

AVRIL 2023

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

# ACTIVITÉ DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS EN 2019-2020

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

**Auteurs**

**Aurélié KROL**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

**Sophie LE RICOUSSE**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Ce document doit être cité comme suit : © Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020, avril 2023.

Du fait de la détention, par des tiers, de droits de propriété intellectuelle, toute reproduction intégrale ou partielle, traduction, adaptation des contenus provenant de ce document (à l'exception des cas prévus par l'article L122-5 du code de la propriété intellectuelle) doit faire l'objet d'une demande préalable et écrite auprès de la direction de la communication de l'INCa.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

# SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	6
PRINCIPAUX TESTS DE GÉNÉTIQUE SOMATIQUE RÉALISÉS AU SEIN DES PLATEFORMES.....	8
SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT.....	13
1. Tumeurs solides.....	16
2. Hémopathies malignes .....	17
LES BIOMARQUEURS PAR LOCALISATION TUMORALE.....	18
1. Les biomarqueurs dans les cancers du sein.....	19
2. Les biomarqueurs dans les cancers de l’ovaire.....	22
3. Les biomarqueurs dans les cancers de l’estomac .....	25
4. Les biomarqueurs dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) .....	27
5. Les biomarqueurs dans les cancers colorectaux.....	29
6. Les biomarqueurs pour la recherche d’un syndrome de Lynch .....	32
7. Les biomarqueurs dans les mélanomes .....	34
8. Les biomarqueurs dans les cancers du poumon.....	37
9. Les biomarqueurs dans les sarcomes.....	42
10. Les biomarqueurs dans les neuroblastomes .....	44
11. Les biomarqueurs dans les tumeurs gliales .....	46
12. Les biomarqueurs dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) .....	49
13. Les biomarqueurs dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).....	52
14. Les biomarqueurs dans les LAL et LAM – suivi de la maladie résiduelle.....	56
15. Les biomarqueurs spécifiques aux LAL .....	58
16. Les biomarqueurs dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC).....	60
17. Les biomarqueurs dans les syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC.....	63
18. Les biomarqueurs dans les myélomes multiples (MM) et syndromes lymphoprolifératifs (SLP) .....	67
19. Les biomarqueurs dans les syndromes myélodysplasiques (SMD).....	69
20. Les biomarqueurs dans les lymphomes.....	71
21. Les biomarqueurs dans les hémopathies : chimérisme post-greffe .....	75
CONCLUSIONS.....	77
1. Indicateurs principaux.....	77
2. Lieu de prescription des tests .....	77
3. Spécificités par localisations tumorales .....	78
4. Difficultés liées au mode de financement des tests innovants.....	78

# ABRÉVIATIONS

<b>AAC</b>	Autorisation d'accès compassionnel
<b>ADNtc</b>	ADN tumoral circulant
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>CGH</b>	Analyse chromosomique par puce à ADN
<b>CH</b>	Centre hospitalier
<b>CHU</b>	Centre hospitalo-universitaire
<b>CISH</b>	Hybridation <i>in situ</i> chromogénique
<b>CLCC</b>	Centre de lutte contre les cancers
<b>ddPCR</b>	PCR digitale en gouttelettes
<b>dMMR</b>	déficience du système MMR
<b>DGOS</b>	Direction générale de l'offre de soins
<b>FISH</b>	Hybridation <i>in situ</i> fluorescente
<b>GIST</b>	Tumeurs stromales gastro-intestinales
<b>HIS</b>	Hybridation <i>in situ</i>
<b>HRM</b>	Fusion à haute résolution
<b>ITD</b>	Duplication interne en tandem
<b>IHC</b>	Immuno-histochimie
<b>INCa</b>	Institut national du cancer
<b>ITK</b>	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>LAL</b>	Leucémies aiguës lymphoblastiques
<b>LAM</b>	Leucémies aiguës myéloïdes
<b>LLC</b>	Leucémies lymphoïdes chroniques
<b>LMC</b>	Leucémies myéloïdes chroniques
<b>NGS</b>	Séquençage de nouvelle génération
<b>MM</b>	Myélomes multiples
<b>MMR</b>	Système de réparation des mésappariements de l'ADN
<b>MS-MLPA</b>	Amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation, spécifique de la méthylation
<b>MSI</b>	Instabilité des microsatellites
<b>PCR</b>	Amplification en chaîne par polymérisation / qPCR : PCR quantitative
<b>RIHN</b>	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
<b>RNAseq</b>	Analyse de l'ARN par NGS
<b>RT-PCR</b>	PCR avec reverse transcriptase
<b>RTU</b>	Recommandation temporaire d'utilisation
<b>SMD</b>	Syndromes myélodysplasiques
<b>SMP</b>	Syndromes myéloprolifératifs

## ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- ▶ Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

# GÈNES CITÉS

<b>ABL</b>	Abelson tyrosine-protein kinase 1
<b>ALK</b>	Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase
<b>ASXL1</b>	Additional sex combs Like 1, Transcriptional regulator
<b>BCL1</b>	BCL1 apoptosis regulator
<b>BCL2</b>	BCL2 apoptosis regulator
<b>BCR</b>	BCR activator of RhoGEF and GTPase
<b>BRAF</b>	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
<b>BRCA 1/2</b>	BRCA1/2 DNA repair associated
<b>CALR</b>	Calreticulin
<b>CDK4</b>	Cyclin dependent kinase 4
<b>CEBPA</b>	CCAAT enhancer binding protein alpha
<b>CCND1</b>	Cyclin D1
<b>MDM2</b>	MDM2 proto-oncogene
<b>EGFR</b>	Epidermal growth factor receptor
<b>FLT3</b>	fms related receptor tyrosine kinase 3
<b>HER2 / ERBB2</b>	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2
<b>IDH1</b>	Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1
<b>IDH2</b>	Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2
<b>IGH</b>	Immunoglobulin heavy locus
<b>IgVH</b>	Immunoglobulin heavy variable
<b>JAK2</b>	Janus kinase 2
<b>KIT</b>	KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase
<b>MET</b>	MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase
<b>MLH1</b>	mutL homolog 1
<b>MPL</b>	MPL proto-oncogene, thrombopoietin receptor
<b>MYCN</b>	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor
<b>NPM</b>	Nucleophosmin
<b>NRAS</b>	NRAS proto-oncogene, GTPase
<b>PDGFRA</b>	Platelet derived growth factor receptor alpha
<b>PD-L1</b>	Programmed cell death 1 ligand 1 (nom officiel : CD274 : CD274 molecule)
<b>PIK3CA</b>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
<b>PMS2</b>	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component
<b>RET</b>	Ret proto-oncogene
<b>ROS1</b>	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
<b>TCR</b>	Récepteur des lymphocytes T
<b>TP53</b>	Tumor protein p53
<b>WT1</b>	WT1 transcription factor

## ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- ▶ Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

# INTRODUCTION

La France dispose depuis 2006 de 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, structures publiques chargées de réaliser les examens d'anatomopathologie et de génétique moléculaire pour les patients atteints de cancer. Certaines plateformes ont un seul laboratoire, mais la plupart regroupent des laboratoires qui peuvent avoir des spécialités différentes complémentaires (anatomopathologie, biologie moléculaire, hématologie...) et/ou être dans des établissements différents d'une même région. Au total, les 28 plateformes regroupent 117 laboratoires. Elles sont réparties sur l'ensemble du territoire (Figure 1) et ont été mises en place par l'Institut national du cancer et la DGOS pour offrir à tous les patients du territoire, quel que soit l'établissement où ils sont suivis (CHU, CLCC, CH, établissements privés, etc.), l'accès à l'analyse des biomarqueurs indispensables pour leur traitement.

**Figure 1. Localisation des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers** (les plateformes qui sont réparties sur plusieurs localisations sont reliées par un trait sur la figure)



L'analyse des biomarqueurs de génétique somatique est aujourd'hui indispensable pour :

- le diagnostic (en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques) ;
- la classification des tumeurs ;
- le choix et la surveillance du traitement et/ou ;
- le suivi de la maladie résiduelle d'un nombre croissant de cancers.

## ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- ▶ Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

Depuis un certain nombre d'années, nous observons une augmentation croissante du nombre de tests, conséquence de l'augmentation du nombre de :

- patients traités par an (augmentation de la population âgée);
- lignes de traitements pour un même patient (chronicisation de la maladie);
- thérapies ciblées (43 molécules ont des AMM conditionnées à la recherche d'un biomarqueur moléculaire);
- nouveaux biomarqueurs ou signatures.

Afin de s'adapter à cette évolution, les plateformes de génétique moléculaire françaises ont, depuis une dizaine d'années, amorcé un virage technologique visant à adopter des technologies permettant de multiplexer les analyses, en particulier les nouvelles technologies de NGS (Next Generation Sequencing). Ces technologies permettent d'analyser simultanément un grand nombre de gènes.

Depuis 2015, ces tests sont remboursés dans le cadre de l'enveloppe du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). Les modalités de facturation ont été modifiées en 2018, avec le remboursement des actes aux prescripteurs et non plus aux laboratoires qui réalisent les tests. Les prescripteurs ont par ailleurs l'entière liberté du choix des laboratoires pour la réalisation des tests. Une offre concurrentielle est aujourd'hui de plus en plus importante par des laboratoires privés.

Ce rapport a été élaboré à partir des données d'activité transmises par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, les données des laboratoires privés n'étant pas à disposition. Ce rapport s'adresse à l'ensemble des professionnels de santé intervenant dans la prescription et la réalisation des tests moléculaires, ainsi qu'aux responsables institutionnels.

## Remarques

En 2019, l'institut Bergonié, l'institut Godinot, les laboratoires d'hématologie et d'immunologie de Montpellier ainsi que les laboratoires de Mulhouse et Colmar n'ont pas communiqué leurs données. En 2020 l'institut Bergonié, l'institut Godinot, les laboratoires d'hématologie et d'immunologie de Montpellier, la plateforme de Lyon ainsi que les laboratoires de Mulhouse et Colmar n'ont pas communiqué leurs données à l'INCa. Les analyses présentes dans ce document ne prennent donc pas en compte l'activité de ces laboratoires, respectivement en 2019 et/ou 2020.

