
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Annexes : Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique

Validé par le Collège le 23 mai 2024

Table des annexes

Annexe 1.	Equations de recherche bibliographique	3
Annexe 2.	Sélection des documents	7
Annexe 3.	Analyse des revues systématiques (RS) sur les mutations de résistance avec la grille d'évaluation AMSTAR 2	8
Annexe 4.	Analyse des méta-analyses (MA) avec la grille d'évaluation AMSTAR 2	9
Annexe 5.	Les techniques de détection des anomalies moléculaires dans la LLC	11
Annexe 6.	Précision sur le seuil de détection des mutations par le NGS	12
Annexe 7.	Fréquence et utilités cliniques des mutations génétiques dans la LLC	13
Annexe 8.	Lignes de traitement mentionnées dans les études retenues	14
Annexe 9.	Compte rendu de la consultation ponctuelle d'expert	16
Annexe 10.	Réponses des parties prenantes sollicitées	20
Annexe 11.	Réponse de l'Institut national du cancer (INCa)	27

Annexe 1. Equations de recherche bibliographique

Bases de données bibliographiques

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- Medline ;
- Embase ;
- Inahta Database ;
- The Cochrane Library ;
- Lissa.

Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont 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.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le Tableau 1 présentent de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Medline, Embase.

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données bibliographiques est 43. Les recherches complémentaires ont permis d'identifier 47 publications, soit 90 documents au total.

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

Type d'étude / Sujet		Période de recherche
Termes utilisés		
sequencage haut debit		
Etape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("chronic lymphatic leukemia") OR TI,AB,IF(chronic PRE lymphocytic PRE leukemia) OR TI,AB,IF(chronic PRE lymphocytic PRE leukaemia)	Janv. 2015 – nov. 2023
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 ((MESH.EXACT.EXPLODE("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell -- genetics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("chronic lymphatic leukemia")) AND (MESH.EXACT.EXPLODE("genomics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("oncogenomics") OR TI,IF(*genomic*) OR MESH.EXACT.EXPLODE("mutation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("mutation"))))	
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 EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)	

Type d'étude / Sujet		Période de recherche
Termes utilisés		
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)	
GENES TP53, IGHV		Janv. 2015 – nov. 2023
Etape 1		
AND		
Etape 5	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 MESH.EXACT.EXPLODE("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell -- genetics") OR MESH.EXACT.EXPLODE("genomics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("oncogenomics") OR TI,IF(*genomic*) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Genetic Testing") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Genetic Techniques") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("genetic procedures") OR MESH.EXACT.EXPLODE("mutation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("mutation") OR TI,AB,IF(mutation*)	
AND		
Etape 6	TI,AB,IF(TP53 OR IGHV)	
AND		
Etape 3 OR Etape 4		
Gènes BTK,PLCG2, BCL2		Janv. 2015 – nov. 2023
Etape 1 AND Etape 5		
AND		
Etape 7	TI,AB,IF(BTK OR PLCG2 OR BCL2)	
AND		
Etape 3 OR Etape 4		

Sites internet consultés

Dans le cadre de cette évaluation, les sites suivants vont être 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
- *French Innovative Leukemia Organization* - FILO

- Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes - GBMHM
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique - GFCO
- Groupe francophone d'hématologie cellulaire - GFHC
- Haute Autorité de Santé - HAS
- Institut national du cancer - INCa
- Société française de radiothérapie oncologique - SFRO
- Société française d'hématologie - SFH
- Société française du cancer - SFC
- *Adelaide Health Technology Assessment* - AHTA
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Health Services*
- *American Cancer Society* - ACS
- *American Joint Committee on Cancer* - AJCC
- *American Society of Clinical Oncology* - ASCO
- *American Society of Hematology* - ASH
- *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 Society for Haematology* - BSH
- *British Association of Surgical Oncology* - BASO
- *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
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *Cochrane Library*
- *European Hematology Association* - EHA
- *European LeukemiaNet* - ELN
- *European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC
- *European Research Initiative on CLL* - ERIC
- *European Society for Medical Oncology* - ESMO
- *European Society of Surgical Oncology* - ESSO
- *Guidelines International Network* - GIN
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
- *International Chronic Myeloid Leukemia Foundation* - ICMLF
- *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 Heart, Lung and Blood Institute - NHLBI*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *National Institute for Health Research. Health Technology Assessment program - 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*

