

**NOTE DE  
CADRAGE**

# Définition des conditions de réalisation des tests de détection des mutations activatrices du domaine tyrosine kinase du récepteur EGFR et des mutations BRAF, NRAS, KRAS

Validée par le Collège le 8 juillet 2020

**Date de la saisine** : 12 août 2019**Demandeur** : Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)**Service(s)** : Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)**Personne(s) chargée(s) du projet** : Sébastien BINE (Chef de projet), Nadia ZEGHARI-SQUALLI (adjoint), Cédric CARBONNEIL (Chef de service), Lina BISCOSI (assistante)

La méthode d'élaboration de cette note de cadrage est présentée en Annexe 1 Méthode d'élaboration de la note de cadrage.

## 1. Présentation et périmètre

### 1.1. Demande

#### 1.1.1. Technologie à évaluer

L'évaluation porte sur des techniques de biologie moléculaire, permettant de détecter des variants de plusieurs gènes impliqués dans la réponse à des traitements anti-cancéreux. La détection de ses mutations permet de renseigner la valeur pronostique de l'efficacité du traitement (validé pour les médicaments ci-dessous).

Test	Médicament	Indication
BRAFV600	ZELBORAF TAFINLAR	Mélanome
Mutation activatrice du domaine tyrosine kinase de l'EGFR	IRESSA TARCEVA	Cancer du poumon

	GIOTRIF	
<b>NRAS</b>	VECTIBIX	Cancer colorectal
<b>KRAS</b>	VECTIBIX ERBITUX	Cancer colorectal

### 1.1.2. Objectif du demandeur

Ces examens ayant déjà fait l'objet d'une première évaluation qui a abouti à un avis favorable à leur remboursement, le demandeur souhaite pouvoir définir la population cible et les conditions de réalisation des quatre tests cités ci-dessus, en vue de permettre leur hiérarchisation et la mise en œuvre de la procédure de leur inscription à la liste des actes et prestations. Actuellement, cette prise en charge a lieu *via* une inscription sur la Liste complémentaire (LC).

## 1.2. Contexte

### 1.2.1. Les thérapies ciblées

Depuis une dizaine d'années la médecine de précision ou personnalisée a complété de manière effective l'arsenal permettant de traiter les cancers (1). Composée des thérapies ciblées et des immunothérapies, elle a permis des gains importants aussi bien en termes de pronostic –*en adressant des cancers préalablement sans traitement*– qu'en termes de qualité de vie –*en réduisant les effets secondaires associées aux thérapies non spécifiques*–(2).

Ces nouvelles thérapies seules ou en associations avec des thérapies conventionnelles (chimiothérapies, radiothérapies ou chirurgies) nécessitent une parfaite caractérisation des statuts mutationnels des cellules cancéreuses (2). En effet si elles peuvent maximiser la probabilité de succès en agissant sur des cibles spécifiques, elles peuvent également conduire à un échappement tumoral et induire une aggravation pronostique (2).

### 1.2.2. La voie de signalisation de l'EGFR

Cette voie de signalisation est extrêmement importante dans la régulation du cycle cellulaire, hors contexte oncologique l'arrivée d'un facteur de croissance dimérise le récepteur EGFR permettant la transduction du signal par activation du domaine intra-cytoplasmique tyrosine kinase. Cette activation va permettre une cascade de phosphorylation activant plusieurs voies dont la voie RAS (qui inclue la protéine RAF (voir Figure 1 Voie de signalisation de l'EGFR)(3).

