

Unité d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (UETMIS)

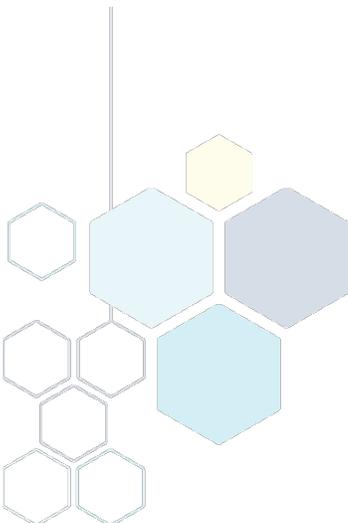
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

LES TESTS DE PROFILAGE GÉNOMIQUE LARGE : TESTS DE FOUNDATION MEDICINE INC.

Note informative

Préparé par

Raouf Hassen-Khodja
Alfons Pomp



Janvier 2021

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs : Raouf Hassen-Khodja, M.D., M. Sc.
Alfons Pomp, M.D., FRCSC, FACS

Pour se renseigner sur cette publication ou sur toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Bureau 4902
1001, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 3H9
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132
Télécopieur : 514 412-7460
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *Les tests de profilage génomique large : Tests de Foundation Medicine Inc. Note informative.* Préparé par Raouf Hassen-Khodja et Alfons Pomp. Janvier 2021 ».

ISBN 978-2-89528-142-9

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
MISSION.....	5
REMERCIEMENTS	6
RÉSUMÉ	7
SUMMARY	8
GLOSSAIRE.....	9
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	11
1 INTRODUCTION.....	12
1.1 Requête	12
2 RAPPEL	12
2.1 Génétique et médecine personnalisée.....	12
2.1.1 Rappel	12
2.1.2 Biomarqueurs en oncologie et processus de validation	13
2.1.3 Tests compagnons.....	14
3 MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	15
3.1 Recherche bibliographique.....	15
3.2 Stratégie de recherche et critères de sélection	15
3.2.1 Stratégies de recherche	15
4 RÉSULTATS.....	16
4.1 Études sélectionnées	16
4.2 Résultats de quelques études sur les biomarqueurs et les tests diagnostiques compagnons utilisés.....	16
4.2.1 Cancers du sein et de l’ovaire.....	16
4.2.2 Cancer du poumon.....	17
4.2.3 Cancer colorectal	19
4.2.4 Cancers gastro-intestinaux	19
4.2.5 Cancer de la prostate	19
4.2.6 Mélanome.....	20
4.3 Résultats d’études économiques.....	25
4.3.1 Études de Doble et collaborateurs	25
4.3.2 Études de Seo et collaborateurs.....	26
4.3.3 Étude de Kasztura et collaborateurs	26
4.4 Tests diagnostiques commercialisés par la compagnie Foundation Medicine.....	26
4.4.1 FoundationFocus® CDx BRCA et FoundationOne® CDx.....	28
4.4.2 FoundationOne® Liquid CDx.....	37
4.4.3 FoundationOne® Heme.....	37
5 DISCUSSION GÉNÉRALE	38
6 CONCLUSIONS.....	39
7 BIBLIOGRAPHIE.....	39
ANNEXE A - STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE SELON LES BASES DE DONNÉES CONSIDÉRÉES	47
ANNEXE B - PROCESSUS DE SÉLECTION DES ÉTUDES	49
ANNEXE C - ÉTUDES EXCLUES	50

ANNEXE D - ÉTUDES INCLUSES.....	57
ANNEXE E - ÉTUDES INCLUANT FOUNDATION MEDICINE INC.....	60
ANNEXE F - RAPPORTS ET LIGNES DIRECTRICES PUBLIÉS PAR LES AUTRES AGENCES EN SANTÉ ET LES ASSOCIATIONS SCIENTIFIQUES (DEPUIS 2015)	63
ANNEXE G - TABLEAUX DE CONCORDANCE SELON LES BIOMARQUEURS.....	65

Liste des tableaux

Tableau 1 - Exemples de variation selon l'absence ou la présence d'un biomarqueur génétique	13
Tableau 2 - Exemples de tests diagnostiques compagnons	18
Tableau 3 - Exemples de tests diagnostiques compagnons et de leurs cibles thérapeutiques	19
Tableau 4 - Résultats des principales études sélectionnées	21
Tableau 5 - Exemples de tests approuvés* et utilisés en théranostique (médecine génique) dans le cas du cancer du sein.....	25
Tableau 6 - Résultats des recherches sur les tests FoundationOne® CDx dans quelques banques de données	27
Tableau 7 - Concordance du test FoundationFocus® CDx BRCA présenté à la FDA (dossier PMA)	28
Tableau 8 - Résumé des études incluant des tests de Foundation Medicine Inc.....	29
Tableau 9 - Résumé des indications des tests FoundationOne® approuvés par la FDA.....	31
Tableau 10 - Tests diagnostiques compagnons et biomarqueurs cibles	32
Tableau 11 - Comparaison des caractéristiques du test FoundationOne® CDx avec les tests Oncomine™ Dx Target et Oncoguide™ NCC dans le cancer du poumon.....	32
Tableau 12 - Récapitulatif des résultats obtenus par le test FoundationOne® CDx et présentés à la FDA pour son approbation (les résultats de concordance des tests sont à l'annexe G).....	34
Tableau 13 - Indications du test FoundationOne® Liquid CDx	37

MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a pour mission de conseiller les décideurs du CHUM dans leurs choix de technologies et de modes d'intervention en santé, en basant sa méthodologie sur les données probantes, les pratiques les plus efficaces dans le domaine de la santé et l'état des connaissances actuelles. En outre, en conformité avec la mission universitaire du CHUM, elle travaille à diffuser les connaissances acquises au cours de ses évaluations, tant au sein de la communauté du CHUM qu'à l'extérieur, contribuant ainsi à l'implantation d'une culture d'évaluation et d'innovation.

En plus de s'associer aux médecins, aux pharmaciens, aux membres du personnel infirmier et aux autres professionnels du CHUM, l'UETMIS travaille de concert avec la communauté de pratique. Cette dernière est composée des unités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé des autres centres hospitaliers universitaires, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que du Réseau universitaire intégré de santé de l'Université de Montréal (RUIS de l'UdeM).

L'UETMIS participe également au processus permanent d'amélioration continue de la performance clinique. Elle travaille de concert avec l'équipe de la gestion de l'information à élaborer des tableaux de bord permettant une évaluation critique et évolutive des secteurs d'activités cliniques. L'UETMIS propose des pistes de solution contribuant à accroître la performance clinique par une analyse des données probantes et des lignes directrices cliniques, de même que des pratiques exemplaires. Cette démarche est réalisée en collaboration avec les gestionnaires (administratifs et cliniques).

REMERCIEMENTS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) tient à remercier Madame Karine Bédard, Ph. D., ainsi que les docteurs Danh Tran-Thanh, directeur du programme de résidence en anatomo-pathologie, et Zaki el Haffaf, chef de service de médecine génique du CHUM, pour leur précieuse collaboration dans la finalisation de ce rapport.

L'UETMIS exprime aussi sa reconnaissance envers Madame Duy-Ha Ta, agente administrative, qui a collaboré à l'élaboration finale de ce rapport.

Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

À l'ère de l'oncologie de précision, il est important d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement, d'optimiser les tests diagnostiques et le suivi thérapeutique, et de développer des stratégies pour améliorer l'efficacité clinique. L'objectif de ce rapport est d'évaluer les preuves de l'utilité des nouveaux tests de type séquençage à haut débit (HTS), aussi appelés « tests de séquençage de nouvelle génération » (NGS), et plus spécifiquement les tests de profilage génomique large (CGP) de la compagnie Foundation Medicine Inc. Ces outils technologiques, utilisés comme des aides à la décision pour les médecins, fournissent une liste de biomarqueurs potentiellement exploitables qui contribuent à déterminer le traitement spécifique et à améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints de cancer.

Les différentes analyses et lignes directrices publiées à ce jour concernent essentiellement les tests génétiques compagnons et, depuis quelques années, plus spécifiquement les tests de profilage génomique large. L'ensemble des conclusions convergent vers l'intérêt potentiel de ces tests; cependant, leurs impacts sont multifactoriels (diagnostiques, thérapeutiques, économiques et éthiques) et leur implantation doit répondre à des critères de validation bien définis.

Le CHUM offre présentement des analyses de séquençage de nouvelle génération pour les patients en oncologie, à raison d'environ 1600 analyses de ce type par année. Le panel offert inclut 15 des gènes les plus importants cliniquement. Avec les demandes du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM) et son objectif de rapatrier les tests de biologie moléculaire envoyés à l'extérieur de la province, les laboratoires de diagnostic moléculaire du Québec sont en mode de développement de tests moléculaires. En outre, le CHUM est en voie de valider et de proposer de nouveaux panels similaires à ceux proposés par Foundation Medicine Inc., qui devraient être offertes à l'ensemble des patients du CHUM d'ici quelques mois.

À partir des résultats d'études disponibles et dans le cadre du développement de tests moléculaires au CHUM, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHUM considère qu'une grande proportion des gènes inclus dans les tests proposés par Foundation Medicine Inc. ne présente pas à ce jour d'indication ou de valeur clinique, et que l'intérêt des informations apportées par un panel de biomarqueurs « trop ou très large » pour les patients reste discutable.

Dans le cas du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et dans son rôle potentiel de centre de référence en médecine génique, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé suggère que, dans le cadre du développement de tests moléculaires demandés par le RQDM et dans l'objectif de rapatrier les tests de biologie moléculaire envoyés à l'extérieur de la province, la décision d'implanter les tests FoundationOne® CDx et FoundationOne® Liquid CDx devrait être évaluée par un comité réunissant les spécialistes des départements de médecine génique, de pathologie et d'oncologie.

SUMMARY

Molecular diagnostics play a pivotal role in control of infectious disease and the diagnosis of hereditary disorders but oncology has been a primary focus of precision medicine. It is important to recognize patients in the early stages of, or who are at high risk for, the diseases of concern. It is also essential to be able to identify patients who would likely benefit from a specific therapy and to be able to follow the results of treatment in order to improve clinical outcomes. This report will assess evidence based clinical results of high throughput sequencing platforms and next generation sequencing (NGS) in practice, more specifically the comprehensive genomic profiling (CGP) offered by Foundation Medicine Inc. Results from this technology are designed to serve as a decision -support tool for physicians. They help evaluate cancer treatment approaches that are tailored using genomic biomarkers to provide specific treatments and improve clinical outcomes for oncology patients.

Currently many oncologists use NGS to guide treatment decisions for their patients. Research is needed to establish the clinical usefulness of these tests for diagnosis and therapy while considering cost-benefit and ethical challenges. Evidence based clinical guidelines need to be developed for use in practice to ensure that patients who can benefit from this innovation receive suitable testing and treatment. At present, there is little empirical data available to assess this technology and there are no established measures for validating the association between a genomic marker and clinical outcomes.

The Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) currently performs approximately 1600 next generation sequencing analysis in cancer patients per year. The NGS panel currently used includes 15 genes that are considered clinically important. The Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM) - Québec Molecular Diagnostic Network - would like to repatriate the commercial diagnostic tests currently sent abroad. Molecular biology laboratories in Québec are currently developing new panels of biomarkers. The CHUM is currently validating new models of meaningful biomarker panels that provide information on tumor classification and therapy selection, including some similar to those offered by Foundation Medicine Inc., that should be available for clinical use in a few months.

The current development of molecular testing that is ongoing at the CHUM and the paucity of empirical research data lead the Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) to conclude most of the multi-marker panel of gene expression profiling tests of the Foundation Medicine Inc. comprehensive cancer genomic testing panel lack adequate clinical evidence to warrant their general adoption in medical practice.

The CHUM is a potential reference center for bioinformatics and genetic/molecular medicine and diagnosis. The UETMIS suggests a multidisciplinary (genetic medicine, oncology, pathology) committee be formed to provide regulatory appraisal in order to decide whether to include the approval/implantation of the tests FoundationOne® CDx and FoundationOne® Liquid CDx as the RQDM would like to make the relevant choices of this category of testing available in Québec.

GLOSSAIRE

Biomarqueur : caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique (définition de National Institutes of Health).

Carcinome : cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse).

Charge mutationnelle tumorale (ou tumorale mutationnelle; en anglais, TMB pour tumour mutational burden) : substitut du nombre de néoantigènes exprimés par une tumeur. Ce type de biomarqueur est actuellement à l'étude pour évaluer sa capacité à prédire la probabilité qu'un patient atteint de cancer bénéficiera des thérapies d'immuno-oncologie (IO).

Diagnostic compagnon : test diagnostique qui permet de déterminer quel sous-groupe de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement par une molécule donnée. Une thérapie utilisant ce type de test sera alors qualifiée de « ciblée ».

Exome : ensemble des exons du génome qui codent des protéines.

Exon : séquence nucléotidique codante d'un gène qui détermine la structure d'une protéine.

Gène : élément d'un chromosome constitué d'ADN.

High resolution melt (HRM) : analyse de courbes de fusion à haute résolution. Cette technique de biologie moléculaire permet la détection de mutations, de polymorphisme génétique et de différences épigénétiques dans des échantillons d'ADN double brin.

Instabilité microsatellitaire : variations de séquence au niveau des microsatellites, identifiables par des techniques de biologie moléculaire à base de PCR.

Intervalle de confiance : intervalle de valeurs contenant la valeur du paramètre à estimer avec un niveau de confiance donné.

Marqueurs : caractéristiques présentes chez un malade pouvant représenter un facteur de risque ou un indicateur d'effet du traitement ou être utilisé comme marqueur prédictif.

Médecine personnalisée : voir *Médecine stratifiée*.

Médecine stratifiée : stratégie thérapeutique où l'objectif est de sélectionner les patients en fonction d'un marqueur prédictif, afin de ne traiter que la sous-population susceptible de recevoir un bénéfice du traitement.

Microsatellites : petites séquences d'ADN, non codantes, réparties aléatoirement dans le génome. Les microsatellites sont des structures particulièrement exposées aux erreurs de réplication (RER).

Pharmacogénétique : discipline scientifique ayant pour objet l'étude des facteurs génétiques qui affectent le mode d'action et le métabolisme des médicaments et qui influencent la réponse de l'organisme à ces derniers.

Pharmacogénomique : discipline scientifique qui utilise la connaissance que l'on a du génome et de ses variations individuelles pour identifier de nouvelles cibles pharmacologiques et prévoir l'efficacité d'un traitement médicamenteux. Cependant, la pharmacogénétique et la pharmacogénomique sont fréquemment utilisées indistinctement [5].

Positif (vrai et faux) : une personne est qualifiée de « vrai positif » lorsque le résultat d'un test de dépistage annonce une anomalie qui existe physiologiquement chez le sujet. Une personne est qualifiée de « faux positif » lorsque le résultat d'un test de dépistage annonce une anomalie qui n'existe pas physiologiquement chez le sujet.

Prévalence : nombre de cas d'une maladie au sein d'une population donnée à un moment donné.

Profilage génomique large (ou CGP, pour comprehensive genomic profiling) : méthode permettant la détection de plusieurs biomarqueurs oncologiques qui aident à optimiser le traitement dans un seul test de séquençage de nouvelle génération.

Sensibilité : la sensibilité d'un test de dépistage est la probabilité d'avoir un résultat positif (être classé « à risque ») lorsque le patient est malade. Elle correspond à la proportion de personnes ayant un test de dépistage positif parmi les personnes malades. Plus sa valeur est élevée, plus le test est efficace.

Séquençage à haut débit (HTS pour high-throughput sequencing) : aussi appelé *NGS* pour *next-generation sequencing*. Le séquençage à haut débit permet l'exploration simultanée de centaines de gènes.

Séquençage : technique qui permet de déterminer les régions du génome qui codent pour les protéines de l'organisme. Plusieurs méthodes existent, du petit séquençage ponctuel (méthode de Sanger) ou sélectif (méthode de Maxam et Gilbert) au séquençage complet (méthode par hybridation, *shotgun*, séquençage à haut débit).

Spécificité : la spécificité d'un test de dépistage est la probabilité d'avoir un résultat négatif lorsque le patient est sain. Plus la valeur est élevée, plus le test est efficace. $Sp = \frac{\text{rapport vrais négatifs/sains}}{\text{sains} + \text{faux positifs}}$.

Test compagnon : test diagnostique permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est considéré comme un « compagnon » d'utilisation du traitement.

Théranostique (ou théragnostic) : utilisation d'un test diagnostique identifiant un marqueur pour orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut pour le marqueur (statut positif ou négatif pour un marqueur).

Thérapie ciblée : traitement qui n'a démontré de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif déterminé par un test compagnon.

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AMP	Association for Molecular Pathology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAP	College of American Pathologists
CGP	Comprehensive genomic profiling (profilage génomique large)
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CM	Charge tumorale mutationnelle (TMB, en anglais)
CPNPCP	Cancer du poumon non à petites cellules
ECR	Étude contrôlée randomisée
EGF	Epidermal growth factor
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HRM	High resolution melt
IC	Intervalle de confiance
IMS	Instabilité microsatellitaire (MSI, en anglais)
MA	Mesure d'association
MMR	(DNA) Mismatched repair
MSI	Microsatellite instability
NCSG	National Cancer Strategies Group
NGS	Next-generation sequencing
NPA	Negative percent agreement (pourcentage de concordance négative)
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OPA	Overall percentage agreement
PARP	Poly ADP-ribose polymérase
PD-L1	Programmed cell death - Ligand 1
PMA	Premarket approval
PPA	Positive percent agreement (pourcentage de concordance en positif)
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction
SG	Signature génomique
TMB	Tumor mutational burden (charge de mutationnelle tumorale (CM))
TSG	Tumor suppressor gene
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

1 INTRODUCTION

À l'ère de l'oncologie de précision, il est important d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement, d'optimiser les tests diagnostiques et le suivi thérapeutique, et de développer des stratégies pour améliorer l'efficacité clinique. L'analyse des modifications génétiques inhabituelles (mutations, délétions, etc.) présentes chez une personne malade peut fournir des informations intéressantes pour le diagnostic, le pronostic ou le traitement. Une analyse génomique plus complète d'une tumeur peut permettre de découvrir des variantes ou des altérations non identifiées par des tests reconnus, tels que les tests de biomarqueurs [102].

Les tests de diagnostic moléculaire représentent un progrès scientifique et technologique important dans le domaine de la médecine personnalisée, prédictive et préventive, pouvant offrir des avantages cliniques et socioéconomiques potentiels significatifs. Même si un nombre important de biomarqueurs ont été évalués, de nombreux tests diagnostiques compagnons (CDx) ne sont pas encore approuvés.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les preuves de l'utilité des nouveaux tests de type séquençage à haut débit (HTS, pour *high-throughput sequencing*) ou encore NGS (pour *next-generation sequencing*), et plus spécifiquement les tests de la Foundation Medicine Inc., comme aides à la décision pour les médecins pour identifier le traitement spécifique et améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints de cancer.

1.1 Requête

Dans le cadre du développement de l'offre de services en santé dans le domaine des tests diagnostiques compagnons, la Direction des affaires médicales et universitaires (DAMU) a demandé à l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM) d'évaluer les tests et les services offerts par Foundation Medicine Inc. dans le cadre de la stratégie de prise en charge des patients atteints de cancer avancé. L'objectif est d'évaluer l'efficacité des tests de profilage génétique complet de FoundationOne CDx et leur utilitésation pour les diagnostics à visée thérapeutique et prédictive chez les patients atteints de tumeurs cancéreuses. Le second objectif de la requête concerne la disponibilité et leur remboursement par la Régie de l'assurance maladie du Québec.

2 RAPPEL

2.1 Génétique et médecine personnalisée

2.1.1 Rappel

La médecine personnalisée représente l'un des principaux objectifs du *Human Genome Project* (HGP) [3] et la médecine de précision en oncologie n'en est que le corolaire. En effet, la mise en évidence des caractéristiques cliniques spécifiques aux patients couplée au développement de diagnostics génomiques a permis l'avènement des thérapies ciblées. De nombreuses thérapies ciblées ont été approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis à l'aide de tests de diagnostic complémentaires. Les plateformes de séquençage de nouvelle génération (NGS) sont maintenant approuvées pour dépister un grand nombre de ces anomalies et sont de plus en plus appliquées pour guider la prise de décision thérapeutique [56]. Plus récemment, l'utilisation de NGS pour détecter de nombreuses altérations moléculaires potentielles liées au cancer nous mène vers une approche multigénique plus complète [80]. Parmi les études amorcées par le National Cancer Institute (NCI, États-Unis), la NCI-MATCH Trial (*Molecular Analysis for Therapy Choice*¹) avait pour objectif de déterminer l'utilité clinique de ces tests diagnostiques et de développer l'approche de la médecine de précision².

¹ Tumeurs solides avancées, lymphomes ou myélomes.

² <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>.

