

**SYNTHÈSE**

# Détection d'altérations du gène RET par la technique de séquençage nouvelle génération (NGS) : cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde

Validée par le Collège le 21 juillet 2022

## Contexte

Dans ses avis conditionnels du 2 juin 2021 (1) et du 23 mars 2022 (2), la Commission de la Transparence a rendu un « avis favorable au remboursement de :

- *RETSEVMO 40 mg et 80 mg, gélules en monothérapie dans :*
  - *le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;*
  - *le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.*

Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de trois ans sur la base :

- *des résultats de l'étude de phase III en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (LIBRETTO-431, résultats attendus au plus tard pour octobre 2023), dans le CBNPC avec une fusion du gène RET et ;*
- *des données de comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle des patients de 2<sup>ème</sup> ligne et plus de traitement, ainsi qu'aux résultats de l'étude de phase III en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (LIBRETTO-531, résultats attendus au plus tard pour février 2025), dans le CMT avec une mutation du gène RET ;*
- *et les données du registre des patients traités en France par RETSEVMO (selpercatinib) dans le CMT avec une mutation du gène RET ;*
- *GAVRETO 100 mg gélule : uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) ».*

*Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de trois ans sur la base des résultats de l'étude de phase III en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (AcceleRET-Lung, analyse principale pour décembre 2024) dans le CBNPC avec une fusion du gène RET. »*

En parallèle du dépôt du dossier de demande d'évaluation des spécialités RETSEVMO et GAVRETO auprès de la Commission de la Transparence, les demandeurs ont également complété les annexes relatives à un test compagnon.

Les résumés des caractéristiques du produit de l'autorisation de mise sur le marché de RETSEVMO et GAVRETO précisent en effet que la sélection des patients recevant ces traitements doit se faire sur la base d'un résultat positif à une méthode validée de recherche d'altérations du gène RET (3, 4).

En effet, certaines altérations du proto-oncogène RET sont responsables de la synthèse d'un récepteur tyrosine-kinase (RTK) RET altéré capable de s'activer indépendamment de la fixation d'un ligand sur son corécepteur. En résulte une activation spontanée inappropriée des voies de signalisation, entraînant l'apparition de tumeurs et favorisant leur croissance, leur survie et leur dissémination. Les spécialités RETSEVMO et GAVRETO appartiennent à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase qui cible spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène RET.

## Détection des altérations du gène RET

Les parties prenantes consultées précisent qu'en France, la technique de NGS est la technique de référence pour la recherche des altérations du gène RET dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer médullaire de la thyroïde (CMT). Cette technique est suffisamment diffusée sur le territoire français pour garantir un accès à l'ensemble des patients.

De plus, l'*European Society on Medical Oncology* (ESMO) recommande la recherche d'altérations du gène RET par technique NGS lorsqu'un échantillon fixé au formol et inclus en paraffine est disponible et si la technique NGS est disponible (5).

## Méthode

### Objectif de l'évaluation

Le financement de la détection d'altérations du gène RET par la technique de NGS se fait *via* le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) (6). Il s'agit du « Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb » (code N452).

Le RIHN permettant une prise en charge transitoire d'actes, l'objectif de cette évaluation est donc d'apprécier l'opportunité de l'inscription d'un acte de détection des altérations du gène RET par technique NGS dans le CBNPC et le CMT à la liste des actes et prestations (LAP) en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

Les conditions de réalisation et la population cible de cet acte sont également évaluées.

Ce document est basé sur les avis de la Commission de la Transparence relatifs à RETSEVMO (1) et GAVRETO (2) pour l'évaluation de l'opportunité de l'inscription de l'acte et de la population cible et sur des revues descriptives pour l'évaluation des conditions de réalisation.

## Recherche bibliographique

La recherche bibliographique avait pour objectif d'identifier les publications :

- portant sur les conditions de réalisation de la technique NGS :
  1. pour la détection d'altérations géniques en vue de la prescription de traitements des cancers en général ou du cancer du poumon ou du cancer de la thyroïde ;  
ou
  2. en France à partir de génome humain ;
- rapportant des données permettant d'estimer la population cible de la détection d'altérations du gène RET par la technique NGS en accord avec les indications retenues dans les avis de la HAS du 2 juin 2021 (1) et du 23 mars 2022 (2).

La méthode détaillée de la recherche documentaire est décrite en Annexe 1.

Au total, six publications issues de la recherche sur bases ont été retenues pour lecture *in extenso*.

Parmi ces six publications, deux publications décrivant la détection d'altérations géniques par technique NGS en vue de la prescription de traitements des cancers ou du cancer du poumon ou du cancer de la thyroïde ont été retenues (7, 8).

Vingt-quatre publications issues de la recherche manuelle complémentaire ont été retenues.

## Sollicitation des parties prenantes

Les organismes représentatifs des deux disciplines médicales pratiquant la détection d'altérations du gène RET par NGS ont été sollicités<sup>1</sup>. Il s'agit du :

- Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath) pour les médecins spécialisés en anatomie et cytologie pathologiques ;
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO).

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes, au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>2</sup> et selon la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>3</sup>. À cette fin, un questionnaire a été envoyé à ces deux parties prenantes dont les réponses ont été prises en compte dans cette synthèse et sont présentées *in extenso* en Annexe 2.

---

<sup>1</sup> Le CNPath a indiqué que la Société de pneumologie de langue française et le Réseau tumeurs thyroïdiennes réfractaires devraient être également consultés. Le GFCO a indiqué que la Société de pneumologie de langue française, l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, la Société française d'endocrinologie, le Groupe génétique et cancer et le Réseau tumeurs thyroïdiennes réfractaires devraient être également consultés. Néanmoins, s'agissant d'une évaluation technique portant essentiellement sur la définition de conditions de réalisation, ces organismes n'ont pas été sollicités.

<sup>2</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027434015/>.

<sup>3</sup> Décision n°2014.0115/DC/MJ du 28 mai 2014 du Collège de la Haute Autorité de Santé portant adoption de la procédure de consultations des parties prenantes. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c\\_2014\\_0115\\_adoption\\_procedure\\_parties\\_prenantes.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf)

# Résultats

## Conditions de réalisation

### Conditions préalables de mise en œuvre du test

La prescription d'un test de détection d'altérations du gène RET par NGS est réalisée à distance du diagnostic, selon l'évolution de la maladie, dès lors que la prescription d'un inhibiteur ciblant spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène RET est envisagée.