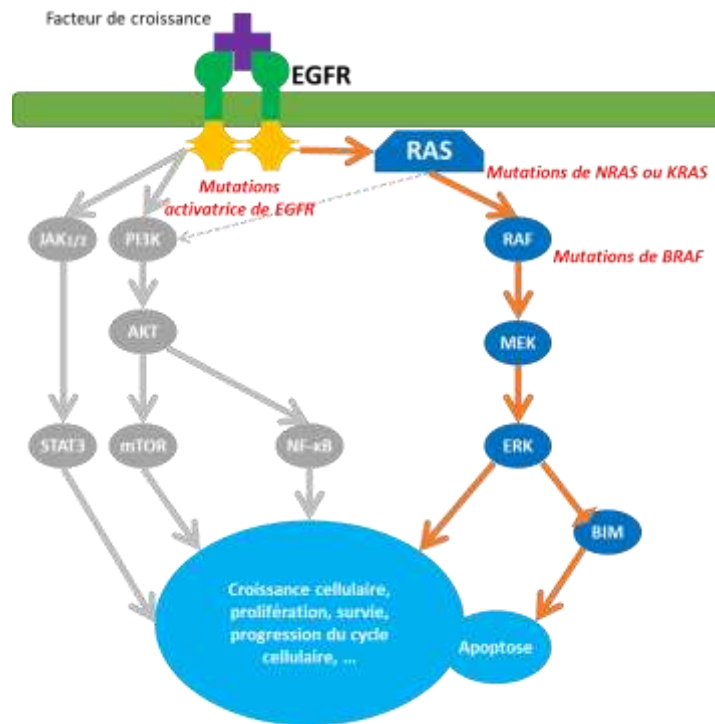


Figure 1 Voie de signalisation de l'EGFR

Parmi les mécanismes de l'oncogenèse certains vont conduire à une dérégulation de cette voie de signalisation soit par mutation activatrice du domaine tyrosine de l'EGFR, soit par mutations des protéines NRAS ou KRAS, soit par mutation de BRAF. Ces mutations formant autant de cibles thérapeutiques qui ont fait l'objet de thérapies ciblées (3).

#### La mutation V600 de BRAF

Dans le mélanome, plusieurs types de mutations de la voie MEK ou des voies collatérales (C-KIT) sont retrouvées mais les mutations affectant le gène BRAF sont les plus fréquentes (4). La substitution de la valine en position 600 par un glutamate (V600E) ou par une lysine (V600K) est celle qui est principalement retrouvée, elle conduit à une activation de BRAF. Le ZELBORAF® (vemurafenib) ou le TAFINLAR® (dabrafenib) indiqués dans le traitement du mélanome agissent comme inhibiteurs de cette mutation(4).

#### La mutation activatrice du domaine tyrosine kinase du récepteur à l'EGF

La fixation de l'EGFR sur son récepteur induit la dimérisation du récepteur et son auto-phosphorylation activant ainsi son domaine tyrosine kinase, mais des mutations activatrices de ce domaine se retrouvent dans certains cancers et induisent l'activation de la voie de signalisation en l'absence du facteur de croissance. L'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux (AcM) a montré son efficacité et validé l'idée qu'il était possible d'inhiber les cascades de phosphorylation dès l'EGFR (voir mutation des gènes KRAS et NRAS). Le traitement repose alors sur des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) comme l'IRESSA® (géfitinib), le TARCEVA® (erlotinib) ou le GIOTRIF® (afatinib) qui interagissent avec le site de fixation de l'ATP sur les protéines kinases et induisent une inhibition sélective du domaine tyrosine kinase de l'EGFR dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules(5).

#### Les mutations des gènes KRAS et NRAS

Retrouvées dans près de la moitié des cancers colorectaux les mutations des gènes KRAS et NRAS conduisent à une activation de la voie en aval du récepteur EGFR. Ainsi toute mutation activatrice implique une inefficacité des traitements anti-EGFR. Parmi les traitements inefficaces en cas de mutation KRAS et NRAS : le VECTIBIX® (panitumumab) qui est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre l'EGFR ou l'ERBITUX® (cétuximab) qui est un anticorps monoclonal chimérique également dirigé contre l'EGFR. Ces anticorps monoclonaux se fixent spécifiquement sur le site de fixation des ligands endogènes au facteur de croissance EGFR et conduisent à l'internalisation de l'EGFR en bloquant sa dimérisation et son auto-phosphorylation inhibant, de fait, l'activation de la voie de signalisation (6).

