par CEI, : PD-L1, CPS \geq 10 : RRI stratifié ^{§§} : 1,33 (IC 95 % 1,01-1,75) SSP à 1 an : 28 % vs 27 % SSP à 18 mois : 24 % vs 18 %
KEYNOTE-052 phase II n = 370 adultes [Balar <i>et al.</i> , 2023; 2017a]	Cancer urothélial localement avancé non résecable ou métastatique, non traité en contexte métastatique, et inadmissible à une CT à base de cisplatine** Niveau d'expression de PD-L1 ^{##} PD-L1, CPS \geq 10 (n = 110) PD-L1, CPS < 10 (n = 251) donnée manquante (n = 9) IHC sur tissu tumoral (22C3 pharmaDx) ^{##} ECOG 0 (22 %), 1 (36 %), 2 (42 %), 3 (< 1 %) Siège tumoral primaire VESSIE/urètre (81 %) uretère/bassinnet du rein (19 %) donnée manquante (< 1 %) Antécédents de CT(N)A (10 %)	<u>Analyse finale[§]</u> Suivi médian : 56,3 mois (IC 95 % 51,2-65,3) TRO par CEI, % (IC 95 %) : global : 28,9 (24,3-33,8) PD-L1, CPS \geq 10 : 47,3 (37,7-57,0) PD-L1, CPS < 10 : 20,7 (15,9-26,3) Réponse complète/partielle/maladie stable/progressive : global : 9,5 %/19,5 %/18 %/42 % PD-L1, CPS \geq 10 : 21 %/26 %/20 %/27 % PD-L1, CPS < 10 : 4 %/17 %/17 %/48 % Durée de la réponse, par CEI : médiane, mois (IC 95 %) global : 33,4 (1,4+-60,7+) PD-L1, CPS \geq 10 : NE (1,4+-60,7+) PD-L1, CPS < 10 : 21,2 (1,6+-59,7+) réponse durable à 3 ans : global : 44,8 % PD-L1, CPS \geq 10 : 57,6 % PD-L1, CPS < 10 : 34,4 % réponse durable à 4 ans : global : 39,4 % PD-L1, CPS \geq 10 : 57,6 % PD-L1, CPS < 10 : 27,4 % SSP, par CEI : médiane, mois (IC 95 %) global : 2,5 (2,1-3,4) PD-L1, CPS \geq 10 : 4,9 (3,8-10,8) PD-L1, CPS < 10 : 2,1 (2,0-2,1) SSP à 3 ans : global : 13,1 % PD-L1, CPS \geq 10 : 24,6 % PD-L1, CPS < 10 : 8,3 % SSP à 4 ans : global : 10,3 % PD-L1, CPS \geq 10 : 22,3 % PD-L1, CPS < 10 : 5,1 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
		SG, par CEI : médiane, mois (IC 95 %) global : 11,3 (9,7-13,1) PD-L1, CPS ≥ 10 : 18,5 (12,2-28,5) PD-L1, CPS < 10 : 9,7 (7,6-11,5) SG à 3 ans : global : 22,1 % PD-L1, CPS ≥ 10 : 35,8 % PD-L1, CPS < 10 : 15,4 % SG à 4 ans : global : 19,0 % PD-L1, CPS ≥ 10 : 31,9 % PD-L1, CPS < 10 : 12,9 %

CEI : comité d'examen indépendant; CPS : score positif combiné; CT : chimiothérapie; CT(N)A : CT (néo) adjuvante; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); EIQ : écart interquartile; IC : intervalle de confiance; IHC : immunohistochimie; ITT : *intention to treat*; n : nombre de patients; NE : non évaluable; NYHA : New York Heart Association; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; RRI : rapport de risque instantané; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective vs : versus.

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

* Chimiothérapie au choix du médecin entre le cisplatine + gemcitabine ou le carboplatine + gemcitabine.

† Seuls les participants du groupe placebo + platine recrutés de manière concurrente à ceux du groupe atézolizumab en monothérapie ont été inclus dans les analyses comparant ces groupes respectifs. Le groupe atézolizumab en monothérapie a été ajouté à la suite d'une modification au protocole, après le début du recrutement dans les groupes traitement initiaux. Une autre modification apportée après examen par un comité indépendant de surveillance de la sécurité des données a limité le recrutement dans le groupe atézolizumab en monothérapie à la sous-population PD-L ≥ 5 %; 6 cas ont été assignés de manière aléatoire au groupe atézolizumab en monothérapie dans le cadre de cette modification.