# PRINCIPAUX TESTS DE GÉNÉTIQUE SOMATIQUE RÉALISÉS AU SEIN DES PLATEFORMES

Actuellement, les plateformes disposent d'un catalogue de tests, dont certains sont déterminants pour l'accès à des thérapies ciblées existantes ou en cours de développement. Les différents biomarqueurs existants par indication et leur justification d'utilisation sont présentés ci-dessous (tableaux 1 à 4) :

**Tableau 1. Pour chaque type de cancer, principaux biomarqueurs contribuant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques et biologiques (2020)**

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
<b>Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)</b>	Expression de KIT ou mutation de KIT et/ou PDGFRA	Aide au diagnostic
<b>Sarcomes</b>	Amplification de <i>MDM2/CDK4</i>	Aide au diagnostic/ classification en sous-types
	Translocations diverses	
<b>Gliomes</b>	Codélétion <i>1p/19q</i>	Aide au diagnostic/ classification en sous-types
	Mutations <i>IDH 1</i> et <i>2</i>	
<b>Hémopathies</b>	Caryotype	Aide au diagnostic/ classification en sous-types
<b>Lymphomes non hodgkiniens</b>	Anomalies chromosomiques spécifiques	Aide au diagnostic/ classification en sous-types
	Quantification <i>CCND1</i>	
	Clonalité B/T	
<b>Syndrome Myélodysplasique</b>	Anomalies chromosomiques	Aide au diagnostic
<b>Suspicion de syndrome myéloprolifératif</b>	Mutations V617F de <i>JAK2</i>	Diagnostic différentiel
	Autres mutations de <i>JAK2</i> , de <i>MPL</i>	
<b>Suspicion de syndrome de Lynch</b>	Instabilité des microsatellites	Suspicion de forme héréditaire de cancer
	Méthylation du promoteur de <i>MLH1</i>	
	Mutations de <i>BRAF</i>	



**Tableau 2. Pour chaque type de cancer, principaux biomarqueurs pronostiques participant à l'orientation du traitement des patients (2020)**

Type de cancer	Biomarqueur
Cancer colorectal stade II	Statut MMR tumoral
Neuroblastome	Amplification de MYCN et anomalies chromosomiques
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Anomalies chromosomiques
	Mutations IgVH
Myélome multiple	Anomalies chromosomiques
Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)	Mutations de FLT3, NPM et CEBPA

**Tableau 3. Pour chaque type de cancer, principaux biomarqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée (2020)**

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
Cancer du sein	Amplification de HER2	Prescription de neratinib dans le cancer du sein précoce Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein précoce ou métastatique, seul ou en association Prescription de trastuzumab – emtansine dans le cancer du sein précoce ou métastatique Prescription du pertuzumab en association avec trastuzumab et docetaxel dans le cancer du sein métastatique Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique
	Mutations PIK3CA	Prescription d'alpelisib
	Mutations constitutionnelles de BRCA	Prescription d'olaparib
Cancer de l'ovaire	Mutations de BRCA (constitutionnelles et/ou somatiques) ou HRD	Prescription d'olaparib
	Mutations de BRCA (constitutionnelles et/ou somatiques)	Prescription de rucaparib

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
Cancer gastrique	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique
Cancer colorectal métastatique	Mutations de KRAS	Prescription du panitumumab et du cetuximab dans les cancers colorectaux ne présentant pas de mutations de KRAS ou NRAS
	Mutations de NRAS	
	Mutation V600 de BRAF	Prescription de l'association encorafenib-cetuximab
GIST (Gastro-intestinal stromal tumor)	Mutations de KIT	Prescription d'imatinib
	Mutations de PDGFRA	Prescription d'avapritinib
Cancer du poumon	Mutations d'EGFR	Prescription de gefitinib, d'erlotinib (seul ou en association avec le ramucirumab), d'afatinib, d'osimertinib ou de dacomitinib. L'absence de mutation d'EGFR permet la prescription de pembrolizumab, d'atezolizumab en association ou de l'association nivolumab/ipilimumab
	Translocations d'ALK	Prescription de crizotinib, de lorlatinib, de ceritinib, de brigatinib ou d'alectinib L'absence de réarrangement ALK permet la prescription de pembrolizumab, d'atezolizumab en association ou de l'association nivolumab/ipilimumab
	Translocation de ROS1	Prescription d'entrectinib ou de crizotinib
	Mutations de BRAF	Prescription du dabrafenib et du trametinib

#### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
Cancer du poumon	Expression de PDL1	Prescription de pembrolizumab, d'atezolizumab, de cemiplimab ou de durvalumab
	Réarrangement de <i>RET</i>	Prescription de selpercatinib
	Mutation de <i>MET</i>	Prescription de crizotinib
Mélanome	Mutations V600 de <i>BRAF</i>	Prescription de vemurafenib (seul ou en association avec du cobimetinib), de dabrafenib (seul ou en association avec le tramétinib), de l'association encorafenib-binimetinib ou de tramétinib
Glioblastome	Méthylation de <i>MGMT</i>	Sensibilité au temozolomide
Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Translocation de <i>BCR-ABL</i> ou mutation d' <i>ABL</i>	Prescription d'imatinib, de ponatinib ou de dasatinib
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	Translocation de <i>BCR-ABL</i> au diagnostic	Prescription d'imatinib, de nilotinib, de bosutinib ou de dasatinib
	Détection de <i>BCR-ABL</i> pour le suivi de la maladie résiduelle	Résistance à certains ITK / prescription de dasatinib, de bosutinib ou de ponatinib en 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> ligne
	Mutations d' <i>ABL</i>	
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Délétion 17p	Prescription de venetoclax, d'idelalisib (en association au rituximab), d'acalabrutinib ou d'ibrutinib
	Mutations de <i>TP53</i>	
Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)	Mutations <i>FLT3</i>	Prescription de midostaurine (LAM nouvellement diagnostiquée) ou de giltérinib (LAM en rechute ou réfractaire)
	Mutations <i>IDH1</i> et <i>IDH2</i>	Prescription d'ivosidenib
Syndromes myélodysplasiques (SMD)	Translocation de <i>PDGFR</i>	Prescription d'imatinib

#### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Tableau 4. Pour chaque type de cancer, principaux marqueurs de suivi dans les hémopathies (2020)**

Type de cancer	Biomarqueur	Utilité du marqueur
<b>LMC</b>	Quantification de <i>BCR ABL</i>	Réponse au traitement, suivi de la maladie résiduelle
<b>LAL/LAM</b>	Quantification de transcrits de fusion	Suivi de la maladie résiduelle
	Quantification d'anomalies chromosomiques	
	Quantification <i>WT1</i>	
<b>LAL</b>	Quantification du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig	Suivi de la maladie résiduelle
	Clonalité B/T	
<b>SMP hors LMC</b>	Quantification de <i>JAK2 V617F</i>	Suivi de la maladie résiduelle
<b>Allogreffe de moelle pour les hémopathies</b>	Chimérisme post-greffe	Suivi de la prise de greffe et du rejet

# SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT

Les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS pour Next Generation Sequencing), apparues à partir de 2005, permettent de séquencer simultanément un grand nombre de gènes, voire le génome complet. Afin d'accélérer l'adoption de ces nouvelles technologies, l'Institut a soutenu depuis 2013 l'implémentation du NGS ciblé au sein des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers par l'attribution de financements dédiés à la validation technique et au recrutement de bioinformaticiens. Les tests par NGS ciblé sur panel de gènes sont inscrits au RIHN, ce qui permet leur prise en charge financière (la hauteur du remboursement est corrélée à la taille des panels utilisés).

En 2020, l'Institut a lancé une action de soutien à l'implémentation du RNAseq au sein des plateformes de génétique moléculaire des cancers. Ces analyses sont déjà disponibles dans 25 plateformes.

Les rapports d'activité renseignés par les plateformes permettent d'avoir une vision macroscopique de l'évolution du nombre de tests NGS réalisés.

**Tableau 5. Nombre et pourcentage de patients ayant eu un test NGS ciblé selon le type de tumeur (pourcentage par rapport au nombre total de patients de l'année considérée)**

	2018	2019	2020
<b>Tumeurs solides</b>	43 969 (80 %)	48 352 (74 %)	44 799 (71 %)
<b>Hémopathies malignes</b>	10 797 (20 %)	17 368 (26 %)	18 582 (29 %)
<b>Total</b>	54 766	65 720	63 381

Pour la première fois depuis 2015, le nombre de patients ayant eu un test NGS ciblé est en baisse de 3.6 % en 2020 par rapport à l'année précédente (Tableau 5). Cette baisse est liée principalement à une diminution du nombre de tests réalisés pour les patients atteints de tumeurs solides (-7,4 % par rapport à 2019). Dans cette même période, pour les patients atteints d'hémopathies malignes, nous observons une augmentation de 7 % du nombre de patients ayant eu un test NGS ciblé.

**Tableau 6. Nombre et pourcentage de patients pour lesquels un test NGS ciblé a été réalisé entre 2018 et 2020, selon les localisations tumorales (pourcentage par rapport au nombre total de patients de l'année considérée)**

Localisation	2018	2019	2020
Côlon-rectum (hors syndrome de Lynch sauf en 2018)	13 105 (23,7 %)	11 010 (16,8 %)	8 772 (13,8 %)
Syndrome de Lynch (Côlon-rectum)	Non demandé	355 (0,5 %)	623 (1 %)
Syndrome de Lynch (endomètre ou autre)	Non demandé	231 (0,4 %)	488 (0,8 %)
Tumeurs gliales	557 (1 %)	2 359 (3,6 %)	2 325 (3,7 %)
Mélanome de la peau	3 623 (6,6 %)	3 972 (6 %)	3 521 (5,6 %)
Neuroblastomes	11 (0,02 %)	4 (0,01 %)	37 (0,1 %)
Ovaire	1 552 (2,8 %)	3 128 (4,8 %)	2 025 (3,2 %)
Sein	698 (1,3 %)	Non demandé	2 206 (3,5 %)
Poumon	23 634 (42,8 %)	26 313 (40 %)	23 080 (36,4 %)
Sarcomes des tissus mous	480 (0,9 %)	217 (0,3 %)	604 (1 %)
Cholangiocarcinomes	Non demandé	Non demandé	174 (0,3 %)
Thyroïde	Non demandé	Non demandé	381 (0,6 %)
Tumeurs gastro-intestinales (GIST)	784 (1,4 %)	763 (1,2 %)	563 (0,9 %)
Lymphomes	967 (1,8 %)	2 603 (4 %)	1 935 (3,1 %)
Myélome multiple et syndromes lymphoprolifératifs	424 (0,8 %)	177 (0,3 %)	391 (0,6 %)
Leucémies myéloïdes chroniques (LMC)	333 (0,6 %)	345 (0,5 %)	99 (0,2 %)

Localisation	2018	2019	2020
<b>Syndromes myélodysplasiques (SMD)</b>	2 547 (4,6 %)	5 186 (7,9 %)	6 108 (9,6 %)
<b>Syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC</b>	1 990 (3,6 %)	3 327 (5,1 %)	3 127 (4,9 %)
<b>Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</b>	1 635 (3 %)	2 116 (3,2 %)	2 114 (3,3 %)
<b>Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)</b>	2 901 (5,3 %)	3 614 (5,5 %)	4 808 (7,9 %)
<b>Total</b>	55 241	65 720	63 381

L'évolution du nombre de patients ayant eu un test NGS ciblé est différente suivant les localisations tumorales (Tableau 6).