Le test de détection d'altérations du gène RET est prescrit par un médecin de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui évalue l'éligibilité du patient à l'examen (9).

Le test est effectué dans un cabinet d'anatomocytopathologie (ACP) ou un laboratoire de biologie médicale répartis sur l'ensemble du territoire académique. L'INCa a mis en place, avec le ministère de la Santé, une organisation spécifique au niveau national permettant d'assurer une équité d'accès aux tests moléculaires pour tous les patients quel que soit leur établissement de prise en charge (CHU, CH, établissements privés, CLCC) et quelle que soit la technologie devant être utilisée. Il existe ainsi 28 plateformes de génétique moléculaire réparties sur tout le territoire français (10). A ces 28 plateformes INCa s'ajoutent des plateformes privées de structures anatomocytopathologiques et biologiques privées. Ainsi, une quarantaine de plateformes effectuent le test de détection d'altérations du gène RET en France.

### Les trois phases de la réalisation d'un test

#### 1. Phase pré-analytique

Cette phase est assurée par l'anatomocytopathologiste.

#### Prélèvement de l'échantillon

##### *Cancer bronchique non à petites cellules*

La détection d'une fusion du gène RET s'effectue sur bloc de tumeur (fixé au formol et inclus en paraffine (PPFE) ou cryopréservé) ou sur biopsie liquide (prise de sang) cryopréservée.

##### *Cancer médullaire de la thyroïde*

La détection de mutations du gène RET s'effectue sur cytoponction ou biopsie ou exérèse chirurgicale (fixée au formol et inclus en paraffine (PPFE) ou cryopréservée) (11).

#### Préparation, qualification et sélection de l'échantillon tissulaire ou cellulaire en anatomocytopathologie

Les modalités de préparation, qualification et sélection de l'échantillon ont été décrites dans le rapport de la HAS publié en 2019 (12).

Pour rappel, une préparation adéquate de l'échantillon permettra de garantir l'intégrité de l'ADN à analyser. La meilleure préservation tissulaire est la congélation qui permet l'obtention d'acides nucléiques de très grande taille et de très bonne qualité (11, 12). Cependant, cette technique est difficile à organiser dans la pratique courante.

L'étape de la qualification de l'échantillon correspond à un contrôle macroscopique (e.g. nature, taille de la tumeur) et microscopique de l'échantillon. Elle permet notamment de déterminer la cellularité tumorale (pourcentage de cellules tumorales de l'échantillon). En cas de cellularité tumorale jugée insuffisante, il est préférable de réaliser une macro- ou une microdissection du prélèvement afin d'optimiser la cellularité tumorale. Il convient de réaliser le test uniquement sur des prélèvements tumoraux

préalablement qualifiés et dont la cellularité tumorale a été considérée comme satisfaisante au regard des exigences définies par le fabricant/développeur du test.

Les échantillons destinés à l'analyse génétique sont ensuite sélectionnés. L'échantillon sélectionné doit être le plus riche possible en cellules tumorales. La teneur en cellules tumorales doit être supérieure à la limite de détection du test ou de la technique d'analyse utilisée.

Une fois la préparation et la sélection de l'échantillon faite, celui-ci est transmis au cabinet d'anatomocytopathologie (ACP) ou au laboratoire de biologie médicale pour effectuer la phase analytique. Les conditions de transport doivent alors répondre aux exigences définies dans le rapport de la HAS publié en 2019 (12) et faire l'objet d'un contrôle systématique.

## **2. Phase analytique**

Le biologiste médical ou l'anatomocytopathologiste est responsable du choix de la technique d'analyse et de la validation des résultats.

### **Extraction des acides nucléiques**

Les modalités d'extraction des acides nucléiques ont été décrites dans le rapport de la HAS publié en 2019 (12).

Brièvement, l'extraction de l'ADN/ARN ou des acides nucléiques totaux se décompose en trois étapes : lyse des cellules, élimination des protéines puis purification et concentration de l'ADN/ARN. Elle peut être manuelle ou bien réalisée sur automate.

### **Analyse moléculaire par séquençage nouvelle génération**

La recherche des mutations ponctuelles et des fusions du gène RET s'effectue par séquençage NGS sur le matériel tumoral. La technique de NGS est composée de trois étapes : préparation de la librairie et enrichissement, séquençage et analyse bio-informatique. Elle peut être mise au point au sein d'un cabinet ACP ou d'un laboratoire de biologie médicale, à partir d'une solution commerciale ou développée au sein de la structure.

#### *Préparation de la librairie et enrichissement*

La préparation de la librairie consiste en la fragmentation du génome en petites séquences de quelques centaines de bases (13). Cette librairie est ensuite enrichie par amplification des fragments d'ADN par PCR.

Plusieurs méthodes sont disponibles, la technique de capture ou la technique d'amplicon. Pour la recherche des fusions, plusieurs approches sont possibles soit la capture, soit ancrage (Anchor Multiplex PCR), soit l'amplification ciblée (limitée à quelques fusions).

Chaque méthode doit faire l'objet d'une analyse de risque et son efficacité ne peut être déterminée qu'à la fin du processus, lors de l'analyse des résultats. Les paramètres à étudier peuvent être la couverture, la profondeur et la détection des mutations attendues (14).

#### *Séquençage*

Les différentes méthodes de séquençage reconstituent directement les brins d'ADN en déterminant quels éléments viennent d'être intégrés (15).

Le séquençage à lecture courte est la seule technique utilisée en routine à ce jour. Il permet de séquencer des longueurs entre 100 et 600 paires de bases. Deux approches existent : par synthèse ou par ligation. Le séquençage par synthèse repose sur le principe d'addition d'une seule base par

cycle. La technologie par ligation utilise des segments d'oligonucléotides hybridés avec l'ADN des échantillons à tester à chaque cycle (7, 8). Ce type de séquençage est privilégié pour la recherche d'altérations du gène RET.

### *Analyse bio-informatique*

Les données de séquençage obtenues sont ensuite réalignées sur un génome de référence à l'aide d'outils bio-informatique (13). Cette analyse se compose de quatre étapes (7, 8, 16) :

- l'alignement : positionnement des séquences générées par rapport à la séquence de référence ;
- le contrôle qualité : détermination du pourcentage de bases couvertes par rapport au nombre total de bases de la région d'intérêt ;
- l'identification des variants de séquence : comparaison des séquences générées par rapport à la séquence de référence ;
- l'annotation : recueil d'informations relatives aux variants.