L'identification de caractéristiques biologiques présentes chez certains malades, appelées *biomarqueurs*, et détectées par ces tests permet de sélectionner les patients qui répondent à un traitement et d'établir un indicateur prédictif sur son efficacité ou comme facteur de risque lors d'un suivi thérapeutique [48; 79]. Les tests qui y sont associés sont définis comme *tests compagnons* ou de *tests diagnostiques compagnons*. Ils sont réalisés à partir d'une biopsie (ou d'une prise de sang pour les cancers hématopoïétiques), à la recherche de mutations, de délétions ou d'altérations de gènes. Les CDx visent à sélectionner les patients avant l'administration d'un médicament et permettent de mettre en évidence les patients pouvant réagir à un médicament spécifique (répondants et non-répondants), d'identifier les patients à haut risque de réactions indésirables, et de permettre d'adapter une posologie efficace et sécuritaire. Cependant, l'introduction de ces nouvelles technologies pour découvrir des biomarqueurs potentiels nécessite l'évaluation de leur utilité et de leur validité pour une utilisation donnée. Cela est particulièrement vrai pour l'utilisation de biomarqueurs pour affermir les décisions réglementaires dans le développement de produits médicaux.

2.1.2 Biomarqueurs en oncologie et processus de validation

L'évolution des biomarqueurs utilisés pour stratifier et traiter le cancer du sein illustre de manière significative l'histoire des CDx et fournit un aperçu sur les défis à venir. Au fur et à mesure que les nouvelles thérapies ciblées et les biomarqueurs correspondants s'accumulent, les algorithmes de diagnostic et de traitement deviennent plus complexes. Pour répondre aux besoins futurs, les modèles de diagnostic compagnon devront continuer à s'adapter et à évoluer [78]. Actuellement, les caractéristiques des biomarqueurs jouent un rôle important dans la détection précoce et la prise en charge de nombreux cancers, comme le cancer du poumon et du sein, le mélanome, le cancer colorectal, le cancer gastrique, etc. [47; 66; 69; 103].

L'étude des biomarqueurs comprend la sélection de candidats, la qualification, la vérification, l'optimisation des tests et la validation. La FDA a développé des processus pour la qualification des biomarqueurs et d'autres outils de validation pour les produits médicaux. En plus de ces processus de qualification, les tests diagnostiques mesurant un biomarqueur peuvent suivre un processus de décision réglementaire [59].

Tableau 1 – Exemples de variation selon l'absence ou la présence d'un biomarqueur génétique

GÈNES	ORGANES	% DE RISQUE
Mutation sur le gène BRCA1 ou le gène BRCA2	Sein	Risque de développer un cancer du sein : <ul style="list-style-type: none"> • Avant 70 ans : de 40 à 85 % • Population générale : 10 %
	Ovaire	Risque de développer un cancer de l'ovaire : <ul style="list-style-type: none"> • De 10 à 60 % • Population générale : 1 %
Mutation de l'un des gènes de la famille MMR (p. ex. : MSH2, MLH1, MSH6)	Cancers colorectaux héréditaires sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch)	Risque de développer un cancer colorectal : <ul style="list-style-type: none"> • Avant 70 ans : de 40 à 70 %
KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	Cancers colorectaux	Le traitement par le cétuximab seul procure une survie globale médiane plus longue chez les porteurs de KRAS sauvage que chez ceux qui expriment une forme mutée de KRAS. L'effet du traitement par l'association de cétuximab et d'irinotécan est du même ordre : survie globale médiane et survie médiane sans progression plus longues en présence de KRAS sauvage.

GÈNES	ORGANES	% DE RISQUE
Mutation activatrice de l'EGFR	Cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC)	Effet positif sur la survie et la réponse thérapeutique aux inhibiteurs de tyrosine kinase.
Réarrangement du gène ALK	Cancer du poumon non à petites cellules de type adénocarcinome	Présent dans environ 5 % des CPNPC. Elle induit une surexpression de la protéine ALK, puissante molécule oncogénique (<i>driver mutation</i>).
Mutation V600 du gène BRAF	Mélanome	Présente dans plus de 50 % des mélanomes. Associée à la sénescence induite par l'oncogène (OIS : <i>oncogene-induced senescence</i>). Effet négatif sur la survie et de survie sans maladie.

2.1.3 Tests compagnons

Les progrès de la technologie moléculaire ont conduit au développement parallèle de CDx [40]. Le nombre de tests prédictifs en cancérologie, quant à lui, est en pleine expansion en raison de la découverte continue de nouveaux gènes de susceptibilité associés aux différents cancers³.

La FDA définit les CDx comme des tests visant à détecter la présence de biomarqueurs spécifiques qualifiant un patient pour recevoir une thérapie associée spécifique. Ils sont importants pour le processus de développement du médicament ainsi que pour la prise de décision quant au traitement. Ces tests utilisent divers échantillons biopsiques et chirurgicaux sur des supports de détection variés (protéines, ARNm). Cependant, les systèmes d'évaluation et les seuils de positivité utilisés varient selon l'origine des technologies et présentent des effets non négligeables sur la prise en charge des patients. En outre, l'émergence de ces nouveaux tests diagnostiques est associée à des enjeux économiques importants avec un impact direct sur les dépenses en santé [18]. L'avènement des trousse standards disponibles dans le commerce et de l'analyse mutationnelle ciblée pourrait améliorer la précision des diagnostics [50]. À titre d'exemple, en 2015, 35 % des nouveaux médicaments anticancéreux approuvés par la FDA étaient issus de la médecine personnalisée [71; 77; 99]. En mai 2017, la FDA a approuvé un traitement anticancéreux basé sur un biomarqueur, sans égard au site de la tumeur⁴, pour les patients atteints de tumeurs solides présentant le biomarqueur déficient d'instabilité microsatellitaire élevée ou de non-correspondance [26].

Depuis, plus de 20 ans après que le premier test ait été approuvé par la FDA [41], plus de 30 médicaments ont été développés et un CDx a été approuvé en lien avec un test de biomarqueurs [42]. Les résultats de quelques études économiques démontrent une potentielle rentabilité des diagnostics compagnons [61].

Au Québec, les tests de génétique moléculaire sont remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec sous certaines conditions et procédures particulières (Rubrique M – Génétique médicale Addendum 12⁵).

³ Par exemple, il a aussi été démontré que l'utilisation de tests basés sur l'expression multigénique pour analyser un éventail de biomarqueurs pronostiques pouvait aider à orienter les décisions de traitement, en particulier dans le cancer du sein (p. ex., oncotype DX).

⁴ Pembrolizumab pour les patients présentant des tumeurs solides.

⁵ <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syra/medecins-specialistes/170-sle-specialistes/ManuelSpecialistesSLE.html#102739>.

3 MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

3.1 Recherche bibliographique

Pour répondre à la requête soumise par la DAMU et permettre la rédaction de ce document, nous avons d'abord fait un rappel succinct des différentes données disponibles sur la présence de biomarqueurs et de tumeurs cancéreuses et sur la validation des CDx approuvés par des institutions nationales en santé (p. ex. FDA, EURA), puis nous avons recherché des études portant sur les tests commercialisés par Foundation Medicine Inc. Nous avons complété notre recherche par une revue des publications (lignes directrices, rapports d'agences d'ETMIS, études, travaux et autres données) traitant de la détection des tests diagnostiques génétiques compagnons.

3.2 Stratégie de recherche et critères de sélection

Il faut noter que notre document doit être considéré comme un bref résumé des données actuellement disponibles sur les CDx et plus spécifiquement sur les tests commercialisés par Foundation Medicine Inc. Pour ce travail, nous avons colligé l'ensemble des publications et des études disponibles de 2015 à aujourd'hui. Pour les tests diagnostiques génétiques de Foundation Medicine Inc., toutes les études publiées à ce jour ont été recensées. Les études primaires publiées avant 2015 et utilisées dans les revues systématiques ou présentant un intérêt ont également été prises en considération.

Pour cette note informative, une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données indexées Medline (PubMed, Ovid), Embase, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) du UK NHS Centre for Reviews and Dissemination, (University of York, National Institute for Health Research), ClinicalTrials.gov, The EU Clinical Trials Register (EUCTR) ainsi que de la Bibliothèque Cochrane.

En outre, nous avons complété notre investigation par une recherche sur les sites de la littérature grise afin d'identifier les études de synthèse (revues systématiques, méta-analyses, etc.), les rapports d'agences d'évaluation en santé (ETMIS) et les guides de pratique clinique. La liste des agences consultées et les résultats des bases de données considérés sont présentés à l'annexe F. Enfin, nous avons examiné les listes bibliographiques des études et revues pertinentes pour de possibles études supplémentaires. Les termes de recherche dans les bases de données électroniques ont été déterminés selon l'objectif de la requête.

Les articles de synthèse et les commentaires ont été exclus de notre étude, mais les résumés analytiques et les articles pertinents ont été examinés pour vérifier certaines données ou répertorier d'autres études non listées. Les études dont les résultats sont incomplets ont été considérées selon les renseignements additionnels qu'elles apportaient à ce rapport.

Les critères d'inclusion appliqués à l'ensemble des études étaient liés aux tests diagnostiques génétiques utilisés dans la détection et l'identification des tumeurs cancéreuses.

3.2.1 Stratégies de recherche

Après avoir appliqué les critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons effectué une vérification des informations critiques sur les études sélectionnées, incluant : la nature des auteurs, l'année de l'étude par rapport à celle de la publication, la nature du devis, la sélection des populations étudiées, etc. En cas de besoin, nous signalerons les conflits d'intérêts, s'ils sont mentionnés dans l'étude. La stratégie de recherche utilisée est rapportée dans les annexes A et B.

4 RÉSULTATS

Les études publiées traitant des interventions test-traitement sont souvent incomplètes et ne permettent pas de comparer ou de traduire les résultats en étude clinique [19]. La plupart des études sont des séries de cas colligées à partir d'une institution unique, où l'on rapporte la précision diagnostique d'une technologie ou d'une combinaison de procédures diagnostiques. On note souvent une grande hétérogénéité dans les études (populations sélectionnées, utilisation de standards de référence différents, absence de validation de la précision diagnostique par rapport à une norme de référence, seuils de positivité disparates), ce qui complique l'homologation des tests de manière cohérente par les différentes autorités sanitaires. En outre, dans un certain nombre d'études, on signale la participation d'un laboratoire directement concerné par la recherche ciblée [76; 101].

4.1 Études sélectionnées

Au total, notre recherche bibliographique a recensé 141 revues ou séries de cas (prospectives ou rétrospectives) qui répondaient aux critères de sélection. La comparaison des résultats des deux moteurs de recherche (PubMed et Ovid®) et l'analyse des résumés analytiques et d'autres études d'intérêt nous ont permis de sélectionner 41 études et guides (Haute autorité de santé et Institut national d'excellence en santé et services sociaux) utiles pour notre rapport. En raison de la rareté de résultats spécifiques aux tests visés, la publication d'une note informative nous semble plus appropriée.

Cette recherche nous a permis de cibler quelques biomarqueurs parmi les plus fréquemment étudiés qui reflètent les mécanismes de l'oncogenèse. La rareté de résultats d'études publiées relatives aux tests de la Foundation Medicine Inc. nous a incités à effectuer une recherche plus précise sur ClinicalTrial.gov (20 NCT dont 7 exclues) et Eudract (10 études, dont 7 exclues).

4.2 Résultats de quelques études sur les biomarqueurs et les tests diagnostiques compagnons utilisés

Cette recherche nous a permis de cibler quelques-uns des biomarqueurs les plus fréquemment étudiés reflétant les mécanismes de l'oncogenèse. Parmi les plus étudiés, certains sont à l'origine d'une dérégulation de la voie de signalisation du récepteur pour le facteur de croissance épidermique (EGFR⁶), par mutation activatrice du domaine tyrosine de l'EGFR, soit par mutation des protéines NRAS ou KRAS, soit par mutation de BRAF. Ces mutations se retrouvent dans différentes tumeurs cancéreuses et ont fait l'objet de thérapies ciblées.

4.2.1 Cancers du sein et de l'ovaire

HER2 et WBP2

Il est établi depuis plusieurs années que la chimiothérapie à base de Trastuzumab avait des effets cliniques positifs chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec marqueur HER2-positif⁷. Cependant, ce traitement avait peu ou pas d'effet chez un certain nombre de malades. Il a été noté que la population qui répondait positivement au Trastuzumab présentait une expression élevée d'une protéine 2 dans la liaison au domaine WW (WBP2)⁸. En 2020, les résultats d'une revue de la littérature effectuée par Tabatabaeian et collaborateurs confirment les fonctions oncogènes de WBP2 et montrent que les preuves publiées soutiennent le rôle du WBP2

⁶ La voie du récepteur de l'EGF est cruciale dans le développement et la progression des cancers épithéliaux.

⁷ HER2 est le nom plus connu du gène *ErbB2* (*human epidermal growth factor receptor 2*), récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.

⁸ La protéine de liaison de domaine 2 est une protéine qui, chez l'homme, est codée par le WBP2. Des études préliminaires montrent que cette protéine 2 de liaison à la WW était amplifiée avec HER2 dans 36 % des cancers du sein HER2-positifs.

en tant que biomarqueur pour la détection précoce, le pronostic et comme le diagnostic compagnon du cancer du sein [92].

D'autres biomarqueurs ont été examinés et leurs potentielles valeurs pronostiques et prédictives ont été confirmées dans le cas du cancer du sein (p. ex. : HER2, EGFR ou PD-1 / PD-L1) [28; 52; 72; 96; 100]. La connaissance de la pathogenèse du cancer du sein a permis d'associer cette maladie à la dérégulation de plusieurs voies et mutations génétiques. Actuellement, il existe de nombreux types de tests et de méthodes permettant de déterminer leur statut (p. ex. : PIK3CA; PARP, etc.) [65; 95].

BRCA, PARP

Le Rucaparib est un des premiers inhibiteurs de PARP approuvé par la FDA pour les patients atteints d'un cancer de l'ovaire avancé associé à une mutation BRCA et le FoundationFocus b™ CDx BRCA est le premier CDx de nouvelle génération approuvé par la FDA basé sur le séquençage et conçu pour identifier les patients susceptibles de répondre au Rucaparib [10; 12].

Selon Hartmann et collaborateurs [30], les résultats de nombreuses études randomisées axées sur le cancer de l'ovaire avancé montrent que les inhibiteurs de PARP conduisent à une prolongation significative de la survie sans progression de la maladie avec l'apparition d'effets secondaires acceptables. Comme dans les premières études, les résultats avaient montré l'efficacité significative des inhibiteurs de PARP chez les patientes présentant des mutations germinales des antigènes du cancer du sein 1 et 2 (BRCA1 / 2) [6]. Les auteurs avaient suggéré que toutes les patientes⁹ devraient se voir proposer un test de mutation BRCA dans la lignée germinale (cancer du sein, cancer de l'ovaire) ou dans le tissu tumoral (cancer de l'ovaire uniquement).

De nombreux traitements associés à des diagnostics compagnons ont été ou sont actuellement à l'étude (immunothérapie, inhibiteurs de PARP, PD-1 / PD-L1), et les dosages CDx sont souvent le sujet d'essais cliniques [9; 38; 60].

4.2.2 Cancer du poumon

Des études génomiques récentes dans l'adénocarcinome pulmonaire ont permis de déceler des mutations oncogènes exploitables telles que EGFR, KRAS, HER2, BRAF, MET, NRAS, mutations HRAS et ALK, NRG1, ROS1, etc., suggérant que plus de 70 % des adénocarcinomes pulmonaires pourraient être définis par des mutations génétiques [68; 70; 94]. Dans le domaine du cancer du poumon, plusieurs thérapies cibles ont été administrées à des patients sélectionnés, sur la base des résultats des diagnostics compagnons (PD-1 / PD-L1, cancer du poumon non à petites cellules mutant EGFR, ALK et ROS1, etc.).

La mutation EGFR est le premier biomarqueur utilisé pour la sélection thérapeutique des patients atteints de cancer du poumon depuis l'identification de la corrélation entre la réponse EGFR TKI et le statut de mutation EGFR [62]. Parmi les différentes études recensées, l'étude clinique multicentrique de Markóczy et collaborateurs [57], qui avait comme objectif de déterminer l'efficacité et l'innocuité de l'Erlotinib et à démontrer la faisabilité de la méthode de diagnostic compagnon de détection des mutations EGFR (phase IV¹⁰), a produit des résultats qui ont confirmé l'efficacité et l'innocuité de l'Erlotinib en monothérapie¹¹ avec la procédure de diagnostic compagnon approuvée¹² PD-1 / PD-L1¹³.

⁹ Pour les spectres d'indication susmentionnés.

¹⁰ ClinicalTrials.gov; identifier : NCT01609543.

¹¹ Premier dépistage.

¹² Cobas® EGFR Mutation Test (Roche Molecular Diagnostics).

¹³ Le récepteur programmé de la mort cellulaire 1 (PD-1) et le ligand 1 du récepteur de la mort cellulaire programmée.

Malgré la popularité et l'approbation accélérée par la FDA des inhibiteurs de PD-L1¹⁴, d'autres éléments sont à considérer quant aux biomarqueurs prédictifs. Les mécanismes de résistance, la durée du traitement, les toxicités immunitaires et le seuil d'expression de PD-L1 sont nécessaires pour optimiser le potentiel anticancéreux dans cette classe d'immunothérapie [1; 76; 89; 90].

Différents tests diagnostiques compagnons existent et varient selon la plateforme utilisée, le traitement cible, l'anticorps compagnon et la définition de leur seuil de positivité [27; 46; 86].

Tableau 2 - Exemples de tests diagnostiques compagnons¹⁵

CIBLES (GÈNES)	TESTS	MÉTHODE*	PLATEFORME	TYPE DE TEST
EGFR	Therascreen EGFR mutation detection kit	PCR	Unique	CoDx
	Cobas EGFR v. 2.0	PCR	Unique	CoDx
	LDTs (LNA-PNA clamping, PCR-invader, Cycleave PCR)	PCR	Unique	IVD/CoDx
ALK	ALK FISH (Vysis)	FISH	Unique	CoDx
	ALK IHC (Nichirei iAEP)	IHC	Unique	CoDx
	ALK IHC (Ventana D5F3)	IHC	Unique	CoDx
ROS1	OncoGuide AmoyDx	RT-PCR	Unique	CoDx
PD-L1	PD-L1 IHC (22C3) PharmDx Dako	IHC	Unique	CoDx / IVD
	PD-L1 IHC (28-8) PharmDx Dako	IHC	Unique	IVD
	PD-L1 IHC Ventana SP142	IHC	Unique	IVD
BRAF	PD-L1 IHC Ventana SP263	IHC	Unique	IVD
EGFR, ALK, ROS1	Oncomine Dx Target test CDx	NGS	Multiplex	CoDx
CGP	Oncomine Dx Target test multi CDx	NGS	Multiplex	CoDx
CGP	NCC Oncopanel	NGS	Multiplex	CGP
EGFR, ALK, ROS1, BRAF	FoundationOne CDx	NGS	Multiplex	CGP
NTRK	FoundationOne CDx	NGS	Multiplex	CoDx
MSI	FoundationOne CDx	NGS	Multiplex	CoDx
BRCA1/2	MSI test kit (FALCO)	PCR	Unique C	oDx

IHC : immunohistochimie; PCR : polymerase chain reaction; CGP : comprehensive genomic profiling; NGS : next generation sequencing; CoDx : test diagnostique compagnon; IVD : in vitro diagnostics.

¹⁴ Il existe plusieurs inhibiteurs PD-L1 approuvés (>3) par la FDA pour diverses tumeurs malignes (cancer du poumon non à petites cellules, carcinome à cellules de Merkel, etc.).

¹⁵ La Liste des tests diagnostiques compagnons autorisés ou approuvés sont publiés au <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>.

Tableau 3 – Exemples de tests diagnostiques compagnons et de leurs cibles thérapeutiques

EXPRESSION	ANTICORPS COMPAGNON	COMPAGNIE	MÉDICAMENT
PD-1	28-8	Dako; Bristol-Meyers Squibb	Nivolumab
PD-1	22C3	Dako Merck	Pembrolizumab
PD-L1	SP142	Ventana Genentech/Roche	Interface Merck Atezolizumab (MPDL3280A)
PD-L1	SP263	Ventana MedImmune/Astra Zeneca	Durvalumab (MEDI4736)

4.2.3 Cancer colorectal

KRAS, NRAS (codons 12, 13, 59, 61, 117 et 146) et BRAF (codon 600), etc.

Les tests RAS allant au-delà de l'exon 2 de KRAS ont été établis comme cruciaux pour identifier les patients qui répondront aux thérapies antirécepteurs de l'EGFR. Les mutations à basse fréquence dans l'hétérogénéité RAS/tumeur sont de plus en plus reconnues comme des mécanismes potentiels de résistance [55]. Bien que le NGS de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) soit de plus en plus adopté, d'autres techniques, telles que l'immunohistochimie, conservent leur pertinence dans la détection de l'amplification HER2, des fusions NTRK et de la protéine de réparation des mésappariements déficients (DMMR).

4.2.4 Cancers gastro-intestinaux

HER2, mismatch repair (MMR), PD-L1¹⁶, BRAF V600E et translocation ROS1 [93; 102]

Le cancer gastrique est le quatrième type de cancer le plus courant et représente une cause majeure de décès liés au cancer dans le monde. À l'exception des tumeurs gastriques, le PD-L1 IHC est un faible prédicteur de la réponse de l'inhibiteur de point de contrôle¹⁷ dans le tractus gastro-intestinal et devrait être remplacé par le MMR dans ce contexte [85]. Les inhibiteurs de BRAF ont montré une activité dans les cholangiocarcinomes et les carcinomes pancréatiques mutés par BRAF V600E dans des contextes non de première intention.

