



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Annexes

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon

Validé par le Collège le 23 mai 2024

Table des annexes

Annexe 1.	Stratégie de recherche bibliographique	3
Annexe 2.	Diagramme de sélection de la littérature	6
Annexe 3.	Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées <i>in extenso</i>	7
Annexe 4.	Grille AMSTAR 2	8
Annexe 5.	Grille d'évaluation INAHTA	9
Annexe 6.	Concordance	10
Annexe 7.	Présentation des recommandations de bonne pratique analysées	11
Annexe 8.	Définition des niveaux de preuve des documents	13
Annexe 9.	Réponses des parties prenantes sollicitées	15
Annexe 10.	Réponse de l'Institut national du cancer (INCa)	22

Annexe 1. Stratégie de recherche bibliographique

Bases de données bibliographiques

- Medline
- Embase
- Inahta Database (*International network of agencies for health technology assessment*)
- The Cochrane Library
- Lissa

Sites internet consultés

Dans le cadre de cette évaluation, les sites suivants ont été consultés :

- Académie nationale de médecine
- Association des cytogénéticiens de langue française - ACLF
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire - ANPGM
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique - GFCO
- Haute Autorité de santé - HAS
- Institut national du cancer - INCa
- Société de pneumologie de langue française - SPLF
- Société française du cancer - SFC
- *Adelaide Health Technology Assessment* - AHTA
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Health Services*
- *American Association for Respiratory Care* - AARC
- *American Cancer Society* - ACS
- *American Joint Committee on Cancer* - AJCC
- *American Society of Clinical Oncology* - ASCO
- *Association for Molecular Pathology* - AMP
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *BMJ Best Practice*
- *British Columbia Cancer Agency* - BCCA
- *British Association of Surgical Oncology* - BASO
- *California Technology Assessment Forum*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH
- *Canadian Cancer Society* - CCS
- *Cancer Australia*
- *Cancer Care Ontario* - CCO
- *Cancer Society New Zealand*
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Clinical Practice Guidelines Portal*

- Cochrane Library
- European Lung Foundation - ELF
- European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC
- European Respiratory Society - ERS
- European Society for Medical Oncology - ESMO
- European Society of Surgical Oncology - ESSO
- Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
- Guidelines International Network - GIN
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
- International Association for the Study of Lung Cancer - IASLC
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA
- Medical Services Advisory Committee - MSAC
- National Cancer Institute - NCI
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN
- National Health Services - NHS
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- National Institute for Health Research. Health Technology Assessment programme - NIHR
- National Institutes of Health - NIH
- New Zealand Guidelines Group - NZGG
- Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
- Santé Canada
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
- Tripdatabase

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Medline et Embase.

Type d'étude / Sujet		Période de recherche
Termes utilisés		
Recommandations, méta-analyses et revues systématiques		
Etape 1	MJMESH.EXACT.EXPLODE("lung neoplasms") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("lung tumor") OR TI,IF(lung* AND (cancer* OR neoplasm* OR neoplasia OR tumour* OR tumor* OR oncology))	01/2015-01/2024
AND		
Etape 2	(MESH.EXACT.EXPLODE("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("high throughput sequencing") OR TI,AB,IF(NGS) OR TI,AB,IF(next PRE/0 generation PRE/0 sequencing)) OR ((MJMESH.EXACT.EXPLODE("Lung Neoplasms -- genetics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("lung tumor")) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("genomics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("oncogenomics") OR TI,IF(*genomic*)))	
AND		
Etape 3	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR	

Type d'étude / Sujet		Période de recherche
Termes utilisés		
	EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)	
OR		
Etape 4	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 EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	