Annexe 2. Sélection des documents

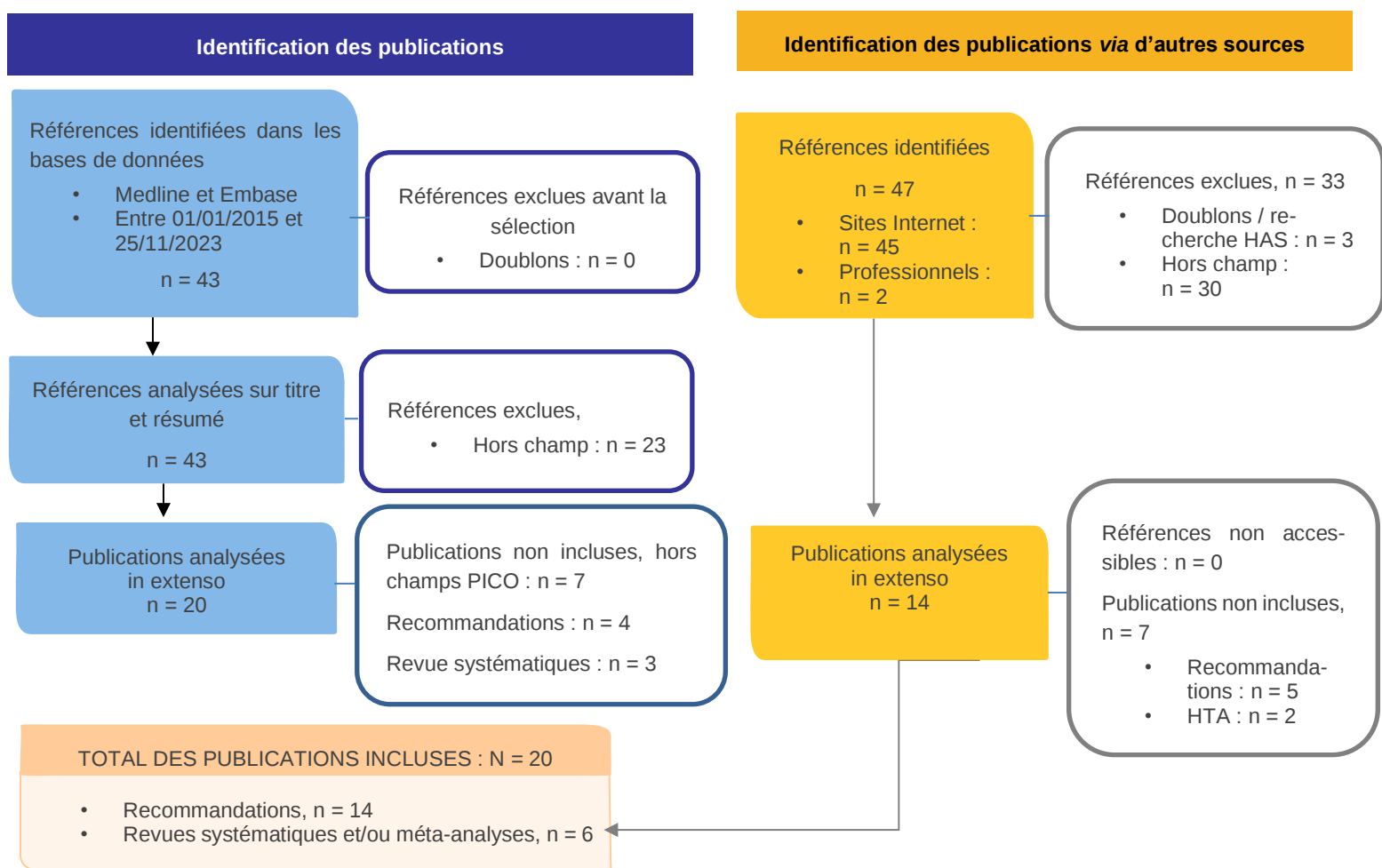


Figure 1. Flow chart

Annexe 3. Analyse des revues systématiques (RS) sur les mutations de résistance avec la grille d'évaluation AMSTAR 2

Tableau 2. Tableau d'analyse critique des RS avec la grille AMSTAR 2

Questions	Sedlarikova et al., 2020 (1)	Lama et al., 2020 (2)
Les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue comprenaient-ils les éléments de PICO ?	Oui	Oui
Le rapport de la revue contenait-il un énoncé explicite selon lequel les méthodes de la revue ont été établies avant sa réalisation, et le rapport justifiait-il tout écart important par rapport au protocole ?	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué leur choix des modèles d'étude inclus dans la revue ?	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils eu recours à une stratégie exhaustive pour leur recherche de littérature ?	Non	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils réalisé la sélection des études en double	Non mentionné	Non mentionné
Les auteurs de la revue ont-ils effectué la récupération des données en double ?	Non mentionné	Non mentionné
Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et une justification de leur exclusion ?	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils décrit suffisamment en détail les études incluses ?	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils employé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	Non mentionné	Non mentionné
Les auteurs de la revue ont-ils mentionné les sources de financement des études incluses ?	Non	Oui
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour réaliser une combinaison statistique des résultats ?	-	-
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils évalué les effets potentiels du risque de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'autres synthèses des données probantes ?	-	-
Les auteurs de la revue ont-ils tenu compte du risque de biais dans les études primaires au moment d'interpréter ou de discuter des résultats de la revue ?	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué et analysé de façon satisfaisante toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	Oui	Oui
S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils effectué un examen adéquat du biais de publication (biais résultant de la petite taille des études) et abordé ses effets probables sur les résultats de la revue ?	-	-
Les auteurs de la revue ont-ils déclaré toutes les sources potentielles de conflits d'intérêts, y compris le financement reçu pour réaliser la revue ?	Oui	Oui

Annexe 4. Analyse des méta-analyses (MA) avec la grille d'évaluation AMSTAR 2

Tableau 3. Tableau d'analyse critique des MA avec la grille AMSTAR 2

Questions	Rizzuto et al., 2023 (3)	Kreuzberger et al., 2023 (4)	Molica et al., 2019 (5)	Molica et al., 2020 (6)
Les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue comprenaient-ils les éléments de PICO ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Le rapport de la revue contenait-il un énoncé explicite selon lequel les méthodes de la revue ont été établies avant sa réalisation, et le rapport justifiait-il tout écart important par rapport au protocole ?	Non	Non	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué leur choix des modèles d'étude inclus dans la revue ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils eu recours à une stratégie exhaustive pour leur recherche de littérature ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils réalisé la sélection des études en double ?	Non mentionné	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils effectué la récupération des données en double ?	Non mentionné	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et une justification de leur exclusion ?	Non	Non	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils décrit suffisamment en détail les études incluses ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils employé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	Non mentionné	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils mentionné les sources de financement des études incluses ?	Oui	Oui	Non	Non
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour réaliser une combinaison statistique des résultats ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils évalué les effets potentiels du risque de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'autres synthèses des données probantes ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils tenu compte du risque de biais dans les études primaires au moment d'interpréter ou de discuter des résultats de la revue ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué et analysé de façon satisfaisante toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	Oui	Oui	Oui	Oui