### 1.2.3. Les techniques de détection des mutations

La recherche de mutations génétiques ponctuelles ou de variants (amplification, délétions, mutation, translocation ou modifications épigénétiques), portées par l'ADN ou l'ARN des tumeurs s'intègre dans le cadre de la génétique somatique des tumeurs. Les progrès techniques dans l'analyse de la génétique des cancers, notamment l'introduction du séquençage via des panels de gènes, ou l'avènement de nouvelles techniques de séquençage haut débit permettant d'avoir accès à l'exome ou au génome entier, ont permis de faire évoluer les classifications des cancers et de développer de nouvelles thérapies anti-cancéreuses ciblées (7).

La définition de l'analyse en génétique somatique des cancers consiste en l'identification de variants et apporte des informations indispensables pour le diagnostic ou l'orientation thérapeutique(7).

En pratique, l'examen moléculaire peut être effectué à partir de tissus, soit fixés en formol tamponné puis inclus en paraffine, soit à partir de matériel biologique cryopréservé. Le prélèvement est alors préparé, qualifié et sélectionné avant que ne soit effectuée l'analyse de génétique somatique des cancers. Ces éléments, relevant de la phase pré-analytique de la détection des variants génétiques ont déjà fait l'objet d'un rapport(8) d'évaluation de la HAS publié en décembre 2019.

Les techniques qui peuvent être utilisées dans le contexte d'une recherche d'un variant tournent autour de la technique de PCR classique (voir Figure 2 Différentes techniques d'identification d'une mutation) et vont varier dans la méthode de détection et sont :

- polymorphisme de longueur des fragments de restriction ou *Restriction fragment length polymorphism* (RFLP) ;
- polymorphisme de conformation des simples brins ou *Single-strand conformation polymorphism* (SSCP) ;
- électrophorèse sur gel en gradient dénaturant ou *Denaturing gradient gel electrophoresis* (DGGE) ;
- séquençage de Sanger ;
- courbes de fusion à haute résolution ou High Resolution Melt (HRM) ;
- séquençage haut débit (NGS).