4.2.5 Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus courants chez les hommes, avec plus de 1,1 million de nouveaux cas par an dans le monde [87]. L'avènement des thérapies ciblées à moindre toxicité a pour principal objectif d'améliorer de manière significative la qualité de vie des patients et potentiellement de prolonger leur vie [37; 98].

Une équipe internationale (États-Unis, Grande-Bretagne et Australie) a mené une étude et a comparé l'ADN de 79 194 patients atteints d'un cancer de la prostate et de 61 112 hommes exempts de cancer, à la recherche de variations simples ou de polymorphismes mononucléotidiques (SNP) [82]. Ils ont identifié 63 variations génétiques uniques dans l'ADN qui augmentent le risque de cancer de la prostate.

¹⁶ Le déficit en MMR, défini par la perte de fonction dans MSH2, MSH6, MLH1 ou PMS2, provoque généralement une instabilité des microsatellites (MSI), qui est associée à une antigénicité tumorale plus élevée et à une réponse au blocage de la mort programmée 1 (PD-1).

¹⁷ Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont des anticorps monoclonaux qui bloquent les protéines spécifiques des points de contrôle, permettant ainsi aux cellules immunitaires d'attaquer et de détruire les cellules cancéreuses. Société canadienne du cancer, <http://cancer.ca>.

Celles-ci s'ajoutent aux 85 marqueurs génétiques déjà identifiés découverts lors de précédentes études¹⁸ [61; 75]. D'autres études sont en cours de publication¹⁹.

4.2.6 Mélanome

Environ la moitié des mélanomes avancés (non résecables ou métastatiques) présentent une mutation dans le gène BRAF (+++ V600E) [97]. Un traitement ciblé avec des inhibiteurs de BRAF et de MEK est associé à un bénéfice thérapeutique significatif à long terme chez les patients atteints de mélanome muté par BRAF V600. Cependant, avec l'évolution de la tumeur, on note une discordance du statut mutationnel BRAF entre les lésions primaires et métastatiques, ainsi qu'une hétérogénéité intratumorale²⁰ [8; 64].

En 2017, une étude multicentrique internationale (phase III) a été effectuée à partir d'échantillons de sang périphérique de 210 patients atteints de mélanome n'ayant jamais reçu de Tremelimumab. Les données suggèrent que le modèle note une signature biologique représentative des gènes nécessaires à une réponse immunitaire anticancéreuse robuste. Elles indiquent également les non-répondeurs pour le médicament cible (Tremelimumab) au départ avant le traitement [23].

¹⁸ Cancer.ca.

¹⁹ NCT00848601. clinicaltrials.gov.

²⁰ Cette hétérogénéité tumorale et le développement de la résistance acquise ont des implications importantes pour les tests moléculaires et finalement le traitement des patients atteints de mélanome à un stade avancé.

Tableau 4 – Résultats des principales études sélectionnées

AUTEURS	OBJECTIFS	MÉTHODES	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Markóczy 2018 [57] NCT01609543	Déterminer l'efficacité et l'innocuité de l'Erlotinib et démontrer la faisabilité de la méthode CDx de détection des mutations EGFR.	Étude clinique multicentrique de phase IV de Hongrie, de Turquie et de Lettonie. Patients avec adénocarcinome pulmonaire de stade avancé avec microdélétions de l'exon 19 et les mutations de l'EGFR de l'exon 21 L858R en utilisant le CDx EGFR (Cobas® EGFR Mutation Test (Roche Molecular Diagnostics)).	<ul style="list-style-type: none"> 62 patients porteurs d'une mutation EGFR (9,5 % des dépistés) ont été inclus dans la cohorte de tolérance ou d'intention de traiter. La survie sans progression (SSP) médiane était de 12,8 mois (IC à 95 %, 9,9 –15,8). Après 1 an : le taux de réponse objective est de 66,1 % et le taux de survie, de 82,5 %. Événements indésirables les plus fréquents : diarrhée; éruptions cutanées. Le score ECOG PS²¹, le tabagisme et le stade de la maladie M1a/M1b étaient des pronostics significatifs de la SSP (p = 0,017, p = 0,045, p= 0,002, respectivement). Pas de différence significative de la SSP entre les sous-groupes stratifiés par sexe, âge ou mutation de l'exon 19 par rapport à l'exon 21. 	L'Erlotinib en monothérapie est efficace et sécuritaire chez les patients atteints d'adénocarcinome validé par une procédure de CDx approuvée.
Hui 2017 [35] NCT01295827*	Étude sur l'effet clinique et l'innocuité à long terme et sur l'activité du Pembrolizumab comme traitement de première intention chez les patients atteints de CPNPC avancé, et corrélation entre l'expression et l'efficacité de PD-L1.	Étude ouverte de phase 1b KEYNOTE. Les patients chez qui les tumeurs exprimaient PD-L1 (coloration ≥ 1 %, évaluée à l'aide d'un test prototype) ont été assignés au hasard au Pembrolizumab intraveineux 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 (Q3W) ou 2 (Q2W) semaines. La réponse a été évaluée par RECIST v1.1 central toutes les 9 semaines chez tous les patients ayant reçu ≥ 1 dose de Pembrolizumab. R : TPS = pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 en tant que score de proportion tumorale.	<ul style="list-style-type: none"> 101 patients recrutés entre le 1^{er} mars 2013 et le 18 septembre 2015. TPS ≥ 50 % : 27 (26,7 %); TPS 1 %-49 % : 52 (51,5 %); TPS <1 %.12 (11,9 %). Le taux de réponse objective (ORR) était de 27 % (27/101, IC à 95 % 18-37). La survie globale médiane était de 22,1 mois (IC à 95 % 17,1-27,2). Chez les patients TPS PD-L1) ≥ 50 %, le TRG, la SSP à 12 mois et la survie globale (SG) à 12 mois étaient plus élevés [14/27 (51,9 %; IC à 95 %, 32 % -71 %), 54 % et 85 %, respectivement] que chez la population globale [27/101 (26,7 %; IC à 95 %, 18,4 % - 36,5 %), 35 %, 71 %]. 	Le Pembrolizumab offre un bénéfice prometteur de la SG à long terme avec un profil d'innocuité gérable pour les CPNPC avancés (naïf) exprimant PD-L1. La plus grande efficacité est observée chez les patients avec TPS ≥ 50 %.

²¹ Eastern Oncology Cooperative Group Performance Status.

AUTEURS	OBJECTIFS	MÉTHODES	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le Pembrolizumab a été bien toléré, avec seulement quelques patients présentant des événements indésirables : grade 3/4 liés 12 (11,9 %). Aucun décès lié au traitement. 	
Kazandjian 2016 [44]	<p>Évaluer l'efficacité du géfitinib pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC à mutation métastatique EGFR positive. Parallèlement, évaluer une extension de marquage de la trousse Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen) comme test CDx.</p>	<p>Étude clinique multicentrique ouverte, à un seul groupe, 106 patients (sans traitement antérieur) atteints d'un CPNPC métastatique à mutation EGFR positive.</p> <p>Traitement : géfitinib, 250 mg/j, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable.</p> <p>Le principal résultat démontrant l'efficacité était le taux de réponse objective (ORR) RECIST v1.1 (<i>response evaluation criteria in solid tumors</i>).</p> <p>La durée médiane du traitement était de 8 mois.</p> <p>* Le taux de réponse objective (ORR) était de 50 % [IC à 95 %, 41 % à 59 %] avec durée médiane de réponse (DoR) de 6,0 mois (IC à 95 %, 5,6 à 11,1) effectuée par revue en aveugle (BICR) et un ORR de 70 % (IC à 95 %, 61 % -78 %) avec un DoR médian de 8,3 mois (IC à 95 %, 7,6-11,3) selon l'évaluation de l'investigateur.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats d'efficacité ont été soutenus par une analyse exploratoire rétrospective d'un sous-ensemble d'un essai randomisé, multicentrique et ouvert sur 1217 patients atteints de CPNPC métastatique. ▪ Parmi les patients randomisés, 186 (15 %) ont été rétrospectivement jugés positifs à l'EGFR et admissibles pour une évaluation BICR. ▪ Environ 5 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable. ▪ Le taux de réponse objective (ORR) était de 50 % [intervalles de confiance (IC) à 95 %, 41 % à 59 %] avec durée médiane de réponse (DoR) de 6,0 mois (IC à 95 %, 5,6 à 11,1) effectuée par BICR et un ORR de 70 % (95 % IC, 61 % -78 %) avec un DoR médian de 8,3 mois (IC à 95%, 7,6-11,3) selon l'évaluation de l'investigateur. ▪ L'écart entre le BICR et l'investigateur était en grande partie dû au fait que le BICR a déterminé que 17 patients au départ avaient des lésions cibles non valables et étaient considérés comme non répondeurs. ▪ Le risque relatif pour la survie sans progression (SSP) était de 0,54 (IC à 95 %, 0,38-0,79), favorisant le géfitinib par rapport à la chimiothérapie par doublet de platine. ▪ Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient des réactions cutanées, une augmentation de l'aspartate et de l'alanine aminotransférase, une protéinurie et une diarrhée. 	<p>Compte tenu du profil de sécurité et du taux de réponse objective, de la durée moyenne de réponse et de la survie sans progression de la tumeur cliniquement significatifs, l'analyse bénéfices-risques a été jugée favorable à l'approbation de la FDA.</p>

AUTEURS	OBJECTIFS	MÉTHODES	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
ÉTUDES SUR LE CANCER COLORECTAL				
Udar 2018 [101] NCT00364013	Valider un CDx NGS pour détecter simultanément 56 mutations RAS dans l'ADN extrait d'échantillons de tumeurs du cancer colorectal métastatique (mCRC).	Analyse des échantillons de l'étude PRIME ²² . Instrument de séquençage utilisé : MiSeqDx®. L'analyse mutationnelle NGS des exons 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS a été réalisée et comparée au séquençage de Sanger.	Pour 441 échantillons étudiés : <ul style="list-style-type: none"> ■ Pourcentage de concordance positive du panel RAS : 98,7 %; Pourcentage de concordance négative : 97,6 %. ■ Validation clinique (n = 528), la SSP et la SG ont été comparées entre les patients porteurs de mutations RAS (RAS positif) et ceux sans mutations (RAS négatif). ■ Le Panitumumab + FOLFOX4 a amélioré la SSP chez les patients RAS négatifs (P = 0,02). ■ Les tests d'interaction quantitative ont indiqué que l'effet du traitement (mesuré par le rapport de risque du Panitumumab + FOLFOX4 par rapport au FOLFOX4) différait pour le RAS négatif par rapport au RAS positif pour la SSP (P = 0,0038) et la SG (P = 0,0323). ■ R* : Dans l'ensemble, environ 13 % plus de patients ont été détectés avec le panel Extended RAS par rapport à KRAS exon 2 seul. 	NGS permet des analyses larges, rapides et très spécifiques des régions génomiques. Ces résultats soutiennent l'utilité de l'Extended RAS Panel comme CDx pour la sélection des patients pour le Panitumumab. L'utilisation est conforme aux directives cliniques récentes concernant les tests mCRC RAS.
Seo 2018 [83]	Évaluation économique des biomarqueurs pour les thérapies ciblées dans le cancer colorectal métastatique (mCRC) et des biomarqueurs prédictifs dans le mCRC.	Revue systématique des études publiées de 2000 à juin 2018. Toutes les évaluations économiques évaluant les thérapies guidées par des biomarqueurs avec des CDx dans le mCRC ont été recherchées. Les résultats de rentabilité ont été synthétisés selon les tests de biomarqueurs et les thérapies correspondantes. La qualité méthodologique a été évaluée par Quality of Health Economic Studies (QHES).	46 études incluses : <ul style="list-style-type: none"> ■ 17 études d'évaluation de la valeur intrinsèque des biomarqueurs du cancer. ■ 29 évaluations du rapport coût-efficacité des médicaments correspondants. ■ La plupart des études ont indiqué un rapport coût-efficacité favorable pour les biomarqueurs des thérapies ciblées dans le mCRC. ■ Certaines études ont rapporté que les biomarqueurs étaient rentables, tandis que 	Les biomarqueurs du cancer pour les thérapies ciblées dans le mCRC se sont généralement avérés rentables; sinon, ils ont au moins amélioré la rentabilité des thérapies ciblées en économisant sur certains coûts. Cependant, cela n'a pas nécessairement rendu les thérapies correspondantes rentables. Même si les biomarqueurs compagnons réduisaient les coûts de thérapie, les économies n'étaient pas

²² PRIME : Panitumumab randomized trial in combination with chemotherapy for metastatic colorectal cancer to determine efficacy.

* ClinicalTrials.gov.

AUTEURS	OBJECTIFS	MÉTHODES	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
			<p>leurs thérapies correspondantes n'étaient pas rentables.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ R* : la plupart des évaluations économiques ont été menées dans des populations génétiques prédéfinies. ▪ Le score QHES moyen était de 73,6. 	<p>suffisantes pour rendre les agents correspondants rentables.</p> <p>L'évaluation des biomarqueurs était souvent limitée au coût des tests et ne tenait pas compte de leurs valeurs cliniques ou de la prévalence des biomarqueurs.</p>

Parmi les nombreux tests utilisés régulièrement, OncotypeDX²³ et MammaPrint²⁴ sont utilisés pour déceler et classer les patientes atteintes de cancer du sein et comme indicateurs pour des traitements [63]. Cependant, quelques études cliniques ont montré que les patientes positives aux biomarqueurs ne répondent pas toutes au traitement cible. Dans une revue systématique publiée en 2016 et regroupant au total 50 études (3 méta-analyses, 1 étude randomisée contrôlée et 8 études observationnelles comparatives ou rétrospectives), Harris et collaborateurs [31] ont formulé des recommandations sur l'utilisation appropriée des résultats des tests de biomarqueurs de tumeurs mammaires pour guider les décisions sur le traitement systémique adjuvant pour les femmes atteintes d'un cancer du sein invasif à un stade précoce. Seulement 12 études [13; 14; 17; 20; 21; 25; 29; 39; 58; 67; 84; 104] ont montré des preuves de l'utilité clinique et constituent la base probante des lignes directrices. Les principaux critères d'évaluation dans la plupart de ces études étaient la survie sans maladie, la survie sans récurrence et la survie totale. Aucune des études incluses n'a évalué les résultats indésirables des tests de biomarqueurs. De plus, aucune étude n'a rapporté de changements dans les résultats relativement à la qualité de vie attribuables aux tests de biomarqueurs.

Tableau 5 – Exemples de tests approuvés* et utilisés en théranostique (médecine génique) dans le cas du cancer du sein

TESTS DIAGNOSTIQUES	CANCER DU SEIN ER / PgR-POSITIF, HER2-NÉGATIF (NŒUD NÉGATIF)	CANCER DU SEIN ER / PgR-POSITIF, HER2-NÉGATIF (GANGLION POSITIF)	CANCER DU SEIN HER2-POSITIF OU CANCER DU SEIN TN
Oncotype DX (RS; Oncotype DX; Genomic Health, Redwood City, CA) Score récurrence : 21 gènes	<ul style="list-style-type: none"> • Positif. • Qualité des preuves : élevée. • Force de la recommandation : forte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif. • Qualité des preuves : intermédiaire. • Force de la recommandation : modérée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif. • Qualité des preuves : insuffisante. • Force de la recommandation : forte.
EndoPredict EndoPredict; Sividon Diagnostics, Köln, Allemagne Score de risque : 12 gènes	<ul style="list-style-type: none"> • Positif. • Type : basé sur des preuves. • Qualité des preuves : intermédiaire. • Force de la recommandation : modérée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif. • Type : basé sur des preuves. • Qualité des preuves : insuffisante. • Force de la recommandation : modérée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif. • Type : consensus informel. • Qualité des preuves : insuffisante. • Force de la recommandation : forte.
MammaPrint (MammaPrint; Agendia, Irvine, CA) Test : 70 gènes	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif. • Type : basé sur des preuves. • Qualité des preuves : intermédiaire. • Force de la recommandation : modérée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif. • Type : basé sur des preuves. • Type : consensus informel. • Qualité des preuves : faible. • Force de la recommandation : modérée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif. • Type : consensus informel. • Qualité des preuves : faible. • Force de la recommandation : modérée.

4.3 Résultats d'études économiques

4.3.1 Études de Doble et collaborateurs

Comme le succès d'une thérapie ciblée est lié à la capacité d'un CDx à identifier et sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement, en 2015, Doble et collaborateurs [11] avaient analysé et tenté de déterminer les caractéristiques importantes des CDx pour être inclus dans une évaluation économique. Pour leur étude, les auteurs ont utilisé cinq bases de données et sites Web d'agences gouvernementales pour

²³ Un test diagnostique multigénique qui détermine le risque de récurrence spécifique chez chaque patiente atteinte d'un cancer du sein invasif au stade précoce.

²⁴ Mesure le niveau d'expression de chacun de ces gènes dans un échantillon prélevé sur une tumeur du sein cancéreuse.

comparer les évaluations économiques basées sur des modèles comparant deux stratégies de traitement : la première par rapport à un CDx et l'autre par rapport à une stratégie de traitement alternatif. D'autres évaluations économiques qui limitaient les paramètres du modèle pour le CDx à son seul coût ont également été retenues (synthèse secondaire). Au total, la revue incluait 30 études (synthèse primaire n = 12; synthèse secondaire n = 18). L'impact de la modification du seuil de positivité d'un test n'a été abordé dans aucune des études incluses. Les auteurs ont noté que les ratios coût-efficacité différentiels peuvent être inférieurs lorsque le seul paramètre du CDx inclus dans un modèle est le coût des tests, et l'intégration de la précision du test (en plus de son coût) peut être une approche méthodologique plus appropriée. En outre, d'autres facteurs, comme la modification de la prévalence du biomarqueur génétique, la population spécifique testée, le type de test, etc., peuvent avoir un impact sur les résultats globaux du modèle.

Les auteurs concluent qu'il était nécessaire d'affiner les méthodes permettant d'incorporer les caractéristiques des CDx dans les évaluations économiques fondées sur des modèles afin de garantir la cohérence et la transparence de la prise de décision quant au remboursement.

4.3.2 Études de Seo et collaborateurs

En 2018, Seo et collaborateurs [83] ont effectué une revue systématique sur les évaluations économiques des biomarqueurs pour les thérapies ciblées dans le cancer colorectal métastatique (mCRC) et ont évalué la rentabilité des biomarqueurs prédictifs dans le mCRC. Cette étude concernait tous les articles publiés de 2000 à juin 2018. Afin de mieux comparer les études, les résultats de rentabilité ont été synthétisés selon les tests de biomarqueurs et les thérapies correspondantes. La qualité méthodologique a été évaluée à l'aide de l'instrument Quality of Health Economic Studies (QHES). Au total, 46 études ont été incluses dans cette revue. Dix-sept études ont évalué la valeur intrinsèque des biomarqueurs du cancer, alors que les autres études se sont concentrées sur l'évaluation du rapport coût-efficacité des médicaments correspondants. La plupart des études ont indiqué un rapport coût-efficacité favorable quant aux biomarqueurs pour les thérapies ciblées dans le mCRC. Certaines études ont rapporté que les biomarqueurs étaient rentables, tandis que leurs thérapies correspondantes n'étaient pas rentables. Un nombre considérable d'évaluations économiques ont été menées dans des populations génétiques prédéfinies et ont donc souvent échoué à déterminer les valeurs cliniques et économiques du biomarqueur.

Les auteurs avaient conclu que les biomarqueurs du cancer pour les thérapies ciblées dans le mCRC se sont généralement avérés rentables; sinon, ils ont au moins amélioré la rentabilité des thérapies ciblées en évitant certains coûts. Les auteurs notent que l'évaluation des biomarqueurs était souvent limitée au coût des tests et ne tenait pas compte de leur valeur clinique ou de la prévalence des biomarqueurs.

4.3.3 Étude de Kasztura et collaborateurs

Kasztura et collaborateurs (2020) [43] ont effectué une analyse de la portée avec une combinaison de termes liés à la médecine personnalisée et aux évaluations économiques. Au total, 83 articles publiés entre 2014 et 2017 ont été inclus, dont les deux tiers ont été publiés en Europe et aux États-Unis. Les auteurs ont noté que la majorité des études ont conclu que l'intervention de type « médecine de précision (MP) » était au moins rentable par rapport aux soins habituels. Les auteurs signalent cependant que les principaux facteurs influençant le rapport coût-efficacité sont la prévalence de la maladie génétique dans la population cible, les coûts des tests génétiques, les traitements d'accompagnement et la probabilité de complications ou de mortalité.

4.4 Tests diagnostiques commercialisés par la compagnie Foundation Medicine

Foundation Medicine Inc. a initialement conçu et développé le FoundationOne® laboratory developed test (F1 LDT), dont le premier échantillon commercial a été testé en laboratoire en 2012. Le F1 LDT a été utilisé pour détecter la présence d'altérations génomiques dans des échantillons de tissus tumoraux fixés au formol et inclus dans de la paraffine (FFPE). Le F1 LDT n'avait pas été approuvé ou autorisé.