Annexe 2. Diagramme de sélection de la littérature

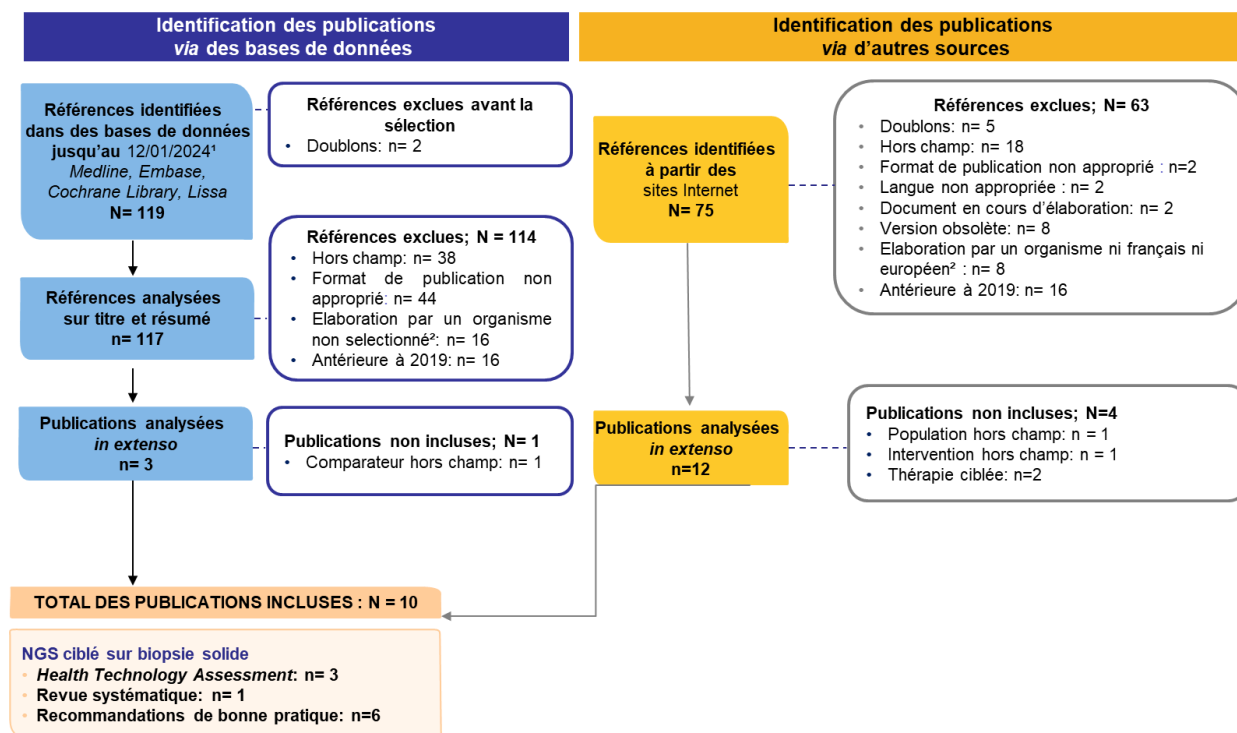


Figure 1. Diagramme de sélection de la littérature.

1. Dernière date de veille documentaire ; 2. Organismes sélectionnés : recommandations de bonne pratique françaises ou européennes, et des principales sociétés savantes concernées par le sujet (ASCO : American society of clinical oncology ; AMP : Association for molecular pathology ; CAP : College of American pathologists ; IASLC : International association for the study of lung cancer).

Annexe 3. Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées *in extenso*

Auteurs	Type de publications	Motifs de non-inclusion
Owen <i>et al.</i> , 2023 (1)	Recommandation de bonne pratique	Hors champ : thérapie ciblée
CADTH, 2023 (2)	Rapport d'évaluation technologique	Population hors champ : cancers bronchiques non à petites cellules sans altérations ciblables
Hanna <i>et al.</i> , 2021(3)	Recommandation de bonne pratique	Hors champ : thérapie ciblée
Remon <i>et al.</i> , 2021(4)	Recommandation de bonne pratique	Hors champ : pas de mention de l'acte de séquençage haut débit d'un panel de gènes
Viñal <i>et al.</i> , 2021(5)	Revue systématique	Hors champ : analyse des altérations moléculaires constitutionnelles et somatiques ; comparaison des altérations moléculaires chez les patients jeunes ≤ 50 ans <i>versus</i> patients adultes

CADTH : Canadian agency for drugs and technologies in health.

Annexe 4. Grille AMSTAR 2

Tableau 2. Tableau d'analyse critique des revues systématiques avec ou sans méta-analyses avec la grille AMSTAR 2.

	Cotation	MSAC, 2022	Torres et al. 2021
1	Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue ont inclus les critères PICO ?	O	O
2	Est-ce que le rapport de la revue contenait une déclaration explicite indiquant que la méthode de la revue a été établie avant de conduire la revue ? Est-ce que le rapport justifiait toute déviation significative par rapport au protocole ?	O	O
3	Les auteurs ont-ils expliqué leur choix de schémas d'étude à inclure dans la revue ?	O	O
4	Les auteurs ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive ?	O	P
5	Les auteurs ont-ils effectué en double la sélection des études ?	O	O
6	Les auteurs ont-ils effectuée en double l'extraction des données ?	O	O
7	Les auteurs ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?	O	N
8	Les auteurs ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?	O	P
9	Les auteurs ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	O	O
10	Les auteurs ont-ils indiqué les sources de financement des études incluses dans la revue ?	N	N
11	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?	N	NA
12	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils évalué l'impact potentiel des risques de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'une autre synthèse des preuves ?	N	NA
13	Les auteurs ont-ils pris en compte le risque de biais des études individuelles lors de l'interprétation / de la discussion des résultats de la revue ?	O	O
14	Les auteurs ont-ils fourni une explication satisfaisante pour toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue, et une discussion sur celle-ci ?	O	O
15	S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs ont-ils mené une évaluation adéquate des biais de publication (biais de petite étude) et ont discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?	O	NA
16	Les auteurs ont-ils rapporté toute source potentielle de conflit d'intérêts, y compris tout financement reçu pour réaliser la revue ?	O	O

N : Non ; O : Oui ; P : Partiellement ; NA : non applicable en absence de méta-analyse

Annexe 5. Grille d'évaluation INAHTA

Tableau 3. Tableau d'analyse critique des rapports d'évaluation des technologies de la santé (HTA) avec la grille INAHTA.