Pour la détection des fusions, il existe plusieurs pipelines possibles.

### **3. Phase post-analytique**

#### **Interprétation des résultats**

Le biologiste médical ou l'anatomocytologiste, responsable de l'analyse, interprète et valide les résultats qu'il consigne dans le compte-rendu de l'examen de génétique moléculaire (CR-GM). Un modèle de CR-GM est mis à disposition des professionnels de santé sur le site de l'INCA (17).

L'interprétation des résultats s'appuie sur les données suivantes :

- données de traçabilité : identification du patient, description du prélèvement ;
- données cliniques : contexte clinique, diagnostic, histologique, autres altérations moléculaires connues, statut tabagique ;
- données anatomopathologique pré-analytiques : fixateur, cellularité tumorale, présence de facteurs confondants éventuels ;
- résultat du test : détection ou non du variant classé selon la classification UNCseq (18) ou selon d'autres classifications comme celle de Li *et al.* (19) ou de l'ESCAT (*ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) (20) ;
- présence de la mutation dans la liste des mutations ciblées par le test et noté selon la nomenclature HGVS (*Human Genome Variation Society*).

La limite de détection minimale à atteindre en génétique somatique est fixée à 10 % d'allèles mutés pour les cibles d'intérêts cliniques validées. Cette limite doit toutefois être définie par chaque laboratoire en fonction de la qualité des échantillons à analyser (14). En cas de limite de détection de la technique NGS, une nouvelle technique NGS doit être réalisée sur un autre prélèvement qui doit être le plus récent possible.

#### **Communication des résultats et stratégie thérapeutique**

La stratégie thérapeutique est définie en prenant en compte le résultat du test de détection de l'altération du gène RET au cours d'une RCP. La communication des résultats du test et des choix thérapeutiques qui en découlent est faite ensuite au patient pour une prise de décision partagée.

## Rôles respectifs des intervenants à chacune des étapes

Les intervenants responsables de chaque étape sont décrits ci-dessous :

- phase pré-analytique (préparation et contrôle qualité de l'échantillon) : anatomocytopathologiste ;
- phase analytique : biologiste médical ou anatomocytopathologiste ;
- phase post-analytique : biologiste médical ou anatomocytopathologiste.

Les étapes pré-analytique et analytique peuvent être faites par un technicien, assistant-ingénieur, ingénieur sous la responsabilité d'un anatomocytopathologiste ou biologiste médical en fonction des étapes.

## Assurance qualité

Les laboratoires de biologie médicale doivent être accrédités par le Comité français d'accréditation (COFRAC) depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2020 (21). A cette fin, un dossier de validation des méthodes pour la détection de mutation somatique doit être constitué par le laboratoire. Le guide de l'INCa publié en 2014 décrit l'ensemble des étapes nécessaires à la constitution de ce dossier (22). L'accréditation de la technique de NGS somatique correspond à la famille « Génétique Somatique » GS07 ou à la famille « anatomie pathologique ».

## Environnement

Ces tests peuvent être réalisés dans le cadre d'une plateforme de pathologie moléculaire/génétique moléculaire somatique intégrée au CHU, CH, centre de lutte contre le cancer, ESPIC, cabinet médical de pathologie privé, laboratoire de biologie médicale privé.

## Population cible

L'estimation de la population cible effectuée ci-dessous est basée sur les calculs de population cible des spécialités RETSEVMO et GAVRETO mentionnés dans les avis de la Commission de Transparence du 2 juin 2021 (1) et du 23 mars 2022 (2). La population cible de l'acte de détection des altérations du gène RET est par définition plus grande que celle des spécialités RETSEVMO et GAVRETO puisque seuls les patients ayant une altération du gène RET sont éligibles à ces traitements.

## Cancer non à petites cellules

Conformément aux avis de la Commission de Transparence du 2 juin 2021 (1) et du 23 mars 2022 (2), la population cible de la détection de fusions du gène RET par la technique de NGS dans le CBNPC correspond aux patients ayant un CBNPC avancé en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus.

D'après l'Institut national du cancer, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon par an est estimé à 46 363 pour l'année 2018 en France (23). Le CBNPC représente environ 85 % de ces cas, soit 39 409 patients par an (24). Selon l'étude KBP-2010-CPHG, environ 65 % des patients sont diagnostiqués à un stade avancé (localement avancé IIIB ou métastatique IV) de la maladie, soit 25 615 patients (24). Cette même étude estime que 40 % des patients diagnostiqués à un stade localisé de la maladie vont évoluer vers un stade avancé dans l'année, soit 5 518 patients.

Ainsi, l'incidence des patients atteints d'un CBNPC avancé (IIIB-IV) et donc potentiellement éligibles à une première ligne de traitement systémique est estimé à 31 133 nouveaux patients.

La proportion de patients ayant reçu une première ligne de traitement et susceptibles de recevoir une deuxième ligne de traitement peut être estimée selon :

- l'étude FRAME, étude observationnelle européenne ayant inclus 1 617 patients avec un CBNPC au stade IIIB-IV. Après une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (1 564 patients), 563 patients ont reçu une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et 58 patients ont bénéficié d'un traitement de maintenance suivi d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, soit une proportion de 40 % des patients (25) ;
- l'étude EPICLIN-Lung, étude observationnelle européenne ayant inclus 3 508 patients dont 876 patients français, la proportion de patients ayant un diagnostic de CPNPC au stade III-IV et accédant à une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement est de 36 % des cas (26).

➔ Au total, il est ainsi estimé que chaque année, **11 210 à 12 450 patients atteints d'un CBNPC avancé reçoivent un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.**

### Cancer médullaire de la thyroïde

Conformément à l'avis de la Commission de Transparence du 2 juin 2021 (1), la population cible de la détection de mutations du gène RET par la technique de NGS dans le CMT correspond aux patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un CMT avancé qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

D'après l'Institut national du cancer, le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde adulte par an est estimé à 10 000 pour l'année 2018 en France (23).

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer rare représentant 5 % à 10 % des cancers de la thyroïde, soit au maximum 500 à 1 000 patients par an (23).

Environ 12 % des patients diagnostiqués pour un cancer médullaire de la thyroïde sont à un stade avancé (IIIB-IV) et éligibles à un traitement systémique, soit 60 à 120 patients par an (1, 27).

Quatre-vingt pour cent des patients sont éligibles à une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, soit 50 à 100 patients par an (1).