Le FoundationFocus CDxBRCA, approuvé par la FDA en 2016, a été la première étape importante vers la mise au point d'un CDx universel pour plusieurs types de tumeurs. FoundationOne® est un test CGP qui incorpore plusieurs CDx pour soutenir la médecine de précision en oncologie, y compris une indication d'utilité comme CDx dans diverses tumeurs solides.

À ce jour, les trois principaux tests commercialisés par Foundation Medicine Inc. sont le FoundationOne CDx, le FoundationOne® Liquid CDx et le FoundationOne Heme. Les deux premiers tests de type NGS ont reçu l'agrément de la FDA, mais aucun n'a été homologué par Santé Canada²⁵. Actuellement, la base de données génomiques du cancer de la FM (FoundationCore®) utilisée inclut plus de 400 000 profils génomiques permettant d'identifier des altérations génomiques à l'origine de cancer chez les individus. La collaboration de Foundation Medicine Inc. avec les laboratoires biopharmaceutiques a permis d'agréer un certain nombre de médicaments cibles par la FDA. Pour notre recension des études sur ces tests spécifiques, nous avons utilisé le mot clé *FoundationOne* (commun aux deux tests évalués) dans les banques de données du Centre for Reviews and Dissemination University of York (National Institute for Health Research NHS), de PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), du Clinical Trials.gov et de EU Clinical Trials Register Service Desk.

Pour Clinical Trials.gov, 13 études seulement ont concerné les tests FoundationOne. Cinq études étaient observationnelles, quatre interventionnelles (non randomisées) et une constituait un suivi de cohorte : aucun résultat n'était disponible). Les seuls résultats cités sont ceux associés au dossier d'agrément des tests présenté à la FDA.

Tableau 6 – Résultats des recherches sur les tests FoundationOne® CDx dans quelques banques de données

BANQUE DE DONNÉES	NOMBRE	DATE	TITRE	REMARQUES
Centre for Reviews and Dissemination University of York, National Institute for Health Research (NHS)	1	2015	FoundationOne® (Foundation Medicine Inc.) [Preview] HAYES, Inc.	Non évaluée
PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews ²⁶	1	Avril 2020	Effects of comprehensive genomic profiling on the prognosis of patients with lung cancer : Systematic Review and Meta- analysis [CRD42020169070]	Évaluation en cours
Clinical Trials.Gov ²⁷	20		Voir annexes	13 études concernent les tests FoundationOne® Aucun résultat publié
Trials with a EudraCT protocol (10) ²⁸	10		Voir annexes	Les tests FoundationOne ont été cités dans 3 études. Ces études étaient hors sujet et aucun résultat n'était disponible

²⁵ En dehors des États-Unis, le Japon est le seul pays ayant homologué ces tests (dans le cadre d'une politique de remboursement).

²⁶ <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#searchadvanced>.

²⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=foundationone&cntry=&state=&city=&dist=>

²⁸ EU Clinical Trials Register Service Desk : <https://servicedesk.ema.europa.eu>.

4.4.1 FoundationFocus® CDx BRCA et FoundationOne® CDx

Test FoundationFocus®CDx BRCA

Le FoundationFocus®CDx BRCA est un dispositif de diagnostic in vitro de nouvelle génération basé sur le séquençage et sert à la détection qualitative des altérations BRCA1 et BRCA2 dans le tissu tumoral ovarien fixé au formol et inclus dans la paraffine (FFPE). La classification des variantes est effectuée selon des critères définis.

Les résultats du test aident à identifier les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire pour lesquelles un traitement par Rubraca™ (rucaparib) est envisagé. Si une patiente est positive pour l'une des altérations délétères spécifiées dans la classification BRCA1/2, elle peut être admissible pour un traitement par Rubraca.

La concordance du composant de détection d'altération BRCA1/2 du test FoundationFocus CDx BRCA a été comparée aux résultats d'un test NGS développé en externe dans un laboratoire CLIA²⁹. Cette étude comprenait 36 échantillons tumoraux tBRCA+ et 44 échantillons tumoraux tBRCA- de cancer de l'ovaire. L'ensemble des échantillons couvrait une gamme d'altérations de BRCA1/2 (y compris des insertions, des délétions et des variantes de nucléotides). Un échantillon a échoué au contrôle de qualité en raison d'une faible couverture de séquençage et a été exclu de l'analyse. De plus, six échantillons ont échoué au contrôle de qualité du test de comparaison et ont été exclus de l'analyse.

Tableau 7 - Concordance du test FoundationFocus® CDx BRCA présenté à la FDA (dossier PMA)

		TEST DE RÉFÉRENCE NGS			TOTAL
		BRCA+*	BRCA-	Non validés	
FoundationFocus® CDx BRCA	BRCA+	34	2*	0	35
	BRCA-	0	37	0	43
	Non validés	0	1	6	1
	Total	34	40	6	80
Concordance n'incluant que les résultats validés (Total N=73)	PPA [95 % CI]	100 % [89,7 %, 100 %]			
	NPA [95 % CI]	94,9 % [82,7 %, 99,4 %]			
	OPA* [95 % CI]	97,3 % [90,5 %, 99,7 %]			
Concordance incluant tous les résultats (Total N=80)	PPA [95 % CI]	85,0 % [70,2 %, 94,3 %]			
	NPA [95 % CI]	92,5 % [79,6 %, 98,4 %]			
	OPA [95 % CI]	88,8 % [79,7 %, 94,7 %]			

* OPA : overall percentage agreement

²⁹ Les règlements sur l'amélioration des laboratoires cliniques de 1988 (CLIA) comprennent des normes fédérales applicables à toutes les installations ou sites américains qui testent des échantillons humains pour une évaluation de la santé ou pour diagnostiquer, prévenir ou traiter des maladies. Trois agences fédérales sont responsables de la CLIA : la Food and Drug Administration (FDA), le Center for Medicaid Services (CMS) et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chaque agence a un rôle unique pour garantir la qualité des tests de laboratoire.

Test FoundationOne® CDx

Le test FoundationOne® CDx a obtenu son agrément le 30 novembre 2017 sous le numéro P170019 (FDA). C'est un test de diagnostic in vitro (basé sur les tissus) de nouvelle génération, qui s'appuie sur un séquençage qualitatif destiné aux patients cancéreux atteints de tumeurs solides à un stade avancé et est destiné à un usage sur ordonnance uniquement. Il analyse 324 gènes ainsi que des signatures génomiques et évalue l'instabilité des microsatellites³⁰ (IMS) et la charge mutationnelle tumorale (TMB). Il est précisé qu'un résultat négatif n'exclut pas la présence d'une altération génomique. Quelques études incluent ces tests dans leur méthodologie, sans toutefois en être le principal objectif.

Tableau 8 – Résumé des études incluant des tests de Foundation Medicine Inc.

AUTEURS	INTERVENTIONS DE FOUNDATION ONE	COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS
Frampton et coll. 2013 [22]	Profil génomique effectué par FoundationOne® CDx.	Les tests diagnostiques à partir d'un profilage génomique large (CGP) sont nécessaires pour la détection en milieu clinique.
Drilon et coll. 2015 [16]	Profil génomique effectué par FoundationOne® CDx.	Cette approche permet une analyse complète et rapide du génome du cancer en utilisant potentiellement moins de tissu tumoral que les algorithmes standards. Lorsqu'ils sont disponibles, ces tests NGS sont recommandés comme plateforme de diagnostic moléculaire optimale pour les patients atteints du cancer du poumon. Les auteurs signalent que le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), à New York, a depuis adopté ce test NGS comme principale méthode de test pour les patients atteints du cancer du poumon de stade avancé et d'autres types de tumeurs.
He et coll. 2016 [33]	Profil génomique effectué par FoundationOne® Heme.	Les auteurs concluent que l'approche par profilage génomique large s'est avérée efficace dans la détection de tous les types d'altérations génomiques, y compris les transcriptions de fusion, ce qui augmente la capacité d'identifier les altérations génomiques ayant une pertinence thérapeutique.
Hirshfield 2016 [34]	Les objectifs étaient d'évaluer l'utilité, la faisabilité et les limites du séquençage génomique pour une thérapie guidée génomiquement ou à d'autres fins cliniques. Profil génomique FoundationOne® CDx.	L'utilisation d'un séquençage ciblé de nouvelle génération dans le cadre d'un comité institutionnel sur les tumeurs moléculaires a conduit à une action clinique réalisable chez plus d'un tiers des patients atteints d'un cancer rare dont le pronostic est mauvais. Les principaux obstacles à la mise en œuvre d'une thérapie guidée par le génome étaient l'état clinique du patient et l'accès aux médicaments. Le séquençage précoce et en série en clinique ainsi que l'accès élargi aux agents ciblés et aux essais cliniques de phase précoce guidés par la génomique peuvent augmenter la capacité d'action.

³⁰ Les microsatellites sont de petites séquences d'ADN, non codantes, réparties aléatoirement dans le génome. Les microsatellites sont des structures particulièrement exposées aux erreurs de réplication (RER). Ces variations de séquence au niveau des microsatellites, identifiables par des techniques de biologie moléculaire à base de PCR, se nomment instabilité microsatellitaire (IMS).

AUTEURS	INTERVENTIONS DE FOUNDATION ONE	COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS
Lim et coll. 2016 [51]	Profil génomique effectué par Foundation Medicine Inc. (type de test non précisé).	Le profilage génomique des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire révèle des cibles thérapeutiques et confère un bénéfice clinique lorsque les tests moléculaires standards sont négatifs.
Rankin 2016 [74]	Étude prospective de 4422 cas de cancer colorectal analysés avec un CGP basé sur la capture hybride et validé entre août 2012 et juin 2015. Profil génomique effectué par Foundation Medicine Inc. (type de test non précisé).	Le profilage génomique large détecte de manière fiable les altérations associées à l'efficacité limitée de la thérapie anti-EGFR dans le CCR avancé, tout en identifiant simultanément les modifications potentiellement importantes dans l'orientation du traitement. L'utilisation du CGP au cours des soins cliniques permet de choisir plus finement les thérapies ciblées et les études cliniques appropriées, augmentant les chances d'obtenir des bénéfices cliniques et évitant les traitements inefficaces.
Schrock et coll. 2016 [81]	Profil génomique effectué par Foundation Medicine Inc. (type de test non précisé).	Les résultats de cette étude soulignent l'importance d'utiliser un test CGP hybride basé sur la capture qui utilise un séquençage à large détection pour identifier avec précision les mutations cliniquement pertinentes.
Suh et coll. 2016 [88]	CGP effectué par Foundation Medicine Inc. Technologies utilisées : instruments Illumina HiSeq2000/HiSeq2500 (San Diego, CA).	6 832 cas consécutifs de CPNPC (2012-2015). Les altérations génomiques (impliquant EGFR, ALK, BRAF, ERBB2, MET, ROS1, RET et KRAS) ont été enregistrées. Le CGP est pratique pour le CPNPC, car il permet la détection simultanée des altérations génomiques impliquant les sept oncogènes conducteurs et le KRAS. En outre, sans utilisation de tissu supplémentaire ni coûts additionnels, le CGP identifie les patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire « pan-négatif » qui pourraient bénéficier d'un recrutement dans des études cliniques axées sur les mécanismes.
Étude ProfilERO2 BARLESI Fabrice 2017 [2]	Déterminer la proportion de patients pour lesquels une thérapie guidée par le profilage moléculaire pourrait être initiée grâce à une identification génomique réalisée par un panel NGS de FoundationOne® CDx (315 gènes reliés au cancer) comparativement au panel NGS à contrôle plus restreint (74 gènes).	Étude multicentrique et prospective visant à déterminer la valeur ajoutée d'un profilage moléculaire en utilisant un panel étendu de profilage moléculaire (315 gènes, FoundationOne®) et un panel plus restreint (74 gènes, panel CONTROL), pour la prise en charge de patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé. NCT03163732. Les résultats sont attendus en 2020.
Chalmers et coll. 2017 [7]	Profil génomique effectué par FoundationOne® CDx.	Ces résultats montrent que le CGP peut évaluer avec précision la TMB par rapport au séquençage de l'exome ³¹ entier. En utilisant cette méthode, les auteurs constatent que pour de nombreuses maladies, une part substantielle de patients présente une TMB élevée.

³¹ L'exome est la partie du génome d'un organisme eucaryote constituée par les exons, c'est-à-dire les parties des gènes qui sont exprimées pour synthétiser les produits fonctionnels sous forme de protéines. C'est la partie du génome la plus directement liée au phénotype de l'organisme, à ses qualités structurelles et fonctionnelles.

AUTEURS	INTERVENTIONS DE FOUNDATION ONE	COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS
Galanina et coll. 2019 [24]	CGP effectué par FoundationOne® Heme.	Les auteurs ont constaté que la plupart des patients atteints d'un cancer hématologique présentent des profils moléculaires complexes. La grande majorité des individus présentent une ou plusieurs altérations génomiques qui sont potentiellement exploitables avec les médicaments existants.

Tableau 9 – Résumé des indications des tests FoundationOne® approuvés par la FDA

TUMEURS	BIOMARQUEURS	TRAITEMENTS APPROUVÉS PAR LA FDA
Poumon (CPNPC)	Délétion de l'exon EGFR 19 et altération des exons 21 L858R	Gilotrif® (afatinib), Iressa® (gefitinib), Tagrisso® (osimertinib) ou Tarceva® (erlotinib)
	Altération de l'exon EGGFR 20 T790M	Tagrisso® (osimertinib)
	Réarrangement ALK	Alecensa® (alectinib), Xalkori® (crizotinib) ou Zykadia® (ceritinib)
	BRAF V600E	Tafinlar® (dabrafenib) en combinaison avec Mekinist® (trametinib)
	Variantes mononucléotidiques (SNV) et indels qui conduisent au saut de l'exon 14 MET	Tabrecta™ (capmatinib)
Cancer du sein PIK3CA	Amplification d'ERBB2 (HER2)	Herceptin® (trastuzumab), Kadcyla® (ado-trastuzumab-emtansine) ou Perjeta® (pertuzumab)
	Altération de PIK3CA	Piqray® (alpelisib)
Cancer de l'ovaire	Altération de BRCA1/2	Lynparza® (olaparib) ou Rubraca® (rucaparib)
Cancer colorectal	KRAS de type sauvage (absence de mutations dans les codons 12 et 13)	Erbitux® (cetuximab)
	KRAS de type sauvage (absence de mutations dans les exons 2, 3 et 4) et NRAS de type sauvage (absence de mutations dans les exons 2, 3 et 4)	Vectibix® (panitumumab)
Cancer de la prostate	Modifications dans le gène de réparation de recombinaison homologue (HRR) (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D et RAD54L)	Lynparza® (olaparib)
Tumeurs solides	TMB ≥ 10 mutations par mégabase	Keytruda® (pembrolizumab)

TUMEURS	BIOMARQUEURS	TRAITEMENTS APPROUVÉS PAR LA FDA
Mélanomes	BRAF mutations V600E	Tafinlar® (dabrafenib) ou Zelboraf® (vemurafenib)
	BRAF mutations V600E ou V600K	Mekinist® (trametinib) ou Cotellic® (cobimetinib), en combinaison avec Zelboraf® (vemurafenib)
Cancer des voies biliaires de type cholangiocarcinome	Réarrangements de FGFR2	Pemazyre™ (pemigatinib)

Les seules données détaillées disponibles sont celles déposées pour la demande d'agrément au niveau de la FDA (PMA). Les tests compagnons qui ont été utilisés et approuvés par la FDA comme méthode de comparaison pour les études de concordance sont mentionnés au tableau 10.

Tableau 10 – Tests diagnostiques compagnons et biomarqueurs cibles

TESTS	BIOMARQUEURS
Cobas® EGFR Mutation Test v2	Délétions exon EGFR 19 et mutation L858R
Cobas® EGFR Mutation Test v1 Cobas® EGFR Mutation Test v2	Les biomarqueurs EGFR T790M
Ventana ALK (D5F3) CDx Assay et Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit	Pour les réarrangements ALK
Therascreen® KRAS RGQ PCR Kit	KRAS
Dako HER2 FISH pharmDx® Kit	Amplifications ERBB2 (HER2)
Cobas® BRAF V600 Mutation et test THxID™ BRAF	BRAF V600
FoundationFocus CDx BRCA	BRCA1 et BRCA2

Toutes les études basées sur des tests statistiques de non-infériorité (NI) ont satisfait aux critères d'acceptation spécifiés dans chaque protocole d'étude. La concordance observée entre le test F1CDx et les CDx approuvés confirme l'efficacité du test F1CDx pour identifier les patients dont les tumeurs sont positives pour les altérations ciblées (annexe G) et pouvant répondre aux thérapies associées. Il faut signaler qu'il n'est pas possible d'accéder aux études originales.

Tableau 11 – Comparaison des caractéristiques du test FoundationOne® CDx avec les tests Oncomine™ Dx Target et Oncoguide™ NCC dans le cancer du poumon

CARACTÉRISTIQUES	TEST ONCOMINE™ Dx TARGET ³² MULTI CDx SYSTEM	FOUNDATIONONE® CDx CANCER GENOME PROFILE	ONCOGUIDE™ NCC ONCOPANEL SYSTEM
Technologies utilisées	Amplicon sequence 4	Target capture sequence	Target capture sequence
Type de plateforme	Hot-spot panel	CPG	CPG
Regulation category	In vitro diagnostics	CPG	CPG

³² En septembre 2020, la FDA a accordé une approbation avant la mise en marché du test Oncomine® Dx Target de Thermo Fisher Scientific en tant que diagnostic compagnon (CDx) pour identifier la fusion RET positive pour les patients atteints d'un cancer du poumon NDSCLC qui sont candidats au Pralsétinib.

CARACTÉRISTIQUES	TEST ONCOMINE™ Dx TARGET ³² MULTI CDx SYSTEM	FOUNDATIONONE® CDx CANCER GENOME PROFILE	ONCOGUIDE™ NCC ONCOPANEL SYSTEM
Nombre de gènes étudiés par le test diagnostique compagnon	4	4 (pour le cancer du poumon)	
Gènes par CDx	<i>EGFR, ALK, ROS1, BRAF</i>	<i>EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRCA1/2</i>	-
Nombre de gènes/cancer	46	324	114
Fusion	21	36	Oui
Estimation TMB	Non	Oui	12
Évaluation MSI	Non	Oui	Non

TMB : tumour mutational burden (charge tumorale mutationnelle).

MSI : micro-satellite instability (instabilité microsatallitaire).

Tableau 12 – Récapitulatif des résultats obtenus par le test FoundationOne® CDx et présentés à la FDA pour son approbation (les résultats de concordance des tests sont à l'annexe G)

BIOMARQUEURS	OBJECTIF	DESIGN	RÉSULTATS
Exon EGFR 19del/L858R	Identifier les patients atteints de tumeurs de CPNPC de stade avancé qui pourraient être admissibles à un traitement par Gilotrif® (afatinib), Iressa® (géfitinib) ou Tarceva® (Erlotinib).	282 échantillons de patients atteints de CPNPC. Les échantillons utilisés dans cette étude ont subi un prédiagnostic à l'aide du F1 LDT ou un prédiagnostic par un fournisseur externe pour enrichir les échantillons positifs [49].	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats du diagnostic EGFR du test FICDx ont été comparés à ceux obtenus à partir du test de mutation EGFR Cobas® v2 approuvé (Roche Molecular Systems³³). • Les échantillons ont été analysés à l'aide du test de mutation Cobas® EGFR (CCD1) avec un nombre approximativement égal d'échantillons positifs et négatifs pour la mutation, suivi d'un test avec FICDx et d'un deuxième test de mutation Cobas® EGFR (CCD2). • Les échantillons de tumeurs NSCLC utilisés pour cette étude n'ont pas été obtenus à partir d'un essai clinique et disposaient de données démographiques limitées. • Pour cette étude, on a des données (âge, sexe, etc.) similaires à celles de l'étude EURTAC pour Tarceva® (Erlotinib).
EGFR T790M AURA (NCT01802632), AURA2 (NCT02094261) et AURA3 (NCT02151981)	Identifier les patients atteints de tumeurs de CPNPC et porteurs d'EGFR T790M qui pourraient être admissible à un traitement par Tagrisso® (Osimertinib).	354 échantillons ont été testés pour l'analyse complète. Les échantillons de patients ont été obtenus auprès d'Astra Zeneca dans le cadre des études cliniques intitulées AURA (NCT01802632), AURA2 (NCT02094261) et AURA3 (NCT02151981). Deux analyses de concordance distinctes ont été effectuées : l'une comprenait des échantillons avec des enregistrements complets uniquement (N = 227), et l'autre avec les 312 échantillons, où les données manquantes étaient traitées par imputation multiple. R : en raison de la disponibilité limitée des échantillons (dont le volume était <0,6 mm ³ , N = 94), ils ont été inclus dans cette étude (routine ≥ 0,6 mm ³).	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats du diagnostic de la mutation de l'EGFR T790M ont été comparés à ceux obtenus à partir des tests Cobas® v1 ou v2. • Les résultats des essais cliniques ont été utilisés comme résultats de la méthode de comparaison (CCD1). Les résultats de l'analyse de concordance sont indiqués à l'annexe G. • Les concordances comparant FICDx et CCD2 ont été calculées avec et sans ajustement de la prévalence d'EGFR T790M dans l'essai initial du test de mutation Cobas® EGFR v2. • Une différence de sensibilité de détection entre le CCD1 et le CCD2 a également été observée, le CCD1 semblant être plus sensible que le CCD2^{34 35}.