‡ Proportion de la surface tumorale infiltrée par des cellules immunitaires marquées par IHC.

§ Résultats descriptifs. Les comparaisons entre groupes ou sous-groupes doivent être considérées exploratoires parce qu'aucun test d'hypothèse formel n'a été effectué pour le paramètre d'évaluation principal analysé (non prévus au devis d'étude [KEYNOTE-052] ou critères statistiques exigés par la procédure de test hiérarchique non satisfait [IMvigor 210, IMvigor 130, KEYNOTE-361]) [Powles *et al.*, 2021; Galsky *et al.*, 2020; Balar *et al.*, 2017b].

|| *Randomisation* et RRI de décès de toute cause stratifiés pour le statut PD-L1 (sauf dans les sous-populations PD-L1), le score de Bajorin pour les facteurs de risque pronostique et le sel de platine choisi par le médecin avant la *randomisation*.

¶ Déterminé en fonction du statut de performance (Karnofsky < 80 % vs ≥ 80 % [IMvigor 130] ou ECOG 0 vs ≥ 1 [IMvigor 210]) et de la présence de métastases viscérales (0 vs 1 vs 2 métastases viscérales ou métastases hépatiques).

** Au moins 1 critère présent : insuffisance rénale, ECOG de 2, perte auditive de grade ≥ 2 (≥ 25 décibels), neuropathie périphérique de grade ≥ 2, insuffisance cardiaque de classe NYHA III (dans KEYNOTE-052 et (ou) KEYNOTE-361). Des critères d'inadmissibilité additionnels ont été inclus dans l'étude KEYNOTE-361 (âge, prédisposition aux nausées/vomissements, etc.) L'insuffisance rénale correspondait à un débit de filtration glomérulaire (formule de Cockcroft-Gault) de < 60 mL/min (IMvigor 130) ou de > 30 à < 60 mL/min (IMvigor 210, KEYNOTE-052, KEYNOTE-361).

†† Non administré aux participants assignés au groupe atézolizumab en monothérapie.

‡‡ Proportion des cellules marquées par IHC (cellules tumorales, macrophages ou lymphocytes) par rapport au total des cellules tumorales viables prélevées par biopsie.

§§ *Randomisation* et RRI de décès de toute cause stratifiés pour le statut PD-L1 (sauf dans les sous-populations PD-L1) et le sel de platine choisi par le médecin avant la *randomisation*.

2.1.2.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

2.1.3 HER2

2.1.3.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *HER2* ont fait l'objet de recommandations de la part du NCCN en lien avec la prise en charge du cancer de la vessie [NCCN, 2024].

Selon l'information recensée, l'amplification et (ou) la surexpression du gène *HER2* (coloration $\geq 2+$ par IHC) présentent une valeur prédictive de la réponse au trastuzumab deruxtecan.

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

L'approbation du trastuzumab deruxtecan pour le traitement du cancer de la vessie HER2 positif repose sur une étude qui a évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

DESTINY-PanTumor02 est une étude de phase II réalisée auprès de 7 cohortes totalisant 267 patients atteints d'une tumeur solide métastatique porteuse d'une amplification et (ou) surexpression du gène *HER2* [Meric-Bernstam *et al.*, 2024]. Un taux de réponse objective de 39 % a été observé chez les 41 patients atteints d'un cancer de la vessie traités avec le trastuzumab deruxtecan (35 % lorsque IHC2+ et 56 % lorsque IHC3+).