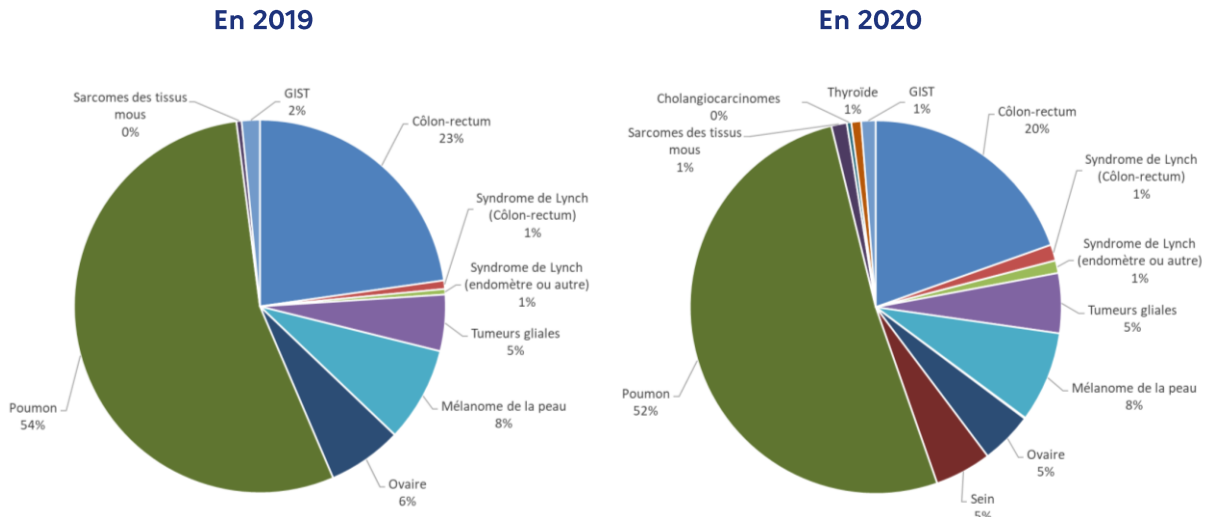
Les baisses observées les plus importantes, entre 2019 et 2020, sont pour les patients atteints d'un cancer colorectal, d'un cancer de l'ovaire, du poumon ou d'une GIST. Le nombre de patients ayant eu un test NGS ciblé dans le cadre d'une suspicion d'un syndrome de Lynch (colorectal, endomètre et autres localisations) ou d'un sarcome est lui en augmentation.

Pour les patients atteints d'hémopathies malignes, nous observons de grandes disparités suivant les types d'hémopathies avec des augmentations notables du nombre de tests réalisés pour les MM et les SMP, les LAL et LAM et pour les SMD. En revanche, il y a eu une baisse pour celui des SMP (hors LMC), des lymphomes et des LMC.

Une analyse plus fine, par localisation tumorale, des patients ayant eu un test NGS ciblé est présentée ci-dessous.

# 1. Tumeurs solides

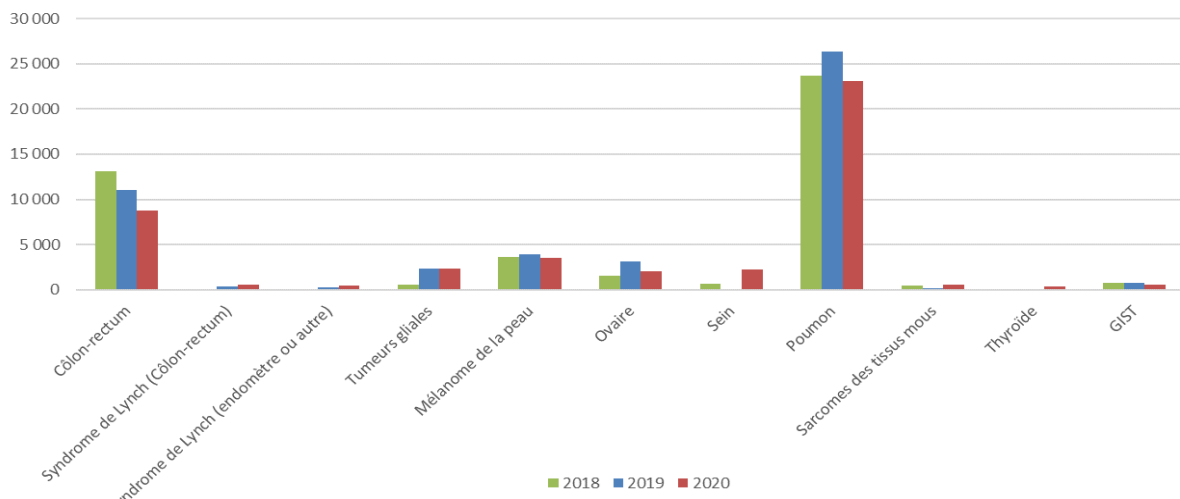
Figure 2. Répartition des localisations tumorales des patients atteints d'une tumeur solide ayant eu un test NGS ciblé en 2019 et 2020



Pour les deux années analysées (Figure 2), la majorité des tests NGS ciblés a été réalisée pour les patients souffrant d'un cancer du poumon (54 % et 52 % des patients en 2019 et 2020 respectivement), pour lesquels de nombreuses thérapies ciblées sont disponibles, ou d'un cancer du côlon ou du rectum (23 % en 2019 et 20 % en 2020).

**Remarque :** les données pour le cancer du sein sont manquantes en 2019.

Figure 3. Évolution de nombre de patients atteints de tumeurs solides ayant eu un test NGS entre 2018 et 2020, pour chaque localisation



De façon globale, nous n'observons pas de différences importantes selon les indications entre 2018 et 2020 (Figure 3).

**Remarque :** les neuroblastomes et cholangiocarcinomes ne sont pas représentés sur cette figure car il n'y a des données que pour 2020 et les chiffres sont très faibles.

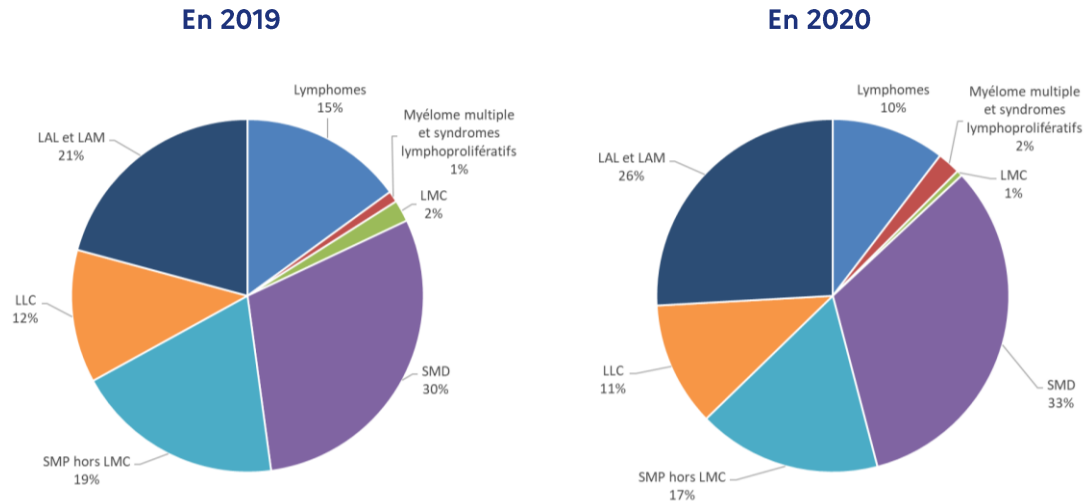
## ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020



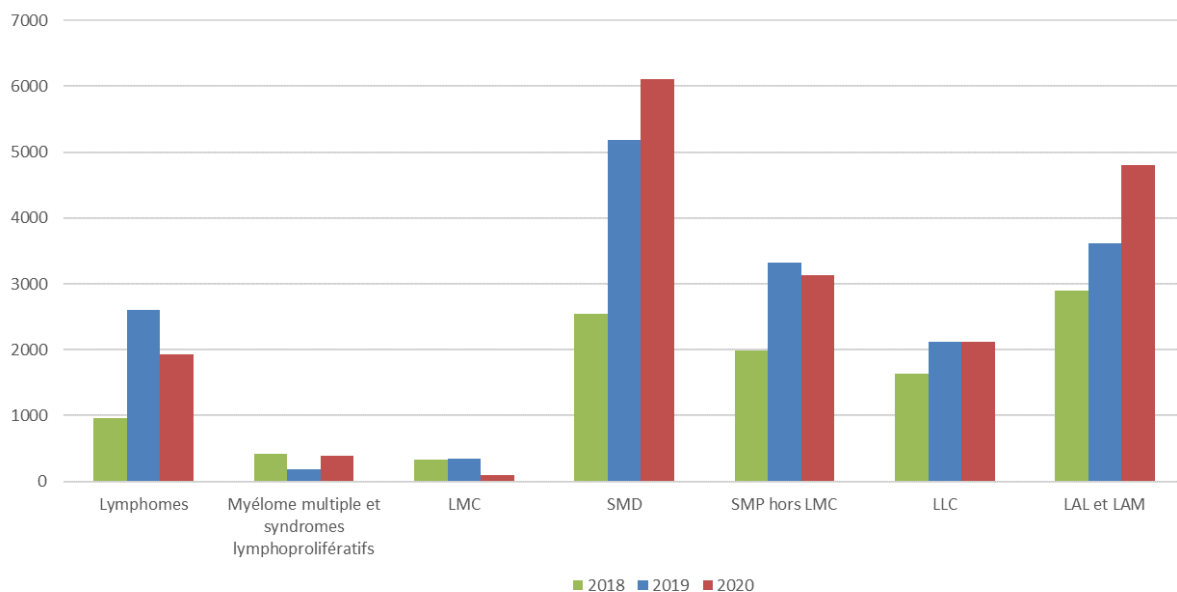
## 2. Hémopathies malignes

Figure 4. Répartition des localisations tumorales des patients atteints d'une hémopathie maligne ayant eu un test NGS ciblé en 2019 et 2020



La répartition entre les différentes hémopathies malignes (Figure 4) est plus équilibrée, avec un tiers des tests réalisés pour les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD), près d'un quart pour les patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ou de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et 18% pour les patients atteints de syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Les patients atteints de lymphomes ou de Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ne représentent environ que 10 % des patients testés. Enfin, ceux atteints de myélomes multiples (MM), syndromes lymphoprolifératifs et LMC représentent entre 1 et 2 %.