HTA	MSAC, 2022			INESSS, 2022		
Élément	O	P	N	O	P	N
PRELIMINAIRES						
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?		X		X		
2. Identification des auteurs ?		X		X		
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?		X		X		
4. Indication d'une validation externe du rapport ?	X			X		
5. Bref résumé en langage non technique ?	X			X		
POURQUOI ?						
6. Question posée et contexte de l'évaluation ?	X			X		
7. Indication du champ de l'évaluation ?	X			X		
8. Description de la technologie de santé évaluée ?	X			X		
COMMENT ?						
9. Détails sur les sources d'information ?	X			X		
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?	X			X		
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?	X			X		
QUOI ?						
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	X			X		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?	X			X		
IMPLICATIONS						
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?	X			X		
15. Énoncé des conséquences médico-légales ?	X			X		
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?	X				X	
17. Suggestions d'actions complémentaires ?	X			X		

N : Non ; O : Oui ; P : Partiellement

Annexe 6. Concordance

Dans cette situation d'absence de *Gold standard*, une alternative à l'évaluation de la performance diagnostique du nouveau test est de simplement évaluer la concordance des deux tests : le test index et le test de référence. Cette concordance est un pis-aller car montrer qu'un nouveau test est concordant avec un mauvais test n'est pas vraiment désirable comme résultat. Avec des variables binaires, cette concordance est mesurée à l'aide du coefficient *Kappa*.

		Test considéré comme « test de référence »	
		Variant (+)	Variant (-)
Test index	Variant (+)	a : concordance positive	b : variant supplémentaire détecté par le test index
	Variant (-)	c : variant détecté par le test considéré comme « test de référence » et manqué par le test index	d : concordance négative

- Pourcentage de concordance positive (*positive percent agreement*) = $a/(a+c) \times 100$
- Pourcentage de concordance négative (*negative percent agreement*) = $d/(b+d) \times 100$
- Pourcentage de concordance total (*overall percent agreement*) = $(a+d)/(a+b+c+d) \times 100$

Interprétation du coefficient kappa	
< 0	Désaccord
0,00-0,20	Accord très faible
0,21-0,40	Accord faible
0,41-0,60	Accord modéré
0,61-0,80	Accord fort
0,81-1,00	Accord presque parfait

Annexe 7. Présentation des recommandations de bonne pratique analysées

Tableau 4. Présentation des résultats des recommandations de bonne pratique (RBP) sélectionnées pour l'évaluation de l'intérêt potentiel du NGS ciblé d'un panel de gènes dans le cancer du poumon.

Organisme Auteurs, année	Objectif	Méthode générale d'élaboration des RBP	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et/ou au NGS sur biopsie tissulaire
Institut national du cancer, 2023 (6)	(1) Établir la liste des biomarqueurs indispensables ou émergents dans le cadre du traitement du CBNPC* (2) Définir la stratégie de réalisation des tests moléculaires permettant un traitement optimal des patients	Revue de la littérature, rédaction par un groupe d'experts listés (4 réunions), et relecture nationale	– Avis d'experts – Travail basé sur (1) des recommandations nationales et internationales, (2) l'octroi des AMM, APP et ACC, et (3) des essais cliniques ouverts en France	Population : CBNPC* stade III non ré-sécable, et stade IV Panel NGS recommandé : EGRF, KRAS, BRAF, HER2/ERRB2, MET, ALK, ROS1, NTRK1/2/3, RET Finalité : thérapeutique ★★
Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique Couraud <i>et al.</i> , 2023 (7)	Définir la stratégie de prise en charge médicale des patients atteints d'un CBNPC	Élaboration par un groupe de travail et un comité de rédaction d'experts listés	– Avis d'experts – Travail basé sur (1) des recommandations internationales, (2) l'octroi des AMM, APP et ACC, et (3) des essais cliniques	Population : CBNPC non-épidermoïde de stade avancé, épidermoïde de stade avancé chez les non-fumeurs** Panel NGS recommandé : EGRF●, KRAS, BRAF, HER2/ERRB2, MET, ALK●, ROS1●, NTRK1/2/3, RET Finalité : thérapeutique ★★
<i>European society for medical oncology (ESMO)</i> Hendriks <i>et al.</i> , 2023 (8)	Définir la stratégie de prise en charge diagnostique, thérapeutique et de suivi des patients ayant un CBNPC métastatique avec une addiction oncogénique	Revue de la littérature et élaboration par un groupe d'experts listés	– Recommandation gradée – Travail basée sur : des études cliniques, les échelles de ESCAT¹ et de ESMO-MCBS ² et un avis d'experts	Population : CBNPC de stade avancé non-épidermoïde et épidermoïde chez les jeunes patients (<50 ans) et chez les non-fumeurs ou les ex-fumeurs*** Panel NGS recommandé : EGRF, KRAS, BRAF, HER2/ERRB2, MET, ALK, ROS1, NTRK1/2/3, RET. Finalité : thérapeutique ★

¹ Échelle ESMO-ESCAT (9).

² Échelle ESMO-MCBS (10).

