

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

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 prostate

Rédaction

Mélanie Béland

Collaboration

Julie Lanthier

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Catherine Truchon

Élisabeth Pagé



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

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Mélanie Béland, Ph. D.

Collaboratrice interne

Julie Lanthier, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A

Directrice scientifique

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

Repérage de l'information scientifique

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

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mélanie Béland, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-00169-5 (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 prostate. État de connaissances rédigé par Mélanie Béland. 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, Centre hospitalier universitaire de Québec

Vice-présidente

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

Membres

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, Mauricie et Centre-du-Québec

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

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

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

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

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

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

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

D^r Bernard Lespérance, hématologue-oncologue, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal

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

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria

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

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec

Lectrices et lecteur externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

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

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

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

Autres contributions

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

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

M. Oscar Eduardo Molina, professionnel scientifique en pharmacothérapie, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

M. Louis-Philippe Bergeron-Sandoval, professionnel scientifique en santé, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

Déclaration d'intérêts

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

Pour l'ensemble des auteurs et des 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	VIII
NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS	X
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique	3
1.4 Critères de sélection de la littérature	4
1.5 Classification des biomarqueurs (Tiers)	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 prostate	12
2.1.1 RRH.....	14
2.1.2 MSI-H/dMMR.....	25
2.1.3 TMB-H.....	27
2.1.4 NTRK.....	29
2.1.5 Altérations moléculaires compatibles avec une forme agressive de la maladie (PTEN, TP53, RB1).....	32
CONCLUSION.....	33
RÉFÉRENCES.....	35
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 prostate – usage prédictif	8
Tableau 3	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge du cancer de la prostate – usage diagnostique et pronostique.....	12
Tableau 4	Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	13
Tableau 5	Efficacité des inhibiteurs de PARP chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et présentant une altération dans les gènes de RRH.....	18
Tableau 6	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR	26
Tableau 7	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H	28
Tableau 8	Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>	30

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux « Cancer de la prostate »	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 distingue des autres sur les plans pathologique/cellulaire/moléculaire. Les biomarqueurs tumoraux se présentent sous différentes formes (ADN, ARN, protéines) et sont à la base du concept de la médecine personnalisée (ou de précision). En oncologie, la médecine personnalisée permet, selon le profil moléculaire d'une tumeur donnée, de préciser le diagnostic, d'évaluer le pronostic et d'adapter les décisions thérapeutiques afin d'augmenter la probabilité d'efficacité d'un traitement et/ou d'en atténuer les effets indésirables.

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

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

Dans le but de favoriser l'usage judicieux de ce type d'analyse et d'harmoniser la prise en charge des patients concernés, l'INESSS a été mandaté par le Programme québécois de cancérologie (PQC) 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 prostate.

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

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

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

Résultats

Au total, 29 publications ont été retenues. Les biomarqueurs recommandés par les groupes d'experts/organisations professionnelles sont tous prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes impliqués directement ou indirectement dans la réparation par recombinaison homologue (plus particulièrement *BRCA1/2* et *ATM*) ainsi que dans les gènes *NTRK*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). Par ailleurs, certains des biomarqueurs repérés présentent également, en plus de leur capacité à prédire la réponse au traitement, une valeur pronostique (*BRCA2* et *ATM*) et/ou diagnostique (MSI-H/dMMR, *BRCA1/2* et *ATM*).

Conclusion

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

SUMMARY

Tumor Biomarkers Related to Managing People with Prostate Cancer

Introduction

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

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

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

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

Methodology

An exhaustive literature review (practice guidelines and expert consensus) was conducted to identify tumor biomarkers recommended for the management of prostate cancer or solid tumors targeted by an agnostic therapeutic approach (indirectly including prostate 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 29 publications were selected. Biomarkers recommended by expert panels/professional organizations are all predictive and include various types of alterations in genes directly or indirectly involved in homologous recombination repair (most notably *BRCA1/2* and *ATM*) as well as in *NTRK* genes, high microsatellite instability (MSI-H), mismatch repair defects (dMMR) and high tumor mutational load (TMB-H). In addition to their ability to predict response to treatment, some of the biomarkers identified also have prognostic (*BRCA2* and *ATM*) and/or diagnostic (MSI-H/dMMR, *BRCA1/2* and *ATM*) value.

Conclusion

There are several tumor biomarkers associated with the management of individuals with prostate cancer. Some are useful in Québec practice, while others are associated with drugs approved for other indications, or which have been refused listing for the indication under consideration. According to the experts consulted, information provided by biomarker testing would be useful for the management of people with prostate 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
AIOM	Italian Medical Oncology Association
AIRO	Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica
AISP	Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas
AMC	Agence des médicaments du Canada
ANISC	Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi
APCCC	Advanced Prostate Cancer Consensus Conference
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
ATM	<i>Ataxia telangiectasia mutated</i>
ATR	<i>Ataxia telangiectasia and Rad3-related</i>
AUA	American Urological Association
AURO	Associazione Urologi Italiani
BARD1	<i>BRCA1 associated RING domain 1</i>
BRCA1/2	<i>Breast cancer susceptibility gene 1/2</i>
BRIP1	<i>BRCA1 interacting helicase 1</i>
CDK12	<i>Cyclin dependent kinase 12</i>
CEI	Comité d'examen indépendant
CHEK1/2	<i>Checkpoint kinase 1/2</i>
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology
CUA	Canadian Urological Association
CUOG	Canadian Uro 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
FANCA/L	<i>Fanconi anemia complementation group A/L</i>
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
GURC (CCF3)	Genitourinary Research Consortium (third Canadian Consensus Forum)
HKSUO	Hong Kong Society of Uro-Oncology
HKUA	Hong Kong Urological Association
IHC	Immunohistochimie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

ISMPO	Indian Society of Medical and Paediatric Oncology
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology
JSPHO	Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology
JUA	Japanese Urological Association
KSMO	Korean Society for Medical Oncology
MLH1	<i>MutL homolog 1</i>
MMR/dMMR/pMMR	Système de réparation des mésappariements/défectueux/performant
MOS	Malaysian Oncological Society
MRE11A	<i>Meiotic recombination 11 homolog A</i>
MSH2/6	<i>MutS homolog 2/6</i>
MSI-H	Instabilité microsatellitaire – élevée
mut/Mb	Mutations par mégabase
NBN	<i>Nibrin</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTRK	<i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase</i>
PALB2	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>
PARP	<i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PD-1/PD-L1	<i>Programmed cell death protein 1/ligand 1</i>
PMS2	<i>PMS1 homolog 2</i>
PPP2R2A	<i>Protein phosphatase 2 regulatory subunit B alpha</i>
PQC	Programme québécois de cancérologie
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
RAD51B/C/D	<i>RAD51 paralog B/C/D</i>
RAD54L	<i>RAD54 like</i>
RB1	<i>Retinoblastoma transcriptional corepressor 1</i>
RC	Rapport de cotes
RRH	Réparation par recombinaison homologue
RRI	Rapport de risques instantanés
SC	Santé Canada
SEAP	Spanish Society of Pathology
SEHOP	Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SG	Survie globale
SIAPEC/IAP	Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia
SIBioC	Società Italiana Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
SICO	Società Italiana Chirurgia Oncologica

SIF	Società Italiana di Farmacologia
SIGE	Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
SIGU	Società Italiana Genetica Umana
SIU	Società Italiana di Urologia
SIURO	Società Italiana di Uro-Oncologia
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SOGUG	Spanish Oncology Genitourinary Group
SSO	Singapore Society of Oncology
SSP	Survie sans progression
SUO	Society of Urologic Oncology
TMB-H	Charge mutationnelle tumorale – élevée
TOS	Taiwan Oncology Society
TP53	<i>Tumor protein p53</i>
TRK	<i>Tropomyosin receptor kinase</i>
TRO	Taux de réponse objective
UROP	Urologi Ospedalità Gestione Privata

GLOSSAIRE

Altération génomique

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

Approche thérapeutique agnostique

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

Amplification (variation du nombre de copies)

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

Biomarqueur

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

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

Fusion

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

Médecine de précision

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

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

MSI (instabilité microsatellitaire)

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

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

Mutation

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

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

TMB (charge mutationnelle tumorale)

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

NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS

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

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

INTRODUCTION

Problématique

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

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

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

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) est une méthode plus récente qui désigne plusieurs technologies/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, 2022b]. Bien que l'utilisation de cette trousse puisse potentiellement s'avérer bénéfique pour la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules, une mise en garde a été formulée à l'endroit d'un éventuel déploiement de l'analyse, en remplacement des techniques utilisées actuellement, pour les autres types de cancers solides. Dans ce contexte d'utilisation élargie, les auteurs ont proposé la tenue d'une évaluation approfondie des enjeux cliniques et économiques et ont souligné l'importance de procéder à l'élaboration d'une liste de biomarqueurs cliniquement pertinents pour chaque type de tumeur solide afin d'harmoniser la prise en charge des patients concernés et de favoriser l'utilisation judicieuse de ce type d'analyse.

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

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 prostate?

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 prostate?
2. Quelle est l'utilité des biomarqueurs repérés dans le contexte actuel de la pratique québécoise?

1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (VT) en collaboration avec la professionnelle scientifique responsable du dossier (MB).

Les bases de données bibliographiques MEDLINE et Embase ont été interrogées en mars 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 prostate ». Afin de repérer les documents qui ne portent pas spécifiquement sur le cancer de la prostate, mais qui l'incluent via une approche thérapeutique agnostique, une seconde stratégie a été élaborée selon laquelle le siège tumoral fait référence à des « tumeurs solides OU tumeurs agnostiques ».

Les stratégies ciblent les guides de pratique clinique, les consensus ainsi que les meilleures pratiques publiés en français ou en anglais entre 2019 et 2024. Les études cliniques, les commentaires, les éditoriaux et les lettres ont été exclus.

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

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

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

1.4 Critères de sélection de la littérature

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

Tableau 1 Critères de sélection de la littérature scientifique

Éléments	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
POPULATION	Personnes atteintes d'un cancer de la prostate	<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 ▪ Les méthodes recommandées pour déceler le biomarqueur
CONTEXTE D'INTERVENTION	Diagnostic, traitement et suivi de la population définie plus haut	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépistage

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

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

1.5 Classification des biomarqueurs (Tiers)

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

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

Thérapies approuvées par Santé Canada.

Inclusion dans des guides de pratique clinique.

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

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

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

Thérapies approuvées par Santé Canada pour un type tumoral différent.

Critères d'inclusion pour des études cliniques.

Plusieurs études de petite taille publiées avec un certain consensus.

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

Études précliniques ou quelques rapports de cas sans consensus.

Tier III : variants de signification clinique inconnue ou incertaine

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

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

Tier IV : variants bénins ou probablement bénins

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

Aucune preuve publiée d'une association avec le cancer.

1.6 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

- Food and Drug Administration (FDA) : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- European Medicines Agency (EMA) : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Santé Canada : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fr>
- Agence des médicaments du Canada (AMC) : <https://www.cda-amc.ca/fr/rapports-dexamen-en-vue-du-remboursement>
- INESSS - Médicaments - Évaluation aux fins d'inscription : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription.html>
- *Liste des médicaments fournis en établissement* : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/a-propos/liste-medicaments-fournis-etablissement>

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

1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique

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

- Les recommandations formulées par les organisations citées ont été extraites telles que publiées et 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 d'autres 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, 29 publications ont été retenues en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer de la prostate ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer de la prostate).

Les biomarqueurs recommandés parmi les publications retenues sont tous prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes impliqués directement ou indirectement dans la réparation par recombinaison homologue (RRH) ainsi que dans les gènes *NTRK*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). Les altérations dans certaines combinaisons de gènes (au moins 2 parmi *PTEN*, *TP53* et *RB1*) pourraient aussi avoir une valeur prédictive. De plus, certains des biomarqueurs repérés présentent également, en plus de leur capacité à prédire la réponse au traitement, une valeur pronostique (*BRCA2* et *ATM*) et/ou diagnostique (MSI-H/dMMR, *BRCA1/2* et *ATM*).