³³ Plusieurs études de concordance comparant le test de mutation Cobas® EGFR et la trousse Therascreen® EGFR RGQ PCR ont été rapportées dans la littérature [53; 54], confirmant que ces deux tests sont équivalents.

³⁴ Cela pourrait être attribué au fait que le CCD1 a été effectué il y a 2-3 ans en utilisant du tissu fraîchement biopsié, tandis que le test CCD2 a été récemment réalisé à l'aide d'ADN extrait de coupes FFPE d'archives.

³⁵ Les données de résultats cliniques dans le sous-ensemble de la population de patients pour lesquels une mutation EGFR T790M a été détectée par FICDx avec une fréquence d'allèle mutant (MAF) < 5 %, mais considérée comme négative par le test de mutation Cobas® EGFR v2, n'ont pas été établies, mais sont en cours et seront fournies après la mise en marché.

BIOMARQUEURS	OBJECTIF	DESIGN	RÉSULTATS
ERBB2 (HER2)	Identifier les patientes admissibles au traitement par des thérapies approuvées dirigées contre HER2, y compris Herceptin® (trastuzumab), Kadcyla® (ado-trastuzumab-emtansine) et Perjeta® (pertuzumab).	Une étude rétrospective a été réalisée en utilisant 317 échantillons provenant de patientes atteintes d'un cancer du sein avancé. L'ensemble des échantillons est enrichi avec des échantillons HER2+ de bas niveau (rapport 2-3) représentant 27 % des échantillons par rapport à la plage attendue de 8 à 10 % rapportée dans la littérature [15;73].	<ul style="list-style-type: none"> Les résultats d'amplification ERB2 du test F1CDx ont été comparés à ceux obtenus à partir de la trousse approuvée HER2 FISH pharmDx® (Dako Denmark A/S). L'analyse de sensibilité a montré qu'il n'y avait aucun impact de la prévalence sur la conclusion de l'étude. Compte tenu du pourcentage de concordance positif (PPA) observé (PPA_{ClF} non ajusté de 82,4 % et PPA_{C2F} de 85,2 %), une déclaration de limitation a été incluse dans l'étiquetage du dispositif F1CDx et le rapport du patient informant les médecins de la nécessité d'ajouter un test réflexe à un test CDx alternatif approuvé par la FDA pour les patients qui ont une amplification ERBB2 détectée avec un nombre de copies égal à 4 (ploïdie de base de la tumeur +2) : les discordances observées entre le test F1CDx et la trousse HER2 FISH pharmDx® se sont principalement produites dans ce groupe de patients.
ALK	Identifier les patients atteints d'un cancer du poumon (CPNPC) admissibles à un traitement avec des thérapies approuvées, incluant Alecensa® (alectinib), Xalkori® (crizotinib) ou Zykadia® (cérétinib).	Les échantillons examinés ont été comparés à la population UI en ce qui concerne l'âge, le sexe, la race, les métastases cérébrales, l'ECOG et le statut tabagique et se sont révélés similaires à ceux de la population de l'étude PROFILE 1014 ³⁶ .	<ul style="list-style-type: none"> Deux analyses de concordance distinctes ont été effectuées : l'une comprenait des échantillons avec des enregistrements complets seulement (N = 175) et l'autre avec les 273 échantillons, où les données manquantes étaient traitées par imputation multiple. Sur la base des échantillons avec des données complètes uniquement (98 supprimés), les résultats de l'analyse de concordance (F1CDx et CCD2) ont été calculés avec et sans ajustement de la prévalence de l'ALK dans l'essai original (essai PROFILE 1014).
KRAS	Identifier les patients atteints d'un cancer colorectal qui pourraient ne pas bénéficier de certains traitements par inhibiteurs de l'EGFR, y compris Erbitux® (cetuximab) ou Vectibix® (panitumumab), en raison de modifications du KRAS.	L'étude a été réalisée à l'aide de 342 échantillons rétrospectifs obtenus de patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) avancé de première ou de dernière ligne. Les échantillons utilisés dans cette étude ont subi un prédiagnostic à l'aide du F1 LDT ou un prédiagnostic par un fournisseur externe pour enrichir les échantillons positifs.	<ul style="list-style-type: none"> Les résultats du diagnostic KRAS du test F1CDx ont été comparés à ceux obtenus à partir de la trousse approuvée Therascreen® KRAS RGQ PCR (QIAGEN). Sur la base de données complètes uniquement (12 échantillons avec résultats incomplets ont été supprimés), les résultats de l'analyse de concordance sont présentés avec et sans ajustement pour la prévalence de la mutation KRAS dans les populations de l'étude CRYSTAL pour le Cetuximab (35,6 %) et de l'étude PRIME pour le Panitumumab (40 %).
BRAF	Identifier les patients atteints de mélanome qui pourraient être admissibles à un traitement avec	L'étude a été réalisée à l'aide de 305 échantillons rétrospectifs obtenus de patients atteints de mélanome avancé.	<ul style="list-style-type: none"> Les résultats du diagnostic BRAF du test F1CDx ont été comparés à ceux obtenus à partir du test de mutation Cobas® BRAF V600 (Roche Molecular Systems, Inc.).

³⁶ NCT01154140. Étude utilisée pour l'approbation du test Ventana ALK IHC.

BIOMARQUEURS	OBJECTIF	DESIGN	RÉSULTATS
	<p>des thérapies dirigées par BRAF approuvées.</p> <p>Dans le mélanome, plusieurs types de mutations sont retrouvés, mais celles affectant le gène BRAF sont les plus fréquentes [96].</p>	<p>Ces échantillons n'ont pas été obtenus à partir d'un essai clinique.</p> <p>Les distributions de l'âge et du sexe dans la population d'utilisation prévue (essai BRIM-3) se sont avérées comparables³⁷.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les échantillons ont été criblés à l'aide du test de mutation Cobas® BRAF V600 (CCD1) et un nombre approximativement égal d'échantillons positifs et négatifs V600E ont ensuite été testés par FICDx, puis un deuxième répliquat a été analysé avec le test de mutation Cobas® BRAF V600 (CCD2). • Deux analyses de concordance distinctes ont été effectuées : l'une avec 305 échantillons (enregistrements complets) seulement (36 échantillons avaient des données manquantes dans FICDx et/ou CCD2), et l'autre analyse avec les 341 échantillons où les données étaient manquantes a été effectuée par imputation multiple. • Les résultats de concordance à l'exclusion des données manquantes indiquaient une valeur prédictive positive (VPP) de 100,0 % avec un IC exact bilatéral de 95 % (86,8 %, 100,0 %) et une valeur prédictive négative (VPN) de 96,0 % avec un IC exact bilatéral de 95 % de (79,6 %, 100,0 %).
BRCA1 et BRCA2	<p>Identifier les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire susceptibles de bénéficier d'un traitement par le Rucaparib.</p>	<p>FICDx et FoundationFocus CD_XBRCA utilisent pratiquement les mêmes réactifs, équipements et procédures³⁸. En tant que tels, le FICDx et le FoundationFocus CD_XBRCA sont considérés comme concordants.</p>	<p>Les détails de l'étude clinique sont disponibles dans l'approbation préalable à la mise en marché³⁹ (PMA) P160018.</p>

³⁷ NCT01006980. A Study of Vemurafenib (RO5185426) in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3).

³⁸ Il a été démontré que les différences existantes n'avaient aucun impact sur les performances.

³⁹ FDA (PMA) P160018.

4.4.2 FoundationOne® Liquid CDx

La FDA a approuvé le FoundationOne Liquid CDx, un test de biopsie liquide pantumorale servant à identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement avec des thérapies ciblées et approuvées par la FDA⁴⁰ (CPNPC, prostate, etc.). Cette approbation a été effectuée sur la base d'études de validation analytiques et cliniques, qui ont inclus plus de 7500 échantillons et 30 000 variantes uniques dans plus de 30 types de cancer. Selon les données présentées, cette technologie est capable d'analyser 324 gènes⁴¹ en utilisant de l'ADN circulant isolé (ADNc) à partir de plasma de patients atteints d'un cancer avancé. Dans l'ensemble, le test est approuvé pour rapporter des variantes courtes dans 311 gènes. De plus, il rapporte la charge mutationnelle des tumeurs sanguines (BTMB), l'instabilité des microsatellites (MSI)⁴² et les valeurs de fraction tumorale, ce qui en fait le test de biopsie liquide le plus complet approuvé par la FDA. Selon les données présentées, l'utilisation du FoundationOne Liquid CDx est indiquée dans :

- Le cancer des poumons (CPNPC) avec la détection (biomarqueurs) des délétions de l'exon 19 d'EGFR et la substitution de l'exon 21 d'EGFR L858R. Ce test est approuvé par la FDA pour les traitements Iressa® (gefitinib), Tagrisso® (osimertinib) et Tarceva® (erlotinib).
- Le cancer de la prostate, en détectant les altérations BRCA1, BRCA2. Ce test est approuvé par la FDA pour une chimiothérapie basée sur le Rubraca® (rucaparib).

L'étude présentée pour l'approbation par la FDA est enregistrée sous NCT01891344 et les études indexées ont été publiées en 2019 par Kristeleit et coll. et Swisher et coll. [45; 91]. Le FoundationOne Liquid CDx a obtenu son agrément le 26 août 2020 et devrait être couvert pour tous les bénéficiaires de Medicare et Medicare Advantage présentant des tumeurs solides, conformément aux critères de décision concernant la couverture nationale des Centers for Medicare et Medicaid Services.

Tableau 13 – Indications du test FoundationOne® Liquid CDx

TYPE DE TUMEUR	BIOMARQUEURS DÉTECTÉS	TRAITEMENT
Cancer du poumon (CPNPC)	Délétion EGFR (exon 19) Substitution EGFR (exon 21) L858R	IRESSA® (gefitinib) TAGRISSO® (osimertinib) TARCEVA® (erlotinib)
Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC)	Altérations de BRCA1, BRCA2	RUBRACA® (rucaparib)

4.4.3 FoundationOne® Heme

Cette technologie est présentée comme un test de profilage génomique complet ou profilage génomique large (CGP pour *comprehensive genomic profiling*) combinant le séquençage de l'ADN et de l'ARN pour les patients atteints d'hémopathies malignes [4], de sarcomes ou de tumeurs solides où le séquençage de l'ARN est souhaité (> 400 gènes séquencés par ADN et > 250 gènes séquencés par ARN). Ce test est censé détecter différentes altérations génomiques courantes (substitutions, délétions, etc.) et peut être utilisé par les médecins pour déterminer les options thérapeutiques ciblées potentielles, détecter les altérations des gènes pronostiques et sous-classifier les diagnostics de sarcome [24].

⁴⁰ Incluant une indication pour le rucaparib (Rubraca), un inhibiteur de PARP pour le traitement des patients atteints de castration métastatique BRCA 1/2-mutant - cancer de la prostate résistant et 3 inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de première intention pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

⁴¹ FoundationOne Liquid CDx est approuvé par la FDA pour signaler les substitutions et les inDels dans 311 gènes, y compris les réarrangements et les pertes de nombre de copies, uniquement dans BRCA1.

⁴² Le statut MSI sera signalé pour les échantillons dont l'instabilité microsatellitaire est élevée.

5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Le profilage génomique complet permet la détection de plusieurs biomarqueurs oncologiques qui aident à optimiser le traitement dans un seul test de séquençage de nouvelle génération. Il a un intérêt avéré dans l'identification des patients présentant des tumeurs qui pourraient être candidats à des thérapies ciblées. En outre, les progrès récents des thérapies ciblées suscitent des attentes importantes quant à l'utilisation clinique des biomarqueurs dans l'amélioration des résultats sur la santé des patients⁴³ et la réduction potentielle des coûts (p. ex., réduction des coûts liés à un retard de diagnostic ou à un défaut de dépistage, réduction des coûts d'hospitalisation liés aux effets indésirables). Cependant, le rapport coût-efficacité des biomarqueurs reste incertain. Les évaluations économiques des biomarqueurs pour les thérapies ciblées dans les cancers sont indispensables [83].

Dans le cas des tests de Foundation Medicine Inc., on note un nombre limité de données sur l'efficacité des tests FoundationOne® CDx et FoundationOne® Liquid CDx, avec des méthodes d'études imparfaites. Il faut signaler que l'utilisation de ces tests n'est remboursée que depuis peu de temps (2017 pour FoundationOne® CDx et 2020 pour FoundationOne® Liquid CDx) et dans un nombre restreint de pays (par ex., États-Unis et Japon). Même si ces tests incluent souvent plus de 300 gènes par panel, seule une minorité (par exemple EGFR, KRAS, BRAF, KIT, ALK, ROS, etc.) a démontré une validité sur les plans diagnostique, pronostique et thérapeutique (Tier I : Level A/B, selon la nomenclature AMP/CAP/ASCO). Une grande proportion des gènes inclus dans ces panels n'a pas à ce jour d'indication ou de valeur clinique bien démontrée^{44 45}.

Les principaux résultats comparatifs (non-infériorité) de ces tests sont ceux présentés pour leur approbation (PMA) par la FDA. Ils ne permettent pas de supporter la validité interne des études, car aucune information n'exclut un biais de sélection, de réalisation ou de mesure. En outre, la pertinence clinique du choix du comparateur et la cohérence entre les résultats des différentes études disponibles restent difficiles à estimer.

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Le CHUM offre présentement des analyses de séquençage de nouvelle génération pour les patients en oncologie, à raison de près de 1600 analyses de ce type par année. Avec 15 gènes, le panel offert est plutôt restreint, mais inclut les plus importants cliniquement. Avec les demandes du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM⁴⁶) et son objectif de rapatrier les tests de biologie moléculaire envoyés à l'extérieur de la province, les laboratoires de diagnostic moléculaire du Québec sont en mode développement de tests moléculaires. En outre, le CHUM est en voie de valider et d'offrir de nouveaux panels similaires à ceux proposés par Foundation Medicine Inc. (ciblant les quelques gènes cliniquement validés), qui devraient être offerts à l'ensemble des patients du CHUM d'ici quelques mois. Cela permettrait non seulement de maintenir une expertise locale, mais également de faire rayonner le CHUM. Dans ce contexte, l'implantation des tests proposés par la compagnie Foundation Medicine Inc. au CHUM irait à l'encontre des directives du ministère de la Santé et des Services sociaux⁴⁷.

⁴³ Exemple : Trastuzumab.

⁴⁴ INESSS. Panel de huit gènes – Analyse de mutations somatiques par séquençage de nouvelle génération pour le traitement personnalisé du cancer – Référence 2015.02.03). Analyse tirée de l'avis au ministre des analyses de biologie médicale. Février 2016.

⁴⁵ Dr Danh Tan-Thanh. Communication personnelle.

⁴⁶ Le MSSS, sous l'égide de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale, a mis en place le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), dont le mandat premier est de soutenir la planification, le développement et le financement des laboratoires de diagnostic moléculaire au Québec.

⁴⁷ Dr Danh Tran-Thanh. Communication personnelle. Directeur, programme de résidence en anatomo-pathologie. Département de pathologie.

6 CONCLUSIONS

Les différentes analyses et lignes directrices publiées à ce jour concernent essentiellement les tests génétiques compagnons et, depuis quelques années, plus spécifiquement les tests de profilage génomique large. L'ensemble des conclusions convergent vers l'intérêt potentiel de ces tests; cependant, leurs impacts sont multifactoriels (diagnostiques, thérapeutiques, économiques et éthiques) et leur implantation doit répondre à des critères de validation bien définis [32; 36]).

Pour les tests de séquençage de nouvelle génération (NGS), et plus précisément les tests FoundationOne CDx, Foundation Liquid CDx et Foundation Heme CDx commercialisés par la compagnie Foundation Medicine Inc., les rares résultats disponibles confirment l'utilité clinique de ces technologies et l'intérêt de leur utilisation dans le cadre de la médecine personnalisée. Les tests FoundationOne CDx et FoundationOne Liquid CDx sondent un large éventail de gènes et l'utilisation d'un NGS a permis l'identification d'altérations génomiques exploitables dans des tumeurs qui avaient auparavant été testées « négatives » par plusieurs tests conventionnels [56]. Cependant, même si les résultats d'études comparatives de non-infériorité de ces tests sont prometteurs, ils nécessitent des confirmations.

En conclusion, même si ces tests incluent souvent plus de 300 gènes par panel, seule une minorité a démontré une validité sur les plans diagnostique, pronostique et thérapeutique, et une grande proportion des gènes inclus dans ces panels n'a pas à ce jour d'indication ou de valeur clinique bien démontrée. En outre, des recherches supplémentaires de meilleure qualité méthodologique s'avèrent nécessaires pour confirmer leur efficacité, établir les profils génétiques particuliers et déterminer des cibles thérapeutiques. Une évaluation économique devrait être proposée pour établir les seuils de performance diagnostique et les coûts qui y sont associés.

Dans le cas du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et dans son rôle potentiel de centre de référence en médecine génique, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé suggère que, dans le cadre du développement de tests moléculaires demandé par le RQDM et dans l'objectif de rapatrier les tests de biologie moléculaire envoyés à l'extérieur de la province, la décision d'implanter les tests FoundationOne® CDx et FoundationOne® Liquid CDx devrait être prise par un comité associant les spécialistes des départements de médecine génique, de pathologie et d'oncologie.

7 BIBLIOGRAPHIE

- 1- Akinleye A and al. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol*. 2019 Sep 5;12(1):92.
- 2- Barlesi and al. https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/CP%20Profiler-02-centre-leon-berard%20final.pdf.
- 3- Barrera-Saldaña HA et al. Origin of personalized medicine in pioneering, passionate, genomic research. *Genomics*. 2020 Jan;112(1):721-728.
- 4- Batlevi C, Moskowitz CH, Zelenetz AD, Horwitz SM, Palomba L, Gerecitano JF and al Identification of Actionable Genomic Alterations Across Different Lymphoma Histologies Using a Comprehensive Next Generation Genomic Sequencing Clinical Assay. *Blood Volume* 124, Issue 21. December 6 2014.
- 5- Bourel M, Ardaillou. « Pharmacogénétique et pharmacogénomique » Académie Nationale de Médecine.
- 6- Boussios S and al. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: The Route to "Ithaca". *Diagnostics (Basel)*. 2019 May 18;9(2):55.
- 7- Chalmers, Zachary R. et al. "Analysis of 100,000 Human Cancer Genomes Reveals the Landscape of Tumor Mutational Burden." *Genome Medicine* 9 (2017): 34. PMC. Web. 20 Mar. 2018.

- 8- Cheng L and al. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod Pathol*. 2018 Jan;31(1):24-38.
- 9- Cyprian FS and al. Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: A new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019 Aug 20;19(3):227-233.
- 10- Dal Molin GZ and al. Rucaparib in ovarian cancer: an update on safety, efficacy and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jun 22;10:1758835918778483.
- 11- Doble B; Tan M, Harris A, and Lorgelly. Modeling companion diagnostics in economic evaluations of targeted oncology therapies: Systematic review and methodological checklist. *Embase Expert Review of Molecular Diagnostics*. 15 (2) (pp 235-254), 2015.
- 12- Dockery LE and al. Rucaparib: the past, present, and future of a newly approved PARP inhibitor for ovarian cancer. *Onco Targets Ther*. 2017 Jun 19;10:3029-3037.
- 13- Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al: Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. *J Clin Oncol* 28:1829-1834, 2010.
- 14- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al: Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 31: 2783-2790, 2013.
- 15- Dowsett, M. et al, Disease-Free Survival According to Degree of HER2 Amplification for Patients Treated with Adjuvant Chemotherapy With or Without 1 Year of Trastuzumab: The HERA Trial, *J Clin Oncol* 27:2962-2969 (2009).
- 16- Drilon and al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches *Clinical Cancer Research* 2015 January.
- 17- Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG): EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24:640-647, 2013.
- 18- Eurasanté. Les biomarqueurs dans le développement du médicament. Etude 2005. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdfpublications/Les-biomarqueurs-dans-le-developpement-du-medicament_Eurasan.pdf>.
- 19- Ferrante di Ruffano L. and al. Research waste in diagnostic trials: a methods review evaluating the reporting of test-treatment interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2017 Feb 24;17(1):32.
- 20- Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al: EP Investigators: A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 17:6012-6020, 2011.
- 21- Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group: The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 20:1298-1305, 2014.
- 22- Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2013;31:1023-31.
- 23- Friedlander P and al. Whole-blood RNA transcript-based models can predict clinical response in two large independent clinical studies of patients with advanced melanoma treated with the checkpoint inhibitor, tremelimumab. *J Immunother Cancer*. 2017 Aug 15;5(1):67.