Organisme Auteurs, année	Objectif	Méthode générale d'élaboration des RBP	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et/ou au NGS sur biopsie tissulaire
ONCOLOGIK : dispositif spécifique régional du cancer ONCOLOGIK, 2022 (11)	Aider les professionnels : (1) à connaître les principaux éléments indispensables à une prise en charge de qualité, (2) à préparer le dossier du patient atteint de CBNPC en RCP, et (3) à informer le patient des modalités de prise en charge qui peuvent lui être proposées	Élaboration par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie (Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC), du Grand Est (NEON) et d'Île-de-France (ONCORIF))	– Avis d'experts – Travail basé sur (1) des recommandations internationales, (2) l'octroi des AMM, APP et ACC, et (3) des essais cliniques	Population : CBNPC de stade avancé non-épidermoïde et épidermoïde chez les non-fumeurs**** Panel NGS recommandé : EGRF●, KRAS, BRAF, MET, ALK●, ROS1●, NTRK1/2/3, RET, HER2, NRG1 Finalité : thérapeutique ★★
American society of clinical oncology (ASCO) Chakravarty et al., 2022 (12)	Fournir des recommandations sur l'utilisation appropriée du séquençage haut débit chez les patients ayant une tumeur solide métastatique	Revue de la littérature synthétique et des bases de données moléculaires, rédaction par un groupe d'experts multidisciplinaires listés, relecture par le grand public et relecture par des experts externes	– Avis d'experts – Travail basé sur (1) des recommandations des principaux organismes concernés par le domaine, (2) des bases de données moléculaires (OncoKB, PODS)	Population : CBNPC de stade avancé Panel NGS recommandé : EGRF, KRAS, BRAF, MET, ALK, ROS1, NTRK1/2/3, RET Finalité : thérapeutique ★★
European society for medical oncology (ESMO) Mosele et al., 2020 (13)	Définir l'utilité clinique et l'usage du NGS dans des cancers métastatiques dont le CBNPC	Analyse des études cliniques et élaboration d'un système de classification ESCAT par un groupe d'experts multi-institutionnels et relecture par les groupes ESMO TR, PM WG et par la direction de l'ESMO	Classification ESCAT répartie en six niveaux en fonction du niveau de preuve (études prospectives randomisées, études prospectives non randomisées, études « panier », études rétrospectives, études prospectives)	Population : CBNPC non épidermoïde de stade avancé Panel NGS recommandé en routine : EGRF, BRAF, MET, ALK, ROS1, NTRK1/2/3, RET Finalité : thérapeutique ★★

AAC : Autorisation d'accès compassionnel ; AMM : Autorisation de mise sur le marché ; AMP : Autorisation d'accès précoce ; CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules ; ESCAT : Scale of clinical actionability for molecular targets ; ESMO TR : European society for medical oncology translational research ; MCBS : Magnitude of Clinical Benefit Scale ; PM WG : Precision medicine working group ; PODS : MD Anderson precision oncology decision support ; NGS : séquençage haut débit pour Next generation sequencing ; RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire.

★ prédiction à la réponse thérapeutique ; ★ prédiction à la non-réponse à une immunothérapie ; ★ recherche de mutation de résistance

* En dehors des carcinomes épidermoïdes du patient fumeur, sauf mention contraire ; ** Chez les non-fumeurs (<100 cigarettes au cours de toute la vie), qui présentent une très forte fréquence d'altérations ciblables (EGFR 52% ; ALK 8% notamment) ; *** qui ont fumé <15PA ou des ex-fumeurs ayant arrêté depuis plus de 15 ans ; **** qui ont fumé <100 cigarettes au total, ou petits fumeurs, <15PA ou des ex-fumeurs ayant arrêté depuis plus de 10 ans ; ● : indispensable avant la 1ère ligne de traitement

Annexe 8. Définition des niveaux de preuve des documents

Méthode GRADE ³	
Niveau de preuve élevé ⊕⊕⊕⊕	Confiance élevée que l'effet réel est proche de l'estimation de l'effet
Niveau de preuve modéré ⊕⊕⊕○	Confiance modérée dans l'estimation de l'effet : l'effet réel est probablement proche de l'estimation de l'effet, mais il est possible qu'il soit substantiellement différent.
Niveau de preuve faible ⊕⊕○○	Confiance limitée dans l'estimation de l'effet : effet réel peut être substantiellement différent de l'estimation de l'effet.
Niveau de preuve très faible ⊕○○○	Très peu de confiance dans l'estimation de l'effet : l'effet réel est susceptible d'être substantiellement différent de l'estimation de l'effet.

European Society for Medical Oncology (ESMO)	
ESCAT (ESMO Scale of clinical actionability for molecular targets) (9)	
L'échelle ESCAT permet de hiérarchiser les altérations moléculaires basées sur des preuves disponibles soutenant leur valeur en tant que cibles cliniques	
I	Altérations pour lesquelles des médicaments ciblés ont fait leur preuve et ont démontré un bénéfice clinique
	I-A : études prospectives randomisées
	I-B : études prospectives non randomisées
	I-C : études « panier »
II	Altérations susceptibles de bénéficier d'un médicament ciblé, mais pour lesquelles des données supplémentaires sont nécessaires
	II-A : études rétrospectives
	II-B : études prospectives
III	Altérations pour lesquelles un bénéfice clinique a été démontré :
	III-A : dans d'autres types de tumeurs
	III-B : pour des cibles moléculaires similaires
IV	Altérations pour lesquelles il existe des preuves précliniques du bénéfice des thérapies ciblées :
	IV-A : dans des modèles <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>
	IV-B : <i>in silico</i>
V	Altérations pour lesquelles des médicaments ciblés entraînent une réponse, mais sans bénéfice clinique et pour lesquelles des combinaisons peuvent être envisagées
VI	Altérations pour lesquelles il n'existe pas de preuve clinique ou préclinique quant à leur utilité en tant que cible thérapeutique

³ Méthode GRADE ([Lien](#)) (14)