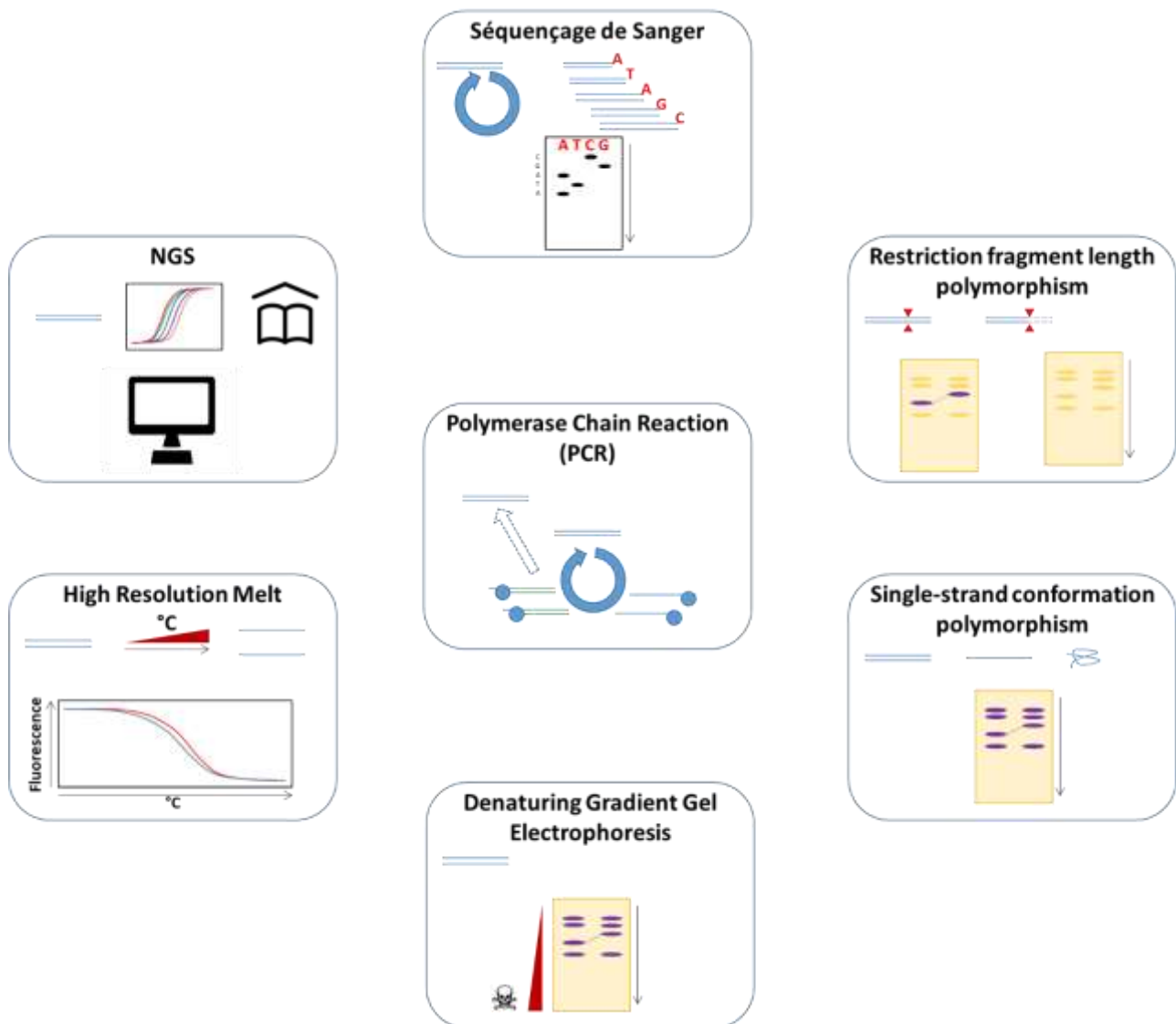


Figure 2 Différentes techniques d'identification d'une mutation

#### 1.2.4. Historique de l'évaluation de ces tests

Les actes faisant l'objet de cette note de cadrage sont des actes de biologie médicale et d'anatomie et cytologie pathologiques. Il s'agit de « tests compagnons » associés à des thérapies ciblées ; ils permettent de mettre en évidence l'existence de la cible thérapeutique ou des mutations lui conférant la résistance.

Ces actes ont déjà fait l'objet d'avis du collège de la HAS favorables à leurs remboursements (voir Tableau 1 Références des évaluations d'actes réalisées). Étant les premiers tests compagnons à avoir été évalués par la HAS (2014-2015), ils sont antérieurs à la formalisation de la nouvelle procédure qui requiert un document annexe (octobre 2018) devant être joint au dossier de demande d'évaluation des médicaments associés aux tests compagnons. Cette annexe permet notamment de recueillir la description du geste technique de l'acte en détaillant chaque étape et en précisant pour chacune d'entre elles la durée de celle-ci.

Les conditions de réalisation de ces quatre tests n'ont donc pas été précisées lors de la première évaluation et les avis tels que rendus en 2014 et 2015 n'ont pas permis à l'Assurance maladie de procéder à leur hiérarchisation en vue de leur inscription sur la liste des actes et

prestations. A cet effet, l'Assurance maladie a saisi une nouvelle fois la HAS pour préciser ces éléments complémentaires.