Tableau 8 Efficacité du trastuzumab deruxtecan pour le traitement des cancers porteurs d'une amplification/surexpression du gène *HER2*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
DESTINY-PanTumor02 phase II n = 267 adultes [Meric-Bernstam <i>et al.</i> , 2024]	Trastuzumab deruxtecan (n = 267) Cancer localement avancé ou métastatique exprimant HER2 (IHC 3+/2+), après ≥ 1 traitement systémique antérieur ou sans traitement de remplacement Expression de HER2 par IHC sur tissu tumoral (Dako HercepTest) <u>Population atteinte d'un cancer de la vessie (n = 41)</u> Statut HER2 confirmé IHC3+ (39 %) IHC2+ (49 %) IHC1+ (5 %) IHC0+ (5 %) IHC nd (2 %) ECOG 0 (46 %), 1 (54 %), 2 (0 %)	<u>Population atteinte d'un cancer de la vessie</u> TRO : Global : 39,0 % (IC 95 % 24,2-55,5) Réponse complète/partielle/maladie stable/maladie progressive : 2,4 %/36,6 %/39,0 %/17,1 % IHC3+ : 56,3 % (IC 95 % nd) IHC2+ : 35,0 % (IC 95 % nd) Durée médiane de la réponse : 8,7 mois (IC 95 % 4,3-11,8) SSP médiane : Global : 7,0 mois (IC 95 % 4,2-9,7) IHC3+ : 7,4 mois (IC 95 % 3,0-11,9) IHC2+ : 7,8 mois (IC 95 % 2,6-11,6) SG médiane : Global : 12,8 mois (IC 95 % 11,2-15,1) IHC3+ : 13,4 mois (IC 95 % 6,7-19,8) IHC2+ : 13,1 mois (IC 95 % 11,0-19,9)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Traitements antérieurs médiane (intervalle) : 2 (0-9) 0 (2 %), 1 (32 %), 2 (19,5 %), 3 (24 %), 4 (10 %), 5 (12 %)	

ECOG : échelle de statut de performance (*Eastern Cooperative Oncology Group*); *HER2* : *human epidermal growth factor receptor 2*; IC : intervalle de confiance; IHC : immunohistochimie; n : nombre de patients; nd : non disponible; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

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

2.1.3.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

2.1.4 MSI-H/dMMR

2.1.4.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur MSI-H/dMMR a fait l'objet de recommandations de la part de quatre groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge des tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie (usage prédictif) [Mishima *et al.*, 2023b; Chakravarty *et al.*, 2022; Leon-Mateos *et al.*, 2021; Yoshino *et al.*, 2020]. Il a aussi fait l'objet de recommandations de la part de deux groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer de la vessie ou urothélial (usage diagnostique) [NCCN, 2024; SITC, 2024; NCCN, 2023; Galsky *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 immunitaire;
- le biomarqueur MSI-H/dMMR est également utilisé pour sélectionner les patients chez qui une évaluation génétique devrait être réalisée afin de permettre le diagnostic du syndrome de Lynch.

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

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

Une étude de phase II (KEYNOTE-016) sur des patients porteurs d'un cancer MSI.H/dMMR métastatique, dont près de la moitié étaient colorectal (aucun cas de cancer de la vessie), et traités avec le pembrolizumab a révélé un taux de réponse objective de 53 % [Le *et al.*, 2017]. L'efficacité du pembrolizumab a ensuite été évaluée

dans une autre étude de phase II (KEYNOTE-158) auprès de patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR, autre que colorectal, non résecable ou métastatique, dont la maladie a progressé lors d'un traitement antérieur ou qui n'ont pas toléré ce traitement [Maio *et al.*, 2022; Marabelle *et al.*, 2020b]. Les patients de l'étude présentaient un système MMR défectueux (dMMR) caractérisé par la perte d'expression d'au moins un des quatre marqueurs MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2), ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) définie par la présence d'au moins deux marqueurs de taille altérée parmi les cinq analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250]). Le taux de réponse objective était de 31 % pour l'ensemble des cancers évalués. Seulement 2 % des patients de la cohorte étaient atteints d'un cancer urothélial (n = 6).

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

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

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Maladie métastatique : MX (6 %), M0 (3 %), M1 (91 %) Statut PD-L1* : positif (9 %) négatif (10 %) manquant ou NE (81 %)	
KEYNOTE-016 phase II n = 86 adultes [Le <i>et al.</i> , 2017]	MSI-H/dMMR : perte d'expression MMR OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellitaires parmi 5 analysés (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (19 %), 2 (34 %), 3 (27 %), ≥ 4 (20 %) ECOG : 0 (23 %), 1 (77 %) Type de tumeur : VESSIE (0 %) colorectale (47 %) endomètre (17 %) pancréas (9 %) gastro-œsophagienne (6 %) petit intestin (6 %) cholangiocarcinome (5 %) ampoule de Vater (5 %) neuroendocrine (1 %) ostéosarcome (1 %) prostate (1 %) thyroïde (1 %) inconnue (1 %) Maladie métastatique (98 %)	Suivi médian : 12,5 mois Taux de réponse objective : 53 % (IC 95 % 42-64) réponse complète/partielle : 21 %, 33 % maladie stable/progressive/NE : 23 %, 14 %, 9 %