Concernant les adolescents, l'incidence spécifique du cancer de la thyroïde pour la tranche d'âge 15-19 ans est estimée entre 4,4 et 11/1 000 000 (28). D'après l'INSEE, les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient au nombre de 5 066 378 en France en 2018 (29).

Les CMT représentant 5 et 10 % de ces cancers, le nombre estimé d'adolescents avec un CMT varie donc entre 1 et 6 adolescents par an, tous stades confondus.

➔ Au total, il est ainsi estimé que chaque année, **50 à 100 patients adultes et 1 à 6 adolescents patients âgés de 12 à 17 ans atteints d'un CMT à un stade avancé sont éligibles à une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.**

La population cible de la détection d'altérations du gène RET par la technique de NGS dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde en accord avec les indications retenues dans les avis de la Commission de la Transparence (1, 2) est estimée entre environ 11 250 et 12 550 patients par an.

## Conclusions

Compte tenu :

- des avis conditionnels du 2 juin 2021 (1) et du 23 mars 2022 (2) de la Commission de la Transparence favorables au remboursement de RETSEVMO et GAVRETO chez certains patients ayant une altération du gène RET dans les indications mentionnées dans ces avis ;
- des résumés des caractéristiques du produit de l'autorisation de mise sur le marché de RETSEVMO et GAVRETO précisant que la sélection des patients recevant ces traitements doit se faire sur la base d'un résultat positif à une méthode validée de détection d'altérations du gène RET (3, 4) ;
- de la recommandation de l'*European Society on Medical Oncology* ;
- de la position des parties prenantes.

La HAS est favorable au remboursement de « l'acte de détection d'altérations du gène RET par technique de séquençage nouvelle génération dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde, en vue de la prescription de spécialités appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène RET dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché prévoit cette détection et ayant obtenu un avis favorable au remboursement par la Commission de la Transparence ».

La HAS précise que les conditions de réalisation et la population cible de la détection d'altérations du gène RET par technique de séquençage nouvelle génération (NGS) dans le CBNPC et le CMT sont celles décrites dans la partie résultat de ce document.

# Annexe 1. Recherche documentaire

## Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec la cheffe de projet.

La recherche a porté sur la période janvier 2017-juin 2022.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données *Embase* et *Medline* ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

## Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans les bases de données *Embase* et *Medline*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
<b>Next Generation Sequencing NGS Technologies</b>		
Méta-analyses, revues systématiques		01/2017 - 06/2022
Etape 1	ti,if(NGS) OR ti,if(next-generation sequencing) OR ti,if(next generation sequencing) OR ti,if(next generation technologies)	
AND		
Etape 2	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev) OR TI(review) OR DTYPE(review)	
NOT		
Etape 3	DTYPE(letter) OR DTYPE(editorial) OR DTYPE(news) OR DTYPE(comment) OR DTYPE(commentary) OR ti(commentary) OR ti(editorial) OR ti(letter) OR ti("news")	
<b>Conditions de réalisation de la technique de séquençage nouvelle génération</b>		01/2017 - 06/2022
Etape 12	MESH.EXACT("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR ti,if(next generation sequencing technologies) OR ti,if("NGS") OR ti,if(next-generation sequencing) OR ti,if(next generation sequencing)	
AND		
Etape 13	ti("realization") OR ti("realisation") OR ti("condition") OR ti("conditions") OR ti(implementation)	

## Sites internet consultés

Dans le cadre de ce travail, les sites suivants ont été consultés :

En langue française :

- Académie nationale de médecine
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
- Centre national de la recherche scientifique - CNRS
- Collège national des généralistes enseignants - CNGE
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques - CEDIT
- Fondation pour la recherche sur le cancer - ARC
- Haute Autorité de santé - HAS
- Institut Curie
- Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM
- Institut national du cancer - INCa
- Société canadienne du cancer - SCC
- Société française de cancérologie privée - SFCP
- Société française de médecine générale - SFMG
- Société française du cancer - SFC
- Société francophone de chirurgie oncologique - SFCO
- Société de pneumologie de langue française - SPLF

En langue anglaise :

- *Adelaide Health Technology Assessment* - AHTA
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research* - AHFMR
- *Alberta Medical Association*
- *American Cancer Society* - ACS
- *American College of Physicians* - ACP
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *BMJ Clinical Evidence*
- *California Technology Assessment Forum* - CTAF
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
- *Cancer Research UK*
- *Cancer Society New Zeland*
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- *Centre for Clinical Effectiveness* - CCE
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Clinical Knowledge Summaries*
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *CMA Infobase*
- Collège des médecins du Québec - CMQ
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta* - CPSA
- *European Association for Cancer Research*

- *European Network for Health Technology Assessment - EUnetHTA*
- *European Society for Medical Oncology - ESMO*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC*
- *Guidelines International Network - GIN*
- *Health Services Technology Assessment Text - HSTAT*
- *International Lung Cancer Foundation*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES*
- *Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*
- *Institut national de santé publique du Québec - INSPQ*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*
- *Intute Health & Life Sciences - INTUTE*
- *Medical Services Advisory Committee - MSAC*
- *National Cancer Institute*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA*
- *National Guideline Clearinghouse - NGC*
- *National Health and Medical Research Council - NHMRC*
- *National Horizon Scanning Centre - NHSC*
- *National Institute for Health and Care Excellence - Evidence search*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *New Zealand Guidelines Group - NZGG*
- *New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA*
- *NHS Evidence*
- *Norwegian cancer society*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC*
- *Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *Singapore Cancer Society*
- *Society of Immunotherapy of Cancer*
- *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services - SBU*
- *The British Association for Cancer Research*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA*

## Annexe 2. Réponses des parties prenantes

Réponses du Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath)



### RELECTURE DOCUMENT PROVISOIRE INTITULÉ :

« Définition des conditions de réalisation de la détection d'altérations du gène RET par la technique de *Next-Generation Sequencing* (NGS) : cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde »

Juin 2022

Nous vous remercions pour le temps que vous consacrerez à relire le document de travail qui vous est adressé et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification en indiquant, le cas échéant, les références des publications-clés sur lesquelles vous vous fondez, si ces références ne sont pas déjà mentionnées dans le document joint.

La version finale de l'évaluation, complétée de vos réponses puis validée par le Collège de la HAS, vous sera envoyée et mise en ligne sur le site internet de la HAS. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure strictement confidentiel.

Les organismes professionnels interrogés sont :

- Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques ;
- Groupe francophone de cytogénétique oncologique.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **5 juillet 2022**.