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

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

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

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

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
Tier IA									
RRH altération‡	NCCN 2024; APCCC 2023; AUA, ASTRO, SUO 2021/2023; CUA, CUOG 2022/2023; GURC 2023; ESMO 2020/2023; SIURO 2023; AFU 2022; HKUA, HKSUO 2022; AIOM, AIRO, AISP, ANISC, AURO, Fondation AIOM, SIAPEC/IAP, SIBioC, SICO, SIF, SIGE, SIGU, SIU, SIURO, UROP, aBRCAdaBRA Onlus 2022; JUA 2022; CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS, SSO, TOS 2022; SEOM, SOGUG 2021; Chine 2020; États-Unis 2020; Philadelphie 2020	Olaparib <u>SC-3 gènes</u> : <i>BRCA1/2, ATM</i> <u>FDA-14 gènes</u> : <i>BRCA1/2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1/2, FANCL, PALB2, RAD51B/C/D, RAD54L</i> <u>EMA-2 gènes</u> : <i>BRCA1/2</i>	PROfound (III) TOPARP-B (II) Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	★	★	★	Inscription <i>BRCA1/2, ATM</i> (2021)	Inscription <i>BRCA1/2</i> (2021) Refus d’inscription <i>ATM – VT non reconnue</i> (2021)	Remboursé (<i>BRCA1/2</i>)
		Olaparib/ abiraterone (<i>BRCA1/2</i>)	PROpel (III) Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	★	★	★	Inscription <i>BRCA1/2</i> (2024)	Inscription <i>BRCA1/2</i> (2024)	Remboursé (<i>BRCA1/2</i>)
		Niraparib/ abiraterone (<i>BRCA1/2</i>)	MAGNITUDE (III) Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	★	★	★	Inscription (2024)	Inscription <i>BRCA1/2</i> (2024)	Décision à venir
		Talazoparib/ enzalutamide (<i>BRCA1/2, ATM, ATR, CDK12,</i>	TALAPRO-2 (III) Cancer de la prostate métastatique	☆	★	★	Non évalué (projet suspendu)	Non évalué	Sans objet

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif†							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
		<i>CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C)</i>	résistant à la castration						
		Rucaparib (<i>BRCA1/2</i>)	TRITON2/3 (II/III) Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	☒	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
	AUA, ASTRO, SUO 2021; GURC 2023; SIURO 2023; HKUA, HKSUO 2022; Chine 2020; Philadelphie 2020	Chimiothérapies à base de platine	Études rétrospectives Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration						
NTRK fusion 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

Biomarqueur tumoral*	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif [†]							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
MSI-H/dMMR Prévalence : 5-9 %	NCCN 2024; APCCC 2023; AUA, ASTRO, SUO 2021/2023; ESMO 2020/2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; HKUA, HKSUO 2022; JUA 2022; CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS, SSO, TOS 2022; ASCO 2022; SEOM, SOGUG 2021; Chine 2020; États-Unis 2020; Philadelphie 2020; JSCO, ESMO, ASCO, JSMO, TOS 2020	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (II) Divers cancers KEYNOTE-016 (II) Divers cancers	★	★	☆	Évaluation en cours [§]	En attente d'un dépôt pour évaluation [§]	Sans objet
Tier IIC									
TMB-H ≥ 10 mut/Mb Prévalence : 8-14 %	NCCN 2024; APCCC 2023; JSMO, JSCO, JSPHO 2023; ASCO 2022	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (II) Divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet

AFU : Association Française d'Urologie; AIOM : Associazione Italiana Oncologia Medica; AIRO : Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica; AISP : Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas; ANISC : Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi; APCCC : Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; ASCO : American Society of Clinical Oncology; ASTRO : American Society for Radiation Oncology; ATM : *ataxia telangiectasia mutated*; ATR : *ataxia telangiectasia and Rad3-related*; AUA : American Urological Association; AURO : Associazione Urologi Italiani; BARD1 : *BRCA1 associated RING domain 1*; BRCA1/2 : *breast cancer susceptibility gene 1/2*; BRIP1 : *BRCA1 interacting helicase 1*; CDK12 : *cyclin dependent kinase 12*; CHEK1/2 : *checkpoint kinase 1/2*; CSCO : Chinese Society of Clinical Oncology; CUA : Canadian Urological Association; CUOG : Canadian Uro Oncology Group; ESMO : European Society for Medical Oncology; FANCA/L : *Fanconi anemia complementation group A/L*; GURC (CCF3) : Genitourinary Research Consortium (third Canadian Consensus Forum); HKSUO : Hong Kong Society of Uro-Oncology; HKUA : Hong Kong Urological Association; ISMPO : Indian Society of Medical and Paediatric Oncology; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric

Hematology/Oncology; JUA : Japanese Urological Association; KSMO : Korean Society for Medical Oncology; MLH1 : *mutL homolog 1*; MOS : Malaysian Oncological Society; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MRE11A : *meiotic recombination 11 homolog A*; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; mut/Mb : mutations par mégabase; NBN : *nibrin*; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; PALB2 : *partner and localizer of BRCA2*; PARP : *poly (ADP-ribose) polymerase*; RAD51B/C/D : *RAD51 paralog B/C/D*; RAD54L : *RAD54 like*; RRH : réparation par recombinaison homologue; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SIAPEC/IAP : Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia; SIBioC : Società Italiana Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica; SICO : Società Italiana Chirurgia Oncologica; SIF : Società Italiana di Farmacologia; SIGE : Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva; SIGU : Società Italiana Genetica Umana; SIU : Società Italiana di Urologia; SIURO : Società Italiana di Uro-Oncologia; SOGUG : Spanish Oncology Genitourinary Group; SSO : Singapore Society of Oncology; SUO : Society of Urologic Oncology; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée; TOS : Taiwan Oncology Society; UROP : Urologi Ospedalità Gestione Privata; VT : valeur thérapeutique.

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

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

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

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

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

‡ La sélection des gènes de RRH varie selon l'organisation citée; les altérations précises n'ont pas été communiquées.

§ Indication pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides non résécables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements.

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

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Usage
MSI-H/dMMR	NCCN 2024; États-Unis 2020; Philadelphie 2020	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.
RRH (altérations)	SEOM-SOGUG 2021; Philadelphie 2020 HKUA, HKSUO 2022; Philadelphie 2020	La présence d’altérations somatiques dans les gènes <i>BRCA1/2</i> et <i>ATM</i> peut orienter vers un test germlinal pour identifier les cas de prédisposition héréditaire au cancer. Chez les personnes atteintes d’un cancer de la prostate non métastatique, la présence d’altérations germinales dans les gènes <i>BRCA2</i> et <i>ATM</i> pourrait guider les décisions concernant la surveillance active.

ATM : *ataxia telangiectasia mutated*; BRCA1/2 : *breast cancer susceptibility gene 1/2*; HKSUO : Hong Kong Society of Uro-Oncology; HKUA : Hong Kong Urological Association; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; RRH : réparation par recombinaison homologue; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; SOGUG : Spanish Oncology Genitourinary Group.

2.1 Cancer de la prostate

Les biomarqueurs associés à la prise en charge des personnes atteintes d’un cancer de la prostate concernent principalement la maladie métastatique qui progresse malgré un taux de testostérone inférieur ou égal au seuil de castration (maladie résistante à la castration). La prévalence des biomarqueurs dans ce contexte est présentée dans le [tableau 4](#).

Il importe de préciser que les altérations pathogènes/probablement pathogènes (germinales et/ou somatiques)² décelées dans les gènes impliqués directement ou indirectement dans la RRH incluent des substitutions, des insertions/délétions, des variations du nombre de copies et des réarrangements. Dans les publications consultées, les diverses altérations présentes dans un même gène n’ont pas été rapportées individuellement, mais ont plutôt été désignées collectivement sous le nom du gène de RRH altéré. Ainsi, les altérations recherchées et repérées dans chaque gène de RRH pourraient différer d’une étude à l’autre et affecter la valeur des estimations de la prévalence; elles pourraient également être différentes de celles considérées dans les études pivots de la section [2.1.1.2](#).

² Le séquençage de nouvelle génération d’un échantillon tumoral permet de déceler les altérations germinales et somatiques, sans distinction (bien que la fréquence allélique puisse représenter un indice : les altérations germinales sont généralement observées à une fréquence allélique avoisinant 50 % à l’état hétérozygote et 100 % à l’état homozygote).

Tableau 4 Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

Biomarqueur	Prévalence*	Référence
Altérations dans les gènes de RRH		
<i>BRCA1</i>	1-3 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019; Robinson <i>et al.</i> , 2015]
<i>BRCA2</i>	10-13 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019; Robinson <i>et al.</i> , 2015]
<i>ATM</i>	6-8 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019; Robinson <i>et al.</i> , 2015]
<i>ATR</i>	4 %	cBioPortal† [MSK, JCO Precis Oncol 2017]
<i>BARD1</i>	< 1 %	[de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>BRIP1</i>	1-2 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>CDK12</i>	2-7 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019; Robinson <i>et al.</i> , 2015]
<i>CHEK1</i>	< 1 %	[de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>CHEK2</i>	2 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>FANCA</i>	5 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024]
<i>FANCL</i>	< 1 %	[de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>MLH1</i>	≤ 1 %	[Robinson <i>et al.</i> , 2015]
<i>MRE11</i>	4 %	cBioPortal† [MSK, JCO Precis Oncol 2017]
<i>NBN</i>	11 %	cBioPortal† [MSK, JCO Precis Oncol 2017]
<i>PALB2</i>	≤ 1 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>RAD51B</i>	< 1 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>RAD51C</i>	< 1 %	[de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>RAD51D</i>	< 1 %	[de Bono <i>et al.</i> , 2019]
<i>RAD54L</i>	≤ 1 %	[Olmos <i>et al.</i> , 2024; de Bono <i>et al.</i> , 2019]
MSI-H/dMMR	5-9 %	[Hwang <i>et al.</i> , 2023; Fenor de la Maza <i>et al.</i> , 2022]
TMB-H	8-14 %	[Hwang <i>et al.</i> , 2023; Fenor de la Maza <i>et al.</i> , 2022]
NTRK1/2/3 fusions	< 1 %‡	[O'Haire <i>et al.</i> , 2023; Westphalen <i>et al.</i> , 2021]

ATM : *ataxia telangiectasia mutated*; ATR : *ataxia telangiectasia and Rad3-related*; BARD1 : *BRCA1 associated RING domain 1*; BRCA1/2 : *breast cancer susceptibility gene 1/2*; BRIP1 : *BRCA1 interacting helicase 1*; CDK12 : *cyclin dependent kinase 12*; CHEK1/2 : *checkpoint kinase 1/2*; FANCA/L : *Fanconi anemia complementation group A/L*; MLH1 : *mutL homolog 1*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MRE11A : *meiotic recombination 11 homolog A*; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; NBN : *nibrin*; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; PALB2 : *partner and localizer of BRCA2*; RAD51B/C/D : *RAD51 paralog B/C/D*; RAD54L : *RAD54 like*; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée.

* La méthode employée pour déceler les altérations, l'exhaustivité de la recherche et les seuils de positivité utilisés sont susceptibles de compromettre la valeur des estimations. Certaines altérations présentes dans un même gène ou une même 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 une même région ciblée pourraient ne pas avoir été considérés dans le calcul de la prévalence.

† La plateforme cBioPortal a été utilisée comme source d'information lorsque les données publiées étaient limitées. La valeur des estimations inclut, le cas échéant, les mutations, les variations du nombre de copies et les réarrangements structuraux pour les adénocarcinomes métastatiques résistants à la castration (n = 151).