- 24- Galanina N,*OrcID,Rafael Bejar 1,Michael Choi 1,Aaron Goodman 1,2,Matthew Wieduwilt 1,2,Carolyn Mulrone an al. Comprehensive Genomic Profiling Reveals Diverse but Actionable Molecular Portfolios across Hematologic Malignancies: Implications for Next Generation Clinical Trials. *Cancers* 2019, 11(1), 11.
- 25- Gnant M, Filipits M, Greil R, et al: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group: Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: Using the PAM50 risk of recurrence score in 1478 post- menopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 25: 339-345, 2014.
- 26- Goldberg KB. And al. The FDA Oncology Center of Excellence and precision medicine. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018 Feb;243(3):308-312.
- 27- Grigg C. and al. PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer: truth or fiction?. *J Immunother Cancer*. 2016 Aug 16;4:48.
- 28- Guo Clinical and Recent Patents Applications of PD-1/PD-L1 Targeting Immunotherapy in Cancer Treatment-Current Progress, Strategy, and Future Perspective. *Front Immunol*. 2020 Jul 7;11:1508.
- 29- Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al: Chemo-N O Study Group: Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-NO trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)- recommended biomarkers uPA and PAI-1 for ther- apy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 49:1825-1835, 2013.
- 30- Hartmann S and al. BRCA companion diagnostics in breast and ovarian cancer. BRCA-Companion-Diagnostik bei Brust- und Eierstockkrebs <BRCA-Companion-Diagnostik bei Brust- und Eierstockkrebs. *Embase Best Practice Onkologie*. 15 (5) (pp 176-182), 2020. Date of Publication: 01 May 2020.
- 31- Harris LN, Ismaila N, Lisa M. McShane, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angul AM and al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J of Clin oncology*. ASCO special article. Vol 34. 10.apr 1, 2016.
- 32- Haute autorité de la santé (HAS) Rapport d'évaluation technologique. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce. Janvier 2019.
- 33- He J, Abdel-Wahab O, Nahas MK, Rampal RK, Intlekofer AM, Patel J, et al. Integrated genomic DNA/RNA profiling of hematologic malignancies in the clinical setting. *Blood*. 2016;127:3004-14.
- 34- Hirshfield KM, Tolkunov D, Zhong H, et al. Clinical Actionability of Comprehensive Genomic Profiling for Management of Rare or Refractory Cancers. *Oncologist*. 2016;21(11):1315-1325.
- 35- Hui R and al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1- positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncol*. 2017 Apr 1;28(4):874-881.
- 36- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Séquençage génétique des cancers. Validité et utilité cliniques des profils moléculaires obtenus à l'aide des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS). Note informative rédigée par Guylaine Rouleau avec la collaboration de Gino Boily. Québec, Qc : INESSS; 56 p.
- 37- James, N. D. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387, 1163-1177 (2016).
- 38- Jenner ZB and al. Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy. *Future Oncol*. 2016 Jun;12(12):1439-56.
- 39- JerevallPL, MaXJ, LiH,etal:Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stock- holm trial. *Br J Cancer* 104:1762-1769, 2011.

- 40- Jonna S, and al. Understanding molecular diagnostic technology in oncology through the lens of lung cancer. *Discov Med*. 2018 Aug;26(141):21-29. PMID: 30265852 Review.
- 41- Jørgensen JT. And al. Companion diagnostics-a tool to improve pharmacotherapy. *Ann Transl Med*. 2016 Dec;4(24):482.
- 42- Jørgensen JT et al. A paradigm shift in biomarker guided oncology drug development *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(7):148.
- 43- Kasztura and al. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. *Int J Public Health*. 2019 Dec;64(9):1261-1271.
- 44- Kazandjian D and al. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Mar 15;22(6):1307-12.
- 45- Kristeleit RS, Oaknin A, Ray-Coquard I, Leary A, Balmaña J, Drew Y, and al. Antitumor activity of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib as monotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed, BRCA-mutated, high-grade ovarian cancer, and an update on safety. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Nov;29(9):1396-1404.
- 46- Krzyszczyk P, Acevedo A, Davidoff AJ, Timmins LM, Marrero-Berrios I, Patel M and al. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment *Technology Vol 6: 3-4: 79-100*. Sept-Dec 2018.
- 47- Lee MKC and al. Current and emerging biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2019 Nov;26(Suppl 1):S7-S15.
- 48- LEEM. Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques : impact sur la R&D et sur les modèles économiques des industriels de la santé. 2012. Disponible sur www.leem.org.
- 49- Li M. Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 8(3), 355-363 (2016).
- 50- Li X and al. Comparison of cross-platform technologies for EGFR T790M testing in patients with non-small cell lung cancer. *C. Oncotarget*. 2017 Jul 5;8(59):100801-100818.
- 51- Lim and al. Genomic profiling of lung adenocarcinoma patients reveals therapeutic targets and confers clinical benefit when standard molecular testing is negative. *Oncotarget*, 2016. Vol. 7, No. 17: 24172 - 24178.
- 52- Liu et coll. Clinical applications of PD-L1 bioassays for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2017 May 17;10(1):110.
- 53- Lopez-Rios F, Angulo B, Gomez B, Mair D, Martinez R, Conde E and al. Comparison of molecular testing methods for the detection of EGFR mutations in formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens of non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol*. 2013 May;66(5):381-5.
- 54- López-Ríos F, Paz-Ares L, Sanz J, Isla D, Pijuan L, Felip E and al. [Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology]. *Rev Esp Patol*. 2020 Jul-Sep;53(3):167-181.
- 55- Loree JM and al. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2017 Aug;9(8):551-564.
- 56- Mansfield AS and al. Identification, Prioritization, and Treatment of Mutations Identified by Next-Generation Sequencing. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:873-880.
- 57- Markóczy Z, and al. Erlotinib as single agent first line treatment in locally advanced or metastatic activating EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CEETAC): an open-label, non-randomized, multicenter, phase IV clinical trial. *BMC Cancer*. 2018 May 25;18(1):598.

- 58- Martin M, Brase JC, Calvo L, et al: Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER1/HER2- breast cancer patients: Results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 16:R38, 2014.
- 59- Mattes WB and al. Regulatory landscapes for biomarkers and diagnostic tests: Qualification, approval, and role in clinical practice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018 Feb;243(3):256-261.
- 60- Matulonis UA. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study.
- 61- Montemagno C and al. Metastatic Heterogeneity of Breast Cancer: Companion and Theranostic Approach in Nuclear Medicine. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 29;12(4):821.
- 62- Motoi N and al. Lung cancer biomarker tests: the history and perspective in Japan *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Jun;9(3):879-886.
- 63- Myers MB and al. Targeted therapies with companion diagnostics in the management of breast cancer: current perspectives. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016 Jan 22;9:7-16.
- 64- Negroni V, Dereure O, Solasso J, C. Delfour et Guillot B. Statut mutationnel BRAF : étude de l'hétérogénéité tumorale entre mélanomes primitifs et métastases November 2016 *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 143(12):S176-S177.
- 65- O'Sullivan Coyne G. and al. PARP Inhibitors in Reproductive System Cancers: Current Use and Developments. *Drugs*. 2017 Feb;77(2):113-130.
- 66- Pagni F and al. Targeting Immune-Related Biological Processes in Solid Tumors: We do Need Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 1;20(21):5452.
- 67- Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351: 2817-2826, 2004.
- 68- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:175-80.
- 69- Park HJ et al. Recent advances in diagnostic technologies in lung cancer. *Korean J Intern Med*. 2020 Mar;35(2):257-268.
- 70- Philip T Cagle, Kirtee Raparia , Bryce P Portier Emerging Biomarkers in Personalized Therapy of Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016;890:25-36.
- 71- Piccart-Gebhart, MJ, Procter, M, Leyland-Jones, B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353: 1659-1672.
- 72- Powles and al. The evolving role of PD-L1 testing in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2020 Jan;82:101925. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101925. Epub 2019 Nov 11.
- 73- Press et al., HER2 Gene Amplification Testing by Fluorescent In Situ Hybridization (FISH): Comparison of the ASCO-College of American Pathologists Guidelines With FISH Scores Used for Enrollment in Breast Cancer International Research Group Clinical Trials, *J Clin Oncol* 34:3518-3528 (2016).
- 74- Rankin A, Klempner SJ, Erlich R, et al. Broad Detection of Alterations Predicted to Confer Lack of Benefit From EGFR Antibodies or Sensitivity to Targeted Therapy in Advanced Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2016;21(11):1306-1314.
- 75- Rebello, R. J., Huglo, A. V. & Furic, L. PIM activity in tumours: A key node of therapy resistance. *Adv. Biol. Regul.* 67, 163-169 (2018).
- 76- Roach C and al. Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry Assay for Pembrolizumab Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016 Jul;24(6):392-7.

- 77- Romond, EH, Perez, EA, Bryant, J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353: 1673-1684.
- 78- Rosenbaum JN and al. The Evolving Role of Companion Diagnostics for Breast Cancer in an Era of Next-Generation Omics. *Am J Pathol*. 2017 Oct;187(10):2185-2198.
- 79- Sarker, D. and P. Workman (2007). "Pharmacodynamic biomarkers for molecular cancer therapeutics." *Adv Cancer Res* 96: 213-268.
- 80- Schmidt KT. And al. Precision Oncology Medicine: The Clinical Relevance of Patient- Specific Biomarkers Used to Optimize Cancer Treatment. *J Clin Pharmacol*. 2016 Dec;56(12):1484-1499.
- 81- Schrock et al. Comprehensive (315 genes) Genomic Profiling Identifies Frequent Drug-Sensitive EGFR Exon 19 Deletions in NSCLC not Identified by Prior Molecular Testing *Clinical Cancer Research* 2016 March.
- 82- Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch, S, Ahmed M, Saunders EJ and al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2018 July ; 50(7): 928-936.
- 83- Seo MK and al. Do cancer biomarkers make targeted therapies cost-effective? A systematic review in metastatic colorectal cancer. *PLoS One*. 2018 Sep 26;13(9):e0204496.
- 84- SgroiDC, Sestakl, CuzickJ, et al: Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: A prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the Trans- ATAC study population. *Lancet Oncol* 14:1067-1076, 2013.
- 85- Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council adjuvant gastric Infusional chemotherapy (MAGIC).
- 86- Somasundaram A. and al. Pembrolizumab in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: patient selection and perspectives. *Lung Cancer (Auckl)*. 2017 Jan 11;8:1-11.
- 87- Stewart, B. W. & Wild, C. P. *World Cancer Report 2014* (International Agency for Research on Cancer 2014).
- 88- Suh JH, Johnson A, Albacker L, et al. Comprehensive Genomic Profiling Facilitates Implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and Identifies Patients Who May Benefit From Enrollment in Mechanism-Driven Clinical Trials. *Oncologist*. 2016;21(6):684-691.
- 89- Sui H and al. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies. *J Immunol Res*. 2018 Aug 8;2018:6984948.
- 90- Sul J and al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist*. 2016 May;21(5):643-50.
- 91- Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, and al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):75-87.
- 92- Tabatabaeian H, and al. The emerging roles of WBP2 oncogene in human cancers. *Oncogene*. 2020 Jun;39(24):4621-4635.
- 93- Tessier-Cloutier B, and al. Off-label use of common predictive biomarkers in gastrointestinal malignancies: a critical appraisal. *Diagn Pathol*. 2019 Jun 21;14(1):62.

- 94- The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543-50.
- 95- Toppmeyerf DL. And al. Testing considerations for phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit alpha as an emerging biomarker in advanced breast cancer. *Cancer Med.* 2020 Jul 22.
- 96- Torlakovic and al. "Interchangeability" of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol.* 2020 Jan;33(1):4-17.
- 97- Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov. avr* 2007;6(4):287-293.
- 98- Tucci, M. et al. Therapeutic options for first-line metastatic castration-resistant prostate cancer: Suggestions for clinical practice in the CHARTED and LATI- TUDE era. *Cancer Treat. Rev.* 74, 35-42 (2019).
- 99- Tufts Center for the Study of Drug Development. Personalized medicine gains traction but still faces multiple challenges. *Impact Report.* 2015 ;17(3).
- 100- Twormey and al. Drug-biomarker co-development in oncology - 20 years and counting. *Drug Resist Updat.* 2017 Jan;30:48-62.
- 101- Udar N and al. Clinical validation of the next-generation sequencing-based Extended RAS Panel assay using metastatic colorectal cancer patient samples from the phase 3 PRIME study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018 Oct;144(10):2001-2010.
- 102- Wang LH, Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(6):2647-2693.
- 103- Yoo C and al. Companion diagnostics for the targeted therapy of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 21;21(39):10948-55.
- 104- Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al: Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 19: 4196-4205, 2013.

ANNEXES

ANNEXE A - STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE SELON LES BASES DE DONNÉES CONSIDÉRÉES

PubMed Advanced Search Builder

On : Mon Aug 19 09:57:07 2020

Search : diagnostic companion Filters: Abstract, Free full text, Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years, Humans, Cancer Sort by: Publication Date ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields] OR "diagnostical"[All Fields] OR "diagnostically"[All Fields] OR "diagnostics"[All Fields]) AND ("companion s"[All Fields] OR "friends"[MeSH Terms] OR "friends"[All Fields] OR "companion"[All Fields] OR "companions"[All Fields])

Translations

Diagnostic : "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields] OR "diagnostical"[All Fields] OR "diagnostically"[All Fields] OR "diagnostics"[All Fields]

Companion : "companion's"[All Fields] OR "friends"[MeSH Terms] OR "friends"[All Fields] OR "companion"[All Fields] OR "companions"[All Fields] 141 selected items

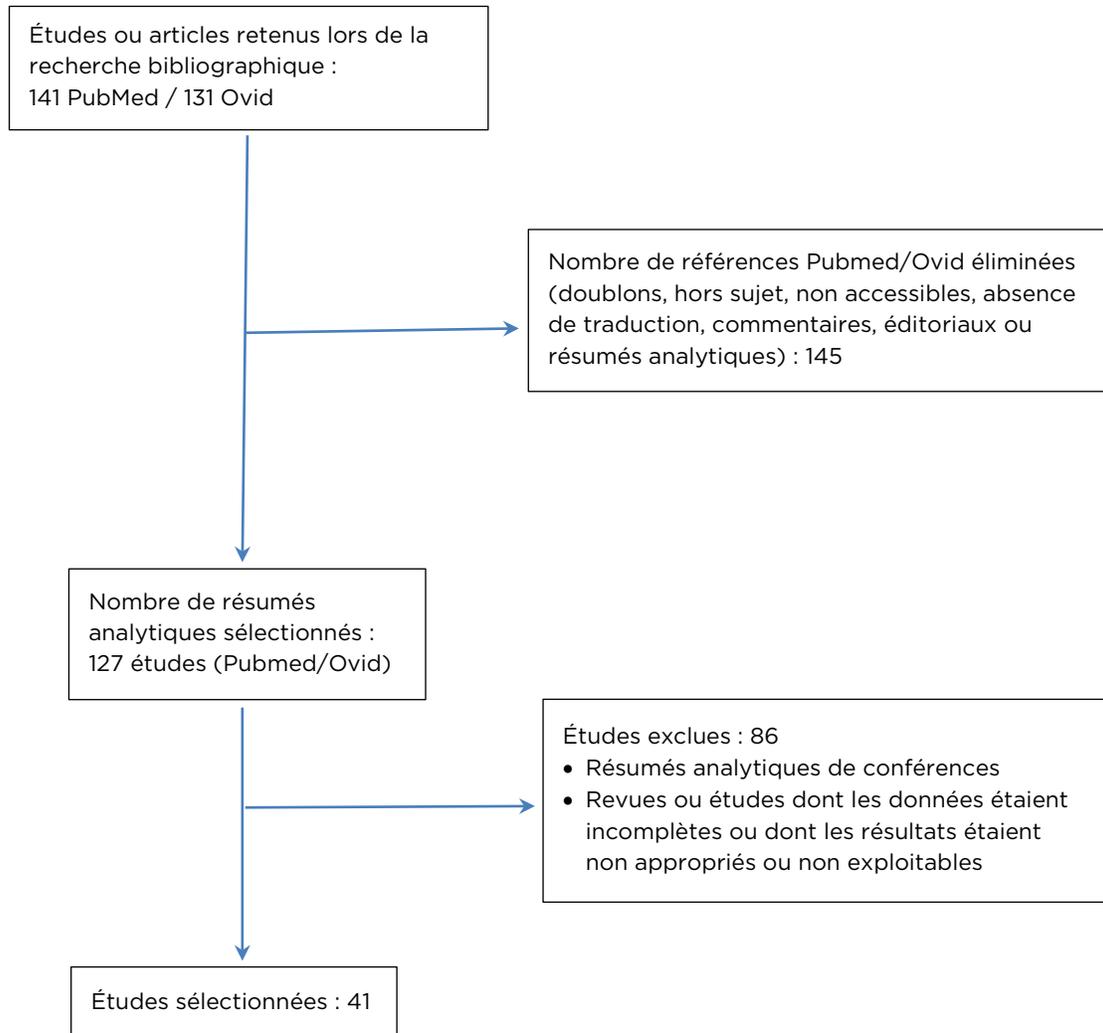
SEARCH	ACTIONS	DETAILS	QUERY	RESULTS	TIME
#16			Search: diagnostic companion Filters: Abstract, Free full text, Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years, Humans, Cancer Sort by: Publication Date	141	09:54:45
#15			Search: diagnostic companion Filters: Abstract, Free full text, Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Humans, Cancer Sort by: Publication Date	268	09:54:39
#14			Search: diagnostic companion Filters: Abstract, Free full text, Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Humans, Cancer Sort by: Publication Date	266	09:54:33
#13			Search: diagnostic companion Filters: Abstract, Free full text, Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Cancer, Humans Sort by: Publication Date	109	09:54:28
#12			Search: diagnostic companion Filters: Abstract, Free full text, Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Cancer Sort by: Publication Date	122	09:54:23
#11			Search: diagnostic companion Filters: Abstract, Free full text, Full text, Clinical Trial, Cancer Sort by: Publication Date	118	09:54:15
#10			Search: diagnostic companion[Title] Filters: Abstract, Free full text, Full text, Cancer Sort by: Publication Date	95	09:54:11
#9			Search: diagnostic companion[Title] Filters: Abstract, Free full text, Full text, Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years Sort by: Publication Date	32	09:53:48
#8			Search: diagnostic companion[Title] Filters: Abstract, Free full text, Full text, Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review Sort by: Publication Date	71	09:53:27

SEARCH	ACTIONS	DETAILS	QUERY	RESULTS	TIME
#7			Search: diagnostic companion[Title] Filters: Abstract, Free full text, Full text, Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review Sort by: Publication Date	21	09:53:08
#6			Search: diagnostic companion[Title] Filters: Free full text, Full text Sort by: Publication Date	4	09:53:03
#5			Search: diagnostic companion[Title] Filters: Abstract, Free full text, Full text Sort by: Publication Date	234	09:53:00
#4			Search: diagnostic companion[Title] Filters: Free full text Sort by: Publication Date	272	09:52:55
#3			Search: diagnostic companion[Title] Filters: Free full text Sort by: Publication Date	272	09:52:51
#2			Search: diagnostic companion[Title] Sort by: Publication Date	747	09:52:48
#1			Search: diagnostic companion Sort by: Publication Date	13309	09:51:45

Search for : companion diagnostics.m_titl. Results: 131

Database : Périodiques électroniques -- Total Access Collection & PsycARTICLES, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to July 2020>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <July 2020>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to August 13, 2020>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <1st Quarter 2016>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2016>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <1st Quarter 2016>, EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers <July 2020>, Books@Ovid <August 10, 2020>, APA PsycArticles Full Text, Embase <1974 to 2020 August 14>, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to August 14, 2020>, APA PsycInfo <1806 to August Week 2 2020>
Search Strategy

ANNEXE B – PROCESSUS DE SÉLECTION DES ÉTUDES



ANNEXE C – ÉTUDES EXCLUES

Études exclues de la sélection *Pubmed et Ovid*

AUTEURS / ANNÉE	TITRES	REMARQUES
Awad 2020	Characterization of 1,387 NSCLCs with MET exon 14 (METex14) skipping alterations (SA) and potential acquired resistance (AR) mechanisms. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020, Volume 38, Issue 15_suppl.	HS*
Asante, D. 2020	Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: Ready for prime time? <i>Cancer Lett</i> . 2020 Jan 1;468:59-71.	G
Bouberhan, S. 2020	Exploiting the Prevalence of Homologous Recombination Deficiencies in High-Grade Serous Ovarian Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> . 2020 May 11;12(5):1206.	G
Harigopal, M. 2020	Enumeration and molecular characterization of circulating tumor cells as an innovative tool for companion diagnostics in breast cancer. <i>Embase Expert Review of Molecular Diagnostics</i> . (no pagination), 2020. Date of Publication: 2020. 21(3):213-217, May/June 2015. [Review].	
Luszczak, S. 2020	S, Kumar C, Sathyadevan VK, Simpson BS, Gately KA, Whitaker HC and Heavey S. PIM kinase inhibition: co-targeted therapeutic approaches in prostate cancer. <i>Signal Transduct Target Ther</i> . 2020 Jan 31;5(1):7.	
Schoninger 2020	The Ongoing Search for Biomarkers of CDK4/6 Inhibitor Responsiveness in Breast Cancer. <i>Mol Cancer Ther</i> . 2020 Jan;19(1):3-12.	HS
Bouras-Vallianatos, P. 2019	Galen in Byzantine Medical Literature. In: Bouras-Vallianatos P, Zipser B, editors. <i>Brill's Companion to the Reception of Galen</i> . Leiden (NL): Brill; 2019. Chapter 4. PMID: 31009183 Free Books & Documents. Review.	HS
Cummings, J. 2019	The Role of Biomarkers in Alzheimer's Disease Drug Development. <i>Adv Exp Med Biol</i> . 2019;1118:29-61.	HS
Disis, M.L. 2019	Efficacy and Safety of Avelumab for Patients With Recurrent or Refractory Ovarian Cancer: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. <i>JAMA Oncol</i> . 2019 Mar 1;5(3):393-401.	HS
Goodsaid, F.M. 2019	The Labyrinth of Product Development and Regulatory Approvals in Liquid Biopsy Diagnostics. <i>Clin Transl Sci</i> . 2019 Sep;12(5):431-439.	HS
Jones, R.L. 2019	Exposure-response relationship of olaratumab for survival outcomes and safety when combined with doxorubicin in patients with soft tissue sarcoma. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2019 Jan;83(1):191-199.	
Lin, K.K. 2019	BRCA Reversion Mutations in Circulating Tumor DNA Predict Primary and Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. <i>Cancer Discov</i> . 2019 Feb;9(2):210-219.	
Ma, S. 2019	Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors. <i>Int J Biol Sci</i> . 2019 Sep 7;15(12):2548-2560.	
Rossi, E. 2019	CTCs 2020: Great Expectations or Unreasonable Dreams. <i>Cells</i> . 2019 Aug 27;8(9):989.	HS
Stenzinger, A. 2019	Tumor mutational burden standardization initiatives: Recommendations for consistent tumor mutational burden assessment in clinical samples to guide	