Si vous ne souhaitez pas répondre, nous vous demandons de nous le signaler. Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite du document de travail.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Nom de la structure ayant répondu :

CNPath

## QUESTION PRELIMINAIRE

**Q1** Pour la définition des conditions de réalisation de la détection d'altérations du gène RET par la technique de *Next-Generation Sequencing* (NGS) dans le CBNPC et le CMT est prévue une relecture du document de travail (jointe) par deux organisations :

- Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques ;
- Groupe francophone de cytogénétique oncologique (GFCO).

Y-a-t-il un (ou plusieurs) organisme(s) absent(s) de cette liste et dont la contribution se révélerait, selon votre organisme, pertinente pour la définition des conditions de réalisation ? Si oui, pourquoi.

Réponse :

- CBNPC : réseau SPLF
- CMT : Réseau labellisé INCa ENDOCAN Tuthyref pour la prise en charge des cancers de la thyroïde réfractaire

## PRISE EN CHARGE

**Q2** Précisez le code RIHN correspondant au test évalué ?

Réponse :

- CBNPC : N452 dans le cadre d'une recherche d'altération de RET seule ou N453 dans le cadre d'une recherche combinée des mutations ou altérations d'autres cibles et des altérations de RET
- CMT : N452

## ENJEUX DE L'ACTE À ÉVALUER

**Q3** Le test fait-il partie des examens diagnostiques réalisés en pratique courante dans le cadre du diagnostic initial des maladies (CBNPC et CMT) ?

Réponse : Non

**Q4** Le test fait-il partie des examens diagnostiques réalisés en pratique courante à distance du diagnostic initial des maladies (CBNPC et CMT) ?

Réponse : Oui

**Q5** | Le test est-il également utilisé dans le cadre du suivi thérapeutique ? Si oui, précisez.

Réponse :

Oui à la récursive pour recherche de nouvelles cibles thérapeutiques

## EVALUATION

**Q6** | La technique de NGS est-elle la technique de référence pour la recherche des altérations du gène RET dans le CBNPC et le CMT ? Si non, précisez les autres techniques possibles (référence des documents à préciser).

Réponse : Oui

**Q7** | Si le NGS est la technique de référence, est-elle suffisamment diffusée sur le territoire français pour garantir un accès à l'ensemble des patients ? Si non, précisez la technique alternative utilisée et sa fréquence d'utilisation.

Réponse :

Oui par l'intermédiaire des 28 plateformes INCa ET des plateformes privées

**Q8** | Si une autre technique est diffusée, veuillez décrire les conditions préalables de sa mise en œuvre, ses trois phases de réalisation (pré-analytique, analytique et post-analytique), les rôles respectifs des intervenants à chacune des étapes, le contrôle qualité et l'environnement nécessaire.

Réponse : Non

**Q9** | Y a-t-il une évaluation de technologie de santé (HTA) et/ou recommandation professionnelle (française ou européenne de préférence) ayant validé l'utilisation du NGS pour la détection des altérations du gène RET dans le CBNPC et le CMT ? Si oui, précisez (référence des documents à préciser).

Réponse :

CBNPC : recommandations européennes ESMO

*Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group F. Mosele<sup>1</sup>, J. Remon<sup>2</sup>, J. Mateo<sup>3</sup>, C. B. Westphalen<sup>4</sup>, F. Barlesi<sup>1</sup>, M. P. Lolkema<sup>5</sup>, N. Normanno<sup>6</sup>, A. Scarpa<sup>7</sup>, M. Robson<sup>8</sup>, F. Meric-Bernstam<sup>9</sup>, N. Wagle<sup>10</sup>, A. Stenzinger<sup>11</sup>, J. Bonastre<sup>12,13</sup>, A. Bayle<sup>1,12,13</sup>, S. Michiels<sup>12,13</sup>, I. Bièche<sup>14</sup>, E. Rouleau<sup>15</sup>, S. Jezdic<sup>16</sup>, J-Y. Douillard<sup>16</sup>, J. S. Reis-Filho<sup>17</sup>, R. Dienstmann<sup>18</sup> & F. André<sup>1,19,20\*</sup>*

**Q10** La technique de NGS fait-elle ou a-t-elle fait l'objet d'étude(s) comparative(s) dans ces indications financée(s) par le ministère de la Santé dans le cadre de PHRC, PRME, PREPS ou PHRIIP ? Si oui, précisez.

Réponse : Non

## CONDITIONS DE REALISATION

**Q11** Votre organisme a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la partie « conditions de réalisation » du document de travail ?

Réponse :

Conditions préalables de mise en œuvre du test : il existe 28 plateformes INCa et des plateformes de structures anatomo-cytopathologiques et biologiques privées.

La meilleure préservation tissulaire est la congélation qui permet l'obtention d'acides nucléiques de très grande taille et de très bonne qualité {Onco Occitanie, 2020 #40}{Haute Autorité de Santé, 2019 #37}. **Oui mais difficile à organiser dans la pratique courante.**

Résultat du test : détection ou non du variant classé selon la classification UNCseq {Hayer, 2015 #XXX}, **ou selon d'autres classifications comme celle de Li et al, 2017 ou ESCAT, 2018.**

**Q12** La technique NGS peut-elle être mise au point au sein d'un laboratoire de biologie médicale ? Peut-elle être issue d'une méthode commerciale ?

Réponse :

Elle peut être développée au sein d'un laboratoire de biologie médicale public ou privé ou d'un cabinet privé/structure publique d'anatomo-cytopathologie, à partir d'une solution commerciale ou développée au sein de la structure.

**Q13** Lors de l'extraction des acides nucléiques, quel(s) type(s) d'acides nucléiques sont extraits ?

Réponse :

Acides nucléiques totaux, ADN ou ARN

**Q14** Préparation de la librairie et enrichissement : est-ce que d'autres techniques que celles décrites dans le document de travail sont pratiquées en France ? Si oui, précisez.

Réponse : Non

**Q15** Préparation de la librairie et enrichissement : quels sont les avantages et les inconvénients de chacune des techniques ?