‡ La valeur de prévalence concerne le cancer de la prostate, sans égard au stade de la maladie.

2.1.1 RRH

2.1.1.1 Lignes directrices repérées

Les altérations dans les gènes impliqués directement ou indirectement dans la RRH ont fait l'objet de recommandations de la part de 16 groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer de la prostate [NCCN, 2024; Fizazi et Gillissen, 2023; Gillissen *et al.*, 2023; Lapini *et al.*, 2023; Lowrance *et al.*, 2023; Rendon *et al.*, 2023; Saad *et al.*, 2023b; Chiu *et al.*, 2022; Fujita *et al.*, 2022; Kanesvaran *et al.*, 2022; Ploussard *et al.*, 2022; Russo *et al.*, 2022; Saad *et al.*, 2022; González Del Alba *et al.*, 2021; Lowrance *et al.*, 2021; Giri *et al.*, 2020; Parker *et al.*, 2020; Shore *et al.*, 2020; Zhu et Ye, 2020].

Selon l'information recensée :

- les altérations dans les gènes de RRH présentent une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de PARP. Il existe également certaines preuves selon lesquelles les altérations dans les gènes de RRH pourraient prédire la sensibilité aux chimiothérapies à base de platine;
- la présence d'altérations somatiques dans les gènes *BRCA1/2* et *ATM* peut orienter vers un test germlinal pour identifier les cas de prédisposition héréditaire au cancer;
- chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate non métastatique, la présence d'altérations germinales dans les gènes *BRCA2* et *ATM* pourrait guider les décisions concernant la surveillance active.

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

L'efficacité des inhibiteurs de PARP (en monothérapie ou en association avec une hormonothérapie de nouvelle génération) et celle de chimiothérapies à base de platine a été évaluée auprès de personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Selon les études, différentes combinaisons de gènes de RRH ont été examinées pour y déceler des altérations. L'information relative aux altérations/biomarqueurs (variants décelés et signification clinique) dans chaque gène de RRH n'a pas été précisée.

2.1.1.2.1 Inhibiteurs de PARP

Olaparib

PROfound est une étude de phase III ayant évalué l'efficacité de l'olaparib en comparaison avec l'enzalutamide ou l'abiraterone chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui présentaient des mutations dans les gènes impliqués directement ou indirectement dans la RRH (*BRCA1/2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1/2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B/C/D*, *RAD54L*) et dont la maladie a progressé alors qu'elles recevaient une

hormonothérapie de nouvelle génération [de Bono et al., 2020; Hussain et al., 2020]. Dans le groupe porteur de mutations dans les gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM* (cohorte A), l'olaparib a conduit à une survie sans progression (SSP) significativement plus longue que celle observée avec l'enzalutamide ou l'abiraterone (RRI = 0,34 [IC 95 % 0,25-0,47]). Un bénéfice de SSP a également été noté avec l'olaparib pour l'ensemble des patients présentant une altération dans l'un des 15 gènes impliqués dans la RRH (RRI = 0,49 [IC 95 % 0,38-0,63]). Cependant, les résultats d'une analyse exploratoire ont indiqué que l'avantage de SSP pourrait avoir varié selon le gène de RRH altéré. Dans cette étude, aucun patient n'était porteur d'une altération dans les gènes *FANCL* ou *RAD51C* et un nombre limité de patients présentaient des altérations dans les gènes *BRIP1* (n = 4), *BARD1* (n = 4), *CHEK1* (n = 3), *CHEK2* (n = 17), *PALB2* (n = 8), *PPP2R2A* (n = 15), *RAD51B* (n = 7), *RAD51D* (n = 2) et *RAD54L* (n = 6).

La plus grande sensibilité à l'olaparib des cancers de la prostate présentant des altérations dans les gènes *BRCA1/2*, en comparaison avec ceux dont les altérations se trouvaient dans d'autres gènes impliqués dans la réponse aux dommages à l'ADN (*ATM*, *CDK12*, *PALB2*, *ARID1A*, *ATRX*, *CHEK1/2*, *FANCA/F/G/I/M*, *MSH2*, *NBN*, *RAD50*, *WRN*), a également été signalée dans le cadre de l'étude TOPARP-B [Mateo et al., 2020]. Le taux de réponse objective à l'olaparib a été de 83 % dans le sous-groupe de personnes présentant une altération dans les gènes *BRCA1/2*, alors qu'elle a été de 47 % pour l'ensemble des patients porteurs d'une altération dans un des gènes évalués.

Rucaparib

Les résultats d'une étude de phase II (TRITON-2) ont révélé que les personnes préalablement traitées pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et présentant une mutation dans les gènes *BRCA1/2* ont présenté un taux de réponse objective de 46 % lorsqu'elles avaient été traitées avec le rucaparib [Abida et al., 2023; 2020a; 2020b].

L'efficacité du rucaparib dans cette population a ensuite été comparée à celle d'une thérapie au choix du médecin (docetaxel, abiraterone ou enzalutamide) dans une étude de phase III (TRITON-3) [Fizazi et al., 2023]. Une amélioration significative de la SSP a été notée chez les patients traités avec le rucaparib, comparativement à ceux qui ont reçu le docetaxel ou une hormonothérapie de nouvelle génération (RRI = 0,50 [IC 95 % 0,36-0,69]).

Talazoparib

L'étude de phase II TALAPRO-1 a montré un taux de réponse objective au talazoparib de 30 % pour l'ensemble des personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration préalablement traitées qui présentaient une altération dans les gènes *BRCA1/2*, *PALB2*, *ATM*, *ATR*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN* ou *RAD51C*, impliqués directement ou indirectement dans la RRH [de Bono et al., 2021].

Niraparib

Les résultats de l'étude de phase II GALAHAD ont indiqué que les personnes préalablement traitées pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et présentant une mutation dans les gènes *BRCA1/2* présentaient un taux de réponse objective de 34 % lorsqu'elles avaient été traitées avec le niraparib [Smith *et al.*, 2022].

Inhibiteurs de PARP combinés à l'hormonothérapie de nouvelle génération

L'inhibition conjointe de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes et de PARP serait associée à un bénéfice clinique accru qui pourrait se traduire par un élargissement de l'utilisation des inhibiteurs de PARP.

Olaparib/abiraterone

L'étude PROpel (phase III) a comparé l'efficacité de l'abiraterone combiné à l'olaparib avec celle de l'abiraterone et d'un placebo comme traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration [Saad *et al.*, 2023a; Clarke *et al.*, 2022]. Le recrutement des patients n'était pas basé sur le statut des gènes de RRH, mais la recherche de mutations (*ATM*, *BRCA1/2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1/2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B/C/D* et *RAD54L*) était planifiée pour tous les patients après la *randomisation*. Bien qu'une amélioration significative de la SSP ait été observée chez les personnes traitées avec la combinaison olaparib/abiraterone (vs placebo/abiraterone) indépendamment du statut RRH (RRI = 0,66 [IC 95 % 0,54-0,81]), les patients au statut RRH muté sont ceux qui ont tiré le plus grand avantage de la combinaison abiraterone/olaparib vs abiraterone/placebo (RRH muté : RRI = 0,50 [IC 95 % 0,34-0,73]; RRH non muté : RRI = 0,76 [IC 95 % 0,60-0,97]). Les résultats de l'analyse de survie globale ont confirmé cette observation (RRH muté : RRI = 0,66 [IC 95 % 0,45-0,95]; RRH non muté : RRI = 0,89 [IC 95 % 0,70-1,14]) tout en précisant que ce sont les patients qui présentaient une mutation dans les gènes *BRCA1/2* qui ont profité le plus de ce traitement (*BRCA1/2* muté : RRI = 0,29 [IC 95 % 0,14-0,56]; *BRCA1/2* non muté : RRI = 0,91 [IC 95 % 0,73-1,13]). Le nombre de patients porteurs d'une altération dans chacun des gènes de RRH (autres que *BRCA1/2*) n'a pas été rapporté.

Talazoparib/enzalutamide

L'étude de phase III TALAPRO-2 a comparé l'efficacité de l'enzalutamide combiné au talazoparib avec celle de l'enzalutamide et d'un placebo comme traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration [Fizazi *et al.*, 2024; Agarwal *et al.*, 2023]. Les patients ont été recrutés de manière séquentielle dans deux cohortes : une cohorte (n° 1) de patients non sélectionnés sur la base d'altérations et une cohorte (n° 2) permettant la participation exclusive des patients porteurs d'altérations dans les gènes impliqués directement ou indirectement dans la RRH (*BRCA1/2*, *PALB2*, *ATM*, *ATR*, *CHEK2*, *FANCA*, *RAD51C*, *NBN*, *MLH1*, *MRE11A* et *CDK12*). Les 805 premiers patients avec (n = 169) et sans

(n = 636) altérations ont été inclus dans la cohorte 1. Ensuite, 230 patients supplémentaires présentant des altérations dans les gènes de RRH ont été sélectionnés pour compléter le recrutement de la cohorte 2 (n = 399).

Dans la cohorte 1, la combinaison talazoparib/enzalutamide a conduit à une réduction significative du risque de progression ou de décès, en comparaison avec l'enzalutamide/placebo (RRI = 0,63 [IC 95 % 0,51-0,78]). C'est cependant dans le groupe RRH muté (cohorte 1 : RRI = 0,45 [IC 95 % 0,29-0,69]; cohorte 2 : RRI = 0,45 [IC 95 % 0,33-0,61]) et le groupe *BRCA1/2* muté (cohorte 1 : RRI = 0,23 [IC 95 % 0,10-0,53]; cohorte 2 : RRI = 0,20 [IC 95 % 0,11-0,36]) que le gain de SSP a été le plus important. L'efficacité de la combinaison talazoparib/enzalutamide (vs placebo/enzalutamide) chez les patients porteurs d'altérations dans les gènes de RRH autres que *BRCA1/2* pourrait varier (cohorte 2 : RRI = 0,68 [IC 95 % 0,46-1,02]).

Niraparib/abiraterone

L'étude MAGNITUDE (phase III) a comparé l'efficacité de l'abiraterone combiné au niraparib avec celle de l'abiraterone et d'un placebo comme traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration [Chi *et al.*, 2023a; 2023b]. Les patients ont été recrutés sur la base de la présence de mutations dans les gènes *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2* et *PALB2*. Une analyse de futilité planifiée chez les patients sans altération dans les gènes de RRH (RRH non muté : n = 233) n'a montré aucun bénéfice pour l'association niraparib/abiraterone vs placebo/abiraterone (SSP : RRI = 1,09 [IC 95 % 0,75-1,57]), mettant ainsi fin au recrutement des patients dans cette cohorte. Par ailleurs, les patients présentant un RRH muté ou une mutation dans les gènes *BRCA1/2* ont profité d'un prolongement significatif de la SSP lorsque traités avec le niraparib/abiraterone, comparativement à l'association placebo/abiraterone (RRH muté : RRI = 0,73 [IC 95 % 0,56-0,96]; *BRCA1/2* muté : RRI = 0,53 [IC 95 % 0,36-0,79]). Une analyse de sous-groupe a indiqué que le gain de SSP observé avec le niraparib/abiraterone pourrait dépendre du gène de RRH muté (RRH autres que *BRCA1/2* : RRI = 0,99 [IC 95 % 0,68-1,45]).