Questions	Rizzuto et al., 2023 (3)	Kreuzberger et al., 2023 (4)	Molica et al., 2019 (5)	Molica et al., 2020 (6)
S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils effectué un examen adéquat du biais de publication (biais résultant de la petite taille des études) et abordé ses effets probables sur les résultats de la revue ?	Non	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils déclaré toutes les sources potentielles de conflits d'intérêts, y compris le financement reçu pour réaliser la revue ?	Oui	Oui	Oui	Oui

Annexe 5. Les techniques de détection des anomalies moléculaires dans la LLC

Tableau 4. Tableau sur les techniques de détection d'anomalie moléculaires dans la LLC

Anomalies moléculaires		Mutations génétiques	Aberrations chromosomiques
Revue systématique avec ou sans méta-analyses			
	Lama <i>et al.</i> , 2020 (2)	NGS	-
	Sedlarikova <i>et al.</i> , 2020 (1)	NGS	-
	Rizzuto <i>et al.</i> , 2023 (3)	-	-
	Kreuzberger <i>et al.</i> , 2023 (4)	-	-
	Molica <i>et al.</i> , 2019 (5)	-	-
	Molica <i>et al.</i> , 2021 (6)	-	-
Recommandations			
Pays / organisme / Références incluses			
France	FILO, 2023 (7)	-	-
France	GBMHM, 2022 (8)	NGS	-
France	GBMHM/LYSA, 2019 (9)	NGS, Sanger	-
France	FILO, 2020 (10)	NGS, Sanger	FISH, Caryotype
Europe	ESMO, 2021 (11)	NGS, Sanger	FISH, Caryotype
Grande Bretagne	BSH, 2022 (12)	-	-
Europe	ERIC, 2020 (13)	NGS, Sanger	FISH, Microarrays
Grande Bretagne	BSH, 2018 (14)	NGS, Sanger	FISH
Pologne	Hus <i>et al.</i> , 2021 (15)	NGS	FISH
USA	NCI, 2023 (16)	-	FISH, cytogénétique
USA	iwCLL, 2018 (17)	NGS, Sanger	FISH, caryotype
Australie	Anderson <i>et al.</i> , 2023 (18)	NGS pour le panel lymphoïde	FISH, caryotype G band
Canada	Alberta, 2023 (19)	-	FISH
USA	NCCN, 2023 (20)	-	-

BSH : British Society of Hematology ; ERIC : European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia ; ESMO : European Society for Medical Oncology ; FILO : French Innovative Leukemia Organization ; GBMHM : Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes ; iwCLL : International workshop on Chronic lymphocytic leukemia ; LYSA : Lymphoma Study Association ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

Annexe 6. Précision sur le seuil de détection des mutations par le NGS

Tableau 5. Tableau sur la précision du seuil de détection du NGS

Détection de mutation sous-clonale		NGS	Précision sur le seuil de détection
Revue systématique			
	Sedlarikova <i>et al.</i> , 2020 (1)	Oui	Près de la moitié des patients qui ont progressé sous ibrutinib avaient des mutations sous clonales du gène BTK (VAF inférieur à 10 %).
Recommandations			
France	GBMHM/LYSA, 2019 (9)	Oui	Le seuil de détection du NGS est meilleur comparé à celui du séquençage Sanger qui a un seuil d'environ 10 %.
France	FILO, 2020 (10)	Oui	La limite de détection du séquençage de Sanger est d'environ 10 %. Le NGS à un seuil de détection inférieur à 10 %.
Europe	ERIC, 2020 (13)	Oui	Tous les variants détectés par séquençage de Sanger sont également détectés par le NGS. Le NGS est capable de détecter des variants inférieurs au seuil de sensibilité du séquençage de Sanger, même des variants avec une fréquence allélique aussi bas que < 1 %.
Royaume-Uni	BSH, 2018 (14)	Oui	Le NGS est plus sensible que le séquençage Sanger et détecte plus de mutations.
USA	IwCLL, 2018 (17)	Oui	Le seuil recommandé pour la détection des mutations par NGS doit refléter le seuil du séquençage Sanger qui est d'environ 10 %.

BSH : *British Society of Hematology* ; ERIC : *European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia* ; FILO : *French Innovative Leukemia Organization* ; GBMHM : *Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes* ; iwCLL : *International workshop on Chronic lymphocytic leukemia* ; LYSA : *Lymphoma Study Association*.

*VAF : Fraction d'allèles séquencés dans un seul échantillon de tumeur qui contient les altérations génomiques d'intérêts.