**Tableau 1 Références des évaluations d'actes réalisées**

Référence	Test	Médica- ment	Indication	SA	ASA
<b>2014.0118/AC/SEAP (9)</b>	BRAFV600	ZELBORAF TAFINLAR	Mélanome	Suffi- sant	III (mo- déré)
<b>2014.0117/AC/SEAP (10)</b>	Mutation activa- trice du do- maine tyrosine kinase de l'EGFR	IRESSA TARCEVA GIOTRIF	Cancer du poumon	Suffi- sant	IV (mi- neure)
<b>2015.0013/AC/SEAP (11)</b>	NRAS	VECTIBIX	Cancer co- lorectal	Suffi- sant	V (ab- sence)
<b>2015.0014/AC/SEAP (12)</b>	KRAS	VECTIBIX ERBITUX	Cancer co- lorectal	Suffi- sant	IV (mi- neure)

### 1.3. Cibles

Les cibles de cette évaluation sont :

- les patients présentant un cancer selon les indications définies au « 1.5 Délimitation du thème / questions à traiter » et qui pourront bénéficier d'une des thérapies ciblées présentées dans le Tableau 1 Références des évaluations d'actes réalisées ;
- les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces patients ;
- l'Assurance maladie qui sur la base de l'avis de la HAS, pourra poursuivre le processus de hiérarchisation tarification de ces actes en vue de leur prise en charge financière ;
- le ministère qui doit réaffecter le financements MERRI dédié à ces actes au profit d'autres actes inscrits au RIHN.

### 1.4. Objectifs

L'objectif de ces évaluations complémentaires des actes en objet est de fournir au demandeur, conformément à sa demande, les éléments complémentaires suivants :

- population cible du test ;
- conditions préalables de mise en œuvre du test (RCP, ...) ;
- description des différentes étapes techniques pré-analytique et analytiques des actes ;
- rôles respectifs à chacune des étapes des intervenants habilités à les réaliser ;
- conditions de réalisation et les techniques à utiliser ;
- condition de formation, d'environnement et d'assurance qualité ;

- condition d'interprétation et de communication des résultats du test.

Ces éléments sont habituellement renseignés par les industriels dans l'annexe fournie dans le cadre de la procédure actuellement en vigueur pour l'évaluation d'un test compagnon.

En amont et en cohérence avec l'évaluation complémentaire de ces tests, le SEAP a procédé à l'évaluation des actes de préparation, qualification et sélection d'un échantillon tissulaire ou cellulaire pour analyse de génétique somatique des cancers correspondants à une partie de la phase pré-analytique de ces tests(8). Le collège a rendu un avis favorable à l'inscription de ces actes en décembre 2019(17).

## 1.5. Délimitation du thème / questions à traiter

Le présent travail se limitera à renseigner les éléments complémentaires demandés par l'Assurance maladie dans sa saisine du 6 août 2019. Le tableau ci-après résume les indications, les actes (interventions) et les items à renseigner dans le cadre de ce travail.

<p><b>Patients</b></p>	<p>Patient présentant un cancer selon l'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ mélanome non résecable ou métastatique dans le cadre de la recherche d'une mutation BRAF V600 ;</li> <li>➔ cancer du poumon dans le cadre de la recherche d'une mutation activatrice du domaine tyrosine kinase de l'EGFR ;</li> <li>➔ cancer colorectal dans le cadre de la recherche de mutations de KRAS et NRAS.</li> </ul> <p>Dans le cadre du suivi mutationnel chez les patients traités par les thérapies suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ ZELBORAF ou TAFINLAR pour la mutation BRAF V600 ;</li> <li>➔ IRESSA ou TARCEVA ou GIOTRIF pour la mutation activatrice du domaine tyrosine kinase de l'EGFR ;</li> <li>➔ VECTIBIX pour la mutation de NRAS ;</li> <li>➔ VECTIBIX ou ERBITUX pour la mutation de KRAS.</li> </ul>
<p><b>Intervention</b></p>	<p>Recherche de mutations activatrices du domaine tyrosine kinase de l'EGFR OU Recherche de mutations de BRAF en V600 OU Recherche de mutations de NRAS OU Recherche de mutations de KRAS</p>
<p><b>Critères à renseigner</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- population cible du test ;</li> <li>- conditions préalables de mise en œuvre du test (RCP, ...) ;</li> <li>- description des différentes étapes analytiques des actes ;</li> <li>- rôles respectifs à chacune des étapes des intervenants habilités à les réaliser ;</li> <li>- conditions de réalisation et les techniques à utiliser ;</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- condition de formation, d'environnement et d'assurance qualité ;</li> <li>- condition d'interprétation et de communication des résultats du test.</li> </ul>
<b>Schéma d'étude</b>	Tous documents disponibles publiés depuis 2012 évaluant et/ou décrivant les aspects organisationnels ainsi que la formations des opérateurs et l'assurance qualité.