Réponse :

**Q16** Quel type de séquençage est à privilégier pour la détection des altérations du gène RET ?

Réponse :

A lecture courte

## POPULATION CIBLE

**Q17** Quel est le nombre de centres en France réalisant actuellement l'acte dans le CBNPC et le CMT ?

Réponse :

Environ 40

**Q18** Quel est le volume d'actes actuellement réalisés en France dans le CBNPC et le CMT ?

Réponse :

1. CBNPC :

La population cible susceptible de bénéficier de la technologie NGS est représentée par les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique. Les derniers rapports de l'Institut National du Cancer (INCa), font état d'un nombre de patients incidents atteints d'un cancer du poumon égal à 46 363 nouveaux cas par an en France, en 2018 (INCa - Estimation incidence et mortalité par cancer 1980-2018).

Parmi eux, environ 85% souffrent d'un cancer non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2010) (Locher 2013) soit 39 408 nouveaux cas par an.

Au diagnostic, on estime à 67,8 % (26 718 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables et à 32,2 % (12 690 patients) la proportion de patients au stade localisé, éligible à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 40 % vont récidiver (5 075 patients) et seront éligibles à un traitement systémique dans l'année.

Ainsi, 31 793 patients par an présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV sont éligibles à une recherche d'une fusion RET.

## 2. CMT :

Environ 350 nouveaux cas par an en France.

L'analyse systématique du gène *RET* devant tout CMT permet de faire le diagnostic d'une forme familiale et de permettre le diagnostic présymptomatique et la prise en charge spécifique et précoce des apparentés génétiquement à risque. En cas de mutation du gène *RET*, dans un carcinome médullaire, le patient doit être orienté, par le médecin-prescripteur, vers une consultation d'oncogénétique qui recherchera une éventuelle altération constitutionnelle, et réalisera, le cas échéant, une enquête familiale. Cependant, 25% des cancers médullaires de la thyroïde sont héréditaires, dans le cadre d'une forme familiale appelée Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2).

La prise en charge du CMT évolué et/ou métastatique devrait, dans un avenir proche, pouvoir bénéficier de thérapies basées sur l'utilisation de peptides et de nouveaux analogues radiomarqués, ainsi que de nouvelles molécules ciblées sur les voies de signalisation de l'oncogène *RET*, notamment les inhibiteurs tyrosine kinases.

### Q19 Quel est le volume d'actes prévisionnel dans le CBNPC et le CMT en cas de remboursement par l'Assurance maladie ?

Réponse :

CBNPC :

La population cible susceptible de bénéficier de la technologie NGS est représentée par les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique. Les derniers rapports de l'Institut National du Cancer (INCa), font état d'un nombre de patients incidents atteints d'un cancer du poumon égal à 46 363 nouveaux cas par an en France, en 2018 (INCa - Estimation incidence et mortalité par cancer 1980-2018).

Parmi eux, environ 85% souffrent d'un cancer non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2010) (Locher 2013) soit 39 408 nouveaux cas par an.

Au diagnostic, on estime à 67,8 % (26 718 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables et à 32,2 % (12 690 patients) la proportion de patients au stade localisé, éligible à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 40 % vont récidiver (5 075 patients) et seront éligibles à un traitement systémique dans l'année.

Ainsi, 31 793 patients par an présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV sont éligibles à une recherche d'une fusion *RET*.

CMT :

Environ 350 nouveaux cas par an en France.

**Q20** | **Quelles sont les données épidémiologiques clés d'incidence et de prévalence de la population cible éligible au test pour les deux indications CBNPC et CMT ?**

*Réponse :*

**CBNPC :**

Les derniers rapports de l'Institut National du Cancer (INCa), font état d'un nombre de patients incidents atteints d'un cancer du poumon égal à 46 363 nouveaux cas par an en France, en 2018 (INCa - Estimation incidence et mortalité par cancer 1980-2018).

**CMT :**

Environ 350 nouveaux cas par an en France.

## REMARQUES LIBRES

**Q21** | **Votre organisme a-t-il un commentaire complémentaire (sur le document de travail ou autre) ?**

*Réponse :*

Le RIHN permettant une prise en charge transitoire d'actes, l'objectif de cette évaluation est donc d'apprécier l'opportunité de l'inscription d'un acte de détection des altérations du gène RET par technique NGS dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) **et la classification commune des actes médicaux (CCAM)** en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

## Réponses du Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO)



### RELECTURE DOCUMENT PROVISOIRE INTITULÉ :

« Définition des conditions de réalisation de la détection d'altérations du gène  
RET par la technique de *Next-Generation Sequencing* (NGS) :  
cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde »

Jun 2022

Nous vous remercions pour le temps que vous consacrerez à relire le document de travail qui vous est adressé et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification en indiquant, le cas échéant, les références des publications-clés sur lesquelles vous vous fondez, si ces références ne sont pas déjà mentionnées dans le document joint.

La version finale de l'évaluation, complétée de vos réponses puis validée par le Collège de la HAS, vous sera envoyée et mise en ligne sur le site internet de la HAS. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure strictement confidentiel.

Les organismes professionnels interrogés sont :

- Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques ;
- Groupe francophone de cytogénétique oncologique.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **5 juillet 2022**.

Si vous ne souhaitez pas répondre, nous vous demandons de nous le signaler. Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite du document de travail.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Nom de la structure ayant répondu :

GFCO

## QUESTION PRELIMINAIRE

**Q1** Pour la définition des conditions de réalisation de la détection d'altérations du gène RET par la technique de *Next-Generation Sequencing* (NGS) dans le CBNPC et le CMT est prévue une relecture du document de travail (jointe) par deux organisations :

- Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques ;
- Groupe francophone de cytogénétique oncologique (GFCO).

Y-a-t-il un (ou plusieurs) organisme(s) absent(s) de cette liste et dont la contribution se révélerait, selon votre organisme, pertinente pour la définition des conditions de réalisation ? Si oui, pourquoi.

*Réponse :*

- CBNPC : SPLF, IFCT
- CMT : Tuthyref, SFE, GGC (oncogénétique constitutionnelle)

## PRISE EN CHARGE

**Q2** Précisez le code RIHN correspondant au test évalué ?

*Réponse :*

- CBNPC : N452 dans le cadre d'une recherche d'altération de RET seule ou N453 dans le cadre d'une recherche combinée des mutations ou altérations d'autres cibles et des altérations de RET
- CMT : N452 (criblage somatique) ou N350 (criblage constitutionnel NGS) – N353 (confirmation constitutionnelle suite à l'identification d'une mutation en tumoral)

## ENJEUX DE L'ACTE À ÉVALUER

**Q3** Le test fait-il partie des examens diagnostiques réalisés en pratique courante dans le cadre du diagnostic initial des maladies (CBNPC et CMT) ?