American society of clinical oncology (ASCO) (12)		
Force des recommandations		
Forte	Il existe un niveau de confiance élevé selon lequel la recommandation reflète la meilleure pratique, en raison de :	
		un niveau de preuve élevé selon lequel il y a un véritable effet net (p. ex. les avantages l'emportent sur les inconvénients) ;
		des résultats cohérents, sans exception ou avec exception mineure ;
		aucune préoccupation ou préoccupation mineure à propos de la qualité de l'étude ; et/ou
		le niveau de consensus des membres du panel.
		d'autres considérations percutantes (traitées dans la revue et les analyses de la littérature des lignes directrices) peuvent également justifier l'attribution « forte » à une recommandation
Modérée	Il existe un niveau de confiance modéré selon lequel la recommandation reflète la meilleure pratique, en raison de :	
		un bon niveau de preuve selon lequel il y a un véritable effet net (p. ex. les avantages l'emportent sur les inconvénients) ;
		des résultats cohérents, avec des exceptions mineures et/ou peu d'exceptions ;
		peu de préoccupations ou des préoccupations mineures à propos de la qualité de l'étude; et/ou
		le niveau de consensus des membres du panel.
		d'autres considérations percutantes (traitées dans la revue et les analyses de la littérature des lignes directrices) peuvent également justifier l'attribution « modérée » à une recommandation.
Faible	Un certain niveau de confiance semble indiquer que la recommandation constitue la meilleure ligne directrice de pratique à l'heure actuelle, en raison de :	
		un niveau de preuve limité selon lequel il y a un véritable effet net (p. ex. les avantages l'emportent sur les inconvénients);
		des résultats cohérents, mais avec des exceptions importantes ;
		des préoccupations à propos de la qualité de l'étude ;
		le niveau de consensus des membres du panel.
		d'autres considérations (traitées dans la revue et les analyses de la littérature des lignes directrices) peuvent également justifier l'attribution « faible » à une recommandation.

Annexe 9. Réponses des parties prenantes sollicitées

Réponse du Conseil national professionnel de biologie médicale



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024

par voie électronique

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Expert n°1

- 1 Très important la notion d'évolutivité du panel dans le temps et le testing à minima de ses cibles au sein d'un panel pouvant comporter d'autres gènes (marqueurs en voie d'émerger ou bien dont l'impact est en cours d'évaluation).
- 2 Les panels DNaseq et RNaseq sont des techniques distinctes dans leur réalisation, cela doit donc être aussi le cas de leur facturation qu'ils soient réalisés simultanément ou bien séquentiellement.
- 3 La stratégie de testing évoquée ne tient pas compte de la rechute et/ou de l'échappement avec recherche de résistance. Dans ce cas, seul le testing simultané ADN/ARN doit être retenu, les modes de résistance aux traitements de première ligne, en particulier ITK anti EGFR étant possiblement multiples (PMID 31564718 : Leonetti A, et al. Br J Cancer. 2019)
- 4 Le testing des stades 1/2 n'est évoqué que par les techniques ciblées. Toutes ces techniques bien que rapides ont le défaut majeur d'être non exhaustives avec un risque de faux négatif non négligeable. Par exemple, la présence d'un variant L858R associé à un polymorphisme sur la zone d'amorçage de la PCR ciblée entraîne un résultat négatif par cette technique alors que la recherche par NGS sera bien positive et permettra une prise en charge optimale du patient. Ces cas restent rares mais représentent une perte de chance non acceptable pour les patients, lorsque l'on connaît les bénéfices d'un traitement par thérapie ciblée dans les cancers du poumon en 2024.

Expert n°2

Ce rapport propose la réalisation de l'analyse des gènes EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, KRAS et MET dans la prise en charge des CBNPC aux stades localement avancés ou métastatiques, avant la 1^{ère} ligne de traitement. Deux stratégies d'analyse sont proposées :

- Une stratégie combinant d'emblée DNaseq et RNaseq afin d'identifier l'intégralité des altérations d'intérêt thérapeutique au sein du panel ;
- A défaut, une stratégie séquentielle réalisant dans un premier temps un DNaseq, puis un RNaseq à la recherche de fusions en l'absence de mutations identifiées en DNaseq.

Concernant les stratégies d'analyse proposées :

- Il semble capital de distinguer le séquençage NGS sur ADN (DNAseq) du séquençage NGS sur ARN (RNAseq). Il s'agit de deux analyses bien distinctes qui, bien qu'elles s'appuient sur une technologie commune, nécessitent à l'heure actuelle des prélèvements distincts, des méthodes préanalytiques et analytiques spécifiques, et ne permettent d'explorer chacune qu'une partie des biomarqueurs d'intérêt thérapeutique cités dans ce rapport : le DNAseq est adapté à la détection des mutations (EGFR, BRAF, KRAS, MET) tandis que le RNAseq est principalement adapté à la détection des fusions géniques et des altérations d'épissage (ALK, ROS1, RET, saut d'exon 14 de MET +/- NTRK1/2/3, NRG1). Dans ce contexte, **il apparaît capital que ces deux analyses distinctes fassent également l'objet de cotations distinctes, et non d'une cotation commune.**
- La stratégie analytique est en pratique fortement conditionnée par le contexte clinique, élément non-évoqué dans ce rapport :
 - o **Au diagnostic d'un CBNPC, les deux stratégies proposées peuvent être licites.** Il faut toutefois noter que l'approche séquentielle repose sur le postulat d'une mutuelle exclusivité des principales altérations oncogéniques recherchées, ce qui n'est pas formellement démontré, en particulier pour les altérations rares ou à effet oncogénique modéré qui pourraient être identifiées en premier lieu par DNAseq. La non-réalisation du RNAseq dans ce contexte pourrait alors limiter la découverte de potentielles cibles thérapeutiques et conduire à une perte de chance pour le patient. Ainsi, dans cette stratégie séquentielle, **il semble capital de permettre la réalisation du RNAseq malgré la détection d'altérations en DNAseq sur avis d'un biologiste médical expert.**
 - o Lors de la progression du CBNPC traité par thérapie ciblée, le choix de la stratégie doit en revanche être adapté aux mécanismes de résistance recherchés afin d'orienter le traitement de seconde ligne. En particulier, à la progression sous osimertinib (principal inhibiteur d'EGFR utilisé actuellement), l'analyse doit permettre l'identification à la fois des altérations caractérisées au diagnostic, d'éventuelles mutations de résistance (EGFR, KRAS, BRAF notamment), mais aussi des fusions géniques (ALK, RET, NTRK1/2/3, BRAF). Dans ce contexte, **seule la stratégie d'emblée combinée DNAseq + RNAseq semble adaptée à l'exploration des mécanismes de résistance.**