## 2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

### 1.6. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

La méthode de travail envisagée pour réaliser cette évaluation est la suivante :

- une recherche systématique de la littérature synthétique et des recommandations de bonne pratique, sélectionnée sur les critères explicites, et de tous documents disponibles publiés depuis 2012 évaluant et/ou décrivant les aspects organisationnels liés à la réalisation des quatre tests compagnons dans les indications définies ;
- la consultation des organismes professionnels concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes afin de recueillir leur point de vue à titre collectif sur la base de l'annexe du dossier pharmaceutique qui est actuellement en vigueur dans le cadre de l'évaluation des tests compagnons.

### 1.7. Composition qualitative des groupes

Les modalités particulières de cette évaluation complémentaire ne nécessitent pas le recours à un avis d'experts. Seul sera recueilli le point de vue des organismes professionnels concernés par le sujet et sollicités en tant que parties prenantes. Il s'agit du,

- ➔ Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO) ;
- ➔ Conseil national professionnel des pathologistes (CNPath).

### 1.8. Productions prévues

- Une note de cadrage
- Un rapport d'évaluation,
- Un résumé INAHTA du rapport d'évaluation (en anglais),
- Un document d'avis à destination de l'UNCAM pour qu'elle puisse procéder à l'inscription des actes.



## 2. Calendrier prévisionnel des productions

- Analyse critique de la littérature : janvier-juillet 2020 ;
- consultation des organismes professionnels : janvier 2020 ;
- validation par le Collège et rédaction d'avis : septembre 2020.

# Annexes

---

Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

11

## Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

### Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfiques et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique.

### Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

### Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyse, recommandations de bonne pratique, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse).

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, une consultation des parties prenantes a été effectuée.

### Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site internet de la HAS.