Annexe 7. Fréquence et utilités cliniques des mutations génétiques dans la LLC

Tableau 6. Tableau sur la fréquence et l'utilité clinique des mutations génétiques dans la LLC

Mutations génétiques	Fréquence	Impact pronostique	Prédictif de la réponse thérapeutique	Temps de recherche
TP53	Avec la del17p : 8 % à 10 % chez les patients qui ne nécessitent pas de traitement. 15 à 20 % dans les cas de LLC qui nécessitent un traitement. Environ 30 % en cas de rechute (21)	Impact pronostique sur la SSP et l'OS, a un mauvais pronostic sous ICT. Le pronostic est meilleur sous thérapies ciblées (7, 11, 17).	Prédictif d'une mauvaise réponse thérapeutique aux ICT, et prédictif d'une meilleure SSP et l'OS sous thérapies ciblées.	À rechercher avant la mise sous traitement et à chaque changement de ligne de traitement.
IGHV	Environ 50 % des patients ont une mutation hypersomatique du gène IGHV (22)	U-IGHV a un mauvais pronostic sous ICT et un meilleur pronostic aux thérapies ciblées. Les patients avec M-IGHV exprimant VH3-21 et assignés subset 2 ont une évolution similaire aux U-IGHV (23, 24)	Prédictif d'une mauvaise réponse thérapeutique aux ICT, et prédictif d'une meilleure SSP et l'OS sous thérapies ciblées (inhibiteurs de BTK et de BCL2)	À rechercher avant la mise sous traitement. Il n'est pas nécessaire de répéter le test, le statut d'hypermutation somatique du gène IGHV ne change pas avec le temps.
BTK (C418S)	- Aucun chez les patients naïfs de BTK (25, 26). 80 % des LLC résistantes à l'ibrutinib ont des mutations BTK (1)	-	Prédictif de la résistance aux inhibiteurs BTK covalents (10, 20)	Son analyse est recommandée en France.
PLCG2	13 % des patients qui rechutent sous ibrutinib ont une mutation des gènes PLCG2 et BTK (27). 6 % des patients qui rechutent sous ibrutinib ont une mutation du gène PLCG2 (1, 2)	-	Prédictif de la résistance aux inhibiteurs BTK covalent et non covalent (1, 2).	Son analyse est recommandée en France.
BCL2	45 % à 47 % des LLC résistantes au vénétoclax ont des mutations BCL2 (1).	-	Prédictif de la résistance sous vénétoclax en monothérapie (1)	
NOTCH1	8 à 10 % (28, 29)	Facteur de mauvais pronostic (11, 13, 17).	Prédictif d'une mauvaise réponse au Rituximab (10)	La recherche de cette mutation n'est pas recommandée
SF3B1	4-9 % au diagnostic et environ 20 % des cas requérant un traitement (21, 29)	Sert à confirmer le diagnostic en cas de doute avec d'autres hémopathies lymphoïdes matures (9)		La recherche de cette mutation n'est pas recommandée
BIRC3	5 % (30)	Facteur de mauvais pronostic (9, 11)		La recherche de cette mutation n'est pas recommandée

*SSP : survie sans progression ; OS : survie globale ; M-IGHV : IGHV muté ; U-IGHV : IGHV non muté ; ICT : immunochimiothérapie.

Annexe 8. Lignes de traitement mentionnées dans les études retenues

Tableau 7. Lignes de traitement mentionnées dans les études

		Traitement de première ligne	Traitement de deuxième ligne	Conduite à tenir chez les patients en rechute sous thérapies ciblées
Revue systématique avec ou sans méta-analyses				
	Lama <i>et al.</i> , 2020 (2)	-	Oui	Recherche des mutations TP53, BTK et PLCG2.
	Sedlarikova <i>et al.</i> , 2020 (1)	-	Oui	Recherche des mutations TP53, BTK, PLCG2 et BCL2
	Rizzuto <i>et al.</i> , 2023 (3)	Oui	-	-
	Kreuzberger <i>et al.</i> , 2020 (4)	-	-	-
	Molica <i>et al.</i> , 2019 (5)	-	Oui	Recherche d'anomalies TP53
	Molica <i>et al.</i> , 2021 (6)	Oui	-	-
Recommandations de bonnes pratiques				
Pays / organisme / Références incluses				
France	FILO, 2023 (7)	Oui	Oui	Recherche des anomalies TP53 et des mutations de résistance (BTK, PLCG2) chez les patients qui présentent une résistance aux BTKi et chez les patients doublement exposés aux inhibiteurs BTK et PLCG2.
France	FILO, 2020 (10)	Oui	Oui	Recherche de mutations BTK et PLCG2 chez les patients exposés aux BTKi.
France	GBMHM, 2022 (8)	Oui	Oui	Recherche des anomalies TP53 et des mutations BTK, PLCG2, BCL2
France	GBMHM/LYSA, 2019 (9)	Oui	Oui	Recherche des anomalies TP53 et des mutations BTK, PLCG2.
Europe	ESMO, 2021 (11)	Oui	Oui	Recherche des anomalies TP53. Changement de traitement.
Royaume-Uni	BSH, 2018 (14) et 2022 (12)	Oui	Oui	– Recherche des anomalies TP53 ; – changement de molécule ; – essai clinique ; – allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
Europe	ERIC, 2020 (13)	Non	Non	-
Pologne	Hus <i>et al.</i> , 2021 (15)	Oui	Oui	Prise en charge en fonction de la présence ou non des anomalies TP53
USA	NCI, 2023 (16)	Oui	Oui	– Recherche d'anomalies TP53 ; – changement de molécules ; – allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

			Traitement de première ligne	Traitement de deuxième ligne	Conduite à tenir chez les patients en rechute sous thérapies ciblées
USA	IwCLL, 2018 (17)		Oui	Oui	– Recherche d'anomalies TP53 ; – changement de molécules ; – essai clinique ; – allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
Australie	Anderson <i>et al.</i> , 2023 (18)		Oui	Oui	– Recherche d'anomalies TP53 ; – changement de molécule ; – allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
Canada	Alberta, 2023 (19)		Oui	Oui	– Recherche des anomalies TP53 ; – changement de molécule ; – essai clinique.
USA	NCCN, 2023 (20)		Oui	Oui	Recherche des anomalies TP53 et la mutation BTK avant de choisir le traitement

BSH : *British Society of Hematology* ; ERIC : *European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia* ; ESMO : *European Society for Medical Oncology* ; FILO : *French Innovative Leukemia Organization* ; GBMHM : Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes ; iwCLL: *International workshop on Chronic lymphocytic leukemia* ; LYSA : *Lymphoma Study Association* ; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*.

