



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

État des lieux de l'usage en soins courants du séquençage à haut débit (NGS) d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers

Afin de répondre au mieux à ce questionnaire, nous vous prions d'abord de lire la lettre d'accompagnement.

Ce document concerne les actes du RIHN cités dans la lettre d'accompagnement (annexe I) et rappelés dans le tableau 1 (ci-dessous) et est organisé en deux chapitres :

- **le premier chapitre** est consacré à identifier les situations cliniques faisant actuellement l'objet d'un séquençage à haut débit d'un panel de gènes dans le cadre des soins courants. Chaque situation clinique est définie par trois composantes : **(1)** le cancer concerné, **(2)** le(s) gène(s) séquencé(s) pour ce cancer, et **(3)** la longueur totale séquencée en kilobase (kb).
- **le deuxième chapitre** est dédié à caractériser chaque situation clinique déclarée dans le premier chapitre (cancer concerné/gène(s) séquencé(s)/longueur totale séquencée). Nous vous remercions de dupliquer la totalité du deuxième chapitre en fonction du nombre de situation renseigné.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement :

- merci d'argumenter et référencer au mieux vos réponses ;
- ces réponses seront incluses dans le rapport de la HAS et donc rendues publiques ;
- la date limite de réponse est le **jeudi 8 septembre 2022** à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Tableau 1. Volumes d'activité et nombre d'établissements prescripteurs des actes évalués.

Code acte hors nomenclatures	Liste	Libellé de l'acte	Nombre d'actes prescrits en 2019	Nombre d'établissements en 2019
N452	RIHN	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	184 848	504
N453	RIHN	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	19 911	261
N454	RIHN	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	12 570	112

Kb : kilobase ; NGS : Next Generation Sequencing ; RIHN : référentiel des actes innovants hors nomenclature.

Source : ministère de la santé.

Compte tenu de l'imprécision des libellés des actes ci-dessus (le cancer concerné et le(s) gène(s) séquencé(s)), ce questionnaire vise à connaître la pratique actuelle en France du NGS d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers, réalisé à travers ces libellés, dans le cadre des soins courants.

La HAS remercie par avance votre structure pour le temps consacré à répondre à ce questionnaire.

Nom de la structure

Service expert sollicité par le GBMHM

Hopital Saint Antoine, Service d'hématologie Biologique

Hospices Civil de Lyon, Service d'hématologie Biologique

Nom de la personne répondant au nom de la structure

Dr Sandrine HAYETTE

Dr Pierre Hirsch

Position dans la structure

Biologistes responsables des analyses moléculaires

Nom et coordonnées de la personne pouvant être contactée par la HAS (possiblement plusieurs, dans ce cas, préciser leurs champs d'expertise)

Dr Sandrine HAYETTE (sandrine.hayette@chu-lyon.fr)

Dr Pierre Hirsch (pierre.hirsch@aphp.fr)

Pour le GBMHM, les contacts sont les membres du CA

Pr Olivier Kosmider (olivier.kosmider@aphp.fr)

Pr Pierre Sujobert (pierre.sujobert@chu-lyon.fr)

Pr Fanny Baran Marszak (fanny.baran-marszak@aphp.fr)

Dr Jean Michel Cayuela (jean-michel.cayuela@aphp.fr)

Dr Pascale Flandrin-Gresta (pascale.flandrin-gresta@chu-st-etienne.fr)

Dr Damien Luque Paz (damien.LuquePaz@chu-angers.fr)

Dr Anne Sophie Alary (ALARYA@ipc.unicancer.fr)

Chapitre 1 : Identification des situations cliniques

Dans le domaine d'activité de votre structure, quelle est la pratique actuelle de séquençage à haut débit (NGS) d'un panel de gènes en oncogénétique, dans le cadre du soin courant¹ en France ? En d'autres termes :

- Quels sont les cancers concernés ?
- Quels sont, pour chacun de ces cancers, les gènes (les séquences) ciblés ?
- Quelle longueur totale est ciblée/séquencée (en kilobase ; kb) ?