Figure 5. Évolution du nombre de patients atteints d'hémopathies malignes ayant eu un test NGS entre 2018 et 2020, pour chaque localisation



### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

# LES BIOMARQUEURS PAR LOCALISATION TUMORALE

La partie suivante décrit plus précisément pour chaque localisation tumorale :

- les marqueurs recherchés nécessaires au diagnostic, au pronostic et/ou à la prescription des traitements, selon les AMM, les autorisations d'accès précoce, les recommandations nationales et internationales et les usages ;
- les données relatives aux tests réalisés avec :
  - le nombre de patients pour lesquels les tests ont été réalisés, les pourcentages de patients pour lesquels une altération moléculaire a été identifiée et les pourcentages de tests non interprétables.  
**Remarque :** Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS) ;
  - l'évolution au cours du temps du nombre de patients testés pour chaque biomarqueur ;
  - le nombre de patients pour lesquels au moins un test a été réalisé pour l'accès à une thérapie ciblée, et le nombre moyen de biomarqueurs recherchés par patient pour l'accès aux thérapies ciblées ;
  - le pourcentage de tests réalisés dans une localisation donnée par rapport au nombre total de tests réalisés, toutes localisations confondues ;
  - la répartition des lieux de prise en charge des patients : la plupart du temps, une organisation locale permet aux établissements qui n'ont pas de plateforme de génétique moléculaire d'envoyer les prélèvements à la plateforme la plus proche. Ces établissements ont également le choix de faire faire les tests dans d'autres plateformes ou des laboratoires privés. Nous présentons ici la répartition des établissements de prise en charge des patients : celui dans lequel se trouve la plateforme, les établissements publics ou privés de la région de la plateforme, ou les établissements hors de la région de la plateforme.

# 1. Les biomarqueurs dans les cancers du sein

**Amplification *HER2*/surexpression *HER2*** : la présence d'une amplification d'*HER2* ou d'une surexpression de *HER2* permet de prescrire du neratinib (cancer du sein précoce), du trastuzumab (cancer du sein précoce ou métastatique, seul ou en association), du trastuzumab-emtansine (cancer du sein précoce ou métastatique), du lapatinib (cancer du sein métastatique) ou du pertuzumab (en association avec trastuzumab et docetaxel dans le cancer du sein métastatique).

Ces biomarqueurs sont recherchés de la façon suivante : la surexpression de *HER2* est mise en évidence par immunohistochimie en première intention. En cas de tumeur présentant un score 2+ en IHC, une recherche complémentaire de l'amplification du gène par FISH (fluorescence *in situ* hybridization) ou CISH (Chromogenic *in situ* hybridization) est nécessaire.

**Mutations *PIK3CA*** : la présence d'une mutation *PIK3CA* permet la prescription d'alpelisib pour les hommes ou les femmes ménopausées avec un cancer du sein RH<sup>+</sup> et *HER2*<sup>-</sup>, ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie.

La recherche de mutations *PIK3CA* est généralement réalisée sur des biopsies ou pièces opératoires par tests ciblés basés sur la PCR ou par panel NGS. Cependant, certains laboratoires procèdent un peu différemment : MassArray couplé au NGS ou NGS et PCR-High Resolution Melting ou sur biopsie liquide.

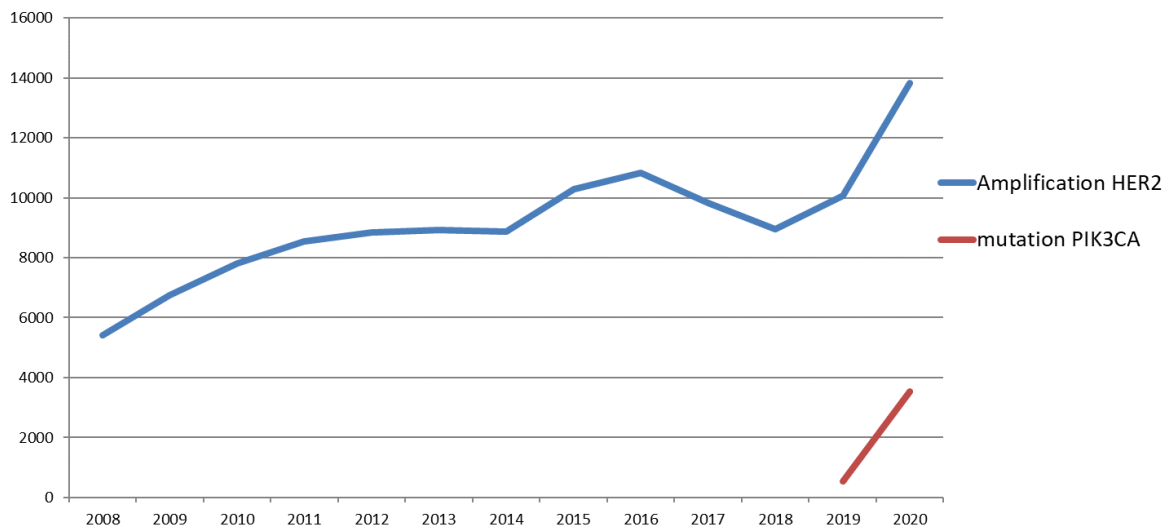
**Tableau 7. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers du sein**

Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
<b>Amplification <i>HER2</i></b>	10 064	13 834	17,9	19,1	1,1	2,2
<b>Mutations <i>PIK3CA</i></b>	544	3 537	30,2	33,3	11,9	8,9
<b>Panel de mutations par NGS</b>	Non demandé	2 206				

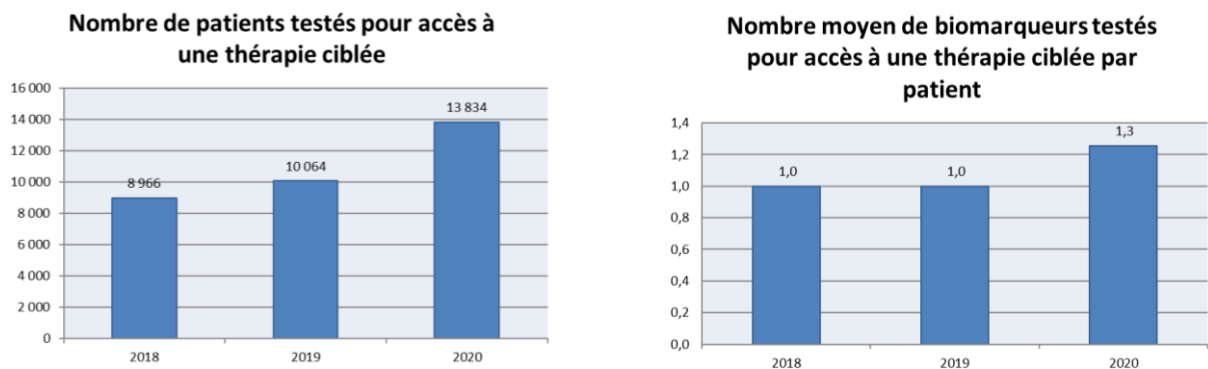
\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

Le nombre de patients ayant eu un panel NGS en 2018 était de 698.

**Figure 6. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour un cancer du sein**



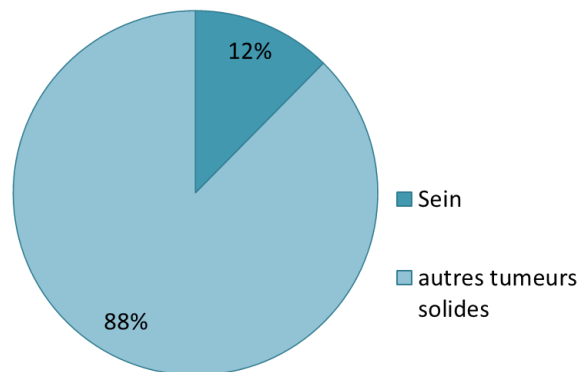
**Figure 7. Accès aux thérapies ciblées dans les cancers du sein**



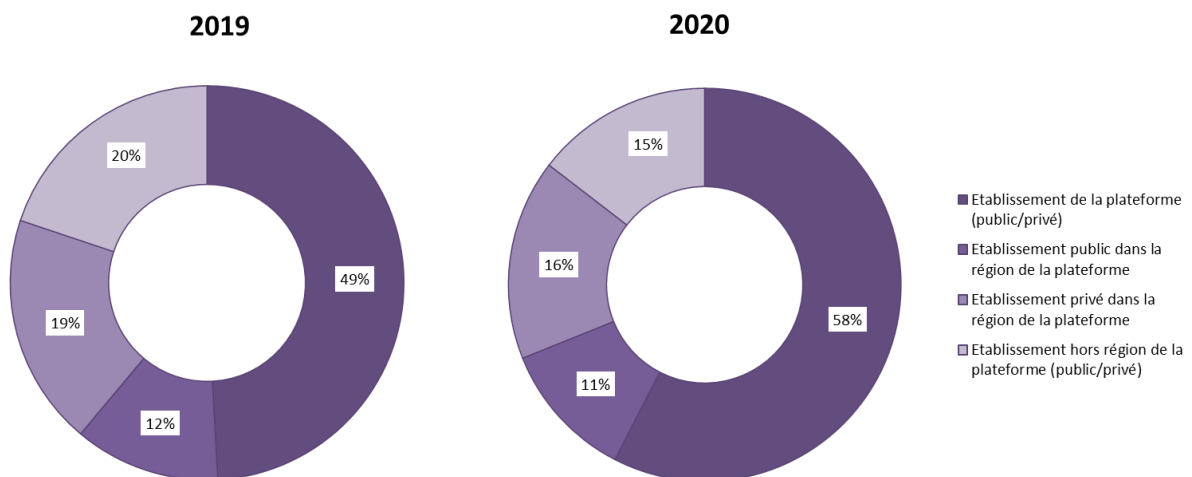
Nous observons une augmentation significative entre 2019 et 2020 du nombre de patients testés avec des modalités peu différentes puisque le nombre de biomarqueurs recherchés est en moyenne de 1 en 2018 et 2019 et très faiblement augmenté en 2020 (1,3).

**Figure 8. Place des cancers du sein dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints d'un cancer du sein par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides.



**Figure 9. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints d'un cancer du sein (pour lesquels la recherche d'une amplification d'HER2 a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



## 2. Les biomarqueurs dans les cancers de l’ovaire

**Mutations de *BRCA1/2***: la présence d’une mutation somatique et/ou germinale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conditionne la prescription d’inhibiteurs de PARP (olaparib et rucaparib). La fréquence élevée des mutations *BRCA* dans les cancers de l’ovaire (19–31%) ainsi que le caractère constitutionnel de la majorité d’entre elles (60–80%) confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques à mettre en œuvre. Toutefois, environ 5 à 11 % des patientes avec un cancer de l’ovaire présentent une mutation uniquement somatique de *BRCA*, sans altération constitutionnelle. Il est recommandé de rechercher la présence de mutations somatiques en première intention. En cas de mutation somatique ou de suspicion de prédisposition héréditaire, la patiente doit être adressée à une consultation d’oncogénétique afin de rechercher une éventuelle mutation germinale<sup>1</sup>. Une consultation d’oncogénétique est également préconisée pour toutes les patientes présentant un cancer de l’ovaire isolé diagnostiqué avant l’âge de 70 ans (avec exclusion des tumeurs borderline, des cancers mucineux et des cancers non épithéliaux) et pour celles développant un cancer de l’ovaire après 70 ans et présentant un antécédent familial de cancer du sein ou de l’ovaire chez un apparenté au premier degré. Pour les mêmes raisons, toutes les patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire en situation de rechute devront être orientées, systématiquement et le plus tôt possible, vers une consultation d’oncogénétique si celle-ci n’a pas déjà été réalisée.