AUTEURS / ANNÉE	TITRES	REMARQUES
	immunotherapy treatment decisions. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> . 2019 Aug;58(8):578-588.	
Tang, Z. 2019	Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) for Detecting Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement in Lung Cancer: Clinically Relevant Technical Aspects. <i>Int J Mol Sci</i> . 2019 Aug 13;20(16):3939.	HS
Vo, M.C. 2019	Cellular immunotherapy in multiple myeloma. <i>Korean J Intern Med</i> . 2019 Sep;34(5):954-965.	
Young, C.R. 2019	Biodistribution, Tumor Detection, and Radiation Dosimetry of F- 5-Fluoro-2'-Deoxycytidine with Tetrahydrouridine in Solid Tumors. <i>J Nucl Med</i> . 2019 Apr;60(4):492-496.	HS
Carlino, M.S. 2018	Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. <i>Eur J Cancer</i> . 2018 Sep;101:236-243.	HS
Carmon, K.S. 2018	Application of Immuno-PET in Antibody-Drug Conjugate Development. <i>Mol Imaging</i> . 2018 Jan-Dec;17:1536012118801223.	
Ehlerding, E.B. 2018	Big Potential from Small Agents: Nanoparticles for Imaging-Based Companion Diagnostics. <i>Embase ACS nano</i> . 12 (3) (pp 2106-2121), 2018. Date of Publication: 27 Mar 2018. [Review].	
Hashimoto, T. 2018	Hashimoto T., An update of companion diagnostics for lung cancer. <i>Embase Japanese Journal of Lung Cancer</i> . 58 (2) (pp 77-82), 2018.	Non accessible
Leroy, S. 2018	Circulating tumour cells as a potential screening tool for lung cancer (the AIR study): protocol of a prospective multicentre cohort study in France. <i>BMJ Open</i> . 2017 Dec 26;7(12):e018884.	
Man, F. 2018	Imaging Nanomedicine-Based Drug Delivery: a Review of Clinical Studies. <i>Mol Imaging Biol</i> . 2018 Oct;20(5):683-695.	HS
Mueller, J. 2018	Developing and testing a web-based intervention to encourage early help-seeking in people with symptoms associated with lung cancer. <i>Br J Health Psychol</i> . 2019 Feb;24(1):31-65.	
Nallagangula, K.S. 2018	Evolution of proteomic biomarker for chronic liver disease: Promise into reality. <i>J Circ Biomark</i> . 2018 May22;7: 1849454418777186.	HS
Neumeister, V.M. 2018	Tumor Pre-Analytics in Molecular Pathology: Impact on Protein Expression and Analysis. <i>Curr Pathobiol Rep</i> . 2018; 6(4):265-274.	
Ogawa, M. 2018	In Vivo Molecular Imaging for Biomedical Analysis and Therapies. <i>Anal Sci</i> . 2018;34(3):273-281.	HS
Sotgia, F. 2018	A mitochondrial based oncology platform for targeting cancer stem cells (CSCs): MITO-ONC-RX. <i>Cell Cycle</i> . 2018;17(17):2091-2100.	HS
Taube, J.M. 2018	Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. <i>Mod Pathol</i> . 2018 Feb;31(2):214-234.	
Telesco, S.E. 2018	Gene Expression Signature for Prediction of Golimumab Response in a Phase 2a Open-Label Trial of Patients With Ulcerative Colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2018 Oct;155(4):1008-1011.e8.	
Valent, P. 2018	Ludwig Boltzmann Cluster Oncology (LBC ONC): first 10 years and future perspectives. <i>Wien Klin Wochenschr</i> . 2018 Sep;130(17-18):517-529.	HS

AUTEURS / ANNÉE	TITRES	REMARQUES
Xiao 2018	"The Microsatellite Instable (MSI) Subset of Colorectal Cancer Is a Particularly Good Candidate for Checkpoint Blockade Immunotherapy." <i>Cancer discovery</i> 5.1 (2015): 16-18. PMC. Web. 21 Mar. 2018.	
Andersson, M. 2017	Efficacy and Safety of Pertuzumab and Trastuzumab Administered in a Single Infusion Bag, Followed by Vinorelbine: VELVET Cohort 2 Final Results. <i>Oncologist</i> . 2017 Oct;22(10):1160-1168.	HS
Anonyme - aucun auteur cité 2017	Aripiprazole for Borderline Personality Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness [Internet]. [Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Feb 3. PMID: 28825781 Free Books & Documents. Review.	HS
Bolognesi, M.L. 2017	From Companion Diagnostics to Theranostics: A New Avenue for Alzheimer's Disease? <i>Embase Journal of Medicinal Chemistry</i> . 59 (17) (pp 7759-7770), 2016. Date of Publication: 08 Sep 2016.[Review].	
Chen, W.C. 2017	Emerging combination therapies for the management of multiple myeloma: the role of elotuzumab. <i>Cancer Manag Res</i> . 2017 Jul 12;9:307-314.	
Coleman, R. 2017	Effect of MAF amplification on treatment outcomes with adjuvant zoledronic acid in early breast cancer: a secondary analysis of the international, open-label, randomised, controlled, phase 3 AZURE (BIG 01/04) trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2017 Nov;18(11):1543-1552.	
Davies, A. 2017	Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. <i>Adv Ther</i> . 2017 Oct;34(10):2210-2231.	
Hare, J.I. 2017	Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine development: An industry perspective. <i>Adv Drug Deliv Rev</i> . 2017 Jan 1;108:25-38.	
Hofman, P. 2017	Liquid Biopsy and Therapeutic Targets: Present and Future Issues in Thoracic Oncology. <i>Cancers (Basel)</i> . 2017 Nov 10;9(11):154. doi: 10.3390/cancers9110154. PMID: 29125548 Free PMC article. Review.	
Inubushi, M. 2017	Topics of nuclear medicine research in Europe. <i>N. Ann Nucl Med</i> . 2017 Oct;31(8):571-574.	
Jadvar, H. 2017	Highlights of articles published in annals of nuclear medicine 2016. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2017 Oct;44(11):1928-1933.	HS
James, L.J. 2017	Men's perspectives of prostate cancer screening: A systematic review of qualitative studies. <i>PLoS One</i> . 2017 Nov 28;12(11):e0188258.	
Jan Trøst Jørgensen 2017	Clinical and Regulatory Aspects of Companion Diagnostic Development in Oncology . <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2018 Jun;103(6):999-1008.	
Lau, J. 2017	Past, Present, and Future: Development of Theranostic Agents Targeting Carbonic Anhydrase IX. <i>Theranostics</i> . 2017 Sep 26;7(17):4322-4339.	HS
Liang, Z. 2017	Liang Z and al. EGFR T790M ctDNA testing platforms and their role as companion diagnostics: Correlation with clinical outcomes to EGFR-TKIs. [Review] <i>Cancer Letters</i> . 403:186-194, 2017 09 10. [Journal Article. Review].	
Loree, J.M. 2017	Current companion diagnostics in advanced colorectal cancer; getting a bigger and better piece of the pie. <i>J Gastrointest Oncol</i> . 2017 Feb;8(1):199-212.	G
Miller, M.A. 2017	Prediction of Anti-cancer Nanotherapy Efficacy by Imaging. <i>Nanotheranostics</i> . 2017 Jul 6;1(3):296-312.	HS

AUTEURS / ANNÉE	TITRES	REMARQUES
Panagiotara, A. T. 2017	Exosomes: A Cancer Theranostics Road Map. Public Health Genomics. 2017;20(2):116-125.	G
Ferrante di Ruffano 2017	Ferrante di Ruffano and al. Test-treatment RCTs are susceptible to bias: a review of the methodological quality of randomized trials that evaluate diagnostic tests. BMC Med Res Methodol. 2017 Feb 24;17(1):35.	
Salgia, R. 2017	Salgia R. MET in Lung Cancer: Biomarker Selection Based on Scientific Rationale. Molecular Cancer Therapeutics. 2017;16(4):555-565.	HS
Somlo, G. 2017	Efficacy of the PARP Inhibitor Veliparib with Carboplatin or as a Single Agent in Patients with Germline BRCA1- or BRCA2- Associated Metastatic Breast Cancer: California Cancer Consortium Trial NCT01149083. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1;23(15):4066-4076.	HS
Strosberg, J.R. 2017	The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. Pancreas. 2017 Jul;46(6):707-714.	
Tímár, J. 2017	[Predictive markers of immunotherapy of cancer, practical issues of PD-L1 testing]. Magy Onkol. 2017 Jun 6;61(2):158-166.	Hongrois
Wendler, A. 2017	Translatability score revisited: differentiation for distinct disease areas. J Transl Med. 2017 Nov 3;15(1):226.	
Fu, S.W. 2016	miRNAs as potential biomarkers in early breast cancer detection following mammography. Cell Biosci. 2016 Jan 26;6:6.	
Honein-AbouHaidar 2016	Systematic Review and Meta-study Synthesis of Qualitative Studies Evaluating Facilitators and Barriers to Participation in Colorectal Cancer Screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Jun;25(6):907-17.	G
Hunt, J.L. 2016	Applications of molecular testing in surgical pathology of the head and neck. Mod Pathol. 2017 Jan;30(s1):S104-S111.	HS
Izuhara, K. 2016	Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2016 Nov;8(6):491-8.	HS
Jørgensen, J.T. 2016	Companion and Complementary Diagnostics: Clinical and Regulatory Perspectives. Trends Cancer. 2016 Dec;2(12):706-712.	
Mankoff, D.A. 2016	Development of Companion Diagnostics. [Review]; Seminars in Nuclear Medicine. 46(1):47-56, 2016 Jan. [Journal Article. Research Support, N.I.H., Extramural. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review].	HS
Olaussen, K.A. 2016	Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. Ann Oncol. 2016 Nov;27(11):2004-2016.	
Overman, M.J. 2016	Utility of a molecular prescreening program in advanced colorectal cancer for enrollment on biomarker-selected clinical trials. Ann Oncol. 2016 Jun;27(6):1068-74.	HS
Plönes, T. 2016	Molecular Pathology and Personalized Medicine: The Dawn of a New Era in Companion Diagnostics-Practical Considerations about Companion Diagnostics for Non-Small-Cell-Lung-Cancer. J Pers Med. 2016 Jan 15;6(1):3.	
Reungwetwattana, T. 2016	The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable. Lung Cancer. 2017 Jan;103:27-37.	

AUTEURS / ANNÉE	TITRES	REMARQUES
Singer, D.R. 2016	Clinical Perspectives on Targeting Therapies for Personalized Medicine. Adv Protein Chem Struct Biol. 2016;102:79-114.	
Tong 2016	MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. Clin Cancer Res 2016;22:3048-56. Tong JH, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. Clin Cancer Res 2016;22:3048-56.	
Yuan 2016	Abstract P6-03-18: Outcome of FoundationOne testing in metastatic breast cancer therapy: A single center experience.	G
Agarwal, A. 2015	The current and future state of companion diagnostics. Embase Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 8 (pp 99-110), 2015. Article Number: A8. Date of Publication: 2015. [Review].	
Akhmetov, I. 2015	Assessing value of innovative molecular diagnostic tests in the concept of predictive, preventive, and personalized medicine. EPMA J. 2015 Sep 30;6:19.	
Arlaukas, S.P.	Choline kinase alpha-Putting the ChoK-hold on tumor metabolism. Prog Lipid Res. 2016 Jul;63:28-40.	HS
Batrla, R. 2015	Personalized health care beyond oncology: new indications for immunoassay-based companion diagnostics. Embase Annals of the New York Academy of Sciences. 1346 (1) (pp 71-80), 2015. Date of Publication: 01 Jun 2015. [Review].	
Damanpour, S. 2015	Conceptual approach to early melanoma detection: models, tools, issues and challenges. Melanoma Manag. 2015 Nov;2(4):327-337.	
Fukutake, K. 2015	Companion Diagnostics for Selecting Antiretroviral Drugs against HIV-1. Embase Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology. 63 (11) (pp 1323-1327), 2015. Date of Publication: 01 Nov 2015. [Review].	
Golshan, M. 2015	Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance). Ann Surg. 2015 Sep;262(3):434-9; discussion 438-9.	
Huckle, D. 2015	The impact of new trends in POCTs for companion diagnostics, non-invasive testing and molecular diagnostics. Embase Expert Review of Molecular Diagnostics. 15 (6) (pp 815-827), 2015. Date of Publication: 01 Jun 2015. [Review].	
Kaufmann, M. 2015	A perspective analysis: Companion diagnostics: An evolving paradigm in 21st century healthcare. Embase Personalized Medicine. 12 (4) (pp 389-402), 2015. Date of Publication: 01 Aug 2015. [Review].	
Kumagai, S. 2015	Optimal Treatment for Rheumatoid Arthritis with Companion Diagnostics.Embase Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology. 63 (11) (pp 1328-1335), 2015. Date of Publication: 01 Nov 2015.[Review].	
Lea, P. 2015	Multiplex planar microarrays for disease prognosis, diagnosis and theranosisWorld J Exp Med. 2015 Aug 20;5(3):188-93.	
Ledermann, J.A. 2015	Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. Ann Oncol. 2015 Oct;26(10):2034-43.	
Lee, H.S. 2015	Transducer of ERBB2.1 (TOB1) as a Tumor Suppressor: A Mechanistic Perspective. Mechanistic Perspective. Int J Mol Sci. 2015 Dec 15;16(12):29815-28.	

AUTEURS / ANNÉE	TITRES	REMARQUES
McCutchen, G.M.	Influences of cancer symptom knowledge, beliefs and barriers on cancer symptom presentation in relation to socioeconomic deprivation: a systematic review. BMC Cancer. 2015 Dec 23;15:1000.	HS
O'Connor, T.P. 2015	SNAP Assay Technology. Top Companion Anim Med. 2015 Dec;30(4):132-8.	HS
Takeuchi, K. 2015	Prospective and clinical validation of ALK immunohistochemistry: results from the phase I/II study of alectinib for ALK-positive lung cancer (AF-001JP study). T. Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):185-92.	HS
Sutkowi-Hemstreet, A. 2015	Adult Patients' Perspectives on the Benefits and Harms of Overused Screening Tests: a Qualitative Study. J Gen Intern Med. 2015 Nov;30(11):1618-26.	HS

* Hors sujet

Études de type *Clinical Trials* exclues 7/ 20

IDENTIFICATION NCT	TITRES	STATUT
NCT04486352 EndoMAP	A Study of Targeted Agents With Atezolizumab for Patients With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer	HS
NCT03199651 BLCIO	Beating Lung Cancer in Ohio Protocol in Improving Survival in Patients With Stage IV NSCLCCancer	HS
NCT01987726	Comprehensive Gene Sequencing in Guiding Treatment Recommendations Patients With Metastatic or Recurrent Solid Tumors	HS
NCT03023904	Nivolumab in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Lung Cancer With High Mutation Loads	HS
NCT04073147 VENOBI-CNS	Venetoclax and Obinutuzumab for Relapsed Primary CNS Lymphoma	HS
NCT03154281	Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Advanced Gynecologic Malignancies and Breast	HS
NCT03154294	Evaluation of the Safety and Tolerability of TAK-228 With TAK-117 and Paclitaxel in Advanced Solid Tumors	HS

Études *Eudract* exclues 7/ 10

IDENTIFIANT EUDRACT/NCT	TITRE	STATUT
2018-001868-36 NCT03318939 (ZENITH20)	A Phase 2 Study of Pozitotinib in Patients with NSCLCCancer, Locally Advanced or Metastatic, with EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation (POZITIVE20-1)	HS
2017-005108-89 NCT03767075	Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors	HS
2019-002409-23 NCT04036682	A Phase 1/2a, Open-Label, Multi-Center Trial to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of CLN-081 in Patients with NSCLCCancer Harboring EGFR E...	HS
2017-003295-31 NCT03395197	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	HS

IDENTIFIANT EUDRACT/NCT	TITRE	STATUT
2017-001548-36 NCT03337724	A double-blinded, placebo-controlled, randomized phase III Study of Ipatasertib in combination with Paclitaxel as a treatment for patients with PIK3CA/AKT1/PTEN-ALTERED, Locally, advanced or meta...	HS
2017-002361-22 NCT03330847	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatm...	HS
2017-000076-28 NCT03178552	A phase II/III multicenter study evaluating the efficacy and safety of multiple targeted therapies as treatments for patients with advanced or metastatic NSCLC	HS

ANNEXE D – ÉTUDES INCLUSES

AUTEURS	TITRES
Barlesi	https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/CP%20Profiler-02-centre-leon-berard%20final.pdf
Chalmers	“Analysis of 100,000 Human Cancer Genomes Reveals the Landscape of Tumor Mutational Burden.” Genome Medicine 9 (2017): 34. PMC. Web. 20 Mar. 2018
Doble	Modeling companion diagnostics in economic evaluations of targeted oncology therapies: Systematic review and methodological checklist. Embase Expert Review of Molecular Diagnostics. 15 (2) (pp 235-254), 2015
Dowsett 2010	Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. J Clin Oncol 28:1829-1834, 2010
Dowsett 20143	Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 31: 2783-2790, 2013
Drilon	Broad, Hybrid Capture–Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches Clinical Cancer Research 2015 January
Dubsky	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG): EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER- positive, HER2-negative early breast cancer. Ann Oncol 24:640-647, 2013
Filipits 2011	EP Investigators: A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 17:6012-6020, 2011
Filipits 2014	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group: The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in post- menopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res 20:1298-1305, 2014
Frampton	Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. Nat Biotechnol. 2013;31:1023-31
Friedlander	Whole-blood RNA transcript-based models can predict clinical response in two large independent clinical studies of patients with advanced melanoma treated with the checkpoint inhibitor, tremelimumab. J Immunother Cancer. 2017 Aug 15;5(1):67
Galanina	Comprehensive Genomic Profiling Reveals Diverse but Actionable Molecular Portfolios across Hematologic Malignancies: Implications for Next Generation Clinical Trials. Cancers 2019, 11(1), 11
Gnant	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group: Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: Using the PAM50 risk of recurrence score in 1478 post- menopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Ann Oncol 25: 339-345, 2014
Harbeck	Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-NO trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO) - recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. Eur J Cancer 49:1825-1835, 2013
Hartmann	BRCA companion diagnostics in breast and ovarian cancer. BRCA-Companion-Diagnostik bei Brust- und Eierstockkrebs <BRCA-Companion-Diagnostik bei Brust- und Eierstockkrebs. Embase Best Practice Onkologie. 15 (5) (pp 176-182), 2020. Date of Publication: 01 May 2020

AUTEURS	TITRES
Harris	Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J of Clin oncology. ASCO special article. Vol 34. 10. Apr 1, 2016
HAS	Haute autorité de la santé (HAS) Rapport d'évaluation technologique. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce. Janvier 2019
He	Integrated genomic DNA/RNA profiling of hematologic malignancies in the clinical setting. Blood. 2016;127:3004-14
Hirshfield	Clinical Actionability of Comprehensive Genomic Profiling for Management of Rare or Refractory Cancers. Oncologist. 2016;21(11):1315-1325
Hui	Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1- positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. Ann Oncol. 2017 Apr 1;28(4):874-881
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Séquençage génétique des cancers. Validité et utilité cliniques des profils moléculaires obtenus à l'aide des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS). Note informative rédigée par Guylaine Rouleau avec la collaboration de Gino Boily. Québec, Qc : INESSS; 56 p
Jerevall	Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stock- holm trial. Br J Cancer 104:1762-1769, 2011
Kaszura	Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. Int J Public Health. 2019 Dec;64(9):1261-1271
Kazandjian	FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2016 Mar 15;22(6):1307-12
Kristeleit	Antitumor activity of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib as monotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed, BRCA-mutated, high-grade ovarian cancer, and an update on safety. Int J Gynecol Cancer. 2019 Nov;29(9):1396-1404
Li, M.	Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study. Statistics in Biopharmaceutical Research 8(3), 355-363 (2016)
Lim	Genomic profiling of lung adenocarcinoma patients reveals therapeutic targets and confers clinical benefit when standard molecular testing is negative. Oncotarget, 2016. Vol. 7, No. 17: 24172 - 24178
Loree	Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. Ther Adv Med Oncol. 2017 Aug;9(8):551-564
Markóczy	Erlotinib as single agent first line treatment in locally advanced or metastatic activating EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CEETAC): an open-label, non-randomized, multicenter, phase IV clinical trial. BMC Cancer. 2018 May 25;18(1):598
Martin	Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER1/HER2- breast cancer patients: Results from the GEICAM 9906 trial. Breast Cancer Res 16:R38, 2014
Myers	Targeted therapies with companion diagnostics in the management of breast cancer: current perspectives. Pharmgenomics Pers Med. 2016 Jan 22;9:7-16
Paik	A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 351: 2817-2826, 2004
Rankin	Broad Detection of Alterations Predicted to Confer Lack of Benefit From EGFR Antibodies or Sensitivity to Targeted Therapy in Advanced Colorectal Cancer. Oncologist. 2016;21(11):1306-1314
Schrock	Comprehensive (315 genes) Genomic Profiling Identifies Frequent Drug-Sensitive EGFR Exon 19 Deletions in NSCLC not Identified by Prior Molecular Testing Clinical Cancer Research 2016 March

AUTEURS	TITRES
Seo	Do cancer biomarkers make targeted therapies cost-effective? A systematic review in metastatic colorectal cancer. PLoS One. 2018 Sep 26;13(9):e0204496
83-Sgroi	Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: A prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the Trans- ATAC study population. Lancet Oncol 14:1067-1076, 2013
Schumacher	Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. Nat Genet. 2018 July ; 50(7): 928-936
84-Smyth	Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council adjuvant gastric Infusional chemotherapy (MAGIC)
87-Suh	Comprehensive Genomic Profiling Facilitates Implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and Identifies Patients Who May Benefit From Enrollment in Mechanism-Driven Clinical Trials. Oncologist. 2016;21(6):684-691
90-Swisher	Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Jan;18(1):75-87
91-Tabatabaeian	The emerging roles of WBP2 oncogene in human cancers. Oncogene. 2020 Jun;39(24):4621-4635
100-Udar	Clinical validation of the next-generation sequencing-based Extended RAS Panel assay using metastatic colorectal cancer patient samples from the phase 3 PRIME study. J Cancer Res Clin Oncol. 2018 Oct;144(10):2001-2010
103-Zhang	Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. Clin Cancer Res 19: 4196-4205, 2013

ANNEXE E – ÉTUDES INCLUANT FOUNDATION MEDICINE INC.