Annexe 9. Compte rendu de la consultation ponctuelle d'expert

Type de réunion : Consultation ponctuelle d'expert

Titre : Evaluation d'un panel de gènes par séquençage haut débit ciblé dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)

Date : 08 décembre 2023

Participants :

- Expert
 - Dr Marguerite VIGNON
- Haute Autorité de santé (Service d'évaluation des actes professionnels)
 - Dr Cédric CARBONNEIL (chef de service)
 - Dr Audrey NGANBOU (cheffe de projet)

1. Présentation de la sollicitation

L'objectif de cette réunion était de recueillir l'avis d'un expert sur la recherche des mutations génétiques qui ne font pas consensus dans la littérature synthétique afin de les intégrer ou pas dans le panel des gènes à rechercher chez les patients atteints de LLC. Ces mutations concernaient principalement les gènes BTK, PLCG2 et BCL2.

Dr VIGNON a été interrogée en particulier sur :

- l'impact clinique de rechercher les mutations de résistance (MR) BTK, PLCG2 et BCL2 ;
- la proposition faite par la HAS concernant les panels de gènes en cas de rechute ;
- les délais de mise sous traitement lorsqu'un patient nécessite d'être traité ;
- les stratégies à mettre en place pour prévenir la survenue de mutations de résistance.

2. Discussion

2.1. L'absence de consensus dans la littérature synthétique sur la recherche de mutations de résistance (MR) BTK, PLCG2 et BCL2 en cas de rechute

L'experte estime qu'il est important de rechercher les MR pour les raisons suivantes :

- le pronostic des patients qui ont des MR est moins bon que pour ceux qui n'ont pas de MR ;
- à l'heure actuelle, il existe plusieurs possibilités thérapeutiques, telles que les inhibiteurs BTK de première génération (ibrutinib), les inhibiteurs BTK de deuxième génération (acalabrutinib et zanubrutinib) et les inhibiteurs BCL2 (vénétoclax). Le choix de la thérapie à mettre en œuvre en cas de rechute dépend de la présence ou non des MR ;
- les patients doubles réfractaires aux inhibiteurs BTK et BCL2 sont généralement orientés vers des essais cliniques. Il est donc nécessaire de disposer de l'information sur le statut des MR avant de les inclure dans ces derniers. D'autres cibles thérapeutiques sont en cours d'études. Il s'agit des inhibiteurs BTK non covalents et des inhibiteurs BCL2 de deuxième génération.

2.2. La proposition faite par la HAS concernant les panels de gènes à rechercher avant tout changement de ligne de traitement

L'experte était en accord avec la proposition de la HAS concernant la recherche spécifique des panels de gènes en fonction de l'exposition thérapeutique. Les mutations BTK, PLCG2 et BCL2 sont des MR

acquises, il est donc exceptionnel que ces mutations soient présentes dès le diagnostic. L'algorithme de recherche mutationnelle chez les patients en rechute est le suivant :

- chez tous les patients : **TP53** ;
- chez les patients exposés aux inhibiteurs BTK : **TP53, BTK** et **PLCG2** ;
- chez les patients exposés aux inhibiteurs BCL2 : **TP53** et **BCL2** ;
- chez les patients doublement exposés aux inhibiteurs BCL2 et BTK : **TP53, BTK, PLCG2** et **BCL2**.

La mutation TP53 est recherchée chez tous les patients avant tout changement de ligne de traitement. L'experte a noté que le taux de la mutation TP53 peut augmenter dans le temps. Une augmentation du taux de mutation entraîne un changement du pronostic des malades. Ainsi, les patients avec un taux de mutation élevé présentent un pronostic plus grave.

2.3. Les délais avant la mise sous traitement

D'après l'experte, la LLC est une maladie indolente et il est extrêmement rare d'initier un traitement en urgence. Cependant, le paysage mutationnel de la LLC évolue beaucoup. Il faut donc attendre que le patient nécessite un traitement pour rechercher les anomalies moléculaires. Le délai d'obtention des résultats cytogénétiques et mutationnels n'est pas problématique pour commencer un traitement. Ainsi, il est possible d'attendre jusqu'à un mois et demi avant d'initier un traitement de première ligne, ou jusqu'à 6 mois avant que la rechute devienne symptomatique et nécessite un traitement.

La recherche des mutations de résistance chez les patients intolérants aux inhibiteurs BTK de première génération (ibrutinib)

Lorsqu'un patient est à pleine dose d'ibrutinib mais qu'il devient intolérant avec survenue d'effets indésirables, le clinicien est amené à baisser les doses du traitement. En cas d'évolution de la LLC, il faut alors savoir si le patient a développé des MR ou si l'évolution est due aux faibles doses de traitement. Il est donc nécessaire de rechercher les MR avant changement d'inhibiteurs BTK ou de cible thérapeutique.

- ➔ Si le patient a développé des MR, un changement de ligne de traitement est nécessaire. Dans la LLC, les mécanismes de résistance sont croisés : une résistance aux inhibiteurs BTK de première génération génère également une résistance aux inhibiteurs BTK de deuxième génération.
- ➔ Il y a quelques années, les deux seules thérapies ciblées utilisées en soins courant étaient l'ibrutinib et le vénétoclax. Si une thérapie ciblée ne marchait pas, on changeait de cible sans avoir besoin de rechercher les MR. Actuellement, il y a plusieurs possibilités thérapeutiques dans la LLC. En cas d'absence de mutations de résistance, on peut proposer des inhibiteurs BTK de deuxième génération, le zanubrutinib ou l'acalabrutinib.