L’activité des plateformes de génétique moléculaire rapportée ici concerne uniquement les examens réalisés à partir de prélèvements tumoraux, les tests de génétique constitutionnelle étant réalisés au sein des laboratoires d’oncogénétique.

La recherche des mutations *BRCA1/2* est réalisée par NGS.

**Tableau 8. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers de l’ovaire**

Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patientes avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Mutations somatiques de <i>BRCA</i> (NGS)	5 438	3 687	14,2	14,3	7,2	5,7

<sup>1</sup> Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.

Figure 10. Évolution du nombre de patientes testées depuis 2016 pour un cancer de l'ovaire (mutations somatiques de BRCA par NGS)

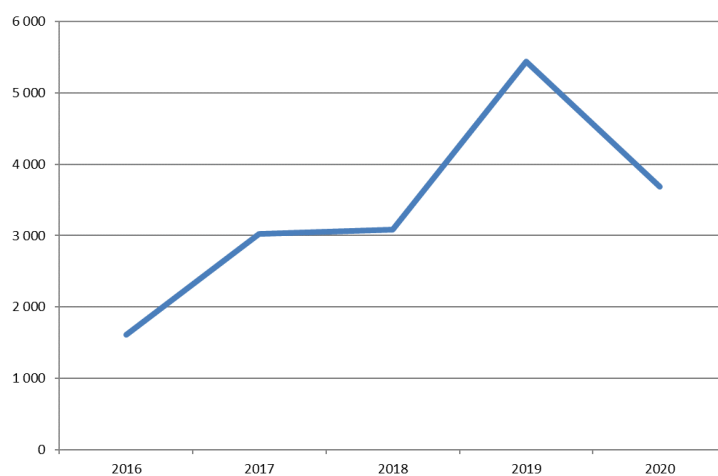
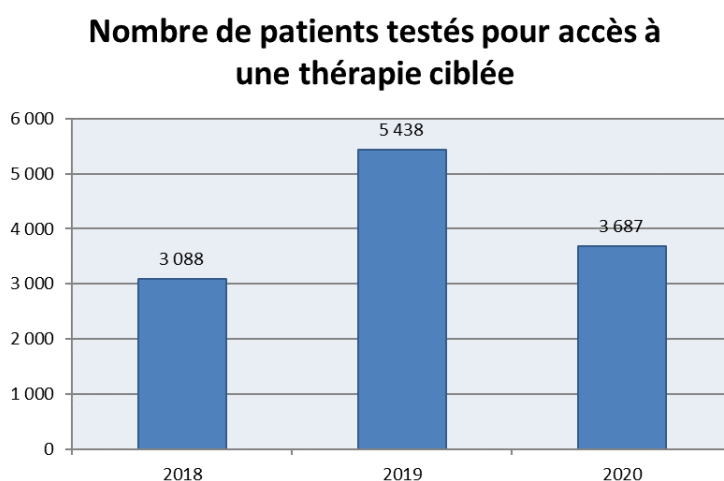


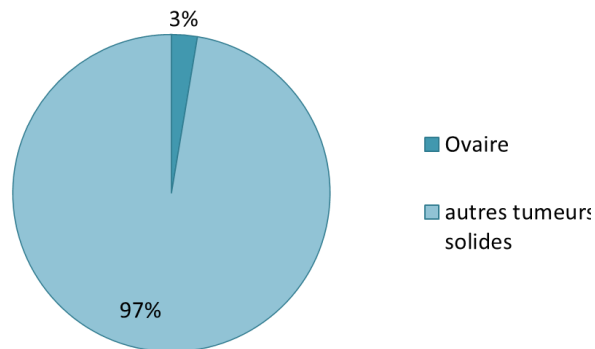
Figure 11. Accès aux thérapies ciblées dans les cancers de l'ovaire



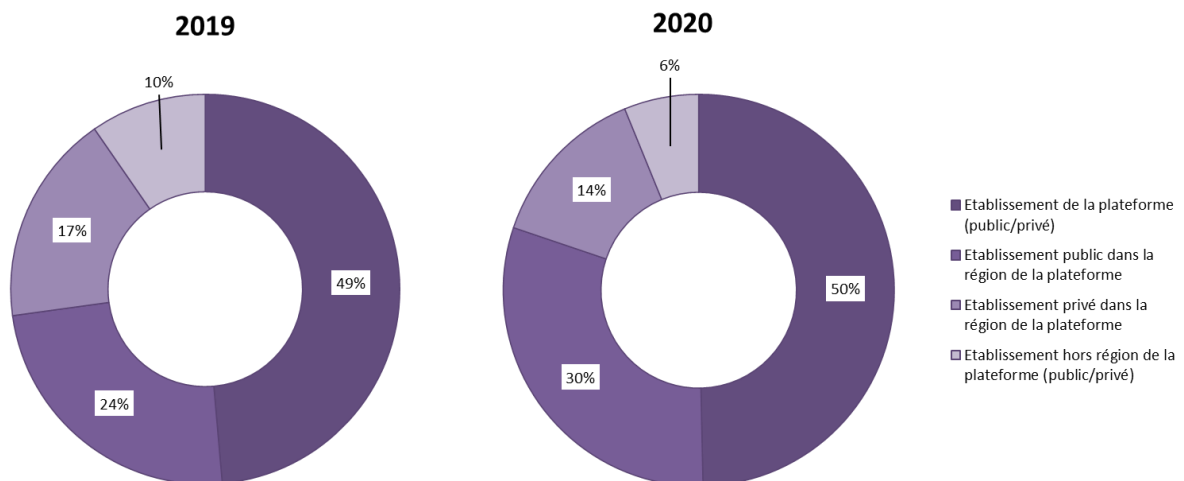
En moyenne, un seul biomarqueur est recherché par patiente pour l'accès aux thérapies ciblées dans le cancer de l'ovaire.

**Figure 12. Place des cancers de l’ovaire dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d’autres tumeurs solides.



**Figure 13. Répartition des lieux de prises en charge des patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire (pour lesquelles la recherche de mutations somatiques de BRCA a été réalisée) et donc de l’origine des prescriptions**





### 3. Les biomarqueurs dans les cancers de l'estomac

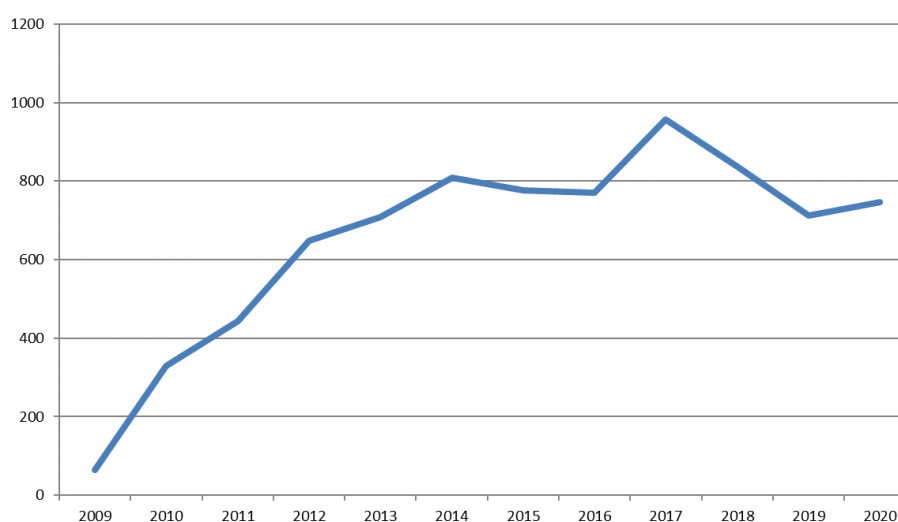
**Amplification d'HER2 :** l'amplification d'HER2 permet la prescription de trastuzumab pour les patients atteints de cancer gastrique métastatique.

La prescription de ce traitement est permise par la recherche de l'amplification d'HER2 (mise en évidence par FISH ou CIS) ou de la surexpression d'HER2 (mise en évidence par SISH ou biologie moléculaire).

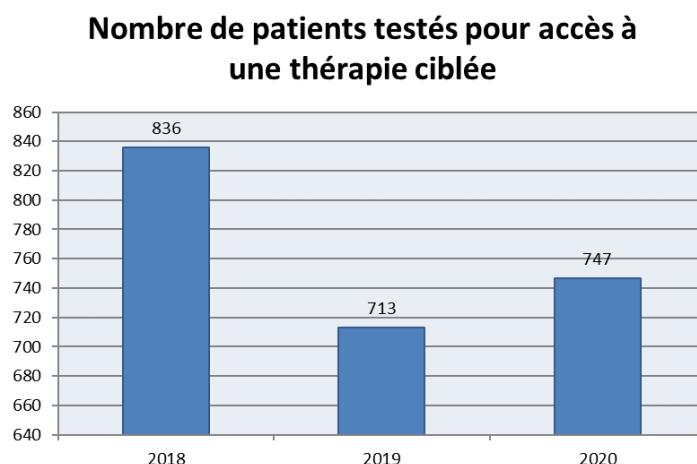
**Tableau 9. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers de l'estomac**

Marqueur	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
<b>Amplification HER2</b>	713	747	24,3	25,0	2,3	2,6

**Figure 14. Évolution du nombre de patients testés (amplification HER2) depuis 2009 pour un cancer de l'estomac**



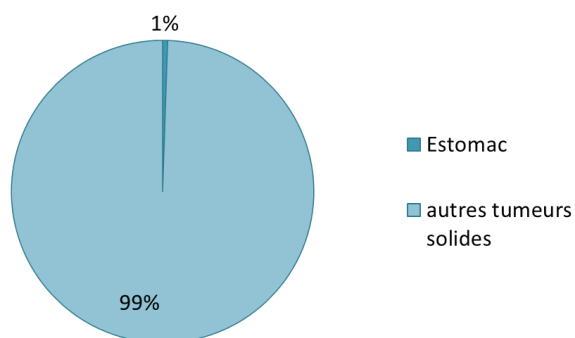
**Figure 15 . Accès aux thérapies ciblées dans les cancers de l'estomac**