## Références bibliographiques

1. Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan cancer 2009-2013. Rapport final au Président de la République, juin 2013. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2013. <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/134000559.pdf>
2. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer* 2015;137(2):262-6.
3. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol* 2018;12(1):3-20.
4. Roskoski R. Targeting oncogenic Raf protein-serine/threonine kinases in human cancers. *Pharmacol Res* 2018;135:239-58.
5. Shah R, Lester JF. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a clash of the generations. *Clin Lung Cancer* 2020;21(3):e216-e28.
6. Ohhara Y, Fukuda N, Takeuchi S, Honma R, Shimizu Y, Kinoshita I, et al. Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8(9):642-55.
7. Institut national du cancer. Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie. Actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorthèques. Boulogne-Billancourt: INCa; 2011. [https://www.e-cancer.fr/content/download/63216/569037/file/RECOC\\_RYOTUM11.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/63216/569037/file/RECOC_RYOTUM11.pdf)
8. Haute Autorité de Santé. Actes de préparation, qualification et sélection d'un échantillon tissulaire ou cellulaire pour analyse de génétique somatique des cancers. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. [https://has-sante.fr/jcms/p\\_3080503/fr/evaluation-des-actes-de-preparation-et-de-qualification-d-un-echantillon-tissulaire-ou-cellulaire-en-anatomocytologie-pour-l-analyse-en-genetique-somatique-des-cancers-feuille-de-route?portal=p\\_3058934](https://has-sante.fr/jcms/p_3080503/fr/evaluation-des-actes-de-preparation-et-de-qualification-d-un-echantillon-tissulaire-ou-cellulaire-en-anatomocytologie-pour-l-analyse-en-genetique-somatique-des-cancers-feuille-de-route?portal=p_3058934)
9. Haute Autorité de Santé. Avis n°2014.0118/AC/SEAP du 17 décembre 2014 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au « Test de détection d'une mutation BRAF V600 dans le mélanome ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2005561/fr/avis-n2014-0118/ac/seap-du-17-decembre-2014-du-college-de-la-has-relatif-au-test-de-detection-d-une-mutation-braf-v600-dans-le-melanome](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2005561/fr/avis-n2014-0118/ac/seap-du-17-decembre-2014-du-college-de-la-has-relatif-au-test-de-detection-d-une-mutation-braf-v600-dans-le-melanome)
10. Haute Autorité de Santé. Avis n°2014.0117/AC/SEAP du 17 décembre 2014 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au « Test de détection des mutations activatrices du domaine tyrosine kinase du récepteur EGFR dans le cancer du poumon ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. [college-de-la-has-relatif-au-test-de-detection-des-mutations-activatrices-du-domaine-tyrosine-kinase-du-recepteur-egfr-dans-le-cancer-du-poumon](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2005559/fr/avis-n2014-0117/ac/seap-du-17-decembre-2014-du-college-de-la-has-relatif-au-test-de-detection-des-mutations-activatrices-du-domaine-tyrosine-kinase-du-recepteur-egfr-dans-le-cancer-du-poumon)
11. Haute Autorité de Santé. Avis n°2015.0013/AC/SEAP du 12 février 2015 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au « Test de détection des mutations du gène NRAS dans le cancer colorectal ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2013627/fr/avis-n2015-0013/ac/seap-du-12-fevrier-2015-du-college-de-la-has-relatif-au-test-de-detection-des-mutations-du-gene-nras-dans-le-cancer-colorectal](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2013627/fr/avis-n2015-0013/ac/seap-du-12-fevrier-2015-du-college-de-la-has-relatif-au-test-de-detection-des-mutations-du-gene-nras-dans-le-cancer-colorectal)
12. Haute Autorité de Santé. Avis n°2015.0014/AC/SEAP du 12 février 2015 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au « Test de détection des mutations du gène KRAS dans le cancer colorectal ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2013629/fr/avis-n2015-0014/ac/seap-du-12-fevrier-2015-du-college-de-la-has-relatif-au-test-de-detection-des-mutations-du-gene-kras-dans-le-cancer-colorectal](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2013629/fr/avis-n2015-0014/ac/seap-du-12-fevrier-2015-du-college-de-la-has-relatif-au-test-de-detection-des-mutations-du-gene-kras-dans-le-cancer-colorectal)
13. Mir O. Mutations activatrices de BRAF et potentiel thérapeutique dans les tumeurs humaines. *Correspondances en Onco-Théranostic* 2012;1(1):30-3.
14. Société française de dermatologie, Institut national du cancer. Mélanome cutané métastatique. Recommandations professionnelles. Boulogne-Billancourt: INCa; 2013. <https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/recommandation-melanome-metastatique-plaquette-2013-1-2675b9e54102bec4707d4784129b4f35.pdf>
15. Société française de dermatologie. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. Paris: SFD; 2016. <https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/recos-melanome-dc704d984ef0fe69278c90c3bd5ac5c7.pdf>
16. Société française de dermatologie, Institut national du cancer. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Boulogne-Billancourt: INCa; 2017. <https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/recopatmela17cvt-et-int-2-c5f48aad36038fae11a5cddb1448fc6ce.pdf>
17. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2019.0067/AC/SEAP du 18 décembre 2019 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de l'acte de sélection et préparation d'un échantillon tissulaire fixé et inclus en paraffine pour analyse de génétique somatique des cancers. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3143846/fr/avis-n-2019-0067/ac/seap-du-18-decembre-2019-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-l-acte-de-selection-et-preparation-d-un-echantillon-tissulaire-fixe-et-inclus-en-](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3143846/fr/avis-n-2019-0067/ac/seap-du-18-decembre-2019-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-l-acte-de-selection-et-preparation-d-un-echantillon-tissulaire-fixe-et-inclus-en)

[paraffine-pour-analyse-de-genetique-somatique-des-cancers](#)