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

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

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

2.1.4.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

2.1.5 TMB-H

2.1.5.1 Lignes directrices repérées

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

Selon l'information recensée, le biomarqueur TMB-H (≥ 10 mutations par mégabase) présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

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

L'approbation du pembrolizumab pour le traitement du cancer de la vessie TMB-H repose sur une étude qui a évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

Une analyse exploratoire planifiée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-158 a évalué l'activité antitumorale du pembrolizumab chez des patients atteints 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 en comparaison avec le groupe non TMB-H (28 % vs 6 %). La charge mutationnelle élevée (TMB-H) était définie par la présence d'au moins 10 mutations par mégabase. Aucun cas de cancer de la vessie n'était inclus dans le groupe TMB-H.

Tableau 10 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H

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

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	endométriale (15 %/10 %) mésothéliome (1 %/12 %) neuroendocrine (5 %/12 %) salivaire (3 %/11 %) poumon (33 %/6 %) thyroïdienne (2 %/11 %) vulvaire (12 %/9 %) Maladie métastatique : M0 (9 %/10 %), M1 (91 %/90 %) Statut PD-L1* : positif (67 %/56 %) négatif (28 %/40 %) manquant ou NE (5 %/4 %) Statut MSI : MSI-H (14 %/0 %) Non MSI-H (79 %/98 %) manquant (7 %/2 %)	à 2 ans : 67 (46-96) vs 58 (41-72)

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

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

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

2.1.5.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

2.1.6 NTRK

2.1.6.1 Lignes directrices repérées

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

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

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

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

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

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

Tableau 11 Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*

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

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	tête et cou (0 %/2 %) gastrointestinale (0 %/1 %) neuroblastome (0 %/1 %) inconnue (0 %/3 %)	
Larotrectinib		
LOXO-TRK-14001 SCOUT NAVIGATE analyse combinée phases I/II enfants, adolescents et adultes [Hong <i>et al.</i> , 2020; Drilon <i>et al.</i> , 2018]	<p>Analyse primaire (n = 55)/élargie (n = 159)</p> <p>Gène <i>NTRK</i> :</p> <p><i>NTRK1</i> (45 %/40 %) <i>NTRK2</i> (2 %/3 %) <i>NTRK3</i> (53 %/55 %) non confirmée (0 %/2 %)</p> <p>30 fusions géniques différentes :</p> <p><i>ETV6-NTRK3</i> (51 %/47 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (16 %/18 %) <i>LMNA-NTRK1</i> (9 %/7 %) autres[†] (24 %/28 %)</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>0 (20 %/22 %), 1 (29 %/30 %), 2 (16 %/21 %), ≥ 3 (35 %/26 %)</p> <p>ECOG :</p> <p>0 (44 %/48 %) 1 (49 %/38 %) 2 (7 %/12 %) 3 (0 %/2 %)</p> <p>Type de tumeur :</p> <p>VESSIE (0 %/0 %) sarcome tissus mous (38 %/44 %) glandes salivaires (22 %/13 %) thyroïde (9 %/16 %) colon (7 %/5 %) poumon (7 %/8 %) mélanome (7 %/4 %) cholangiocarcinome (4 %/1 %) appendice (2 %/< 1 %) sein (2 %/3 %) pancréas (2 %/1 %) autres (0 %/< 5 %)</p> <p>Maladie :</p> <p>métastatique (82 %/75 %) localement avancée (18 %/25 %)</p>	<p><u>Analyse primaire</u></p> <p>Taux de réponse objective, CEI : 75 % (IC 95 % 61-85) réponse complète/partielle : 13 %, 62 % maladie stable/progressive/NE : 13 %, 9 %, 4 %</p> <p>Durée médiane de la réponse : non atteinte (suivi médian : 8,3 mois) Taux réponse durable à 6 mois : 83 % Taux réponse durable à 12 mois : 71 %</p> <p><u>Analyse élargie</u></p> <p>Taux de réponse objective : 79 % (IC 95 % 72-85) réponse complète/partielle : 16 %, 63 % maladie stable/progressive/NE : 12 %, 6 %, 3 %</p> <p>Durée médiane de la réponse : 35,2 mois (IC 95 % 22,8-NE) Taux réponse durable à 12 mois : 80 % (IC 95 % 71-89)</p>