Merci de remplir le tableau ci-dessous pour répondre à ces questions².

Réponse :

Q1

	Cancer concerné	Gène(s) ou partie(s) de gène(s) séquencé(s)	Longueur totale séquencée (kb)
Situation n°1	Leucémies aigües myéloïdes (diagnostic et suiv	Panel de 58 genes en annexe comprenant genes entiers ou hotspot	<input type="checkbox"/> < 20 kb <input type="checkbox"/> > 20 kb et < 100 kb <input checked="" type="checkbox"/> > 100 kb et < 500 kb <input checked="" type="checkbox"/> > 500 kb ; précisez :

¹ C'est-à-dire pour la prise en charge d'un patient, avec transmission du résultat au clinicien ; donc hors activité de recherche clinique et fondamentale.

² Ce tableau est une matrice ; vous pouvez augmenter le nombre de lignes afin d'être en mesure de pouvoir renseigner l'ensemble des situations cliniques.

Pour chaque situation clinique déclarée dans ce premier chapitre, merci de **dupliquer la totalité du deuxième chapitre** et de remplir intégralement le chapitre 2 pour chaque situation clinique.

Chapitre 2 : Caractérisation des situations cliniques

Situation clinique n° : 1

Quelle est l'indication clinique pour laquelle ce séquençage³ est effectué ?

Réponse :

Q1

- **Diagnostic et rechute des LAM : recherche de cible thérapeutique et évaluation pronostic pour guider la stratégie thérapeutique (indication allogreffe de CSH)**
- **Aide au diagnostic dans des situations particulières (la présence de certaines mutations est suffisante pour poser le diagnostic de LAM et permettre sa classification)**
- **Suivi des LAM : recherche de marqueur persistant (évaluation MRD) pour guider la suite des traitements. Résistance à certaines thérapies ciblées (FLT3, IDH)**

Dans le cadre des soins courants, combien de patients sont concernés par cette indication par an en France ?

Q2

Réponse : tout patient avec un nouveau diagnostic de LAM (enfant et adulte) soit 3428 patients en 2018 en France.

Quel est la finalité clinique de ce séquençage ?

Réponse :

Cochez-la ou les cases correspondantes

Q3

- Diagnostique
- Pronostique
- Théranostique⁴

Commentaire :

³ A partir de cette question, l'expression « ce séquençage » définit la combinaison : cancer concerné, gènes/parties de gènes ciblés et la longueur séquencée.

⁴ Théranostic : néologisme qui dérive de la contraction des termes « thérapeutique » et « diagnostic » ; c'est l'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 binaire).

Quel est l'impact du résultat de ce séquençage sur la prise en charge médicale du patient ?
Précisez en fonction des différents types de résultats.

Réponse :

Q4

- **Classification de la leucémie**
- **Adaptation des traitements avec utilisation de thérapies ciblées**
- **Adaptation des traitements : choix entre chimiothérapie lourde ou traitements alternatifs moins intensifs (agents hypométhylants, venetoclax)**
- **Indication à la greffe de cellule souche hématopoïétique en clôture de traitement (après traitement initial)**

Quelles sont les références bibliographiques sur lesquelles se fonde la réalisation de ce séquençage ? *Merci de citer en priorité les recommandations de bonne pratique, les préconisations des sociétés savantes, les consensus d'experts, etc. Merci également de transmettre les publications correspondantes in extenso ou un lien Internet si la publication est en libre accès.*

Réponse :

Q5

- **Recommandations ELN 2022** ("*Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel, Dohner et al, Blood, 2022*") – en PJ
- **Classification OMS des tumeurs hématopoïétiques** (résumé dans l'article : *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms, Khoury et al, leukemia, 2022 – en PJ*)
- **Recommandations du GBMHM (Site de la SFH)**

Depuis quelle année approximativement, la réalisation de ce séquençage fait-elle partie de la pratique courante en France ?

Q6

Réponse : 2012

Actuellement, à combien estimez-vous le volume annuel de réalisation de ce séquençage en France ?