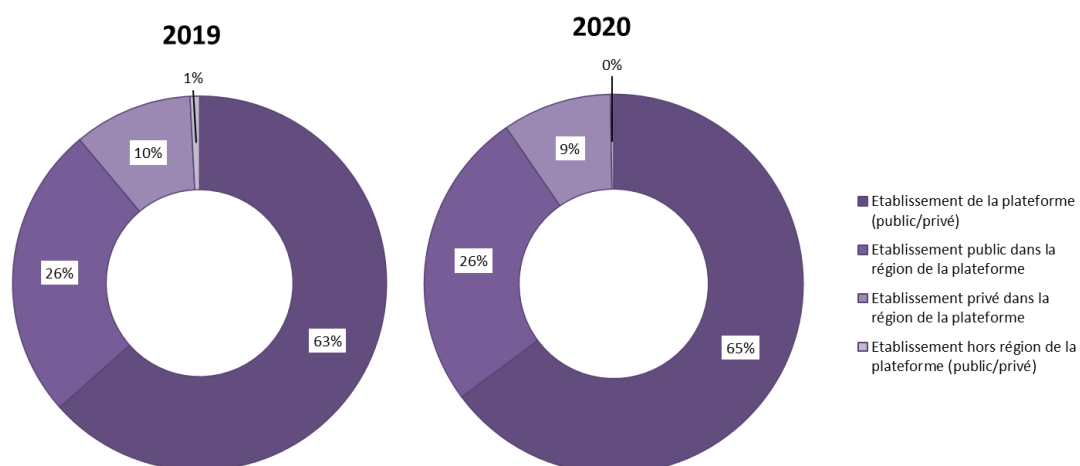
En moyenne, un seul biomarqueur est recherché par patient pour l'accès aux thérapies ciblées dans le cancer de l'estomac.

**Figure 16. Place des cancers de l'estomac dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints d'un cancer de l'estomac par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides.



**Figure 17. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints d'un cancer de l'estomac (pour lesquels la recherche d'une amplification d'HER2 a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

## 4. Les biomarqueurs dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

**Mutations *KIT* et *PDGFRA*** : le diagnostic de GIST est d'abord effectué par l'histologie et la détection de l'expression de *KIT* par IHC. Une recherche de mutations de *KIT* et de *PDGFRA* peut être nécessaire à la confirmation diagnostique dans les cas difficiles.

La confirmation d'une mutation de *KIT* est nécessaire pour permettre la prescription d'imatinib (suivant la mutation présente, la dose d'imatinib peut être ajustée). La mutation D842V de l'exon 18 de *PDGFRA* est considérée comme conférant une résistance primaire à l'imatinib et permet la prescription d'avapritinib. La recherche des mutations est généralement réalisée par tests ciblés basés sur la PCR ou par panel NGS (un laboratoire a déclaré réaliser cette recherche par MassArray couplé au NGS, et un autre par NGS et PCR -High Resolution Melting).

**Tableau 10. Biomarqueurs et patients testés dans les GIST**

Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Mutations <i>KIT</i>	873	599	68,4	67,9	3,2	4,2
Mutations <i>PDGFRA</i>	816	597	15,5	13,7	2,3	2,9
Panel de mutations par NGS	763	563				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

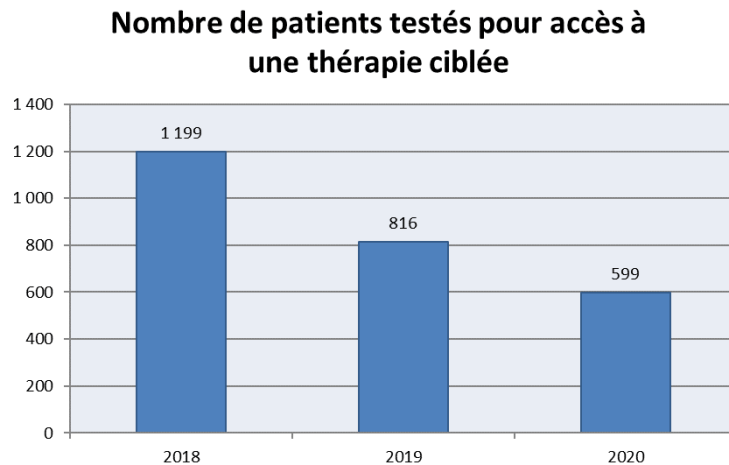
**Figure 18. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour une GIST**



### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Figure 19. Accès aux thérapies ciblées dans les GIST**

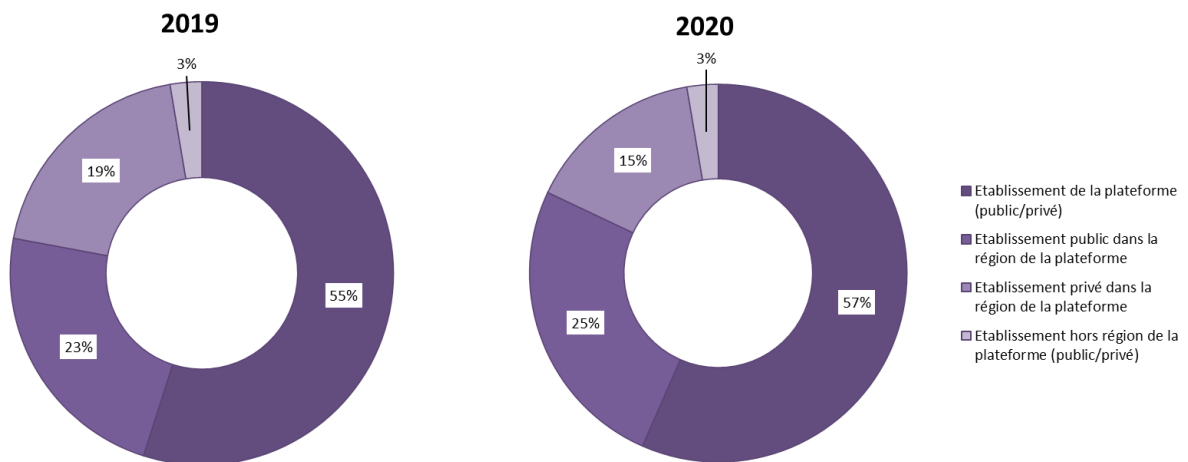


En moyenne, deux biomarqueurs sont recherchés par patient pour l'accès aux thérapies ciblées dans les GIST.

Place des GIST dans les tumeurs solides en 2020.

Le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints d'une GIST par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides est inférieur à 1%.

**Figure 20. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de GIST (pour lesquels la recherche de mutations de KIT a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



## 5. Les biomarqueurs dans les cancers colorectaux

**Mutations *KRAS* et *NRAS*** : l'absence de mutation des exons 2, 3 et 4 de *KRAS* ou *NRAS* permet la prescription de panitumumab et de cetuximab.

**Mutation V600 de *BRAF*** : la mutation V600 de *BRAF* permet de prescrire l'association encorafenib-cetuximab.

Les mutations sont en règle générale recherchées par NGS. Cependant, certains laboratoires déclarent faire la recherche, pour un, en couplant le NGS avec de la MassArray ou avec une PCR-High Resolution Melting pour un autre. Deux autres laboratoires ont également recours au séquençage Sanger dans des cas précis.

**Statut MMR tumoral** : la connaissance du statut MMR tumoral au stade II de la maladie est un élément pris en compte dans le choix de la prescription d'une chimiothérapie adjuvante ou non. L'évaluation du statut MMR tumoral est réalisée par IHC et/ou biologie moléculaire.

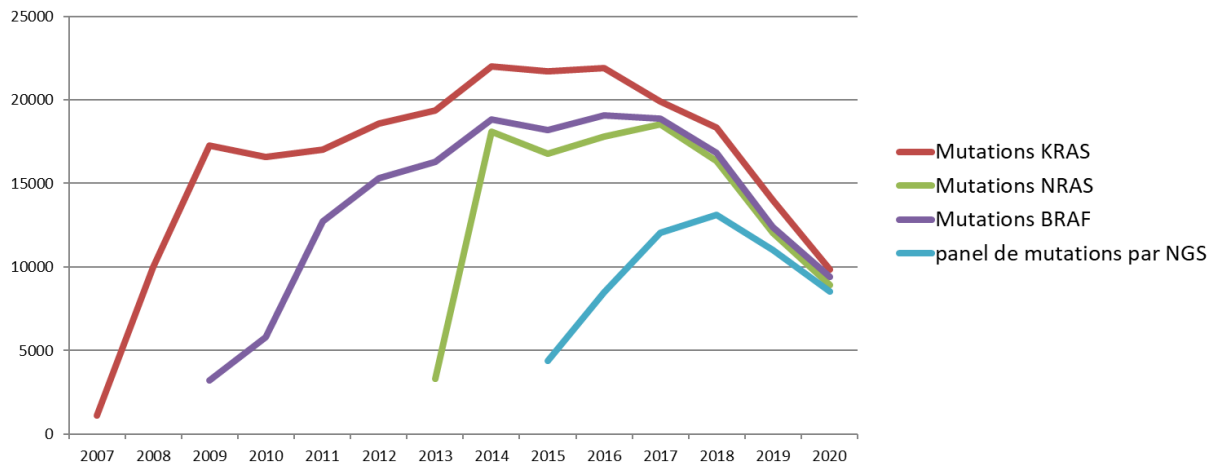
**Remarques** : au moment de la rédaction de ce rapport, il peut être précisé que depuis 2021, l'identification d'un statut dMMR ou MSI peut permettre la prescription d'immunothérapie. Le pembrolizumab est remboursé au stade métastatique pour les patients dMMR ou MSI résécables d'emblée. Par contre, l'association nivolumab-ipilimumab, bien qu'ayant l'AMM, n'est pas remboursée en France.