2.4. Les stratégies à mettre en place pour prévenir la survenue de mutations de résistance

Les mécanismes de résistance dans la LLC sont dus :

- aux facteurs biologiques liés aux tumeurs exprimant des mutations du gène p53. Ces tumeurs acquièrent plus facilement de mutations et s'adaptent au traitement en développant plus facilement des MR ;
- à un défaut d'observance du traitement. L'une des problématiques des thérapies ciblées par voie orale est l'importance de l'observance. Un patient qui ne prend pas son traitement correctement est plus susceptible de développer des MR. Il est donc important de faire une bonne éducation thérapeutique des patients.

D'après l'experte, il n'existe pas pour le moment de stratégie validée pour prévenir la survenue de MR. L'association ibrutinib et vénétoclax est utilisée dans certains centres afin de traiter d'emblée plusieurs cibles et ainsi d'éviter la survenue de MR. Selon l'experte, c'est une théorie qui reste à prouver sur le long terme. Elle est d'ailleurs en cours de validation dans le cadre d'essais cliniques.

Les essais cliniques sur les inhibiteurs BTK non covalents sont en cours. Contrairement aux inhibiteurs BTK covalents, ils pourraient également permettre d'éviter la survenue de MR.

2.5. Le nombre potentiel de patients qui pourraient avoir recours à la recherche de MR

Grâce aux thérapies ciblées, les patients ont une maladie contrôlée de manière prolongée. Le nombre de patients qui pourraient avoir recours à la recherche de MR est d'environ 1 000 par an.

3. Autres commentaires

3.1. La recherche des anomalies chromosomiques par la méthode FISH et/ou le caryotype

La HAS a mentionné que la technique FISH est déjà prise en charge en droit commun et cette méthode fait consensus dans la littérature. Pour ces raisons, l'évaluation s'est portée uniquement sur les mutations génétiques.

3.2. La recherche des anomalies TP53

Les tests de cytogénétique (par FISH) et la recherche de mutations génétiques sont réalisés au même moment (pas d'attente des résultats de la FISH pour rechercher la mutation du gène TP53). Le délai de rendu des résultats de la technique FISH est d'environ 10 jours. Les patients avec une délétion 17p au diagnostic ne sont pas majoritaires. Un patient sans délétion 17p peut avoir une mutation TP53, d'où l'intérêt de faire du NGS en complément de la FISH. Les patients qui présentent à la fois la délétion 17p et la mutation TP53 ont un pronostic plus grave.

L'experte a noté que dans la LLC, 1 % ou 2 % de mutations TP53 suffit pour impacter le pronostic, d'où l'intérêt d'avoir recours au NGS qui présente une meilleure sensibilité comparée à celle du séquençage Sanger.

3.3. Les gènes non recommandés de rechercher en soins cliniques

Les gènes non recommandés en soins courants ont un impact pronostic. Le gène le plus intéressant est NOTCH1, qui est présent chez 50 % des patients. NOTCH1 pourrait permettre de discriminer les patients avec un pronostic plus grave, mais pour l'instant ce gène ne justifie pas le choix thérapeutique. Dans les 3 ou 4 années à venir, des éléments complémentaires concernant son utilité clinique devraient être disponibles.

3.4. La pertinence de la recherche mutationnelle

La HAS a évoqué que des recommandations françaises et internationales préconisent l'utilisation des thérapies ciblées indépendamment de la présence de mutations par la tumeur.

L'experte a mentionné le paysage très évolutif de la LLC qui est un cancer avec une survie globale d'environ 10 ans, là où la plupart des études rapportent des suivies avec un horizon temporel d'un an. Il y a donc encore des données à consolider. Cependant, on sait que les patients qui présentent une mutation TP53 rechutent au bout d'un an sous vénétoclax. Tandis que sous ibrutinib, ils ont des réponses plus prolongées.

Le paysage thérapeutique pourrait encore changer grâce à l'association vénétoclax + ibrutinib. D'ici quelques années (3 à 4 ans), on aura plus d'éléments de réponse. On ne sait pas encore définir quel

patient va le mieux répondre à une thérapie ciblée. En général, le vénétoclax en première ligne est mieux sauf chez les patients qui présentent une mutation TP53.

3.5. La connaissance de classification nationale ou européenne qui classe les biomarqueurs en fonction de leurs niveaux de preuve (équivalent de ESCAT¹ pour les tumeurs solides)

Selon l'experte, ce sont les recommandations des sociétés savantes/groupes coopérateurs qui font références en pratique clinique.

¹ The ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) [[lien](#)].

Annexe 10. Réponses des parties prenantes sollicitées

Retour du Conseil national professionnel d'hématologie



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

23T821 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

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) :

Le CNP d'hématologie souscrit à ce document reposant sur des éléments publiés dans des revues internationales et des avis d'experts

Nom de l'organisme :

CNP d'Hématologie

Pr MC Béné

Présidente

Date et Signature :

A Paris, le 18 janvier 2024

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

23T821 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

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) :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Nom de l'organisme :

FILO-LLC

Date et Signature : Anne QUINQUENEL, pour le FILO-LLC

A Reims, le 19/01/2024



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

23T821 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

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) :

Remarques de l'experte du CNP de Biologie Médicale :

Pas de remarque additionnelle concernant la recherche de mutations du gène TP53 et la détermination du statut mutationnel du gène IGHV, leur intérêt est bien documenté dans la littérature et dans les recommandations des sociétés savantes. Le NGS présente un avantage certain par rapport au Sanger via la détection de mutations sous-clonales du gène TP53.