Tableau 5 Efficacité des inhibiteurs de PARP chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et présentant une altération dans les gènes de RRH

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Olaparib		
PROfound phase III n = 387 adultes [de Bono <i>et al.</i> , 2020; Hussain <i>et al.</i> , 2020]	Cohorte A : <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> ou <i>ATM</i> muté Cohorte B : <i>BRIP1</i> , <i>BARD1</i> , <i>CDK12</i> , <i>CHEK1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FANCL</i> , <i>PALB2</i> , <i>PPP2R2A</i> , <i>RAD51B</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> ou <i>RAD54L</i> muté A (olaparib vs CTRL*)/A+B (olaparib vs CTRL*) n = A (162 vs 83)/A+B (256 vs 131) Patients avec altérations dans un seul gène : <i>BRCA1</i> (5 % vs 6 %/3 % vs 4 %) <i>BRCA2</i> (49 % vs 57 %/32 % vs 36 %) <i>ATM</i> (37 % vs 29 %/24 % vs 18 %) <i>CDK12</i> (0 % vs 0 %/24 % vs 21 %) SNG sur tissu tumoral (FoundationOne CDx) ECOG : 0 (52 % vs 41 %/51 % vs 42 %) 1 (41 % vs 55 %/44 % vs 54 %) 2 (7 % vs 4 %/5 % vs 3 %) Traitements antérieurs : Hormonothérapie de nouvelle génération : Enzalutamide (42 % vs 48 %/41 % vs 41 %) Abiraterone (38 % vs 35 %/39 % vs 41 %) Enzalutamide + abiraterone (20 % vs 17 %/20 % vs 18 %) Taxanes : Docetaxel (46 % vs 39 %/45 % vs 44 %) Cabazitaxel (1 % vs 0 %/1 % vs 0 %) Docetaxel + cabazitaxel (18 % vs 24 %/20 % vs 20 %) Paclitaxel (< 1 % vs 0 %/< 1 % vs 0 %)	<u>Cohorte A (olaparib vs CTRL)</u> Suivi médian : 7,5 mois vs 5,4 mois SSP médiane par CEI : 7,4 mois vs 3,6 mois RRI (IC 95 %) : 0,34 (0,25-0,47) TRO : 33 % vs 2 % RC (IC 95 %) : 20,9 (4,2-379,2) Suivi médian : 21,9 mois vs 21,0 mois SG médiane, mois (IC 95 %) : 19,1 (17,4-23,4) vs 14,7 (11,9-18,8) RRI : 0,69 (IC 95 % 0,50-0,97) RRI† : 0,42 (IC 95 % 0,19-0,91) <u>Cohorte A+B (olaparib vs CTRL)</u> Suivi médian : 7,4 mois vs 5,5 mois SSP médiane par CEI : 5,8 mois vs 3,5 mois RRI (IC 95 %) : 0,49 (0,38-0,63) SSP par sous-groupe, RRI (IC 95 %) <i>BRCA1</i> : 0,41 (0,13-1,39) <i>BRCA2</i> : 0,21 (0,13-0,32) <i>ATM</i> : 1,04 (0,61-1,87) <i>CDK12</i> : 0,74 (0,44-1,31) <i>CHEK2</i> : 0,87 (0,23-4,13) <i>PPP2R2A</i> : 6,61 (1,41-46,41) <i>RAD54L</i> : 0,33 (0,05-2,54) TRO : 22 % vs 4 % RC (IC 95 %) : 5,9 (2,0-25,4) Suivi médian : 20,7 mois vs 20,5 mois SG médiane, mois (IC 95 %) : 17,3 (15,5-18,6) vs 14,0 (11,5-17,1) RRI : 0,79 (IC 95 % 0,61-1,03) RRI‡ : 0,55 (IC 95 % 0,29-1,06)
	TOPARP-B phase II n = 98 adultes	Olaparib-300 mg (n = 49)/-400 mg (n = 49) Sous-groupes d'aberration des gènes impliqués dans la réponse aux dommages à l'ADN : <i>BRCA1/2</i> (31 %/35 %) <i>ATM</i> (20 %/22 %)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
[Mateo <i>et al.</i> , 2020]	<p>CDK12 (31 %/12 %) PALB2 (6 %/8 %) Autres^s (20 %/22 %)</p> <p>SNG sur tissu tumoral (trousse personnalisée)</p> <p>ECOG ≤ 2</p> <p>Traitements antérieurs : Docetaxel (100 %/100 %) Cabazitaxel (31 %/45 %) Abiraterone (49 %/45 %) Enzalutamide (55 %/59 %) Abiraterone, enzalutamide ou les deux (88 %/92 %)</p>	<p>Par dose d'olaparib</p> <p>300 mg : 39,1 (25,1-54,6) 400 mg : 54,3 (39,0-69,1)</p> <p>Par gène muté</p> <p>BRCA1/2 : 83,3 (65,3-94,4) ATM : 36,8 (16,3-61,6) CDK12 : 25,0 (8,7-49,1) PALB2 : 57,1 (18,4-90,1) Autres : 20,0 (5,7-43,7)</p>
Olaparib/abiraterone (OA)		
<p>PROpel phase III n = 796 adultes</p> <p>[Saad <i>et al.</i>, 2023a; Clarke <i>et al.</i>, 2022]</p>	<p>OA (n = 399)/placebo+A (n = 397)</p> <p>Statut des gènes RRH (ATM, BRCA1/2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1/2, FANCL, PALB2, RAD51B/C/D et RAD54L) :</p> <p>Muté (28 %/29 %) Non muté (70 %/69 %) Inconnu (2 %/2 %)</p> <p>Gène BRCA1/2 muté : BRCA1 (2 %/1 %) BRCA2 (10 %/9 %)</p> <p>SNG sur tissu tumoral et/ou plasma (FoundationOne CDx/FoundationOne Liquid CDx)</p> <p>ECOG : 0 (72 %/69 %) 1 (28 %/31 %)</p> <p>Traitements antérieurs : Docetaxel : Oui (24 %/25 %) Stade métastatique hormonosensible (23 %/22 %)</p> <p>Hormonothérapie de nouvelle génération : Oui (< 1 %/0 %)</p>	<p><u>OA vs placebo+A</u></p> <p>Suivi médian, mois (étendue) : 19,3 (0,03-30,59) vs 19,4 (0,03-30,16)</p> <p>SSP médiane</p> <p>Globale : 24,8 mois vs 16,6 mois RRI : 0,66 (IC 95 % 0,54-0,81)</p> <p>RRH muté : NA vs 13,9 mois RRI : 0,50 (IC 95 % 0,34-0,73)</p> <p>RRH non muté : 24,1 mois vs 19,0 mois RRI : 0,76 (IC 95 % 0,60-0,97)</p> <p>TRO : 58,4 % vs 48,1 % RC (IC 95 %) : 1,60 (1,02-2,53)</p> <p>Suivi médian, mois (EIQ) : 36,6 (34,1-40,3) vs 36,5 (33,8-40,3)</p> <p>SG médiane, mois (IC 95 %)</p> <p>Globale : 42,1 (38,4-NA) vs 34,7 (31,0-39,3) RRI : 0,81 (IC 95 % 0,67-1,00)</p> <p>RRH muté : NA (NA-NA) vs 28,5 (26,2-34,4) RRI : 0,66 (IC 95 % 0,45-0,95)</p> <p>RRH non muté : 42,1 (37,3-NA) vs 38,9 (32,5-NA) RRI : 0,89 (IC 95 % 0,70-1,14)</p> <p>BRCA1/2 muté : NA (NA-NA) vs 23,0 (17,7-34,2) RRI : 0,29 (IC 95 % 0,14-0,56)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
		<i>BRCA1/2</i> non muté : 39,6 (35,9-NA) vs 38,0 (32,2-43,7) RRI : 0,91 (IC 95 % 0,73-1,13)
Rucaparib		
TRITON3 phase III n = 405 adultes [Fizazi <i>et al.</i> , 2023]	Rucaparib (n = 270)/CTRL [¶] (n = 135) Gène muté : <i>BRCA1</i> (11 %/11 %) <i>BRCA2</i> (64 %/64 %) <i>ATM</i> (26 %/25 %) SNG sur : tissu tumoral (29 %/29 %) plasma (63 %/59 %) autre (8 %/13 %) ECOG : 0 (49 %/50 %) 1 (51 %/50 %) Traitements antérieurs : Hormonothérapie de nouvelle génération : Abiraterone (56 %/59 %) Apalutamide (3 %/1 %) Enzalutamide (44 %/45 %) Docetaxel (hormonosensible) : (23 %/21 %)	<u>Rucaparib vs CTRL</u> Suivi : 62 mois SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) <i>BRCA1/2</i> muté : 11,2 (9,2-13,8) vs 6,4 (5,4-8,3) RRI : 0,50 (IC 95 % 0,36-0,69) Globale : 10,2 (8,3-11,2) vs 6,4 (5,6-8,2) RRI : 0,61 (IC 95 % 0,47-0,80) <i>ATM</i> muté : 8,1 (5,5-8,3) vs 6,8 (4,0-10,4) RRI : 0,95 (0,59-1,52) TRO par CEI, % (IC 95 %) <i>BRCA1/2</i> muté : 45 (34,1-56,5) vs 17 (7,2-32,1) Globale : 35 (25,9-44,8) vs 16 (7,8-28,8) <i>ATM</i> muté : 0 (0-14,2) vs 14 (1,8-42,8)
TRITON2 phase II n = 277 adultes [Abida <i>et al.</i> , 2023; 2020a; 2020b]	<i>BRCA1/2</i> (n = 172)/ <i>PALB2</i> (n = 11)/ <i>ATM</i> (n = 59)/ <i>CDK12</i> (n = 15)/ <i>CHEK2</i> (n = 7)/Autres [¶] (n = 13) SNG sur tissu tumoral et/ou plasma ECOG : 0 (34 %/45 %/46 %/47 %/43 %/8 %) 1 (65 %/55 %/53 %/53 %/57 %/85 %) ≥ 2 (2 %/0 %/2 %/0 %/0 %/8 %) Traitements antérieurs : Hormonothérapie de nouvelle génération : Abiraterone (67 %/64 %/69 %/73 %/86 %/85 %) Apalutamide (2 %/0 %/0 %/0 %/14 %/0 %) Enzalutamide (69 %/73 %/76 %/93 %/57 %/46 %) Taxanes : Cabazitaxel (8 %/9 %/7 %/13 %/0 %/31 %) Docetaxel (hormonosensible) (17 %/18 %/14 %/7 %/0 %/8 %) Docetaxel (résistance à la castration) (91 %/91 %/88 %/87 %/100 %/77 %)	Suivi médian <i>BRCA1/2</i> muté : 23,7 mois Autre que <i>BRCA1/2</i> : 25,8 mois TRO par CEI, % (IC 95%) <i>BRCA1/2</i> : 46 (35-57) <i>PALB2</i> : 100 (40-100) <i>ATM</i> : 0 (0-15) <i>CDK12</i> : 0 (0-34) <i>CHEK2</i> : 0 (0-60) Autres : 25 (6-57) SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) <i>BRCA1/2</i> : 10,7 (8,7-13) <i>PALB2</i> : 13,6 (7,1-25) <i>ATM</i> : 5,3 (3,7-8,9) Autres : 5,8 (2,6-22) SG médiane, mois (IC 95 %) <i>BRCA1/2</i> : 17,2 (15-20) <i>PALB2</i> : 17,7 (7,1-NA) <i>ATM</i> : 14,6 (12-19) <i>CDK12</i> : 13,9 (6,4-19) <i>CHEK2</i> : 11,1 (3,5-27)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Maladie mesurable (47 %/36 %/39 %/60 %/57 %/92 %)	Autres : 10,5 (4,4-NA)
Talazoparib		
TALAPRO-1 phase II n = 104 [de Bono et al., 2021]	BRCA1/2 (n = 61)/BRCA2 (n = 57)/PALB2 (n = 4)/ATM (n = 17)/Autres** (n = 22) SNG sur tissu tumoral (FoundationOne CDx) ECOG : 0 (39 %/39 %/0 %/47 %/41 %) 1 (51 %/51 %/100 %/47 %/45 %) 2 (10 %/11 %/0 %/6 %/14 %) Traitements antérieurs : Hormonothérapie de nouvelle génération : Abiraterone (46 %/47 %/50 %/18 %/18 %) Enzalutamide (33 %/33 %/50 %/47 %/32 %) Abiraterone + enzalutamide (20 %/18 %/0 %/35 %/45 %) Taxanes : Docetaxel (57 %/56 %/25 %/53 %/41 %) Docetaxel + cabazitaxel (43 %/44 %/75 %/47 %/55 %)	Suivi médian : 16,4 mois (EIQ 11,1-22,1) TRO par CEI, % (IC 95 %) Globale : 29,8 (21,2-39,6) BRCA1/2 : 46 % BRCA2 : 46 % PALB2 : 25 % ATM : 12 % Autres : 0 % SSP par CEI, mois (IC 95 %) Globale : 5,6 (3,7-8,8) BRCA1/2 : 11,2 (7,5-19,2) BRCA2 : 11,2 (7,5-19,2) PALB2 : 5,6 (3,7-7,4) ATM : 3,5 (1,7-8,3) Autres : 1,8 (1,7-3,7)
Talazoparib/enzalutamide (TE)		
TALAPRO-2 phase III cohorte 2 n = 399 [Fizazi et al., 2024]	TE (n = 200)/placebo+E (n = 199) Patients présentant au moins une altération dans les gènes : ATM (24 %/20 %) ATR (2 %/6 %) BRCA1 (6 %/6 %) BRCA2 (31 %/37 %) CDK12 (18 %/20 %) CHEK2 (17 %/19 %) FANCA (2 %/3 %) MLH1 (4 %/< 1 %) MRE11A (< 1 %)/1 %) NBN (4 %/2 %) PALB2 (4 %/4 %) RAD51C (1 %/1 %) SNG (FoundationOne CDx/FoundationOne Liquid CDx) sur : tissu tumoral (38 %/40 %) tissu tumoral et plasma (62 %/60 %) plasma (< 1 %/0 %) ECOG : 0 (64 %/59 %) 1 (36 %/41 %) Traitements antérieurs : Taxanes (28 %/30 %) Hormonothérapie de nouvelle génération :	<u>TE vs placebo+E</u> Suivi médian : 17,5 mois vs 16,8 mois SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) RRH muté : NA (21,9-NA) vs 13,8 (11,0-16,7) RRI : 0,45 (IC 95 % 0,33-0,61) BRCA1/2 muté : RRI : 0,20 (IC 95 % 0,11-0,36) RRH autres que BRCA1/2 : RRI : 0,68 (IC 95 % 0,46-1,02) TRO, % (IC 95 %) : 67 (55,1-77,7) vs 40 (28,0-52,9) p = 0,002