*Réponse :*

CBNPC : oui – mais non homogène ; réalisé en deuxième intention en fonction de l'accès au RNASeq

CMT : oui – mais non homogène – recommandation constitutionnelle obligatoire – analyse somatique à développer.

**Q4** | **Le test fait-il partie des examens diagnostiques réalisés en pratique courante à distance du diagnostic initial des maladies (CBNPC et CMT) ?**

*Réponse :*

Oui pour CBNPC et en cours pour le CMT

**Q5** | **Le test est-il également utilisé dans le cadre du suivi thérapeutique ? Si oui, précisez.**

*Réponse :*

Non – pas sur le suivi de la réponse au traitement

## EVALUATION

**Q6** | **La technique de NGS est-elle la technique de référence pour la recherche des altérations du gène RET dans le CBNPC et le CMT ? Si non, précisez les autres techniques possibles (référence des documents à préciser).**

*Réponse :*

Oui

Pour les fusions RET, possibilité de confirmation en FISH. 27/33 laboratoires considèrent la stratégie RNASeq en premier sans confirmation FISH – EEQ Gen&tiss 2021.

**Q7** | **Si le NGS est la technique de référence, est-elle suffisamment diffusée sur le territoire français pour garantir un accès à l'ensemble des patients ? Si non, précisez la technique alternative utilisée et sa fréquence d'utilisation.**

*Réponse :*

Oui au total plus de 52 laboratoires (académiques ou privés) – participants au programme Gen&tiss dont 33 laboratoires participent au programme fusion en 2021.

Oui en génétique constitutionnelle – 22 laboratoires sont déclarés sur Orphanet pour la recherche de mutations sur le gène RET – Sanger ou NGS.

**Q8** | **Si une autre technique est diffusée, veuillez décrire les conditions préalables de sa mise en œuvre, ses trois phases de réalisation (pré-analytique, analytique et post-analytique), les rôles respectifs des intervenants à chacune des étapes, le contrôle qualité et l'environnement nécessaire.**

*Réponse :*

Non

**Q9** Y a-t-il une évaluation de technologie de santé (HTA) et/ou recommandation professionnelle (française ou européenne de préférence) ayant validé l'utilisation du NGS pour la détection des altérations du gène RET dans le CPNPC et le CMT ? Si oui, précisez (référence des documents à préciser).

Réponse :

CBNPC : recommandations européennes ESMO

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group F. Mosele<sup>1</sup>, J. Remon<sup>2</sup>, J. Mateo<sup>3</sup>, C. B. Westphalen<sup>4</sup>, F. Barlesi<sup>1</sup>, M. P. Lolkema<sup>5</sup>, N. Normanno<sup>6</sup>, A. Scarpa<sup>7</sup>, M. Robson<sup>8</sup>, F. Meric-Bernstam<sup>9</sup>, N. Wagle<sup>10</sup>, A. Stenzinger<sup>11</sup>, J. Bonastre<sup>12,13</sup>, A. Bayle<sup>1,12,13</sup>, S. Michiels<sup>12,13</sup>, I. Bièche<sup>14</sup>, E. Rouleau<sup>15</sup>, S. Jezdic<sup>16</sup>, J-Y. Douillard<sup>16</sup>, J. S. Reis-Filho<sup>17</sup>, R. Dienstmann<sup>18</sup> & F. André<sup>1,19,20\*</sup>

CMT : recommandations ESMO uniquement pour la recherche constitutionnelle – pas de recommandation pour le recherche en tumoral pour l'instant

S. Filetti, C. Durante, D. Hartl, S. Leboulleux, L.D. Locati, K. Newbold, et al.

Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

Ann Oncol, 30 (2019), pp. 1856-1883

**Q10** La technique de NGS fait-elle ou a-t-elle fait l'objet d'étude(s) comparative(s) dans ces indications financée(s) par le ministère de la Santé dans le cadre de PHRC, PRME, PREPS ou PHRIP ? Si oui, précisez.

Réponse :

Non

## CONDITIONS DE REALISATION

**Q11** Votre organisme a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la partie « conditions de réalisation » du document de travail ?

Réponse :

Le paragraphe sur séquençage grande longueur doit être retiré. Il est important de bien distinguer la recherche des mutations ponctuelles et la recherche des fusions – technique / bioinformatique différente.

**Q12 | La technique NGS peut-elle être mise au point au sein d'un laboratoire de biologie médicale ? Peut-elle être issue d'une méthode commerciale ?**

*Réponse :*

Elle peut être développée au sein d'un laboratoire de biologie médicale ou d'une structure d'anatomie pathologie (académique ou privé). Il y a des solutions commerciales existantes comprenant le gène RET.

La recherche des fusions du gène RET se réalise sur des panels de gènes comprenant d'autres marqueurs obligatoires dans l'évaluation des cancers du poumon métastatique.

En constitutionnelle, elle peut être réalisée uniquement par les laboratoires d'oncogénétique agréés pour ces recherches.

**Q13 | Lors de l'extraction des acides nucléiques, quel(s) type(s) d'acides nucléiques sont extraits ?**

*Réponse :*

Acides nucléiques totaux, ADN (mutations ponctuelles) ou ARN (fusion – mutations ponctuelles)

**Q14 | Préparation de la librairie et enrichissement : est-ce que d'autres techniques que celles décrites dans le document de travail sont pratiquées en France ? Si oui, précisez.**

*Réponse :*

Non

**Q15 | Préparation de la librairie et enrichissement : quels sont les avantages et les inconvénients de chacune des techniques ?**

*Réponse :*

Aucune technique

**Q16 | Quel type de séquençage est à privilégier pour la détection des altérations du gène RET ?**

*Réponse :*

RNaseq (CNBP) et ADNseq (CMT)

## POPULATION CIBLE

**Q17** Quel est le nombre de centres en France réalisant actuellement l'acte dans le CBNPC et le CMT ?

*Réponse :*

Environ 40 comprenant les centres avec l'accès au RNASeq et à la recherche de mutations ponctuelles sur panel.

**Q18** Quel est le volume d'actes actuellement réalisés en France dans le CBNPC et le CMT ?

*Réponse :*

1. CBNPC :

Estimation à 46 363 nouveaux cas par an en France, en 2018 (INCa - Estimation incidence et mortalité par cancer 1980-2018).

Soit au total 30 000 patients par an éligible par an présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV.