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

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

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

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

2.1.6.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

CONCLUSION

Une revue exhaustive de la littérature a permis de repérer 24 publications en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer de la vessie ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer de la vessie). Parmi ces biomarqueurs, on trouve des mutations et des fusions dans les gènes *FGFR 2/3*, des fusions impliquant les gènes *NTRK*, l'amplification/surexpression du gène *HER2*, l'expression de PD-L1, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Le statut PD-L1 (prédicatif en contexte adjuvant; valeur prédictive non reconnue par l'INESSS en contexte avancé/métastatique) et le statut MSI-H/dMMR (diagnostique) sont des biomarqueurs utiles à la prise en charge du cancer de la vessie dans le contexte de la pratique québécoise. Les mutations/fusions sensibles du gène *FGFR3* (mais pas du gène *FGFR2*; prédictif en contexte avancé/métastatique) pourraient s'avérer utiles si le médicament associé à ce biomarqueur devenait accessible. La valeur thérapeutique de ce dernier a été reconnue par l'INESSS pour l'indication visée en contexte avancé/métastatique (décision de remboursement à venir). En revanche, la valeur prédictive du statut MSI-H/dMMR, des fusions *NTRK*, de l'amplification/surexpression du gène *HER2* et de la charge mutationnelle élevée (TMB-H) est associée à des médicaments dont l'accès est actuellement restreint au Québec pour les indications visées et (ou) qui sont déjà employés sans égard au statut des biomarqueurs dans le contexte de la prise en charge du cancer de la vessie, ce qui limite leur utilité. Les cliniciens 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 de la vessie, car elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de patients de bénéficier de divers programmes d'accès aux médicaments ou d'être orientés vers les études cliniques appropriées. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

RÉFÉRENCES

- Athanzio DA, Amorim LS, da Cunha IW, Tavora F, Cavalcanti MS, Bezerra SM, *et al.* Handling and pathology reporting guidelines for bladder epithelial neoplasms - recommendations from the Brazilian Society of Pathology / Brazilian Society of Urology / Brazilian Society of Clinical Oncology. *Surgical and Experimental Pathology* 2024;7(1) (no pagination).
- 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.
- Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(22): 2102-14.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017a;18(11): 1483-92.
- Balar AV, Castellano DE, Grivas P, Vaughn DJ, Powles T, Vuky J, *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(3): 289-99.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017b;389(10064): 67-76.
- Bamias A, Davis ID, Galsky MD, Arranz J, Kikuchi E, Grande E, *et al.* Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024;25(1): 46-61.
- Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A, *et al.* Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. *Curr Oncol* 2021;28(1): 523-48.
- Brenner DR, Gillis J, Demers AA, Ellison LF, Billette J-M, Zhang SX, *et al.* Projected estimates of cancer in Canada in 2024. *Canadian Medical Association Journal* 2024;196(18): E615.
- Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, *et al.* The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov* 2012;2(5): 401-4.
- 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.

- Chandran EBA, Iannantuono GM, Atiq SO, Akbulut D, Sinaii N, Simon NI, *et al.* Mismatch repair deficiency and microsatellite instability in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Oncol* 2024;3(1).
- Clinton TN, Chen Z, Wise H, Lenis AT, Chavan S, Donoghue MTA, *et al.* Genomic heterogeneity as a barrier to precision oncology in urothelial cancer. *Cell Rep* 2022;41(12): 111859.
- Damrauer JS, Beckabir W, Klomp J, Zhou M, Plimack ER, Galsky MD, *et al.* Collaborative study from the Bladder Cancer Advocacy Network for the genomic analysis of metastatic urothelial cancer. *Nat Commun* 2022;13(1): 6658.
- de Bruijn I, Kundra R, Mastrogiacomo B, Tran TN, Sikina L, Mazor T, *et al.* Analysis and Visualization of Longitudinal Genomic and Clinical Data from the AACR Project GENIE Biopharma Collaborative in cBioPortal. *Cancer Res* 2023;83(23): 3861-7.
- 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.
- Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2020;12: 1758835920975613.
- Galsky MD, Arija JA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, *et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236): 1547-57.
- Galsky MD, Balar AV, Black PC, Campbell MT, Dykstra GS, Grivas P, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of urothelial cancer. *J Immunother Cancer* 2021;9(7): 07.
- Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, *et al.* Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal* 2013;6(269): p11.