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Abiraterone (8 %/8 %) Orteronel (< 1 %/< 1 %)	
TALAPRO-2 phase III cohorte 1 n = 805 [Agarwal <i>et al.</i> , 2023]	TE (n = 402)/placebo+E (n = 403) Statut des gènes RRH (<i>BRCA1/2</i> , <i>PALB2</i> , <i>ATM</i> , <i>ATR</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FANCA</i> , <i>RAD51C</i> , <i>NBN</i> , <i>MLH1</i> , <i>MRE11A</i> et <i>CDK12</i>) : Muté (21 %/20 %) Non muté (51 %/54 %) Inconnu (27 %/25 %) Gène <i>BRCA1/2</i> muté (7 %/8 %) SNG sur tissu tumoral et/ou plasma (FoundationOne CDx/FoundationOne Liquid CDx) ECOG : 0 (64 %/67 %) 1 (36 %/33 %) Traitements antérieurs : Taxanes (21 %/23 %) Hormonothérapie de nouvelle génération (6 %/7 %)	<u>TE vs placebo+E</u> Suivi médian, mois (EIQ) : 24,9 (21,9-30,2) vs 24,6 (14,4-30,2) SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %) Globale : NA (27,5-NA) vs 21,9 (16,6-25,1) RRI : 0,63 (IC 95 % 0,51-0,78) RRH muté : RRI : 0,45 (IC 95 % 0,29-0,69) RRH non muté : RRI : 0,66 (IC 95 % 0,49-0,91) <i>BRCA1/2</i> muté : RRI : 0,23 (IC 95 % 0,10-0,53) RRH autres que <i>BRCA1/2</i> : RRI : 0,66 (IC 95 % 0,39-1,12) TRO, % (IC 95 %) : 62 (52,4-70,4) vs 44 (35,3-52,8) p = 0,0050
Niraparib		
GALAHAD phase II n = 223 adultes [Smith <i>et al.</i> , 2022]	Cohorte <i>BRCA1/2</i> (n = 142)/non- <i>BRCA</i> (n = 81) Patients avec altérations dans un seul gène : <i>BRCA1</i> (3 %/0 %) <i>BRCA2</i> (90 %/0 %) <i>ATM</i> (0 %/46 %) <i>BRIP1</i> (0 %/1 %) <i>CHEK2</i> (0 %/6 %) <i>FANCA</i> (0 %/22 %) <i>HDAC2</i> (0 %/10 %) <i>PALB2</i> (0 %/0 %) SNG sur tissu tumoral (FoundationOne CDx) ou plasma (Resolution HRD) ECOG : 0 (34 %/22 %) 1 (55 %/58 %) 2 (11 %/20 %) Traitements antérieurs : Hormonothérapie de nouvelle génération : 1 (68 %/56 %) 2 (31 %/38 %) 3 (1 %/6 %) Taxanes : 1 (70 %/51 %) 2 (30 %/49 %)	Suivi médian, mois (EIQ) : <i>BRCA1/2</i> : 10,0 (6,6-13,3) non- <i>BRCA</i> : 8,6 (4,8-14,0) TRO, % (IC 95 %) <i>BRCA1/2</i> : 34,2 (23,7-46,0) non- <i>BRCA</i> : 10,6 (3,5-23,1) Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %) : <i>BRCA1/2</i> : 5,55 (3,91-7,20) non- <i>BRCA</i> : 5,16 (2,14-NE) SSP, mois (IC 95 %) <i>BRCA1/2</i> : 8,08 (5,55-8,38) non- <i>BRCA</i> : 3,71 (1,97-5,49) SG, mois (IC 95 %) <i>BRCA1/2</i> : 13,01 (11,04-14,29) non- <i>BRCA</i> : 9,63 (8,05-13,44)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Maladie mesurable (54 %/58 %)	
Niraparib/abiraterone (NA)		
MAGNITUDE phase III n = 423 adultes [Chi <i>et al.</i> , 2023a; 2023b]	<p>NA (n = 212)/placebo+A (n = 211)</p> <p>Patients présentant au moins une altération dans les gènes :</p> <p><i>ATM</i> (20 %/20 %) <i>BRCA1</i> (6 %/2 %) <i>BRCA2</i> (41 %/42 %) <i>BRIP1</i> (2 %/2 %) <i>CDK12</i> (2 %/4 %) <i>CHEK2</i> (9 %/10 %) <i>FANCA</i> (2 %/3 %) <i>HDAC2</i> (1 %/1 %) <i>PALB2</i> (4 %/2 %)</p> <p>SNG sur tissu tumoral et plasma (FoundationOne CDx, Resolution HRD, AmoyDx ou autre)</p> <p>ECOG :</p> <p>0 (61 %/69 %) 1 (39 %/31 %)</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>Thérapie ciblée^{††} (4 %/2 %) Taxanes^{††} (19 %/21 %) Abiraterone^{§§} (24 %/23 %)</p>	<p><u>NA vs placebo+A</u></p> <p>Suivi médian : 18,6 mois (étendue 0,3-29,0)</p> <p>SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %)</p> <p><i>BRCA1/2</i> muté : 16,6 mois vs 10,9 mois RRI : 0,53 (IC 95 % 0,36-0,79)</p> <p>RRH muté : 16,5 mois vs 13,7 mois RRI : 0,73 (IC 95 % 0,56-0,96)</p> <p>Suivi médian : 24,8 mois (étendue 0,5-36,8)</p> <p>SSP médiane par CEI, mois (IC 95 %)</p> <p><i>BRCA1/2</i> muté : 19,5 mois vs 10,9 mois RRI : 0,55 (IC 95 % 0,39-0,78)</p> <p>RRH muté : 16,7 mois vs 13,7 mois RRI : 0,76 (IC 95 % 0,60-0,97)</p> <p>SG médiane 29,3 mois vs 28,6 mois RRI : 0,88 (IC 95 % 0,58-1,34) RRI^{¶¶} : 0,54 (IC 95 % 0,33-0,90)</p>

ATM : ataxia telangiectasia mutated; *ATR* : ataxia telangiectasia and Rad3-related; *BARD1* : *BRCA1* associated RING domain 1; *BRCA1/2* : breast cancer susceptibility gene 1/2; *BRIP1* : *BRCA1* interacting helicase 1; *CDK12* : cyclin dependent kinase 12; CEI : comité d'examen indépendant; *CHEK1/2* : checkpoint kinase 1/2; EIQ : écart interquartile; *FANCA/L* : Fanconi anemia complementation group A/L; *HDAC2* : histone deacetylase 2; *MLH1* : mutL homolog 1; *MRE11A* : meiotic recombination 11 homolog A; NA : non atteinte; *NBN* : nibrin; NE : non estimable; *PALB2* : partner and localizer of *BRCA2*; *PPP2R2A* : protein phosphatase 2 regulatory subunit B alpha; *RAD51B/C/D* : *RAD51* paralog B/C/D; *RAD54L* : *RAD54* like; RC : rapport de cotes; RRH : réparation par recombinaison homologue; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

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

* Traitement au choix du médecin entre l'enzalutamide et l'abiraterone.

† Valeur ajustée pour le passage des patients (67 %) du traitement contrôle à l'olaparib après la progression de la maladie.

‡ Valeur ajustée pour le passage des patients (66 %) du traitement contrôle à l'olaparib après la progression de la maladie.

§ Les autres altérations incluent celles décelées dans les gènes *ARID1A*, *ATRX*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCA*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCM*, *MSH2*, *NBN*, *RAD50* et *WRN*.

¶ Traitement au choix du médecin entre le docetaxel ou une hormonothérapie de nouvelle génération (abiraterone ou enzalutamide).

¶¶ Les autres altérations incluent celles décelées dans les gènes *BARD1*, *FANCA*, *NBN*, *RAD51*, *RAD51B* et *BRIP1*.

** Les autres altérations incluent celles décelées dans les gènes *ATR*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN* ou *RAD51C*.

†† Thérapie dirigée contre les récepteurs androgéniques pour le traitement d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration ou métastatique hormonosensible.

‡‡ Chimiothérapie pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

§§ Abiraterone (≤ 4 mois) pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

¶¶¶ Valeur ajustée pour tenir compte des traitements subséquents reçus, incluant les inhibiteurs de PARP.

2.1.1.2.2 Chimiothérapies à base de platine

Des données limitées de nature rétrospective indiquent que les chimiothérapies à base de platine présenteraient une activité antitumorale auprès des personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et porteur d'altérations dans les gènes de RRH [Slootbeek *et al.*, 2021; Mota *et al.*, 2020; Schmid *et al.*, 2020; Zafeiriou *et al.*, 2019; Pomerantz *et al.*, 2017; Cheng *et al.*, 2016].