Concernant le panel de gènes à explorer :

- La recherche de mutations activatrices d'EGFR, BRAF, KRAS et MET par DNAseq et de fusions géniques de ALK, ROS1 et RET par RNAseq semble conforme aux recommandations actuelles. NB : le RNAseq est également indiqué pour identifier des anomalies de l'épissage, en particulier le saut de l'exon 14 de MET.
- Cette analyse permet de confirmer l'effet pathologique des mutations de MET éventuellement identifiées en DNAseq.
- **La mise en place d'un processus d'actualisation du panel de gènes d'intérêt semble capitale**, afin de pouvoir actualiser immédiatement la nomenclature à l'évolution rapide des prises en charge dans le CBNPC.
- Ce rapport identifie également plusieurs gènes (NTRK1/2/3, HER2, NRG1...) qui ne conditionnent pas l'accès à des traitements remboursés à l'heure actuelle, mais pourraient constituer des cibles thérapeutiques validées dans un futur proche au vu des données d'essais cliniques de phase précoce. Dans cette perspective, **il semble également capital que l'analyse concomitante d'un nombre restreint de gènes prometteurs puisse rester possible**, afin :
 - o d'identifier par anticipation des cibles thérapeutiques, pour limiter la perte de chance pour les patients testés avant la validation du traitement ;
 - o développer par anticipation les analyses qui permettront l'accès à ces nouvelles thérapeutiques ;
 - o permettre aux patients d'accéder aux molécules innovantes dans le cadre d'essais cliniques.

- En l'absence de traitement validé, il ne semble toutefois pas justifié de réaliser une cotation additionnelle pour ces cibles potentielles, ni de les disjoindre de l'analyse du panel conventionnel.
- En l'absence de preuve scientifique démontrant un bénéfice clinique associé à l'analyse de cibles exploratoires par séquençage très haut débit (large panels, whole-exome sequencing, whole-genome sequencing) évoquée page 6, il n'existe pas de justification à rembourser ces examens selon une cotation différente d'un petit panel.

Concernant les indications du séquençage haut débit du CBNPC :

- **Il n'existe aucune justification à restreindre l'accès à cette analyse sur des critères d'âge, de statut tabagique ou de sous-type histologique de CBNPC.** Les mutations du gène EGFR, bien qu'étant plus fréquentes chez les patients non-fumeurs et dans le sous-type non-épidermoïde, peuvent être également retrouvées dans les autres catégories de patients et sont également associées à une efficacité des inhibiteurs d'EGFR. Toute restriction de l'accès à l'analyse sur ces critères risquerait d'induire une perte de chance chez ces patients. Par ailleurs, d'autres cibles thérapeutiques, comme la mutation KRAS p.G12C (prédictive de l'efficacité du sotorasib) sont plus fréquentes chez les patients tabagiques.
- **Il est absolument justifié de réaliser l'analyse au stade localement avancé (stade III) et au stade métastatique (stades IV-IV)** puisque toutes les thérapies ciblées actuellement validées sont indiquées à ces stades.
- Aux stades plus précoces, la seule thérapie ciblée disposant d'une indication est l'osimertinib (inhibiteur d'EGFR de 3^{ème} génération), en traitement adjuvant des CBNPC de stade IB à IIIA opérables. **L'analyse du gène EGFR est donc formellement justifiée à ces stades.** Toutefois, il n'existe aucun consensus quant à la méthode d'analyse à privilégier (PCR ciblée ou NGS DNaseq) :
 - o Une première stratégie consiste à réaliser d'emblée une analyse NGS DNaseq au diagnostic afin d'identifier chez ces patients l'ensemble des cibles thérapeutiques d'intérêt en prévision d'une éventuelle rechute ;
 - o La seconde stratégie consiste à réaliser une analyse d'EGFR par PCR ciblée au diagnostic, puis une analyse NGS lors de la rechute, sur un nouveau prélèvement ou à défaut sur le tissu tumoral prélevé antérieurement.

