



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 Avicenne, APHP, Bobigny

Hopital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris et Plateforme Oncomolpath

Nom de la personne répondant au nom de la structure

Pr Frederic DAVI

Pr Fanny BARAN-MARSZAK

Position dans la structure

Chef de service et membres du bureau des structures

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

Pr Frederic Davi , Laboratoire d'hématologie CHU Pitié Salpêtrière (frederic.davi@aphp.fr)

Pr Fanny BARAN-MARSZAK CHU Avicenne (fanny.baran-marszak@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	Leucémie lymphoïde chronique au diagnostic	IGHV	<input checked="" type="checkbox"/> < 20 kb <input type="checkbox"/> > 20 kb et < 100 kb <input type="checkbox"/> > 100 kb et < 500 kb <input type="checkbox"/> > 500 kb ; précisez :
Situation n°2	Leucémie lymphoïde chronique avant toute ligne de traitement	<i>TP53</i> En évaluation <i>ATM, BIRC3, RPS15, NOTCH1, SF3B1, FBXW7, POT1, MYD88, EGR2, NFKBIE</i>	<input checked="" type="checkbox"/> < 20 kb <input checked="" type="checkbox"/> > 20 kb et < 100 kb <input type="checkbox"/> > 100 kb et < 500 kb <input type="checkbox"/> > 500 kb ; précisez :
Situation n°3	Leucémie lymphoïde chronique résistante aux traitements ciblés	<i>TP53, BTK, PLCG2, BCL2</i>	<input type="checkbox"/> < 20 kb <input checked="" type="checkbox"/> > 20 kb et < 100 kb <input type="checkbox"/> > 100 kb et < 500 kb <input type="checkbox"/> > 500 kb ; précisez :
Situation ...			<input type="checkbox"/> < 20 kb <input type="checkbox"/> > 20 kb et < 100 kb <input type="checkbox"/> > 100 kb et < 500 kb <input type="checkbox"/> > 500 kb ; précisez :
Situation N			<input type="checkbox"/> < 20 kb <input type="checkbox"/> > 20 kb et < 100 kb <input type="checkbox"/> > 100 kb et < 500 kb <input 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 ?

Q1

Réponse :

IGHV : bilan pronostique et théranostique des LLC au diagnostic (doit être fait une seule fois)

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

Q2

Réponse :

4700

Quel est la finalité clinique de ce séquençage ?

Q3

Réponse :

Cochez-la ou les cases correspondantes

- Diagnostique
- Pronostique
- Théranostique⁴

Commentaire :

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.

Q4

Réponse :

- Le statut IGHV est un élément majeur du bilan pronostique des LLC : le statut « muté » étant associé à un pronostic favorable, à l'inverse du statut « non muté ».

Depuis quelques années, il est également devenu un marqueur théranostique indispensable au choix thérapeutique, le statut « non muté » étant une indication de traitement par les inhibiteurs ciblés de BTK ou BCL-2, alors que le statut « muté » est une indication à l'immunochimiothérapie conventionnelle (sous réserve de l'absence d'anomalies de *TP53*)

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).

chez les patients « fit ». Le statut muté identifie un groupe de patient bon répondeur à l'immunochimiothérapie

Le statut mutationnel IGHV a été pendant longtemps réalisé par technique de séquençage Sanger, mais celui-ci tend désormais à être remplacé par une approche NGS, qui permet d'identifier de façon plus efficace et plus rapidement la ou les séquences interprétables et deviendra certainement le « gold standard ».

Q5

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 :

- FILO guidelines (Hemasphere 2020) DOI: 10.1097/HS9.0000000000000473
- iwCLL guidelines (Blood 2018) DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
- ERIC guidelines (Leukemia 2017) DOI: 10.1038/leu.2017.125

Q6

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

Réponse :

2015

Q7

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

Réponse :

Voir avec les plateformes

Q8

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

Réponse :

Une quinzaine (académiques + privés) dont certains sont LBMR

Q9

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).

Réponse :

- IGHV : Lymphotrack® DX IGH FR1 Assay

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 séquençages « 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 ?

Q11

Réponse :

- Séquençage Sanger

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

Q12

Réponse :

- Oui
- Non

Justification :

- IGHV : évite de nombreux échecs liés à la technique Sanger

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

Q13

Réponse :

Avantages	Limites
- possibilité de séquencer simultanément un grand nombre de patients - évite le processus de clonage pour obtenir une séquence fonctionnelle interprétable	- longs fragments (400-500pb) nécessitant un séquenceur de type Illumina MiSeq

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 ?

Q14

Réponse :

Situation clinique n° : 2

Quelle est l'indication clinique pour laquelle ce séquençage⁵ est effectué ?