Les résultats d'une étude monocentrique ont révélé une augmentation significative ($p = 0,006$) de la proportion de patients qui présentaient une diminution de la concentration de PSA d'au moins 50 % (taux de réponse PSA50) à la suite d'une chimiothérapie à base de platine chez ceux (50 %; 8/16) qui étaient porteurs d'altérations dans un gène de RRH (*BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *FANCA* ou *PALB2*), en comparaison avec ceux (13 %; 5/40) sans altération [Mota *et al.*, 2020]. Une autre étude, multicentrique, ayant évalué l'activité antitumorale des chimiothérapies à base de platine selon le statut de RRH n'a pas révélé de différence ($p = 0,20$) quant au taux de réponse PSA50 entre les patients porteurs d'une altération dans un gène de RRH (47 %; 33/70) et ceux chez qui une altération n'a pas été décelée (36 %; 26/72). La sensibilité aux chimiothérapies à base de platine pourrait cependant avoir varié en fonction du gène de RRH altéré puisqu'une différence significative ($p = 0,02$) du taux de réponse PSA50 a été relevée entre les sous-groupes de gènes de RRH altérés (*BRCA2* : 64% [23/36]; *BRCA1* : 0 % [0/2]; *ATM* : 36 % [4/11]; autres gènes de RRH : 29 % [6/21]) [Schmid *et al.*, 2020].

Par ailleurs, une méta-analyse a montré des taux de réponse PSA50 similaires ($p = 0,6$) pour les inhibiteurs de PARP (69 % [IC 95 % 53-82]) et les traitements à base de platine (74 % [IC 95 % 49-90]) chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et porteur d'altérations dans les gènes *BRCA1/2* [Fazekas *et al.*, 2024].

Dans l'attente d'études prospectives bien conçues, certains groupes d'experts/organisations professionnelles ont recommandé qu'une chimiothérapie à base de platine soit proposée comme option thérapeutique aux patients qui présentent des altérations dans les gènes de RRH (plus particulièrement *BRCA1/2*) mais qui n'ont pas accès aux inhibiteurs de PARP ou qui ne peuvent en recevoir [Lapini *et al.*, 2023; Saad *et al.*, 2023b; Chiu *et al.*, 2022; Lowrance *et al.*, 2021; Giri *et al.*, 2020; Zhu et Ye, 2020].

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 de réparation par recombinaison homologue est présentée au [tableau 2](#).

2.1.2 MSI-H/dMMR

2.1.2.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur MSI-H/dMMR a fait l'objet de recommandations de la part de 14 groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer de la prostate ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [NCCN, 2024; Fizazi et Gillissen, 2023; Gillissen *et al.*, 2023; Lowrance *et al.*, 2023; Mishima *et al.*, 2023a; Rendon *et al.*, 2023; Chakravarty *et al.*, 2022; Chiu *et al.*, 2022; Fujita *et al.*, 2022; Saad *et al.*, 2022; González Del Alba *et al.*, 2021; Lowrance *et al.*, 2021; Giri *et al.*, 2020; Parker *et al.*, 2020; Shore *et al.*, 2020; Yoshino *et al.*, 2020; Zhu et Ye, 2020].

Selon l'information recensée :

- le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires;
- 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.

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

Les données qui soutiennent l'utilisation du pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer de la prostate MSI-H/dMMR sont limitées [Antonarakis *et al.*, 2020; Abida *et al.*, 2019; Hansen *et al.*, 2018]. L'approbation repose sur les études ayant évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

Une étude de phase II (KEYNOTE-016) portant sur des patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR métastatique, dont près de la moitié présentait des adénocarcinomes colorectaux, et traités avec le pembrolizumab a révélé un taux de réponse objective de 53 % [Le *et al.*, 2017]. L'efficacité du pembrolizumab a ensuite été évaluée (KEYNOTE-158) chez des patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR, autre que colorectal, non résecable ou métastatique, dont la maladie avait progressé lors d'un traitement antérieur ou qui n'avaient pas toléré ce traitement [Maio *et al.*, 2022; Marabelle *et al.*, 2020b]. Les résultats ont montré un taux de réponse objective de 31 % pour l'ensemble des cancers évalués. Les patients de l'étude présentaient un système MMR défectueux (dMMR) caractérisé par la perte d'expression d'au moins 1 des 4 marqueurs MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2), ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) définie par la présence d'au moins 2 marqueurs de taille altérée parmi les 5 analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250]). Seulement 2 % des patients de la cohorte étaient atteints d'un cancer de la prostate.

Tableau 6 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 \geq 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille \geq 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250])</p> <p>Traitements antérieurs : 0 (3 %), 1 (41 %), 2 (25 %), 3 (16 %), 4 (6 %), \geq 5 (9 %)</p> <p>ECOG : 0 (45 %), 1 (55 %)</p> <p>Type de tumeur : endomètre (23 %) estomac (15 %) petit intestin (7 %) ovaire (7 %) cholangiocarcinome (6 %) pancréas (6 %) cerveau (6 %) sarcome (4 %) sein (4 %) neuroendocrine (3 %) col utérin (3 %) PROSTATE (2 %) glandes surrénales (2 %) mésothéliome (2 %) poumon (2 %) thyroïde (2 %) urothéliale (2 %) autres (4 %)</p> <p>Maladie métastatique : MX (6 %), M0 (3 %), M1 (91 %)</p> <p>Statut PD-L1* : positif (9 %) négatif (10 %) manquant ou NE (81 %)</p>	<p>Suivi médian : 37,5 mois</p> <p>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 de réponse durable à 1 an : 88 % Taux de réponse durable à 2 ans : 74 % Taux de réponse durable à 3 ans : 70 %</p>
<p>KEYNOTE-016 phase II n = 86 adultes</p> <p>[Le <i>et al.</i>, 2017]</p>	<p>MSI-H/dMMR : perte d'expression MMR OU changement de taille \geq 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27)</p>	<p>Suivi médian : 12,5 mois</p> <p>Taux de réponse objective : 53 % (IC 95 % 42-64) réponse complète/partielle : 21 %, 33 % maladie stable/progressive/NE : 23 %, 14 %, 9 %</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (19 %), 2 (34 %), 3 (27 %), ≥ 4 (20 %) ECOG : 0 (23 %), 1 (77 %) Type de tumeur : colorectale (47 %) endomètre (17 %) pancréas (9 %) gastro-œsophagienne (6 %) petit intestin (6 %) cholangiocarcinome (5 %) ampoule de Vater (5 %) neuroendocrine (1 %) ostéosarcome (1 %) PROSTATE (1 %) thyroïde (1 %) inconnue (1 %) Maladie métastatique (98 %)	

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

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 biomarqueur MSI-H/dMMR est présentée au [tableau 2](#).

2.1.3 TMB-H

2.1.3.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur TMB-H a fait l'objet de recommandations de la part de cinq groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge du cancer de la prostate ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [NCCN, 2024; Gillissen *et al.*, 2023; Lowrance *et al.*, 2023; Mishima *et al.*, 2023b; Chakravarty *et al.*, 2022; Lowrance *et al.*, 2021].

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

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

Les données qui soutiennent l'utilisation du pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer de la prostate TMB-H sont limitées [Zang *et al.*, 2024; Graf *et al.*, 2022].

L'approbation repose sur les études ayant évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

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

Tableau 7 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
<p>KEYNOTE-158 phase II Analyse exploratoire planifiée n = 790 adultes</p> <p>[Marabelle <i>et al.</i>, 2020a]</p>	<p>TMB-H ≥ 10 mut/Mb</p> <p>TMB-H (n = 102)/non-TMB-H (n = 688)</p> <p>Traitements antérieurs :</p> <p>0 (1 %/3 %), 1 (43 %/37 %), 2 (37 %/27 %), 3 (6 %/16 %), ≥ 4 (13 %/15 %)</p> <p>ECOG :</p> <p>0 (41 %/40 %) 1 (58 %/59 %) 2 (1 %/< 1 %)</p> <p>Type de tumeur :</p> <p>anale (14 %/11 %) biliaire (0 %/9 %) col utérin (16 %/9 %) endométriale (15 %/10 %) mésothéliome (1 %/12 %) neuroendocrine (5 %/12 %) salivaire (3 %/11 %) poumon (33 %/6 %) thyroïdienne (2 %/11 %) vulvaire (12 %/9 %) PROSTATE (0 %)</p> <p>Maladie métastatique :</p> <p>M0 (9 %/10 %), M1 (91 %/90 %)</p> <p>Statut PD-L1* :</p> <p>positif (67 %/56 %) négatif (28 %/40 %) manquant ou NE (5 %/4 %)</p>	<p>Suivi médian : 37,1 mois (EIQ 35,0-38,3)</p> <p><u>TMB-H vs non-TMB-H</u></p> <p>Taux de réponse objective, CEI : 28 % (IC 95 % 19-40) vs 6 % (IC 95 % 5-8)</p> <p>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 %</p> <p>Durée médiane de la réponse : non atteinte (2,2+ à 34,8+) vs 33,1 mois (4,0-35,7+)</p> <p>Taux de réponse durable, % (IC 95 %) à 1 an : 67 (46-96) vs 81 (65-90) à 2 ans : 67 (46-96) vs 58 (41-72)</p>

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	Statut MSI : MSI-H (14 %/0 %) non-MSI-H (79 %/98 %) manquant (7 %/2 %)	

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

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

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

2.1.3.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

2.1.4 NTRK

2.1.4.1 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 de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie [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.

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

L'activité antitumorale de deux inhibiteurs des récepteurs TRK (TRKA, TRKB et TRKC codés par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*, respectivement) a été évaluée auprès de patients porteurs de divers types de tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK*. L'analyse combinée d'études de phases I et II a révélé des 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]. Aucun cas de cancer de la prostate n'était inclus dans l'étude portant sur l'entrectinib et une seule personne atteinte d'un cancer de la prostate participait à l'étude évaluant le larotrectinib.

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

Tableau 8 Efficacité de l'entrectinib et du larotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*

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

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
enfants, adolescents et adultes [Hong <i>et al.</i> , 2020; Drilon <i>et al.</i> , 2018]	30 fusions géniques différentes incluant : <i>ETV6-NTRK3</i> (51 %/47 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (16 %/18 %) <i>LMNA-NTRK1</i> (9 %/7 %) autres [†] (24 %/28 %) Traitements antérieurs : 0 (20 %/22 %), 1 (29 %/30 %), 2 (16 %/21 %), ≥ 3 (35 %/26 %) ECOG : 0 (44 %/48 %) 1 (49 %/38 %) 2 (7 %/12 %) 3 (0 %/2 %) Type de tumeur : sarcome tissus mous (38 %/44 %) glandes salivaires (22 %/13 %) thyroïde (9 %/16 %) côlon (7 %/5 %) poumon (7 %/8 %) mélanome (7 %/4 %) cholangiocarcinome (4 %/1 %) appendice (2 %/< 1 %) sein (2 %/3 %) pancréas (2 %/1 %) autres (0 %/< 5 %) PROSTATE (0 %/< 1 %) Maladie : métastatique (82 %/75 %) localement avancée (18 %/25 %)	Durée médiane de la réponse : non atteinte (suivi médian : 8,3 mois) Taux de réponse durable à 6 mois : 83 % Taux de réponse durable à 12 mois : 71 % <u>Analyse élargie</u> Taux de réponse objective : 79 % (IC 95 % 72-85) réponse complète/partielle : 16 %, 63 % maladie stable/progressive/NE : 12 %, 6 %, 3 % Durée médiane de la réponse : 35,2 mois (IC 95 % 22,8-NE) Taux de réponse durable à 12 mois : 80 % (IC 95 % 71-89)

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*.

2.1.4.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

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

2.1.5 Altérations moléculaires compatibles avec une forme agressive de la maladie (PTEN, TP53, RB1)

L'information présentée dans cette section a été rapportée par souci de transparence, mais n'a pas été retenue pour compléter la liste des biomarqueurs utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer de la prostate, en raison de la difficulté à définir clairement la nature des altérations qui contribuent à la valeur prédictive de chaque combinaison de gènes altérés.