- Garrido P, Hladun R, de Álava E, Álvarez R, Bautista F, López-Ríos F, *et al.*
Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. *Clin Transl Oncol* 2021;23(8): 1529-41.
- Gouvernement du Québec. Registre québécois du cancer. Québec, QC : Gouvernement du Québec; 2024. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebécois-services/donnees-cancer> (consulté le 18 juin 2024).
- Guercio BJ, Sarfaty M, Teo MY, Ratna N, Duzgol C, Funt SA, *et al.* Clinical and Genomic Landscape of FGFR3-Altered Urothelial Carcinoma and Treatment Outcomes with Erdafitinib: A Real-World Experience. *Clin Cancer Res* 2023;29(22): 4586-95.
- Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, *et al.*
Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4): 531-40.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. Québec, QC : INESSS; 2022a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelmc-illuminamc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques. Québec, QC : INESSS; 2022b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/strategies-de-classification-et-de-stratification-des-variants-somatiques.html>.
- Kang YJ, O'Haire S, Franchini F, M IJ, Zalcborg J, Macrae F, *et al.* A scoping review and meta-analysis on the prevalence of pan-tumour biomarkers (dMMR, MSI, high TMB) in different solid tumours. *Sci Rep* 2022;12(1): 20495.
- Kopp MR, Galanternik F, Schutz FA, Kater F, Ramos-Esquivel A, Neciosup S, *et al.* Latin American Consensus for the Evaluation and Treatment of Patients With Metastatic/Locally Advanced Urothelial Carcinoma. *JCO Glob Oncol* 2024;10: e2300244.
- 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 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.
- Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, *et al.* Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2023;389(21): 1961-71.
- Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, *et al.* Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4): 338-48.
- Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022;33(9): 929-38.
- Mansinho A, Fernandes RM, Carneiro AV. Histology-Agnostic Drugs: A Paradigm Shift-A Narrative Review. *Adv Ther* 2023;40(4): 1379-92.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020a;21(10): 1353-65.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, *et al.* Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020b;38(1): 1-10.
- Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, *et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1): 47-58.
- Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, *et al.* Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with high tumor mutational burden tumors. *Int J Clin Oncol* 2023a;28(8): 941-55.
- Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, *et al.* Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors, third edition. *Int J Clin Oncol* 2023b.

- Mottet N, Ribal MJ, Boyle H, De Santis M, Caillet P, Choudhury A, *et al.* Management of bladder cancer in older patients: Position paper of a SIOG Task Force. *J Geriatr Oncol* 2020;11(7): 1043-53.
- Naito Y, Mishima S, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, *et al.* Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors. *Int J Clin Oncol* 2023;28(7): 827-40.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high-risk assessment: colorectal. Version 2.2023 - October 30, 2023. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2023.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Bladder Cancer. Version 4.204 - May 9, 2024. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2024.
- Neuzillet Y, Audenet F, Loriot Y, Allory Y, Masson-Lecomte A, Leon P, *et al.* French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC). *Prog Urol* 2022;32(15): 1141-63.
- O'Haire S, Franchini F, Kang YJ, Steinberg J, Canfell K, Desai J, *et al.* Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep* 2023;13(1): 4116.
- Petaccia de Macedo M, Toledo Nascimento EC, Soares FA, Costa Santini F, D'Almeida Costa F, Werneck da Cunha I, *et al.* Brazilian Expert Consensus for NTRK Gene Fusion Testing in Solid Tumors. *Clin Pathol* 2023;16: 2632010x231197080.
- Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, *et al.* Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(3): 244-58.
- Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2024;35(6): 485-90.
- Powles T, Csósz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, *et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(7): 931-45.
- Ross JS, Wang K, Khaira D, Ali SM, Fisher HAG, Mian B, *et al.* Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. *Cancer* 2016;122(5): 702-11.
- Scherrer E, Kang A, Bloudek LM, Koshkin VS. HER2 expression in urothelial carcinoma, a systematic literature review. *Front Oncol* 2022;12: 1011885.