Q7

Réponse : environ 2500

À combien estimez-vous le nombre actuel de laboratoires réalisant ce séquençage en France ? *Précisez le type de laboratoires.*

Q8

Réponse : 28 plateformes de l'INCA, certains laboratoires privés (Biomnis, CERBA)

Existe-il un ou des matériels commercialisés (automates et consommables) et dotés d'un marquage CE pour réaliser ce séquençage ?

Si oui, veuillez préciser pour chaque dispositif son nom commercial, son fabricant, son marquage CE (date, indication).

Q9

Réponse :

NON, car les panels doivent être adaptés continuellement en fonction des données de la littérature.

Selon vous, ces matériels commercialisés sont-ils utilisés en France pour le séquençage d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers ?

Q10

Réponse :

- Oui, exclusivement
- Non, pas du tout
- Mixte, avec parallèlement un recours à des séquençage « maison »

Avant l'utilisation du séquençage par panel de gènes, quelle était la pratique antérieure (technique(s) utilisée(s) antérieurement) pour la même finalité clinique ?

Réponse :

PCR, HRM, migration de fragments post PCR, ou séquençage ciblé en Sanger pour quelques cibles avec soit des hotspots de mutations ou soit des mutations sur 1 seul exon (principalement IDH1, IDH2, NPM1, FLT3, CEBPA, ASXL1)

Q11

L'étude des autres gènes et l'importance pronostique de la recherche de mutations a été mise en place avec les publications sur étude d'exome ou de génome de tumeur dans les années 2010 et conduisant à recommander en routine l'étude de nombreux gènes supplémentaires.

L'étude de tous les gènes listés est maintenant recommandée (plus de 50 gènes). Dans la plupart des gènes les mutations recherchées ne sont pas des hotspots et implique l'étude des gènes dans son intégralité ou de plusieurs exons.

Ce séquençage de panel de gènes se substitue-t-il entièrement à la ou aux techniques antérieures pratiquées ? (Cf. question 11).

Réponse :

- Oui
 Non

Justification :

Q12 Pour la plupart des cibles anciennement étudiées par d'autres techniques, les panels NGS permettent une meilleure détection des mutations (seuil de détection à des taux plus faibles).

L'étude de multiples gènes non recherchés par des techniques standard auparavant est désormais recommandée.

La seule exception est la recherche de duplication en tandem de FLT3 (FLT3-ITD) mais les nouveaux algorithmes devraient permettre la résolution de ce problème très prochainement : voir Q13 limites. Certaines cibles sont également encore faites par techniques classiques pour des raisons de rapidité de réponse

Quels sont les avantages et les limites de ce séquençage par rapport à la ou aux techniques antérieures pratiquées ? (Cf. question 11).

Réponse :

Q13

Avantages	Limites
Etude d'une multiplicité de cibles en une seule technique dont l'étude est recommandée au diagnostic des LAM	Pour la détection de FLT3-ITD : les algorithmes NGS classiques ne peuvent pas toujours identifier les mutations par duplication en tandem. De nouveaux algorithmes ciblés ont été développés récemment pour ce problème et paraissent aussi efficaces que les techniques classiques et devraient prochainement arriver en routine. Les techniques standards sont encore recommandées à ce jour. -Rapidité de la réponse l'analyse bioinformatique est souvent plus longue à réaliser que les techniques classiques et induisent un délai de réponse supplémentaire
Etude de gènes complets ou de plusieurs exons en une seule technique	
Détection des mutations de fréquences plus faibles grâce à une meilleure sensibilité que les techniques anciennes. La détection de mutations avec une fréquence de 2 à 5% est nécessaire dans de nombreux cas.	

Q14

Avez-vous une ou des précision(s), information(s), remarque(s) qui n'aurai(en)t pas été traitée(s) par ces questions sur l'utilisation actuelle de ce séquençage dans le cadre des soins courants ?

Réponse :

Compétence Bioinformatique nécessaire à l'interprétation et qui manque dans nos laboratoires.