Concernant la recherche des mutations BTK, PLCG2 et BCL2, les réponses apportées par l'experte sont exhaustives. Ces mutations pouvant conférer une résistance aux thérapies ciblées, leur détection présente un intérêt pronostique et permet d'adapter la stratégie thérapeutique. Le recours au NGS est par ailleurs justifié, ces mutations pouvant être sous-clonales.

Nom de l'organisme :

CNP de Biologie Médicale

Date :

À Issy-lès-Moulineaux, le 19/01/24

Les membres du CA du CNP de BM

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

23T821 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

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) :

Nom de l'organisme :

Dr ADRIAN SEN Aurélie

Date et Signature :

A Castelnau lez, le 31/01/2024

Pour le CNPath
Dr. F. STAROZ, Président

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels
5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
has.seap.secretariat@has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

23T821 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

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) :

Commentaires sur le rapport

L'association ELLyE approuve, chez les patients atteints d'une LLC, l'intérêt de la recherche par NGS des mutations suivantes :

- TP53 et IGHV avant tout traitement de première ligne
- TP53 avant tout traitement pour une rechute
- Mutations de résistance (BTK, PLCG2 et BCL2) avant tout traitement pour une rechute, en fonction de la ou des molécules déjà reçues.

La recherche de ces mutations est indispensable pour que les patients atteints d'une LLC qui ont besoin d'un traitement puissent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

La sortie du RIHN des actes correspondant à la recherche de ces mutations et la prise en charge par l'Assurance maladie de ces mêmes actes répondraient aux besoins des patients. Elles permettraient une meilleure égalité d'accès à ces actes et donc une meilleure égalité de chance pour les patients.

L'association ELLyE est en accord avec l'analyse bibliographique proposée par le rapport.

Une remarque sur le contenu du rapport : sous la figure 2 (page 16), il conviendrait de préciser en légende ce que signifie IGHV(-) et IGHV(+). Il peut paraître évident que (-) correspond à « non muté » et (+) à « muté », mais il est préférable de l'indiquer en toutes lettres. Même chose pour TP53.

Une remarque sur le contenu de l'annexe 9 : en page 23, l'experte consultée indique « on sait que les patients qui présentent une mutation TP53 rechutent au bout d'un an sous Vénétoclax ». Des données de la littérature ne correspondent pas à cette affirmation. Par exemple :

- <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/7045/490123/Continuous-Venetoclax-in-Previously-Untreated>
- https://www.researchgate.net/publication/344215213_Highlights_from_ASCO_2020_Updates_on_the_Treatment_of_Chronic_Lymphocytic_Leukemia/fulltext/5f5dfe6192851c0789632737/Highlights-from-ASCO-2020-Updates-on-the-Treatment-of-Chronic-Lymphocytic-

Les propos de l'experte n'engagent pas la HAS, mais il conviendrait qu'une note soit ajoutée à l'annexe pour atténuer cette affirmation.

Commentaires généraux

L'association ELLyE considère que l'évaluation des tests génétiques en vue de leur remboursement de droit commun, lorsqu'ils permettent d'identifier des mutations déterminantes pour le choix du traitement des patients atteints de cancer, doit être réalisée en parallèle à l'évaluation des traitements eux-mêmes, sans retard.

Le travail d'évaluation engagé par la HAS concernant le séquençage haut débit de panels de gènes en génétique somatique des cancers devrait permettre à terme de rattraper le retard accumulé depuis de trop nombreuses années.

Il serait souhaitable que ce travail ne se fasse pas au détriment des nouveaux tests qui seront utiles à court ou moyen terme à la prise en charge des patients. Tout nouveau test inscrit au RIHN devra à l'avenir être évalué rapidement.

L'association ELLyE souhaite également attirer l'attention sur les moyens alloués aux plateformes de génétiques moléculaires des cancers. Il est indispensable que ces plateformes soient en capacité de réaliser l'ensemble des tests prescrits, tests dont le nombre devrait augmenter dès lors qu'ils bénéficieront d'une prise en charge de droit commun par l'Assurance maladie.

Nom de l'organisme : ELLyE (Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir)

Date et Signature :

A Paris, le 11/01/2024

Retour de la Société Française d'Hématologie

Bonsoir,

La réponse de la société Française d'Hématologie est la même que celle du CNP d'hématologie.

Bien cordialement.

Thierry FACON

Retour de l'Association des cytogénéticiens de langue française

Bonjour,

L'ACLF ne semble pas concernée par cette évaluation. Par contre, il me semblerait judicieux de contacter le GFCO présidé par Etienne Rouleau.

Cordialement.

Pr François VIALARD

Retour du Conseil national professionnel d'oncologie

Bonjour,

Les oncologues ne prennent pas en charge les LLC.

Le CNP d'oncologie n'est pas compétent pour répondre à cette demande.

Bien cordialement.

Pr Christophe HENNEQUIN

Annexe 11. Réponse de l'Institut national du cancer (INCa)

L'INCa a répondu par courrier du 17 janvier 2024. Ce courrier était en lien avec plusieurs rapports d'évaluation ; seuls les éléments en lien avec la présente évaluation seront rapportés ci-dessous :

« [...] 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 1 (LLC) :

page 5 : « L'objectif de cette évaluation est d'identifier les mutations génétiques détectables par le NGS, dans le cadre des soins courants. Il s'agit de définir le(s) panel(s) de gènes à analyser chez les patients atteints de LLC. »

[...] 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 1 (LLC) :

page 15 : « Les auteurs ne mentionnent pas le nombre de patients qui ont été inclus dans la MA. Du fait du nombre limité d'essais cliniques, les résultats doivent être interprétés avec prudence » « Une RBP a été mise à jour par un seul auteur avec des conflits d'intérêts avec les industriels, cette recommandation doit être interprétée avec prudence (45) ».