2.1.5.1 Lignes directrices repérées

Selon le NCCN, la combinaison cabazitaxel/carboplatine peut être envisagée chez les patients en bon état qui présentent des caractéristiques cliniques d'une forme agressive du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (c'est-à-dire des métastases viscérales, un faible taux de PSA et une maladie volumineuse, un taux élevé de lactate déshydrogénase [LDH], un taux élevé d'antigène carcinoembryonnaire [CEA], des métastases osseuses lytiques, l'histologie d'un cancer neuroendocrine de la prostate) ou des altérations moléculaires défavorables (dans au moins 2 gènes parmi *PTEN*, *TP53* et *RB1*) [NCCN, 2024].

Cependant, le contexte de la recherche d'altérations dans les gènes *PTEN*, *TP53* et *RB1* n'a pas été décrit et ces gènes ne font pas partie de ceux dont l'analyse est recommandée par le NCCN pour la prise en charge du cancer de la prostate.

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

La recommandation est basée sur les résultats d'analyses post hoc d'une étude de phase I/II ayant évalué l'efficacité de l'association cabazitaxel/carboplatine, en comparaison avec le cabazitaxel, auprès de personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration [Corn *et al.*, 2019]. Les patients qui présentaient des altérations dans au moins 2 gènes parmi *PTEN*, *TP53* et *RB1* ont profité d'une amélioration significative ($p = 0,017$) de la SSP lorsque traités avec le cabazitaxel/carboplatine (7,5 mois), en comparaison avec le cabazitaxel employé seul (1,7 mois). Par ailleurs, aucune différence ($p = 0,38$) de SSP n'a été observée entre le groupe traité avec le cabazitaxel/carboplatine (6,5 mois) et celui ayant reçu le cabazitaxel uniquement (6,3 mois).

2.1.5.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

Le cabazitaxel est indiqué en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

CONCLUSION

Une revue exhaustive de la littérature a permis de repérer 29 publications en lien avec les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge du cancer de la prostate ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (incluant indirectement le cancer de la prostate). Parmi ces biomarqueurs, on trouve des altérations dans les gènes de RRH, des fusions impliquant les gènes *NTRK*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

Parmi les gènes de RRH examinés, les altérations décelées dans les gènes *BRCA1/2* (prédictives, diagnostiques et/ou pronostiques) et possiblement dans le gène *ATM* (pronostiques et diagnostiques) seraient utiles à la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration dans le contexte de la pratique québécoise. Leur valeur pourrait cependant varier selon l'altération repérée. Parmi les documents consultés, les altérations décelées dans les gènes de RRH 1) n'ont pas été communiquées et 2) ont été désignées collectivement sous le nom du gène de RRH altéré (par exemple, *BRCA1* altéré). Ainsi, chaque gène de RRH altéré fait référence à un ensemble d'altérations non divulguées. Dans ces conditions, l'identification des altérations/biomarqueurs (dans chaque gène de RRH) qui présentent un niveau de preuve suffisant pour en soutenir la valeur devient hors de portée. À défaut de précision, cette valeur a été attribuée au gène de RRH altéré plutôt qu'à chaque altération/biomarqueur qu'il renferme. Cette façon de procéder génère de l'ambiguïté et de l'incertitude. Les critères définis pour l'annotation des altérations génétiques sont discutés dans l'[encadré](#) plus bas et devraient s'appliquer à l'ensemble des biomarqueurs génétiques.

Le pembrolizumab fait présentement l'objet d'une demande d'évaluation par l'INESSS pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides non résecables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements. Dans l'attente des conclusions de cette évaluation, l'utilité du biomarqueur MSI-H/dMMR dans le contexte de la pratique québécoise est restreinte à sa valeur diagnostique (syndrome de Lynch).

Enfin, d'autres biomarqueurs prédictifs, comme les fusions *NTRK* et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H), sont associés à des médicaments dont l'accès est actuellement restreint au Québec, ce qui limite leur utilité. Les 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 prostate, 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](#).

ANNOTATION DES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES

Les auteurs de la publication sur la stratégie de classification des variants (tiers décrits à la [section 1.5](#)) précisent que les altérations génétiques décelées devraient être annotées et rapportées selon les indications du comité de nomenclature des gènes HUGO

[HGNC/HGVS](#) : les substitutions, les insertions et les délétions devraient être signalées en utilisant les notations p. et c. (par exemple, BRAF p.V600E, c.1799T>A), les fusions de gènes devraient être signalées en indiquant les deux partenaires de fusion et les variations du nombre de copies devraient être signalées en tant que gain ou perte du nombre de copies [Li *et al.*, 2017]. La déclaration des variants génomiques à l'aide de la nomenclature HGVS permet de localiser sans ambiguïté le variant dans le génome de référence. En plus de la nomenclature standard, un langage commun devrait être incluse lorsque nécessaire afin de favoriser une communication claire et sans ambiguïté avec l'équipe clinique (par exemple, BRAF V600E).

RÉFÉRENCES

- Abida W, Campbell D, Patnaik A, Bryce AH, Shapiro J, Bambury RM, et al. Rucaparib for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with a DNA Damage Repair Gene Alteration: Final Results from the Phase 2 TRITON2 Study. *Eur Urol* 2023; 84(3): 321-30.
- Abida W, Campbell D, Patnaik A, Shapiro JD, Sautois B, Vogelzang NJ, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. *Clin Cancer Res* 2020a; 26(11): 2487-96.
- Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol* 2019; 5(4): 471-8.
- Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol* 2020b; 38(32): 3763-72.
- Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10398): 291-303.
- Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38(5): 395-405.
- Awada A, Berghmans T, Clement PM, Cuppens K, De Wilde B, Machiels JP, et al. Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with larotrectinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 169: 103564.
- Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A, et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. *Curr Oncol* 2021; 28(1): 523-48.
- 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.
- 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.
- Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic Inactivation of BRCA2 in Platinum-sensitive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016; 69(6): 992-5.

- Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2023a; 41(18): 3339-51.
- Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 2023b; 34(9): 772-82.
- Chiu PKF, Lee EKC, Chan MTY, Chan WHC, Cheung MH, Lam MHC, et al. Genetic Testing and Its Clinical Application in Prostate Cancer Management: Consensus Statements from the Hong Kong Urological Association and Hong Kong Society of Uro-Oncology. *Front Oncol* 2022; 12: 962958.
- Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1(9): EVIDo2200043.
- Corn PG, Heath EI, Zurita A, Ramesh N, Xiao L, Sei E, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): 1432-43.
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(22): 2091-102.
- de Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Ann Oncol* 2019; 30.
- de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, Castro E, Dorff T, Stirling A, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(9): 1250-64.
- 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.

- Fazekas T, Széles Á D, Teutsch B, Csizmarik A, Vékony B, Kói T, et al. Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors Have Comparable Efficacy with Platinum Chemotherapy in Patients with BRCA-positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2024; 7(3): 365-75.
- Fenor de la Maza MD, Chandran K, Rekowski J, Shui IM, Gurel B, Cross E, et al. Immune Biomarkers in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2022; 5(6): 659-67.
- Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024; 30(1): 257-64.
- Fizazi K et Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol* 2023; 34(6): 557-63.
- Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(8): 719-32.
- Fujita K, Suzuki H, Hinata N, Miura Y, Edamura K, Tabata KI, et al. Management of patients with advanced prostate cancer in Japan: 'real-world' consideration of the results from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference. *Transl Androl Urol* 2022; 11(12): 1771-85.
- 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.
- Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, et al. Management of patients with advanced prostate cancer-metastatic and/or castration-resistant prostate cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. *Eur J Cancer* 2023; 185: 178-215.
- Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA, Cookson MS, et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* 2020; 38(24): 2798-811.
- González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021; 23(5): 969-79.
- Gouvernement du Québec. Registre québécois du cancer [site Web]. Québec, QC : Gouvernement du Québec; 2024. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer> (consulté le 18 juin 2024).

- Graf RP, Fisher V, Weberpals J, Gjoerup O, Tierno MB, Huang RSP, et al. Comparative Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors vs Chemotherapy by Tumor Mutational Burden in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2022; 5(3): e225394.
- Hansen AR, Massard C, Ott PA, Haas NB, Lopez JS, Ejadi S, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1807-13.
- 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.
- Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(24): 2345-57.
- Hwang C, Henderson NC, Chu SC, Holland B, Cackowski FC, Pilling A, et al. Biomarker-Directed Therapy in Black and White Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2023; 6(9): e2334208.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques [site Web]. Québec, QC : INESSS; 2022a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/strategies-de-classification-et-de-stratification-des-variants-somatiques.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques [site Web]. Québec, QC : INESSS; 2022b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelmc-illuminamc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>.
- Kanesvaran R, Castro E, Wong A, Fizazi K, Chua MLK, Zhu Y, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with prostate cancer. *ESMO Open* 2022; 7(4): 100518.
- Lapini A, Caffo O, Conti GN, Pappagallo G, Del Re M, D'Angelillo RM, et al. Matching BRCA and prostate cancer in a public health system: Report of the Italian Society for Uro-Oncology (SIUrO) consensus project. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023; 184: 103959.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357(6349): 409-13.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19(1): 4-23.

- Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, et al. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *J Urol* 2023; 209(6): 1082-90.
- Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II. *J Urol* 2021; 205(1): 22-9.
- Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022; 33(9): 929-38.
- Mansinho A, Fernandes RM, Carneiro AV. Histology-Agnostic Drugs: A Paradigm Shift-A Narrative Review. *Adv Ther* 2023; 40(4): 1379-92.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020a; 21(10): 1353-65.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020b; 38(1): 1-10.
- Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(1): 162-74.
- Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, et al. Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors, third edition. *Int J Clin Oncol* 2023a.
- Mishima S, Naito Y, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, et al. Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with high tumor mutational burden tumors. *Int J Clin Oncol* 2023b; 28(8): 941-55.
- Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, Nguyen B, Stopsack KH, Wibmer A, et al. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. *JCO Precis Oncol* 2020; 4: 355-66.

- Naito Y, Mishima S, Akagi K, Hayashi N, Hirasawa A, Hishiki T, et al. Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(7): 827-40.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Prostate cancer - version 4.2024 [site Web]. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2024. Disponible à : https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- O'Haire S, Franchini F, Kang YJ, Steinberg J, Canfell K, Desai J, et al. Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep* 2023; 13(1): 4116.
- Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Ann Oncol* 2024; 35(5): 458-72.
- Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(9): 1119-34.
- 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.
- Ploussard G, Roubaud G, Barret E, Beauval JB, Brureau L, Créhange G, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance. *Prog Urol* 2022; 32(15): 1373-419.
- Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, Cronin AM, Csabai I, Ledet E, et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2017; 123(18): 3532-9.
- Rendon RA, Selvarajah S, Wyatt AW, Kolinsky M, Schrader KA, Fleshner NE, et al. 2023 Canadian Urological Association guideline: Genetic testing in prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2023; 17(10): 314-25.
- Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 161(5): 1215-28.
- Russo A, Incorvaia L, Capoluongo E, Tagliaferri P, Gori S, Cortesi L, et al. Implementation of preventive and predictive BRCA testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies. *ESMO Open* 2022; 7(3): 100459.

- Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, et al. 2022 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2022; 16(11): E506-e15.
- Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023a; 24(10): 1094-108.
- Saad F, Hotte SJ, Noonan K, Malone S, Morash C, Niazi T, et al. Addressing controversial areas in the management of advanced prostate cancer in Canada: Areas of consensus and controversy from the third Canadian consensus forum. *Can Urol Assoc J* 2023b.
- Schmid S, Omlin A, Higano C, Sweeney C, Martinez Chanza N, Mehra N, et al. Activity of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Prostate Cancer With and Without DNA Repair Gene Aberrations. *JAMA Netw Open* 2020; 3(10): e2021692.
- Shore ND, Drake CG, Lin DW, Ryan CJ, Stratton KL, Dunshee C, et al. Optimizing the management of castration-resistant prostate cancer patients: A practical guide for clinicians. *Prostate* 2020; 80(14): 1159-76.
- Slootbeek PHJ, Duizer ML, van der Doelen MJ, Kloots ISH, Kuppen MCP, Westgeest HM, et al. Impact of DNA damage repair defects and aggressive variant features on response to carboplatin-based chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Cancer* 2021; 148(2): 385-95.
- Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efstathiou E, Lara PN, Jr., Yu EY, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(3): 362-73.
- 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 Precis Oncol* 2021; 5(1): 69.
- Xu CSi LWang WLi ZSong ZWang Q, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China. *Thorac Cancer* 2022; 13(21): 3084-97.
- Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020; 31(7): 861-72.
- Zafeiriou Z, Bianchini D, Chandler R, Rescigno P, Yuan W, Carreira S, et al. Genomic Analysis of Three Metastatic Prostate Cancer Patients with Exceptional Responses to Carboplatin Indicating Different Types of DNA Repair Deficiency. *Eur Urol* 2019; 75(1): 184-92.

Zang PD, Chawla NS, Barragan-Carrillo R, Chehrazi-Raffle A, Tripathi A, Pal SK, Dorff TB. Tumor Mutational Burden in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Response to Checkpoint Inhibition. *JAMA Oncol* 2024; 10(4): 531-2.

Zhu Y et Ye D. Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer (2019 Update). *Cancer Manag Res* 2020; 12: 2127-40.

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Cancer de la prostate

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to March 27, 2024	
Date de la recherche : 28 mars 2024	
#	Requêtes
1	Prostatic Neoplasms/di, dt, th OR Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant/di, dt, th
2	(CSPC OR CSPCs OR ((prostate? OR prostatic) ADJ3 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*))) .ti, bt, ab, kf.
3	OR/1-2
4	(CSPC OR CSPCs OR ((prostate? OR prostatic) ADJ3 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*)) OR oncolog*))) .ti, bt.
5	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
6	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
7	Precision Medicine/
8	((((molecular OR neoplas* OR tumo?*r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*) .ti, bt, ab, kf.
9	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)) .ti, bt, ab, kf.
10	((((individuali#ed OR precision OR personali#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine) .ti, bt, ab, kf.
11	(dna OR protein* OR rna) .ti, bt.
12	OR/5-11
13	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment) .hw.
14	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*) .ti, bt, ab, kf.
15	OR/13-14
16	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*) .ti, bt.
17	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)) .ti, bt.
18	OR/16-17
19	((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.
20	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*) .ti, bt.
21	3 AND 12 AND 15 AND 19
22	4 AND 18 AND 19
23	4 AND 20
24	OR/21-23
25	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
26	((((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.
27	OR/25-26

28	24 NOT 27
29	..// 28 yr=2019-current
30	..// 29 lg=English OR lg=French

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2024 March 27	
Date de la recherche : 28 mars 2024	
#	Requêtes
1	*Castration Resistant Prostate Cancer/di, dm, dt, th OR *Castration Sensitive Prostate Cancer/di, dm, dt, th OR *Familial Prostate Cancer/di, dm, dt, th OR *Intraductal Carcinoma of the Prostate/di, dm, dt, th OR *Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer/di, dm, dt, th OR *Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer/di, dm, dt, th OR *Metastatic Prostate Cancer/di, dm, dt, th OR *Prostate Adenocarcinoma/di, dm, dt, th OR *Prostate Cancer/di, dm, dt, th OR *Prostate Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Squamous Cell Carcinoma of the Prostate/di, dm, dt, th OR *Transitional Cell Carcinoma of the Prostate/di, dm, dt, th
2	(CSPC OR CSPCs OR ((prostate? OR prostatic) ADJ3 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*))) OR oncolog*))) .ti, bt, ab, kf.
3	OR/1-2
4	(CSPC OR CSPCs OR ((prostate? OR prostatic) ADJ3 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR ((mass OR masses OR neoplas* OR neoplasm* OR tumo?*r*) ADJ2 (advanced OR aggressive* OR cancerous* OR invasi* OR metasta*))) OR oncolog*))) .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 replies OR reply) .ti.
22	OR/20-21
23	19 NOT 22
24	..// 23 yr=2019-current
25	..// 24 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 prostate »

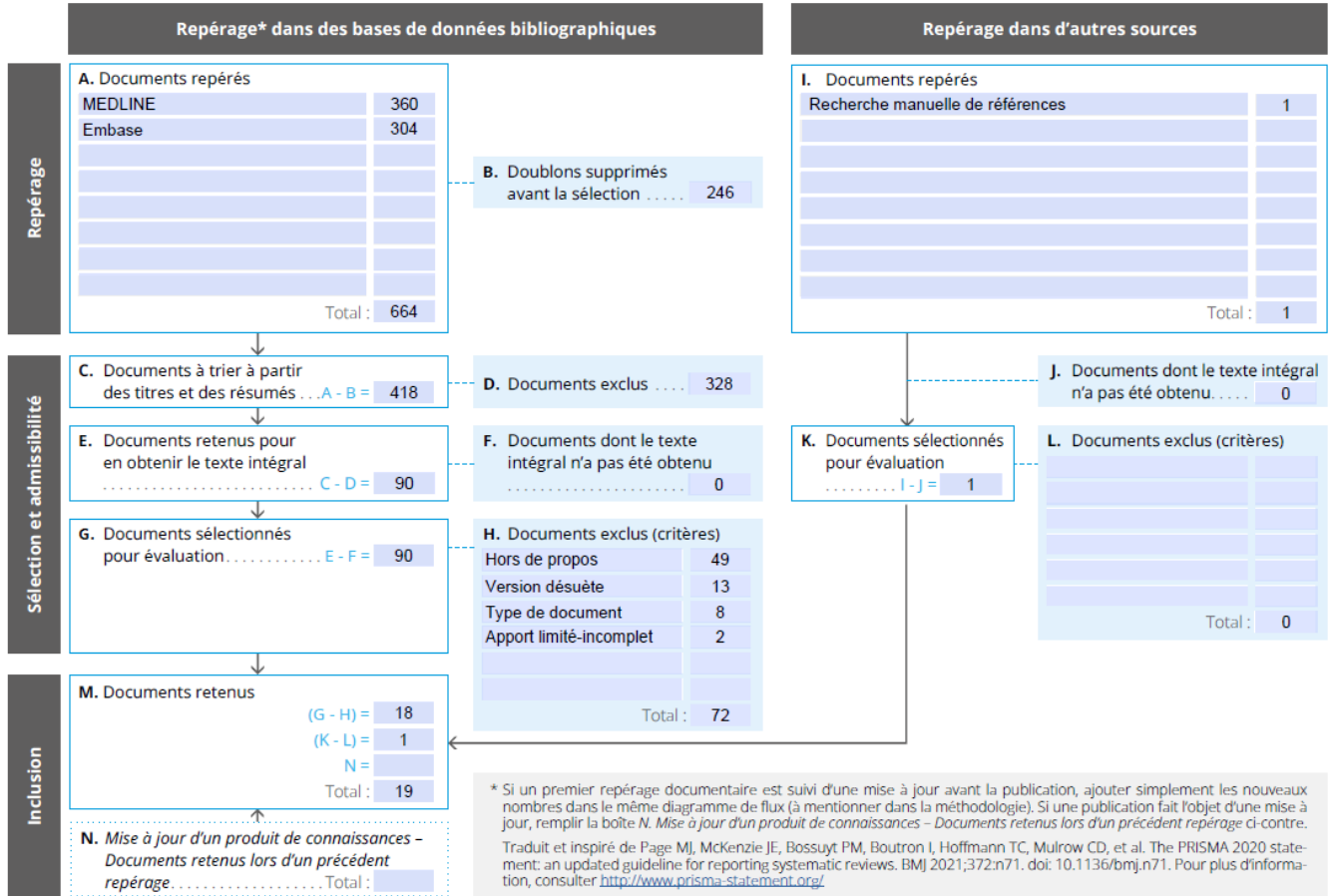
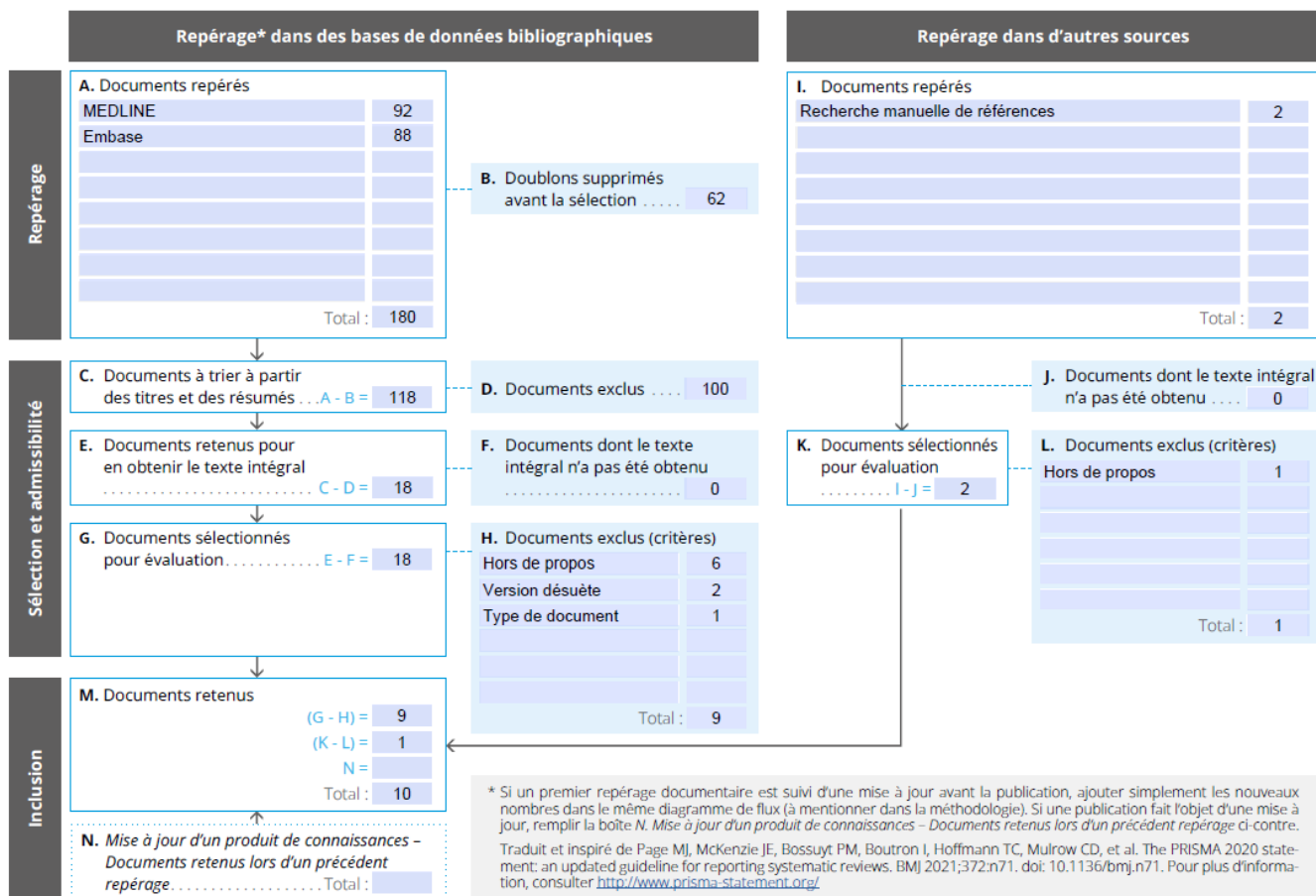


Figure B-2 Diagramme de flux « Tumeurs solides »



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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