- Siefker-Radtke AO, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Özgüroğlu M, *et al.* Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select FGFR alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. *Ann Oncol* 2024;35(1): 107-17.
- Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, *et al.* Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(2): 248-58.
- Silvertown JD, Lisle C, Semenuk L, Knapp C, Jaynes J, Berg D, *et al.* Prevalence of NTRK Fusions in Canadian Solid Tumour Cancer Patients. *Mol Diagn Ther* 2023;27(1): 87-103.
- Society for immunotherapy of cancer (SITC). Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of urothelial cancer. Rapid Update v2.4 Summary - Updated content (last reviewed 10/19/2024) [site Web]. Milwaukee, WI : SITC; 2024.
- Tateo V, Cigliola A, Mercinelli C, Agarwal N, Grivas P, Kamat AM, *et al.* Optimizing the Use of Next-Generation Sequencing Assays in Patients With Urothelial Carcinoma: Recommendations by the 2023 San Raffaele Retreat Panel. *Clin Genitourin Cancer* 2024;22(4): 102091.
- Valderrama BP, Gonzalez-Del-Alba A, Morales-Barrera R, Pelaez Fernandez I, Vazquez S, Caballero Diaz C, *et al.* SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022;24(4): 613-24.
- Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, Sokol ES, Maund SL, Wilson TR, *et al.* Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *npj Precision Oncology* 2021;5(1): 69.
- Witjes AJ, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Comperat E, Efstathiou JA, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol* 2024;85(1): 17-31.
- Xu C Si L Wang W Li Z Song Z Wang Q, *et al.* Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China. *Thorac Cancer* 2022;13(21): 3084-97.
- Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, *et al.* JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020;31(7): 861-72.

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Cancer de la vessie

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to July 1, 2024	
Date de la recherche : 2 juillet 2024	
#	Requêtes
1	exp Urinary Bladder Neoplasms/di,dt,th OR Carcinoma, Transitional Cell/di,dt,th OR Urologic Neoplasms/di,dt,th
2	((bladder* OR transitional cell OR urinary OR urotheli*) ADJ3 (cancer* OR carcinoma* OR malignan* OR neoplas* OR tumo?r*)).ti,bt,ab,kf.
3	OR/1-2
4	((bladder* OR transitional cell OR urinary OR urologic* OR urotheli*) ADJ3 (cancer* OR carcinoma* OR malignan* OR neoplas* OR tumo?r*)).ti,bt.
5	(NMIBC OR UTUC).ti,bt.
6	OR/4-5
7	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
8	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
9	Precision Medicine/
10	((((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti,bt,ab,kf.
11	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt,ab,kf.
12	((((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti,bt,ab,kf.
13	(dna OR protein* OR rna).ti,bt.
14	OR/7-13
15	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
16	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt,ab,kf.
17	OR/15-16
18	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt.
19	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt.
20	OR/18-19
21	((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 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.
22	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti,bt.
23	3 AND 14 AND 17 AND 21
24	6 AND 20 AND 21
25	6 AND 22
26	OR/23-25
27	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
28	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR replies OR reply).ti.
29	OR/27-28
30	26 NOT 29

31	../ 30 yr=2019-current
32	../ 31 lg=English OR lg=French

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2024 July 09	
Date de la recherche : 10 juillet 2024	
#	Requêtes
1	exp Bladder Tumor/di,dm,dt,th OR exp Transitional Cell Carcinoma/di,dm,dt,th OR exp Urinary Tract Tumor/di,dm,dt,th
2	((bladder* OR transitional cell OR urinary OR urotheli*) ADJ3 (cancer* OR carcinoma* OR malignan* OR neoplas* OR tumo?r*)).ti,bt,ab,kf.
3	OR/1-2
4	((bladder* OR transitional cell OR urinary OR urologic* OR urotheli*) ADJ3 (cancer* OR carcinoma* OR malignan* OR neoplas* OR tumo?r*)).ti,bt.
5	(NMIBC OR UTUC).ti,bt.
6	OR/4-5
7	((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti,bt,ab,kf.
8	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt,ab,kf.
9	((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti,bt,ab,kf.
10	(dna OR protein* OR rna).ti,bt.
11	OR/7-10
12	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
13	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt,ab,kf.
14	OR/12-13
15	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt.
16	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt.
17	OR/15-16
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 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.
19	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti,bt.
20	3 AND 11 AND 14 AND 18
21	6 AND 17 AND 18
22	6 AND 19
23	OR/20-22
24	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
25	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR replies OR reply).ti.
26	OR/24-25
27	23 NOT 26
28	../ 27 yr=2019-current
29	../ 28 lg=English OR lg=French