Page 17 : « Selon le rapport de l'INESSS, le choix des gènes à inclure dans le panel devrait tenir en compte du niveau de preuve d'actionnabilité des altérations moléculaires et du statut d'approbation réglementaire de la thérapie ciblée (24 MH) donc dépend du contexte local ».

[...] 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. Sedlarikova L, Petrackova A, Papajik T, Turcsanyi P, Kriegova E. Resistance-associated mutations in chronic lymphocytic leukemia patients treated with novel agents. *Front Oncol* 2020;10:894.
<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00894>
2. Lama TG, Kyung D, O'Brien S. Mechanisms of ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia and alternative treatment strategies. *Expert Rev Hematol* 2020;13(8):871-83.
<http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2020.1797482>
3. Rizzuto A, Pirrera A, Gigliotta E, Mancuso S, Vullo C, Camarda GM, *et al.* Molecular-biology-driven frontline treatment for chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Mol Sci* 2023;24(12).
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms24129930>
4. Kreuzberger N, Damen JA, Trivella M, Estcourt LJ, Aldin A, Umlauff L, *et al.* Prognostic models for newly-diagnosed chronic lymphocytic leukaemia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;Issue 7:CD012022.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012022.pub2>
5. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Shanafelt TD. The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2019;60(7):1644-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2018.1543882>
6. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison between venetoclax-based and bruton tyrosine kinase inhibitor-based therapy as upfront treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL): a systematic review and network meta-analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2021;21(4):216-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2020.10.012>
7. French Innovative Leukemia Organization. Recommandations de prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique Actualisation des algorithmes de traitement. Tours: FILO; 2023.
<https://www.filo-leucemie.org/upload/files/texte%20algorithmes%20mars%202023%20def.pdf>
8. Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes. Place du séquençage à haut débit (SHD) dans la prise en charge des hémopathies malignes en 2022. Paris: GBMHM; 2022.
https://www.gbmhm.fr/wp-content/uploads/2022/09/Recommandations-GBMHM_SHD.pdf
9. Sujobert P, Le Bris Y, de Leval L, Gros A, Merlio JP, Pastoret C, *et al.* The need for a consensus next-generation sequencing panel for mature lymphoid malignancies. *Hemasphere* 2019;3(1):e169.
<http://dx.doi.org/10.1097/hs9.000000000000169>
10. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, *et al.* Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the French CLL study group (FILO). *HemaSphere* 2020;4(5):e473.
<http://dx.doi.org/10.1097/hs9.000000000000473>
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(1):23-33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
12. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, *et al.* Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2022;197(5):544-57.
<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18075>
13. Zalcberg I, D'Andrea MG, Monteiro L, Pimenta G, Xisto B. Multidisciplinary diagnostics of chronic lymphocytic leukemia: European Research Initiative on CLL - ERIC recommendations. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020;42(3):269-74.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2019.07.006>
14. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, *et al.* Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018;182(3):344-59.
<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15460>
15. Hus I, Giannopoulos K, Jamrozak K, Błoński J, Wołowicz D, Roliński J, *et al.* Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Acta Haematol Pol* 2021;52(5):455-82.
<http://dx.doi.org/10.5603/AHP.A2021.0087>
16. National Cancer Institute. Chronic lymphocytic leukemia Treatment (PDQ®)— Health professional version [En ligne]. Bethesda: NIH; 2023.
<https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/ll-treatment-pdq>
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745-60.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
18. Anderson MA, Bennett R, Badoux X, Best G, Chia N, Cochrane T, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia Australasian consensus practice statement. *Intern Med J* 2023;53(9):1678-91.
<http://dx.doi.org/10.1111/imj.16207>
19. Cancer Care Alberta, Owen C, Peters A, Puckrin R, Shafey M, Tilley D. Chronic lymphocytic leukemia. clinical practice guideline LYHE-007 – Version 8. Effective date: February, 2023. Edmonton: Alberta Health Services; 2023.

20. Stephens DM. NCCN guidelines update: chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. *JNCCN* 2023;21(55):563-6.
<http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2023.5007>

21. Guièze R, Wu CJ. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015;126(4):445-53.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-02-585042>

22. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94(6):1848-54.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.V94.6.1848>

23. Baliakas P, Agathangelidis A, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Minga E, Tsanousa A, *et al.* Not all IGHV3-21 chronic lymphocytic leukemias are equal: prognostic considerations. *Blood* 2015;125(5):856-9.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-09-600874>

24. Jaramillo S, Agathangelidis A, Schneider C, Bahlo J, Robrecht S, Tausch E, *et al.* Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica* 2020;105(11):2598-607.
<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.231027>

25. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, Herman SE, Tian X, Maric I, *et al.* Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;129(11):1469-79.

26. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, *et al.* BTK (C481S)-Mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35(13):1437-43.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.70.2282>

27. Quinquenel A, Fornecker LM, Letestu R, Ysebaert L, Fleury C, Lazarian G, *et al.* Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in a real-life CLL cohort still on ibrutinib after 3 years: a FILO group study. *Blood* 2019;134(7):641-4.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019000854>

28. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, *et al.* Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014;123(21):3247-54.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150>

29. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, *et al.* Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* 2015;526(7574):525-30.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature15395>

30. Nguyen-Khac F, Borie C, Callet-Bauchu E, Eclache V, Struski S. Cytogenetics in the management of chronic lymphocytic leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin* 2016;74(5):561-7.
<http://dx.doi.org/10.1684/abc.2016.1177>

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