2. CMT :

Environ 350 nouveaux cas par an en France. La recherche était recommandée en génétique constitutionnelle uniquement. Avec les perspectives thérapeutiques, elle va être réalisée en débutant par la recherche des mutations somatiques sur tumeur, puis en orientant vers la recherche constitutionnelle en cas d'identification d'une mutation

**Q19** Quel est le volume d'actes prévisionnel dans le CBNPC et le CMT en cas de remboursement par l'Assurance maladie ?

*Réponse :*

CBNPC :

Environ 30 000 patients par an présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV.

CMT :

Environ 350 nouveaux cas par an en France.

**Q20** Quelles sont les données épidémiologiques clés d'incidence et de prévalence de la population cible éligible au test pour les deux indications CBNPC et CMT ?

Réponse :

CBNPC :

30 000 patients par an éligible par an présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV.

CMT :

Environ 350 nouveaux cas par an en France.

## REMARQUES LIBRES

**Q21** Votre organisme a-t-il un commentaire complémentaire (sur le document de travail ou autre) ?

Réponse :

Le texte doit être relu par des experts car il comporte plusieurs points erronés avec un vocabulaire non adapté et des technologies non déployées en routine. Il faut mettre en perspective la prise en charge constitutionnelle pour les CMT en cas d'identification d'une mutation tumorale du gène RET. Quelques propositions de correction ont été faites.

# Références bibliographiques

---

1. Haute Autorité de Santé. Selpercatinib, Retsevmo 40 mg et 80 mg, gélules première évaluation. Commission de la transparence, avis conditionnel 2 juin 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095\\_RETSEVMO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19095.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf)
2. Haute Autorité de Santé. Pralsetinib, Gavreto 100 mg, gélule première évaluation. Commission de la transparence avis conditionnel 23 mars 2022. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19653\\_GAVRETO\\_PIC\\_INS\\_AvisD%C3%A9f\\_CT19653.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19653_GAVRETO_PIC_INS_AvisD%C3%A9f_CT19653.pdf)
3. European Medicines Agency. Retsevmo 40 mg gélules, Retsevmo 80 mg gélules. Annexe 1, résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA.
4. European Medicines Agency. GAVRETO 100 mg gélules, annexe 1, résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_fr.pdf)
5. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, *et al.* ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2021;32(3):337-50.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.021>
6. Direction générale de l'offre de soins. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) [En ligne]. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2022.  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>
7. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Duso BA, Curigliano G. Next Generation Sequencing (NGS): a revolutionary technology in pharmacogenomics and personalized medicine in cancer. Dans: Ruiz-Garcia E, Astudillo-de la Vega H, ed. *Translational research and oncology applications in the era of cancer personal genomics*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 9-30.
8. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Viale G, Trapani D, *et al.* Complexity of genome sequencing and reporting: next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;133:171-82.  
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.11.008>
9. Institut national du cancer. Comment se déroule un test moléculaire ? [En ligne]. Boulogne-Billancourt: INCa; 2022.  
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Comment-se-deroule-un-test-moleculaire>
10. Institut national du cancer. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation [En ligne]. Boulogne-Billancourt: INCa; 2022.  
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>
11. Onco Occitanie. Référentiel régional de biologie moléculaire. Toulouse: Onco Occitanie; 2020.  
<https://www.onco-occitanie.fr/pro/article/le-nouveau-referentiel-de-biologie-moleculaire-est-en-ligne>
12. Haute Autorité de Santé. Évaluation des 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://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/rapport\\_analyse\\_gen\\_somatique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/rapport_analyse_gen_somatique.pdf)
13. Uhel F, Zafrani L, Commission de la recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française. Nouvelles techniques de biologie moléculaire. *Méd Intensive Réa* 2019;28(6):464-72.
14. Institut national du cancer. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique/validation de la méthode. Boulogne-Billancourt: INCa; 2016.
15. Ilie M, Long É, Hofman V, Lespinet V, Bordone O, Washetine K, *et al.* Les méthodes de séquençage de « nouvelle génération » (NGS) et le cancer broncho-pulmonaire: principales technologies, applications et limites actuelles en pathologie. *Rev Francoph Lab* 2014;2014(458):51-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(14\)72315-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(14)72315-9)
16. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Analyse combinée des gènes KRAS/NRAS-BRAF par séquençage de nouvelle génération pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Montréal: INESSS; 2018.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Mars\\_2018/INESSS\\_Avis\\_Analyse-combinee-genes-KRAS-NRAS-BRAF.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Analyse-combinee-genes-KRAS-NRAS-BRAF.pdf)
17. Institut national du cancer. Le programme d'assurance qualité des plateformes [En ligne]. Boulogne-Billancourt: INCa; 2018.  
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>
18. Hayes DN, Kim WY. The next steps in next-gen sequencing of cancer genomes. *J Clin Invest* 2015;125(2):462-8.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI68339>
19. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4-23.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
20. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902.  
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy263>

21. Comité français d'accréditation. Exigences pour l'accréditation selon les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870. SH REF 02 - Révision 06 Paris: COFRAC.  
<https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-REF-02>
22. Institut national du cancer. Validation de méthodes pour la recherche de mutations en génétique somatique. Boulogne-Billancourt: INCa; 2014.  
<https://www.e-cancer.fr/content/download/86001/874800/file/Validation-de-methode-en-genetique-Somatique.pdf>
23. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 - Tumeurs solides. Boulogne-Billancourt: INCa; 2019.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
24. Grivaux M, Locher C, Bombaron P, Collon T, Coetmeur D, Dayen C, *et al.* Etude KBP-2010-CPHG: recueil des nouveaux cas de cancer bronchopulmonaire primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie des centres hospitaliers généraux du 1er janvier au 31 décembre 2010. *Rev Pneumol Clin* 2010;66(6):375-82.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2010.08.001>
25. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, *et al.* Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer* 2015;88(2):215-22.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.02.011>
26. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014;30(3):447-61.  
<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>
27. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, *et al.* Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol* 1998;48(3):265-73.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00392.x>
28. Colonna M, Grande E, Jónasson JG, Eurocare Working G. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983-1994 (EUROCARE-3 study). *Eur J Cancer* 2006;42(15):2598-608.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2006.04.026>
29. Institut national de la statistique et des études économiques. Population en 2018. Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS) [En ligne]. Paris: INSEE; 2021.  
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/5650720>

---

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Détection d'altérations du gène RET par la technique de séquençage nouvelle génération (NGS) : cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde, 21 juillet 2022**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)