**Tableau 11. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers colorectaux**

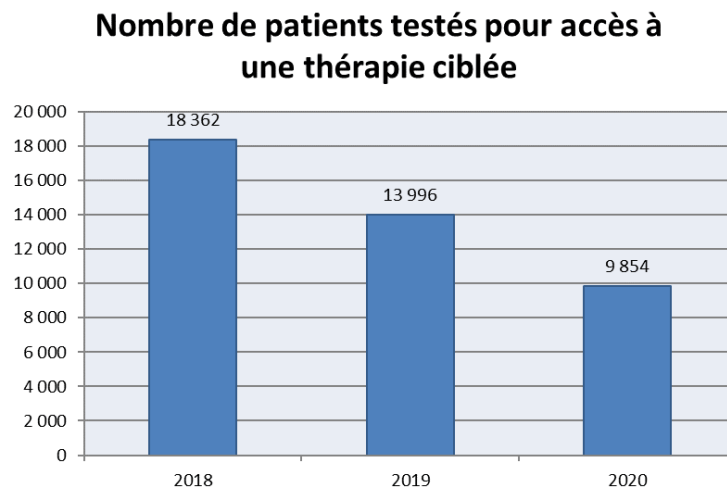
Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Mutations <i>KRAS</i>	13 996	9 854	43,4	45,6	2,1	3,0
Mutations <i>NRAS</i>	12 022	8 935	5,2	9,1	4,0	3,2
Mutations <i>BRAF</i>	12 396	9 422	12,3	13,6	3,5	3,3
Panel de mutations par NGS	11 010	8 536				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

**Figure 21. Évolution du nombre de patients testés depuis 2007 pour un cancer colorectal**



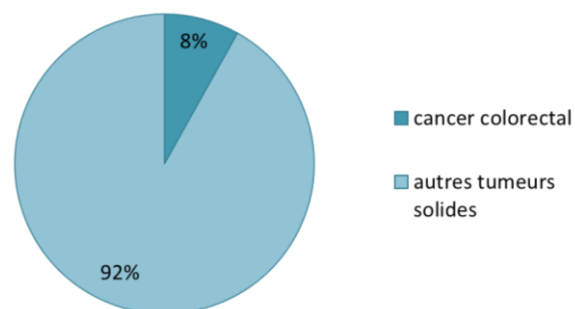
**Figure 22. Accès aux thérapies ciblées dans les cancers colorectaux**



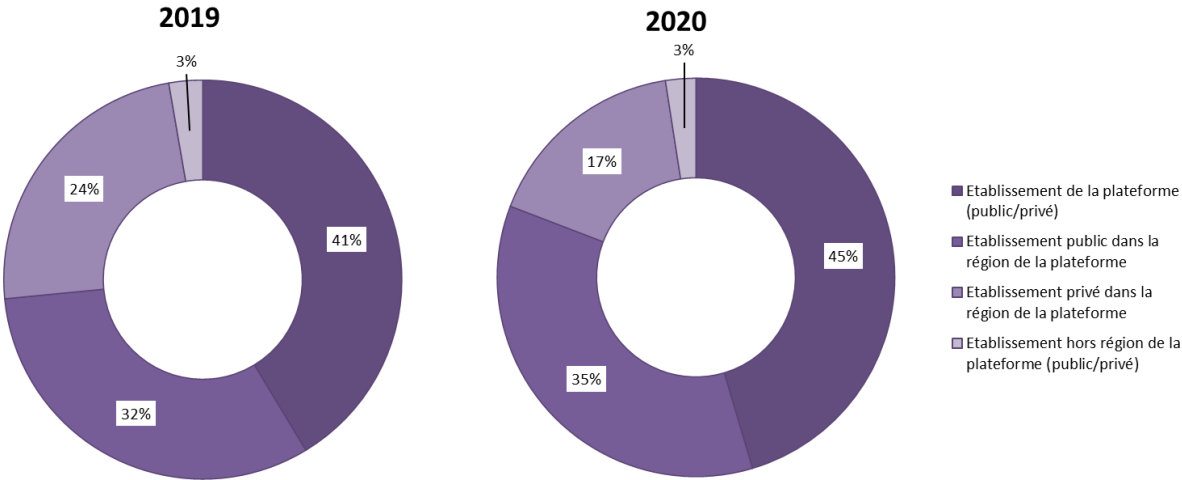
En moyenne, 1,9 biomarqueur est recherché par patient pour l'accès aux thérapies ciblées dans les cancers colorectaux.

**Figure 23. Place des cancers colorectaux dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints d'un cancer colorectal par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides.



**Figure 24. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de cancers colorectaux (pour lesquels la recherche de mutations de KRAS a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

## 6. Les biomarqueurs pour la recherche d'un syndrome de Lynch

**Statut MMR**: dans les cancers colorectaux, de l'endomètre et les autres localisations concernées par le syndrome de Lynch, la recherche du statut MMR tumoral permet d'orienter les patients dMMR vers une consultation d'oncogénétique pour identifier les patients atteints de ce syndrome. Il est recommandé de réaliser ce criblage pour tous les patients atteints d'un cancer colorectal ou de l'endomètre et dans certains cas pour les autres cancers digestifs et gynécologiques et les cancers urologiques, dermatologiques et cérébraux<sup>2</sup>.

**Mutations de *BRAF* et Méthylation du promoteur de *MLH1***: les patients dMMR avec une perte d'expression *MLH1*-*PMS2* et une méthylation du promoteur de *MLH1* (cancer de l'endomètre ou cancer colorectal) ou une mutation *BRAF V600E* (uniquement pour le cancer colorectal) n'ont pas besoin d'être orientés vers une consultation d'oncogénétique, sauf contexte personnel ou familial particulier. Ces formes sont très en faveur du caractère sporadique du statut dMMR<sup>2</sup>.

Les méthylations du promoteur de *MLH1* sont recherchées principalement par pyroséquençage, HRM, MS-MLPA et PCR méthylation spécifique.

**Tableau 12. Biomarqueurs et patients testés pour la recherche d'un syndrome de Lynch**

Indications	Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
		2019	2020	2019	2020	2019	2020
Colorectal	Déficiences MMR	17 397	14 385	21,4	22,9	2,6	2,9
	Mutations <i>BRAF</i>	3 028	2 357	18,4	21,5	1,5	1,8
	Méthylation du promoteur de <i>MLH1</i>	1 120	966	66,1	68,3	3,8	2,5
	Panel de mutations par NGS	355	623				
Endomètre et autres localisations	Déficiences MMR	6 518	5 404	18,6	20,1	4,2	3,9
	Méthylation du promoteur de <i>MLH1</i>	424	554	67,8	76,6	2,2	6,0
	Panel de mutations par NGS	231	488				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

<sup>2</sup> Évaluation du statut MMR tumoral, collection Recommandations et référentiels, nov 2021, INCa.

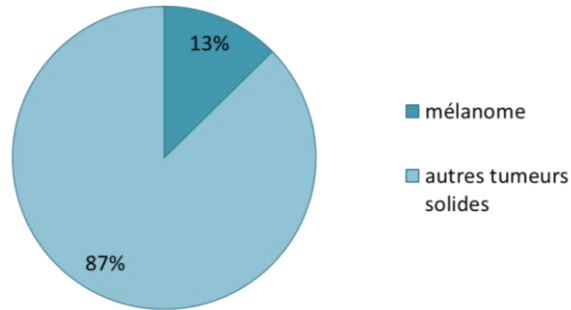
### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- ▶ Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

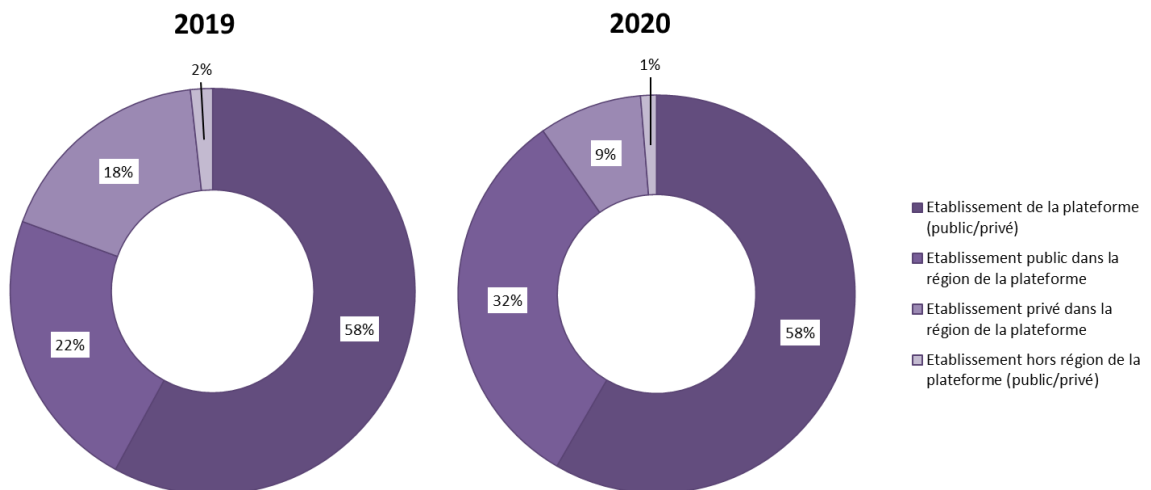


**Figure 25. Place des recherches de syndrome de Lynch dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients pour lesquels un éventuel syndrome de Lynch est suspecté par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides.



**Figure 26. Répartition des lieux de prises en charge des patients pour lesquels une recherche de déficience MMR a été réalisée dans le cadre d'un cancer colorectal et donc de l'origine des prescriptions**



## 7. Les biomarqueurs dans les mélanomes

**Mutation V600 de *BRAF*** : l'identification d'une mutation V600 de *BRAF* peut permettre, à partir du stade III, la prescription de vemurafenib (seul ou en association avec le cobimetinib), de dabrafenib (seul ou en association avec le tramétinib, inhibiteur de la protéine MEK), du tramétinib, ou de l'association encorafenib – binimatinib.

**Mutations *KIT*, *NRAS* ou *BRAF* non V600** : il n'y a pas pour l'instant de thérapie ciblée associée à ces mutations drivers, mais l'ESMO recommande de les rechercher pour avoir une chance d'inclure les patients dans des essais cliniques<sup>3</sup>.

L'ensemble de ces mutations sont recherchées par séquençage sanger ou NGS, sauf pour la mutation *BRAF* V600 qui se fait par IHC. Un laboratoire déclare réaliser les recherches de mutations par MassArray couplé au NGS et un autre utilise une technique de PCR -High Resolution Melting.

**Tableau 13. Biomarqueurs et patients testés dans les mélanomes**

Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Mutations <i>BRAF</i>	5 054	5 286	41,0	38,0	4,4	2,8
Mutations <i>KIT</i>	3 016	3 000	5,9	4,9	3,3	4,0
Mutations <i>NRAS</i>	3 816	4 159	30,3	28,5	5,0	3,4
Panel de mutations par NGS	3 972	3 521				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

<sup>3</sup> Annals of Oncology volume 30, ISSUE 12, P1884-1901, December 01, 2019; Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; O. Michielin, A.C.J. van Akkooi, P.A. Ascierto, R. Dummer, U. Keilholz, the ESMO Guidelines Committee.