Tumeurs solides

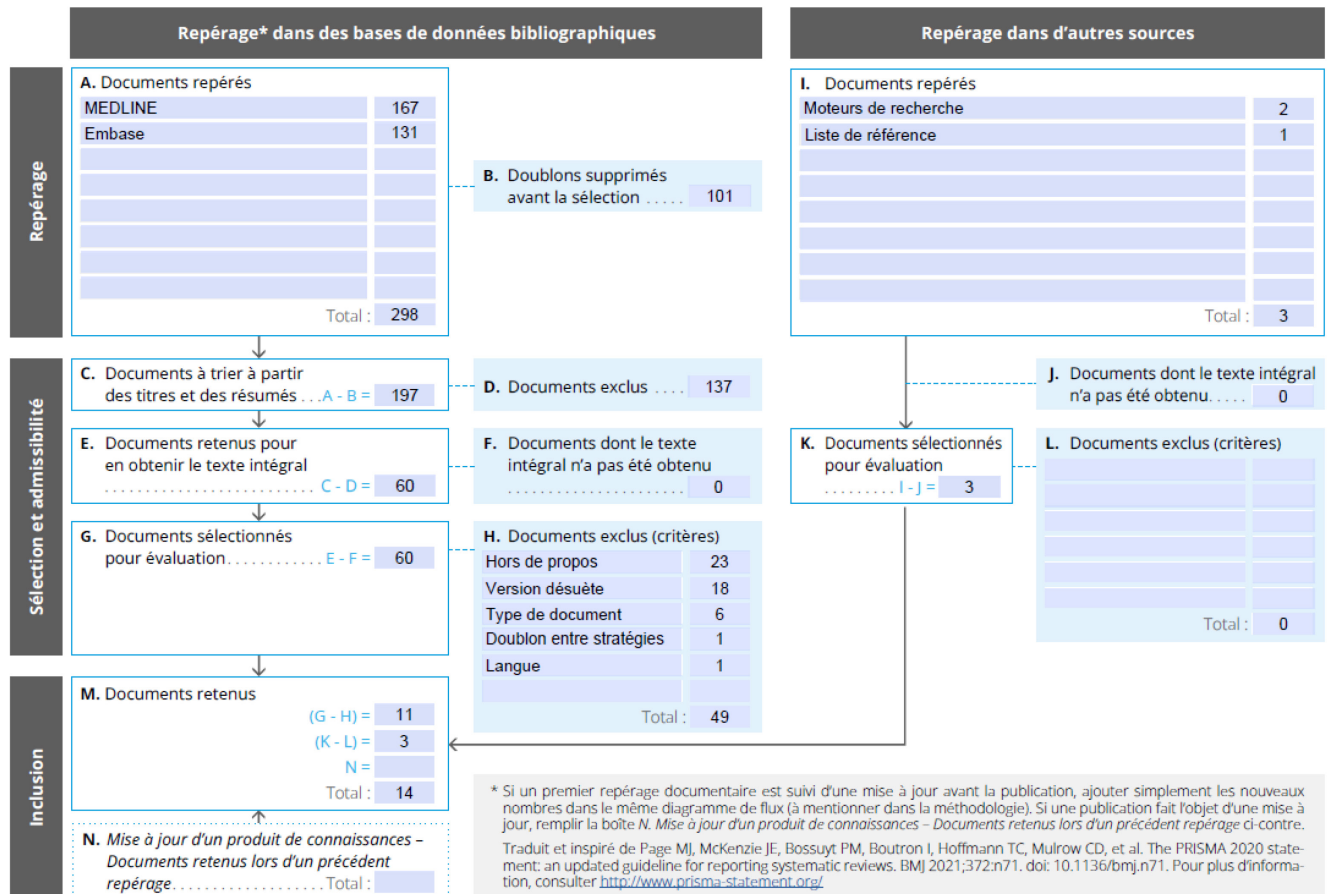
MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to March 27, 2024	
Date de la recherche : 28 mars 2024	
#	Requêtes
1	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti, bt, ab, kf.
2	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti, bt.
3	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic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

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

ANNEXE B

Sélection de la littérature

Figure B-1 Diagramme de flux « cancer de la vessie »



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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