Nom de la structure :

CNP de Biologie Médicale

Date et Signature :

A Issy lès Moulineaux, le 26-01-24,

Les membres du CA du CNP de Biologie Médicale



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES
OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE**

**Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer
du poumon**

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024

par voie électronique

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui, sous réserve des commentaires signalés ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

P.6 : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent 80 à 90 % des cas (5). Parmi les CBNPC, on distingue trois principaux sous-types histologiques : les ~~tumeurs~~ adénocarcinomes/carcinomes non-épidermoïdes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes du poumon à grandes cellules (4).....

P.25 : De préférence :

1. Une analyse d'un panel de gènes (~~ADN + ARN~~) par séquençage haut débit sur biopsie tissulaire chez les patients ayant un CBNPC :

- pour détecter les altérations moléculaires suivantes : EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, KRAS et MET afin de prescrire une thérapie ciblée remboursée ou,
- pour mettre en évidence une absence d'altérations moléculaires au niveau des gènes EGFR, ALK et ROS1 afin de prescrire une immunothérapie.....

Il nous paraît plus raisonnable de ne pas préciser le type d'acides nucléiques extrait puisqu'il existe des panels à partir d'ARN qui permettent la recherche de mutations et d'altérations en un séquençage.

P.26 : changer dans la figure l'option 2

P.27 :

Question 1 : population cible : CBNPC avec précision des sous-types histologiques (non épidermoïdes ou épidermoïdes jeunes non ou peu tabagiques).

Nous attirons votre attention sur le non respect du stade par les cliniciens qui prescrivent dès le diagnostic pour un gain de temps dans la prise en charge du patient : ce « testing reflexe » peut être également déclenché par le pathologiste afin d'optimiser la prise en charge du patient et donc n'a peut-être pas toujours en sa possession les informations précises permettant la stadification de la maladie.

Stade du cancer : localement avancé non réséqués/non résécables et métastatique.

Panel de gènes : analyse avec panel NGS ciblant les altérations théranostiques d'emblée dans la mesure du possible en fonction de l'organisation interne de la plateforme : préservation maximale du matériel tumoral et gain de temps dans la prise en charge du patient. Dans la conclusion il est important de souligner la conduite à tenir à adopter en situation d'urgence par approche monogénique, comme cela est indiqué dans la figure p.26.

Question 2 : l'utilisation du NGS ciblé chez les patients ayant un CBNPC aux stades localement avancés non réséqués/non résécables est justifiée par la présence de plusieurs thérapeutiques ciblant plusieurs gènes.

Autres commentaires : nous rappelons l'urgence d'imaginer un moyen d'évaluer au fil de l'eau les cibles en rapport avec les nouvelles possibilités thérapeutiques prises en charge dans le droit commun.

Il serait aussi judicieux d'expliquer comment l'étude des cibles des essais cliniques continueront à être financée par l'enveloppe RIHN.

Nom de la structure : CNPath avec Dr Marie-Pierre Wissler et Pr Jean-Christophe Sabourin

Date et Signature :

A Paris, le 19/01/2024.....





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES
OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE**

**Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer
du poumon**

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024

par voie électronique

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui ☒ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Nous sommes d'accord avec la majorité des éléments de la conclusion provisoire.

Néanmoins, nous comprenons difficilement l'exclusion de certaines altérations moléculaires (NTRK1/2/3 et HER2 par exemple), dans la mesure où :

- L'un des avantages du NGS ciblé est justement de pouvoir tester simultanément plusieurs dizaines/centaines de gènes de manière concomitante. Une limitation stricte à un nombre restreinte de gènes aurait un impact limité sur le plan opérationnel ;
- Plusieurs thérapies spécifiques sont en cours de développement clinique pour ces altérations, avec des résultats d'essais de phase III attendus prochainement et susceptibles de conduire à de nouvelles AMM ;
- Même en l'absence de traitement remboursé aujourd'hui, la recherche des altérations moléculaires peut permettre d'identifier les patients susceptibles d'accéder à des thérapies innovantes, dans le cadre d'essais cliniques, d'accès précoces ou d'accès compassionnels.

Nom de la structure : Conseil national professionnel de pneumologie

Date et Signature :

A Lille, le 26/01/2024



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES
OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE**

**Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer
du poumon**

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024

par voie électronique

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

- Conclusion différente des recommandations ESMO concernant la liste des gènes – pas d'inclusion de NTRK1/2/3 et de ERBB2. L'impact sur le coût est pratiquement nul.
- Il n'y a probablement pas que le localement avancé / métastatique – à préciser pour les autres formes.
- Il ne faut pas restreindre aux non ou peu tabagique, même si l'impact de trouver une altération y est plus grand. Page 22 : « L'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes est préconisée chez les patients non-épidermoïdes ou épidermoïdes jeunes non ou peu tabagiques, aux stades localement avancés et/ou stades métastatiques afin d'identifier des cibles thérapeutiques. » Il ne faudrait pas qu'ils restreignent le test aux non ou peu tabagiques. A rappeler dans les conclusions.
- Le premier recours est un panel ADN+ARN, donc en une étape ou à défaut en 2 étapes. Cette approche couvre l'ensemble des anomalies. Il reste à définir la cotation car une activité dégradée ou en une étape n'a pas le même coût. Les stratégies RNAseq seul ne font pas partie du schéma proposé pages 24-25. Les stratégies ADN sont limitées sur les fusions rares et les stratégies ARN limitées sur les variants ponctuels de faible fréquence allélique.
- Il est important de se positionner rapidement sur le NGS d'un panel de gènes sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) des échantillons de plasma sanguin au vu de la prise en charge de ces tumeurs.