Centre for Reviews and Dissemination University of York. National Institute for Health Research NHS

Results for : (FoundationOne) = 1

YEAR	DATABASE	TITLE	SOURCE	REMARQUES
2015	HTA	FoundationOne (Foundation Medicine Inc.) [Preview]	HAYES, Inc.	Aucune évaluation de la qualité de cette HTA n'a été effectuée par HTA database

PROSPERO International prospective register of Systematic reviews⁴⁸

Results for : (FoundationOne) = 1

REGISTERED	TYPE	TITLE	REVIEW STATUS
[CRD42020169070] 28/04/2020		Effects of comprehensive genomic profiling on the prognosis of patients with lung cancer: Systematic review and meta-analysis	Review Ongoing

ClinicalTrials.gov⁴⁹

Résultats : 13/20 études concernent les tests FoundationOne™

IDENTIFIANT	STATUT	TITRES / ACRONYMES	CONDITIONS NOMBRE DE PATIENTS	FONE TEST OUI / NON	RÉSULTAT
NCT01851213 /FMI Registry 03/2013 - 03/2016	Complété	FoundationOne™ Test Registry Study	Cancer, métastases néoplasiques Tumeur 510	Oui	-
NCT04098640 09/2019 - 07/2021	Recrutement/ invitation	Molecular Profiling in Young (<50 Years of Age) Patients With Metastatic Breast Cancer	Cancer du sein 200	Oui	-
NCT02628379 05/2015 - 03/2017	Complété	Outcomes of FoundationOne™ Directed Therapy in Cancer of Unknown Primary	Néoplasmes Métastases de cancer primaire inconnu (CUP) et 3 autres conditions médicales 125	Oui	-
NCT02671045 04/2015 - 08/2017	Terminé	Genomic Profiling in Previously Untreated Metastatic NSCLC	Carcinome CPNPC 649	Oui	-
NCT04504604 TRACK 09/2020 / 12/2022	Pas encore de recrutement	TCF-001 TRACK (Target Rare Cancer Knowledge) Study	Cancers rares Cholangiocarcinome, CUP 400	Oui	-

⁴⁸ <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#searchadvanced>.

⁴⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=foundationone&cntry=&state=&city=&dist=>

IDENTIFIANT	STATUT	TITRES / ACRONYMES	CONDITIONS NOMBRE DE PATIENTS	FONE TEST OUI / NON	RÉSULTAT
NCT02620527 11/2014 - 12/2017	Complété	Concordance Between ctDNA Assay and FoundationOne™	ADN tumoral circulant, cancer, néoplasmes (et 2 autres conditions médicales) 1400	Oui	-
NCT03163732 PROFILER 02 06/2017 - 10/2020	Active, pas de recrutement	Evaluation of the Added Value of a Large Molecular Profiling Panel Versus a Limited Molecular Profiling Panel in Advanced Solid Tumors	Tumeur solide au stade avancé 341	Oui	-
NCT04470947 EXALT-2 06/2020 - 12/2024	En recrutement	Comprehensive Genomic Profiling and Next Generation Functional Drug Screening for Patients With Aggressive Haematological Malignancies	Lymphome à un stade avancé Lymphome réfractaire Leucémie réfractaire (et 2 autres conditions médicales) 150	FOne®Heme	-
NCT03078036 BREAKOUT 03/2017 - 05/2019	Complété	International Breast Cancer Biomarker, Standard of Care and Real World Outcomes Study	Cancer du sein 873	Oui	-
NCT01939847 09/2013 - 02/2017	Complété	IMAGE Study: Personalized Molecular Profiling in Cancer Treatment at Johns Hopkins	Métastases du cancer du sein	Oui	-
NCT04289259 MUBULUC 03/2020 - 05/2021	Pas encore de recrutement	Tumor Mutational Burden in Lung Cancer Patients	CPNPC Carcinome CPNPC CPNPC stade III CPNPC stade IV 200	Oui	-
NCT04484636 PLATON 07/2020 - 07/2021	Pas encore de recrutement	PLATON - Platform for Analyzing Targetable Tumor Mutations (Pilot- study)	Cancer hépatocellulaire Cholangiocarcinome Cancer de la vésicule biliaire (et 3 autres conditioconditions médicales) 200	FOne®CDx et FOne®Liquid	-
NCT03829306 KATIA 06/2018 - 06/2022	En recrutement	Unraveling KAdcyla Resistance In Human Epidermal Growth Factor Receptor 2(HER2) Positive Advanced Breast Cancer (KATIA)	Cancer du sein avancé 50	Oui	-

Trials with a EudraCT protocol⁵⁰

Résultats : 3/10 études concernent les tests FoundationOne™

IDENTIFIANT EUDRACTINCT	STATUT	TITRE	MALADIES NOMBRE DE PATIENTS	TEST FONE OUI / NON	RÉSULTATS
2019-003248-63 NCT04173494 02/2019- 04/2018	En recrutement	Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Infigratinib for the Adjuvant Treatment of Subjects with Invasive Urothelial Carcinoma with Susceptible FGFR3 Genetic Alt.	Carcinome urothélial invasif avec altérations génétiques FGFR3 180	Oui	- HS
2018-001957-29 NCT03596866 12/2018 - 12/2021	En recrutement	Phase 3 Randomized Open-label Study of Brigatinib (ALUNBRIGTM) Versus Alectinib (ALECENSA®) in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive on-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Have Progressed	CPNPC local avancé ou métastatique avec ALK positive 246	Oui	- HS
2016-002036-32 NCT04036682 12/2016 - 09/2020	Active sans recrutement	Talapro 1: A Phase 2, open label response rate study of Talazoparib in men with DNA repair defects and metastatic castration resistant prostate cancer who previously received Taxane based chemotherapy	Cancer de la prostate 100	Oui	- HS

⁵⁰ EU Clinical Trials Register Service Desk: <https://servicedesk.ema.europa.eu>.

ANNEXE F – RAPPORTS ET LIGNES DIRECTRICES PUBLIÉS PAR LES AUTRES AGENCES EN SANTÉ ET LES ASSOCIATIONS SCIENTIFIQUES (DEPUIS 2015)

AGENCES EN SANTÉ ET ASSOCIATIONS SCIENTIFIQUES	RÉSULTATS	TESTS DE FOUNDATION MEDICINE INC.	ANNÉE DE PUBLICATION
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH), Canada https://www.cadth.ca	https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/eh0077-liquid-biopsy-for-early-detection-of-cancer.pdf	Citation : FoundationOne Liquid	2019
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), États-Unis http://www.ahrq.gov	0		
American Society of Clinical Oncology (ASCO), États-Unis http://www.asco.org	FoundationOne Liquid CDx Citation FoundationOne	FoundationOne	2019; 2020
Association for Clinical Genetic Science (ACGS), Royaume-Uni http://www.acgs.uk.com			
BC Cancer Agency, Canada (Colombie-Britannique) http://bccancer.bc			
Cancer Care Ontario, Canada https://www.cancercare.on.ca			
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique https://kce.fgov.be/fr			
European Medicines Agency (EMA) http://www.ema.europa.eu			
Haute autorité de la santé https://www.has-sante.fr/			
Institut national du cancer (INCa), France http://www.e-cancer.fr/			
INESSS, Québec, Canada			2014; 2015
Medical Services Advisory Committee (MSAC), Australie http://www.msac.gov.au			
International Agency for Research on Cancer National Cancer Institute, États-Unis http://www.iarc.fr/			
National Cancer Institute, États-Unis http://www.cancer.gov/	With Two FDA Approvals, Prostate Cancer Treatment Enters the PARP Era	Citations : FoundationOne Liquid CDx FoundationOne	2020

AGENCES EN SANTÉ ET ASSOCIATIONS SCIENTIFIQUES	RÉSULTATS	TESTS DE FOUNDATION MEDICINE INC.	ANNÉE DE PUBLICATION
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Clinical Practice Guidelines in Oncology, États-Unis https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx			
National Guideline Clearinghouse (NGC), États-Unis			
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royaume-Uni http://www.nice.org.uk/			
National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australie https://www.nhmrc.gov.au			
NHS Evidence, Royaume-Uni http://www.evidence.nhs.uk			

ANNEXE G – TABLEAUX DE CONCORDANCE SELON LES BIOMARQUEURS⁵¹

Tableau 1a : Concordance pour l'exon EGFR 19del/L858R avec les résultats CCD1, CCD2 et FICDX à partir des échantillons admissibles

	CCD1 POSITIF				CCD1 NÉGATIF			
	CCD2 positif	CCD2 négatif	CCD2 manquant	Total	CCD2 positif	CCD2 négatif	CCD2 manquant	Total
FICDX positif	106	0	0	106	1	1 ⁵²	0	2
FICDX négatif	2 ⁵³	1	0	3	3	153	0	156
FICDX manquant	3	0	0	3	1	9	2	12
Total	111	1	0	112	5	163	2	170

Tableau 1b : Concordance pour l'exon EGFR 19del/L858R

PPA ET NPA POUR EXON EGFR 19DEL / L858R NON AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE		PPA ET NPA POUR EXON EGFR 19DEL / L858R AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE (22,1 %)	
	Concordance (%)		Concordance (%)
PPA _{C1C2}	99,1 %	PPA _{C1C2}	99,1 %
PPA _{C1F 2}	97,2 %	PPA _{C1F 2}	97,2 %
NPA _{C1C}	97,5 %	NPA _{C1C}	97,5 %
NPA _{C1F}	98,7 %	NPA _{C1F}	98,7 %
PPA _{C2C1}	96,4 %	PPA _{C2C1}	91,7 %
PPA _{C2F}	95,5 %	PPA _{C2F}	92,1 %
NPA _{C2C1}	99,4 %	NPA _{C2C1}	99,7 %

⁵¹ https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019B.pdf.

⁵² Après un examen plus approfondi, FICDX a relevé une deuxième mutation somatique en-cis (sur le même allèle) que celle de L858R avec AF identique seulement 17 en aval: EGFR A864P. Les auteurs soupçonnent que cette seconde mutation a interféré avec les amorces de PCR spécifiques de l'allèle de cobas® v2, et donc L858R n'a pas été détecté.

⁵³ Un échantillon FICDX a détecté la suppression de l'exon19, mais a incorrectement annoté le variant comme 2 mutations de décalage de cadre. Pour le second, probablement une erreur cobas® v2.

Tableau 2a : Concordance pour EGFR T790M avec les résultats CCD1, CCD2 et FICDX à partir des échantillons admissibles

	CCD1 POSITIF				CCD1 NÉGATIF			
	CCD2 positif	CCD2 négatif	CCD2 manquant	Total	CCD2 positif	CCD2 négatif	CCD2 manquant	Total
FICDX positif	87	19	1	107	8	15	0	23
FICDX négatif	1	4	0	5	0	93	2	95
FICDX manquant	21	4	8	33	1	37	11	49
Total	111	1	0	112	9	145	13	167

Tableau 2b : Concordance pour EGFR T790M

PPA ET NPA POUR EGFR T790M NON AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE		PPA ET NPA POUR EGFR T790M AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE (62,5 %)	
	Concordance (%)		Concordance (%)
PPA _{C1C2}	79,3 %	PPA _{C1C2}	79,3 %
PPA _{C1F}	95,5 %	PPA _{C1F 2}	95,5 %
NPA _{C1C2}	93,1 %	NPA _{C1C}	93,1 %
NPA _{C1F}	80,2 %	NPA _{C1F}	80,2 %
PPA _{C2C1}	91,7 %	PPA _{C2C1}	95,0 %
PPA _{C2F}	99,0 %	PPA _{C2F}	98,9 %
NPA _{C2C1}	82,4 %	NPA _{C2C1}	72,9 %

Tableau 3a : Concordance pour ERBB2 (HER2) avec les résultats CCD1, CCD2 et FICDX à partir des échantillons admissibles

	CCD1 POSITIF			CCD1 NÉGATIF		
	CCD2 positif	CCD2 négatif	Total	CCD2 positif	CCD2 négatif	Total
FICDX positif	101	2	103	3	3	6
FICDX négatif	2	10	22	6	180	186
Total	113	125	0	9	1183	192

Tableau 3b : Concordance pour ERBB2 (HER2)

PPA ET NPA POUR ERBB2 NON AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE		PPA ET NPA POUR ERBB2 AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE (16,5 %)	
	Concordance (%)		Concordance (%)
PPA _{C1C2}	90,4 %	PPA _{C1C2}	90,4 %
PPA _{C1F}	82,4 %	PPA _{C1F}	82,4 %
NPA _{C1C2}	95,3 %	NPA _{C1C2}	95,3 %
NPA _{C1F}	96,9 %	NPA _{C1F}	96,9 %
PPA _{C2C1}	92,6 %	PPA _{C2C1}	80,4 %
PPA _{C2F}	85,2 %	PPA _{C2F}	78,4 %
NPA _{C2C1}	93,8 %	NPA _{C2C1}	97,9 %
NPA _{C2F}	97,4 %	NPA _{C2F}	98,0 %

Tableau 4a : Concordance pour ALK avec les résultats CCD1, CCD2 et FICDX à partir des échantillons admissibles

	CCD1 POSITIF				Total	CCD1 NÉGATIF			
	CCD2 positif	CCD2 négatif	CCD2 manquant	Total		CCD2 positif	CCD2 négatif	CCD2 manquant	Total
FICDX positif	78	1	9	88	3	0	0	3	
FICDX négatif	6 ⁵⁴	7	3	16	5	75	1	81	
FICDX manquant	19	3	8	30	0	30	25	55	
Total	103	11	0	134	8	105	26	139	

Tableau 4b : Concordance pour ALK

PPA ET NPA POUR ALK NON AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE		PPA ET NPA POUR ALK AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE (17,5 %)	
	Concordance (%)		Concordance (%)
PPA _{C1C2}	91,3 %	PPA _{C1C2}	91,3 %
PPA _{C1F}	85,9 %	PPA _{C1F}	85,9 %
NPA _{C1C2}	90,4 %	NPA _{C1C2}	90,4 %

⁵⁴ Deux échantillons contenaient des réarrangements ALK qui ont été détectés par FICDX et ont été classés comme négatifs (protocole d'étude).

PPA ET NPA POUR ALK NON AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE		PPA ET NPA POUR ALK AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE (17,5 %)	
	Concordance (%)		Concordance (%)
NPA _{C1F}	96,4 %	NPA _{C1F}	96,4 %
PPA _{C2C1}	91,3 %	PPA _{C2C1}	65,2 %
PPA _{C2F}	88,0 %	PPA _{C2F}	73,6 %
NPA _{C2C1}	90,4 %	NPA _{C2C1}	98,1 %
NPA _{C2F}	98,8 %	NPA _{C2F}	99,8 %

Tableau 5a : Concordance pour KRAS avec les résultats CCD1, CCD2 et FICDX à partir des échantillons admissibles

	CCD1 POSITIF				CCD1 NÉGATIF			
	CCD2 positif	CCD2 négatif	CCD2 manquant	Total	CCD2 positif	CCD2 négatif	CCD2 manquant	Total
FICDX positif	173	0	2	175	0	0	0	0
FICDX négatif	0	2	0	2	1	154	7	162
FICDX manquant	0	0	0	0	0	3	0	3
Total	173	2	2	177	1	157	7	165

Tableau 5b : Concordance pour KRAS

PPA ET NPA POUR KRAS NON AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE		PPA ET NPA POUR KRAS AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE (35,6 % POUR CETUXIMAB ET 40 % POUR PANITUMUMAB)		
	Concordance (%)		Concordance (%) Cetuximab	Concordance (%) Panitumumab
PPA _{C1C2}	98,9 %	PPA _{C1C2}	98,9 %	98,9 %
PPA _{C1F}	98,9 %	PPA _{C1F}	98,9 %	98,9 %
NPA _{C1C2}	99,4 %	NPA _{C1C2}	99,4 %	99,4 %
NPA _{C1F}	100,0 %	NPA _{C1F}	100,0 %	100,0 %
PPA _{C2C1}	99,4 %	PPA _{C2C1}	98,8 %	99,0 %
PPA _{C2F}	99,4 %	PPA _{C2F}	98,8 %	99,0 %
NPA _{C2C1}	98,7 %	NPA _{C2C1}	99,4 %	99,2 %
NPA _{C2F}	100,0 %	NPA _{C2F}	100,0 %	100,0 %

Tableau 6a.1 : Concordance pour BRAF avec les résultats CCD1, CCD2 et FICDX à partir des échantillons admissibles

	CCD2 POSITIF			CCD2 NÉGATIF		
	CCD2 positif	CCD2 négatif	Total	CCD2 positif	CCD2 négatif	Total
FICDX positif	166	0	166	3	14	17
FICDX négatif	1	0	1	0	121	121
Total	167	0	167	3	135	138

Tableau 6a.2 : Concordance pour BRAF

PPA ET NPA POUR BRAF NON AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE		PPA ET NPA POUR BRAF AJUSTÉS POUR LA PRÉVALENCE (33,8 %)	
	Concordance (%)		Concordance (%)
PPA _{C1C2}	100,0 %	PPA _{C1C2}	100,0 %
PPA _{C1F}	99,4 %	PPA _{C1F}	99,4 %
NPA _{C1C2}	97,8 %	NPA _{C1C2}	97,8 %
NPA _{C1F}	87,7 %	NPA _{C1F}	87,7 %
PPA _{C2C1}	98,2 %	PPA _{C2C1}	95,9 %
PPA _{C2F}	99,4 %	PPA _{C2F}	99,4 %
NPA _{C2C1}	100,0 %	NPA _{C2C1}	100,0 %
NPA _{C2F}	89,6 %	NPA _{C2F}	89,6 %

Tableau 6b : Concordance pour BRAF avec les résultats CCD1, CCD2 et FICDX à partir des échantillons admissibles à l'exclusion des échantillons avec des mutations dinucléotidiques détectées par FICDX⁵⁵

	CCD2 POSITIF			CCD2 NÉGATIF		
	CCD2 positif	CCD2 négatif	Total	CCD2 positif	CCD2 négatif	Total
FICDX positif	149	0	149	1	1 ⁵⁶	2
FICDX négatif	1 ⁵⁷	0	1	0	121	121
Total	150	0	150	1	122	123

⁵⁵ Le test de mutation Cobas® BRAF V600 a une sensibilité plus faible pour la détection des mutations de dinucléotides; une analyse distincte a été menée qui n'a inclus que les échantillons admissibles sans mutations de dinucléotides (N=32).

⁵⁶ La discordance peut être expliquée par la sensibilité de FICDX dans le pourcentage d'ADN mutant inférieur et l'état de faible pureté de la tumeur.

⁵⁷ Une mutation a été enregistrée ayant l'effet protéique V600_K601> E, qui est une délétion sans décalage de cadre de 3 nucléotides avec effet CDS 1799_1801delTGA. Cette mutation plus complexe aboutit à V600E, mais en raison des différences d'annotation par rapport au V600E canonique, elle a été qualifiée de négative par FICDX.