Q1

Réponse :

TP53 : bilan pronostique et théranostique des LLC (doit être refait à chaque nouvelle ligne de traitement) 2.3kb
Panel de gènes pronostiques en évaluation 35kb

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

Q2

Réponse :

Nombre de Patient traités en 1ere ligne et autre lignes par an environ 3000

Quel est la finalité clinique de ce séquençage ?

Q3

Réponse :

Cochez-la ou les cases correspondantes

- Diagnostique
 Pronostique
 Théranostique⁶

Commentaire :

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.

Q4

Réponse :

- Le statut mutationnel *TP53* est un élément majeur du bilan pronostique et théranostique des LLC : les altérations (délétions et/ou mutations) même sous-clonales sont de mauvais pronostic et entraînent une résistance à l'immunochimiothérapie conventionnelle. A l'ère des traitements ciblés, la présence d'une altération de *TP53* contre-indique la chimiothérapie et sont une indication au traitement ciblé par des inhibiteurs de BTK ou BCL-2. Les mutations de *TP53* peuvent apparaitre au cours du suivi de la maladie dont les rechutes sont fréquentes et nécessiteront plusieurs lignes de traitement. Les mutations de *TP53* sont recherchées avant chaque nouvelle ligne de traitement

⁵ A partir de cette question, l'expression « ce séquençage » définit la combinaison : cancer concerné, gènes/parties de gènes ciblés et la longueur séquencée.

⁶ 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).

D'autres gènes ont un rôle pronostique et sont en évaluation comme *NOTCH1*, *SF3B1*. Un panel réduit de gènes pourrait aider à terme à mieux suivre certains patients à risque de transformation en Richter par exemple.

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.*

Q5

Réponse :

- FILO guidelines (Hemasphere 2020) DOI: 10.1097/HS9.0000000000000473
- iwCLL guidelines (Blood 2018) DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
- ERIC guidelines (Leukemia 2018) DOI: 10.1038/s41375-017-0007-7
- Blood 2020 doi.org/10.1182/blood.2019004492
- Blood 2021 Abstract doi.org/10.1182/blood-2021-150648

Q6

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

Réponse :

2015

Q7

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

Réponse :

Voir avec les plateformes

Q8

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

Réponse :

Une quinzaine (académiques + privés) dont certains sont LBMR

Q9

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).

Réponse :

- TP53 : présent dans de nombreux panels commerciaux (non spécifiques de la LLC)

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 ?

Q11

Réponse :

- Séquençage Sanger

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

Q12

Réponse :

- Oui
- Non

Justification :

- *TP53* : séquençage simultané de tous les exons et surtout meilleure sensibilité, point essentiel car les clones minoritaires non détectés en Sanger entraînent une résistance au traitement par chimiothérapie comme les clones majoritaires.

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

Q13

Réponse :

Avantages	Limites
<p>- <i>TP53</i>: voir Q12 ; possibilité de séquencer simultanément un grand nombre de patients Grande sensibilité de la technique détection de clones minoritaires obligatoire pour le choix thérapeutique. Hétérogénéité clonale, accumulation de mutations et évolution sous clonale participe au pronostic de la maladie</p>	

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 ?

Q14

Réponse :

Situation clinique n° : 3

Quelle est l'indication clinique pour laquelle ce séquençage⁷ est effectué ?

Q1

Réponse :

Mutations de résistance aux traitements ciblés inhibiteurs de BTK, BCL-2

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

Q2

Réponse :

Nombre de patients traités par inhibiteurs ciblés réfractaires ou en rechute par an : 300

Quel est la finalité clinique de ce séquençage ?

Q3

Réponse :

Cochez-la ou les cases correspondantes

Diagnostique

Pronostique

Théranostique⁸

Commentaire :

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.

Q4

Réponse :

L'identification d'une mutation de résistance aux traitements ciblés donne un argument de changement de traitement, les recommandations ne sont pas encore précisées.

⁷ A partir de cette question, l'expression « ce séquençage » définit la combinaison : cancer concerné, gènes/parties de gènes ciblés et la longueur séquencée.

⁸ 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).

Q5

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 :

Blood 2019 doi: 10.1182/blood.2019000854

Q6

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

Réponse :

2018

Q7

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

Réponse :

Voir avec les plateformes

Q8

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

Réponse :

<5 laboratoires académiques LBMR

Q9

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).

Réponse :

non

Q10

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

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 ?

Q11

Réponse :

- Séquençage Sanger, ddPCR

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

Q12

Réponse :

Oui

Non

Justification : voir Q13

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

Q13

Réponse :

Avantages	Limites
Panel de gènes, plusieurs gènes explorés, plusieurs patients explorés, plus rapide et plus sensible	LBMR

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 ?

Q14

Réponse :