Nom de la structure :

Groupe francophone de cytogénomique oncologique

Date et Signature :

A Villejuif, le 19/01/2024

Annexe 10. Réponse de l'Institut national du cancer (INCa)

Extraits issus du courrier de réponse transmis par l'INCa relativement au cancer du poumon :

« [...] La définition des objectifs en particulier, qui varie au cours du texte, mériterait d'être affichée plus précisément d'emblée : évaluation de la technique, de l'identification des mutations pertinentes...En effet sous l'intitulé générique : « Évaluation de la technique en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie », nous pouvons en fait lire [...] :

Doc 2 (Poumon) :

. page 6 : « Cette évaluation porte sur l'examen d'un panel de gènes par séquençage haut débit (ou NGS, pour Next Generation sequencing) ciblé dans le cancer du poumon »

[...] Si la méthodologie relative à l'évaluation est bien définie, les critères qui justifient la décision finale ne sont pas explicités et se comprennent a posteriori. Par ailleurs certaines justifications pourraient être reprises dans tous les documents [...].

Doc 2 (Poumon) :

. Page 18 : « L'identification des avis de la CT dans le cadre de cette évaluation est indispensable. En fait, l'utilité clinique du NGS ciblé d'un panel de gènes est intrinsèquement liée à l'efficacité thérapeutique et l'intérêt clinique de la thérapie ciblée ».

. Page 20 : « Selon le rapport de l'INESSS, le choix des gènes à inclure dans le panel devrait tenir en compte (1) du niveau de preuve d'actionnabilité des altérations moléculaires, et (2) du statut d'approbation réglementaire de la thérapie ciblée (24), donc dépend du contexte local. »

L'analyse des HTA et de la revue systématique est détaillée pour chaque type de document. Celle des RBP est globale, un peu plus critique.

Page 23 : « Pour ce qui est des RBP, plusieurs biais se présentent dans leur méthode d'élaboration. La majorité de ces RBP n'a pas explicité sa stratégie de recherche des preuves scientifiques et n'a pas réalisé d'analyse systématique et exhaustive de la littérature. Plusieurs de ces RBP se sont appuyées principalement sur l'avis d'experts, et seront donc à prendre avec réserve. Néanmoins, certaines RBP ont été gradées ou ont utilisé des échelles de hiérarchisation des données selon les preuves scientifiques disponibles. »

Il est au final difficile d'apprécier ce qui a été considéré dans les différentes RBP.

. Page 24 : «, il n'est pas proposé d'inclure les gènes NTRK1/2/3 et HER2 dans le panel, principalement du fait de l'absence de remboursement des thérapies ciblées associées à ces altérations moléculaires ».

[...] À la lecture de ces différents passages, et au-delà des critères classiques (nombre d'essais cliniques considérés dans l'étude, conflits d'intérêts des experts avec les industriels, qualité méthodologique...) il serait peut-être intéressant de préciser en amont des arbitrages de la HAS :

- Les considérations qui doivent être prises en compte pour le choix des gènes à inclure dans le panel (rapport INESSS),
- Les réserves qui seront prises ou non sur les avis des experts,
- L'importance du score ESCAT pour le choix des gènes du panel,
- L'importance de la prise en considération de la réglementation française et de l'application au contexte français,

Ainsi que la nécessité d'un avis favorable de la CT de la HAS pour la thérapie ciblée en lien avec l'altération moléculaire considérée [...]. »

Références bibliographiques

1. Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, *et al.* Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2023;41(5):e10-e20.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.22.02124>
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. NSCLC without actionable oncogenic alterations. Last updated : August 5, 2022 [En ligne]. Ottawa: CADTH; 2022.
<https://www.cadth.ca/nsclc-without-actionable-oncogenic-alterations>
3. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer JR, Ellis PM, *et al.* Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. J Clin Oncol 2021;39(9):1040-91.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.03570>
4. European Society for Medical Oncology, Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy [Letter]. Ann Oncol 2021;32(12):1637-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1994>
5. Viñal D, Martínez D, Higuera O, de Castro J. Genomic profiling in non-small-cell lung cancer in young patients. A systematic review. ESMO Open 2021;6(1):100045.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100045>
6. Institut national du cancer. Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision. Boulogne-Billancourt: INCA; 2023.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-d-un-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-indications-des-tests-moleculaires-en-vue-de-la-prescription-de-traitements-de-precision>
7. Couraud S, Toffart A, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Swalduz A, *et al.* Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 19ème édition : ARISTOT; 2023.
<http://referentiels-aristot.com/>
8. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, *et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023;34(4):339-57.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
9. 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>
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, *et al.* ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 2017;28(10):2340-66.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx310>
11. ONCORIF, OncoBFC, NEON. Cancer bronchique non à petites cellules. Version publiée le 09/12/2022. Paris: ONCORIF; NEON; OncoBFC; 2022.
<https://www.oncorif.fr/professionnels/referentiels-nationaux/references-regionales/>
12. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, *et al.* Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: asco provisional clinical opinion. J Clin Oncol 2022;40(11):1231-58.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.02767>
13. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2020;31(11):1491-505.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
14. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Santesso N, Bossuyt PM, Steingart KR, *et al.* GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies-from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. J Clin Epidemiol 2019;111:69-82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.02.003>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