Figure 27. Évolution du nombre de patients testés depuis 2010 pour un mélanome

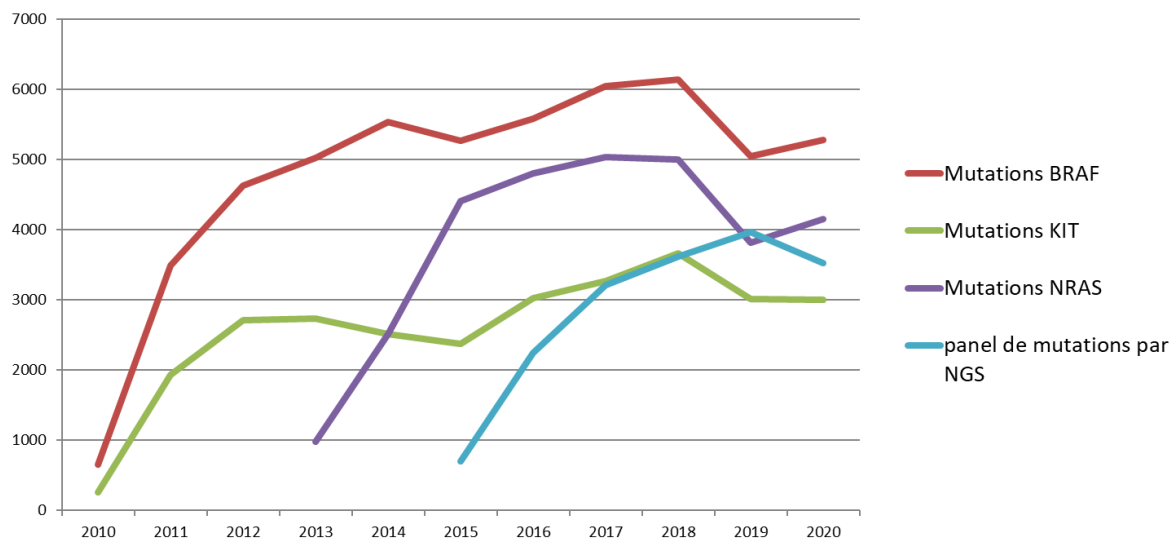
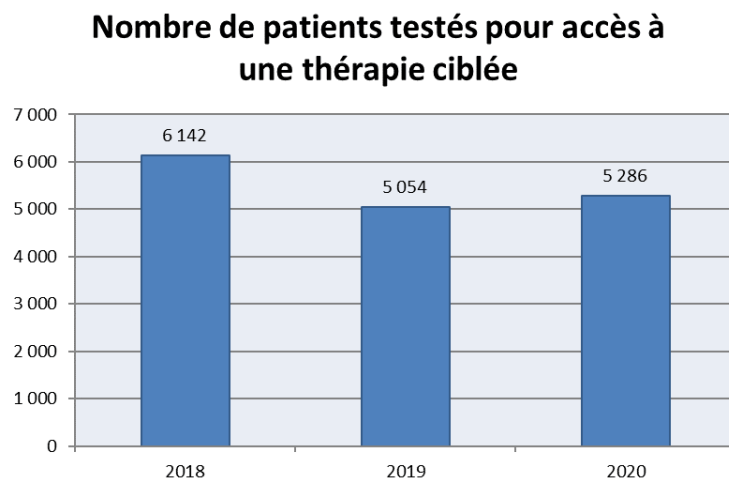


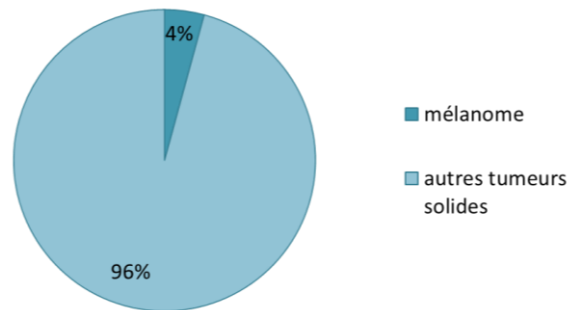
Figure 28. Accès aux thérapies ciblées dans les mélanomes



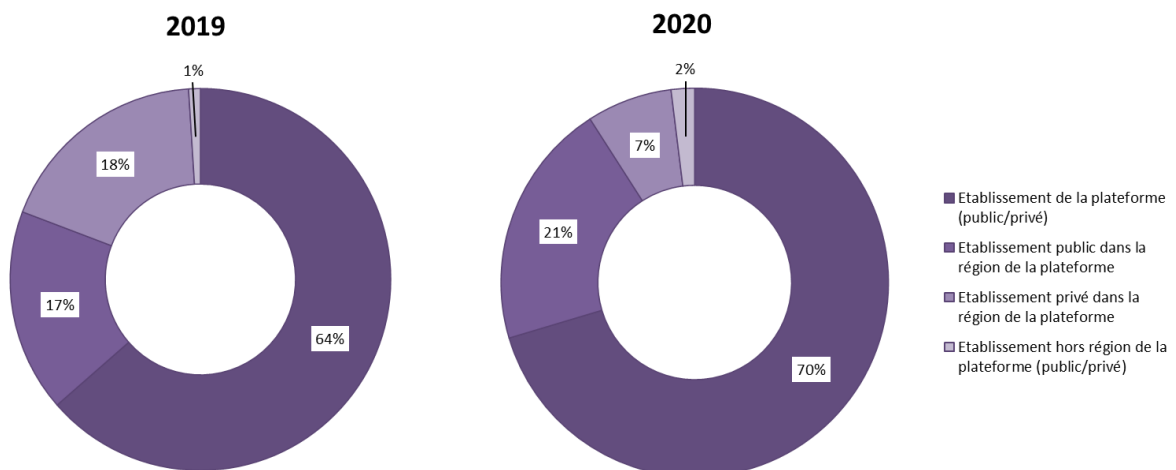
En moyenne, un biomarqueur est recherché par patient pour l'accès aux thérapies ciblées dans les mélanomes.

**Figure 29. Place des mélanomes dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints d'un mélanome par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides.



**Figure 30. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de mélanome (pour lesquels la recherche de mutations de BRAF a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



## 8. Les biomarqueurs dans les cancers du poumon

**Expression de PD-L1:** la recherche des niveaux d'expression de PD-L1 peut permettre de prescrire des immunothérapies comme l'atezolizumab, le pembrolizumab, le cemiplimab ou le durvalumab. Ces médicaments doivent être prescrits en l'absence d'aberrations des gènes *EGFR*, *ALK* et *ROS1*. Néanmoins, le pembrolizumab peut être prescrit pour des patients avec une mutation d'*EGFR* qui ont déjà reçu une thérapie ciblée. Le durvalumab, dont l'AMM est valide pour les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 dans 1% ou plus des cellules tumorales, peut également être prescrit, grâce à une RTU, dans le cas où le statut PD-L1 est inconnu ou si moins de 1% des cellules tumorales expriment PD-L1. L'expression de PD-L1 est recherchée par IHC.

**Mutations d'*EGFR*:** l'existence de mutations d'*EGFR* peut permettre la prescription d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-*EGFR* de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, ramucirumab et dacomitinib) pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés ou métastatiques. L'osimertinib a obtenu une AMM pour le traitement des patients dont la tumeur porte la mutation T790M d'*EGFR*, mutation qui confère une résistance aux ITK de première génération. Ainsi, la recherche d'une mutation T790M d'*EGFR* à la rechute est faite de plus en plus souvent et est dans la plupart des cas réalisée à partir d'ADN tumoral circulant.

**Remarque:** au moment de la rédaction de ce rapport, il peut être précisé que depuis 2021, l'osimertinib a également obtenu une AMM pour un traitement adjuvant dans les stades précoces (stades IB à IIIA). L'absence de mutation d'*EGFR* (et de fusion d'*ALK*) peut également permettre la prescription de pembrolizumab, d'atezolizumab ou de l'association nivolumab/ipilimumab.

**Réarrangements de *ALK*:** la présence d'un réarrangement de *ALK* peut permettre la prescription de ceritinib, brigatinib, alectinib, lorlatinib ou crizotinib. L'absence de ce réarrangement peut permettre la prescription de pembrolizumab, d'atezolizumab ou de l'association nivolumab/ipilimumab.

**Réarrangements de *ROS1*:** la présence d'un réarrangement de *ROS1* peut permettre la prescription d'entrectinib ou de crizotinib.

**Réarrangements de *RET*:** l'identification d'un réarrangement de *RET* permet la prescription du selpercatinib.

**Mutations de *MET*:** une mutation de *MET* permet la prescription de crizotinib dans le cadre d'une Autorisation d'accès compassionnelle (AAC).

**Remarque:** au moment de la rédaction de ce rapport, il peut être précisé que depuis février 2022, le tepmetko a obtenu une AMM pour les cas avec une mutation qui engendre un saut de l'exon 14.

**Mutations V600 de *BRAF*:** l'association dabrafenib et trametinib a obtenu une AMM en 2017 pour les patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation V600 de *BRAF*. Néanmoins, la Commission de la Transparence a rendu, en 2018, un avis négatif pour la prise en charge de droit commun par la collectivité de ce traitement.

Les mutations sur tumeurs sont recherchées par NGS (éventuellement avec en plus un pyroséquençage si non contributif), Sanger, PCR-High Resolution Melting ou MassArray éventuellement couplé au NGS. Sur ADNtc, les mutations sont recherchées par ddPCR et/ou NGS.

Les réarrangements sur tumeurs sont recherchés par NGS (RNAseq), IHC et/ou PCR et/ou FISH. Sur l'ADNtc, ils sont recherchés par RNAseq ou PCR.

### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

**Tableau 14. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers du poumon**

	Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
		2019	2020	2019	2020	2019	2020
Sur tumeur	Mutations <i>EGFR</i>	23 045	18 590	15,2	14,6	4,5	4,4
	Mutations <i>KRAS</i>	19 976	16 956	36,0	36,2	4,1	3,9
	Mutations <i>BRAF</i>	19 157	16 275	9,2	5,9	4,7	4,6
	Mutations <i>HER2</i>	18 411	15 559	5,7	1,6	5,2	4,7
	Réarrangements <i>ALK</i>	15 898	13 246				
	Réarrangements <i>ROS1</i>	16 451	12 694				
	Réarrangements <i>RET</i>	ND	1 829				
	Expression de PD-L1	14 986	14 827	56,0	53,0	1,0	0,7
	Panel de mutations par NGS	20 780	17 011	0,0	0,0		
	Panel de réarrangements par RNAseq	2 297	3 270	0,0	0,0		
Sur ADNtc	Mutations <i>EGFR</i>	6 028	5 340	26,1	22,1	4,9	8,3
	Mutations <i>KRAS</i>	3 139	2 789	10,4	8,8	3,6	7,2
	Mutations <i>BRAF</i>	3 095	2 731	2,5	2,2	3,4	7,2
	Mutations <i>HER2</i>	2 890	2 271	1,0	0,8	3,3	7,9
	Réarrangements <i>ALK</i>	315	408				
	Réarrangements <i>ROS1</i>	280	372				
	Réarrangements <i>RET</i>	ND	7				
	Panel de mutations par NGS	3 236	2 564	0,0	0,0		
	Panel de réarrangements par RNAseq	ND	235	0,0	1,3		

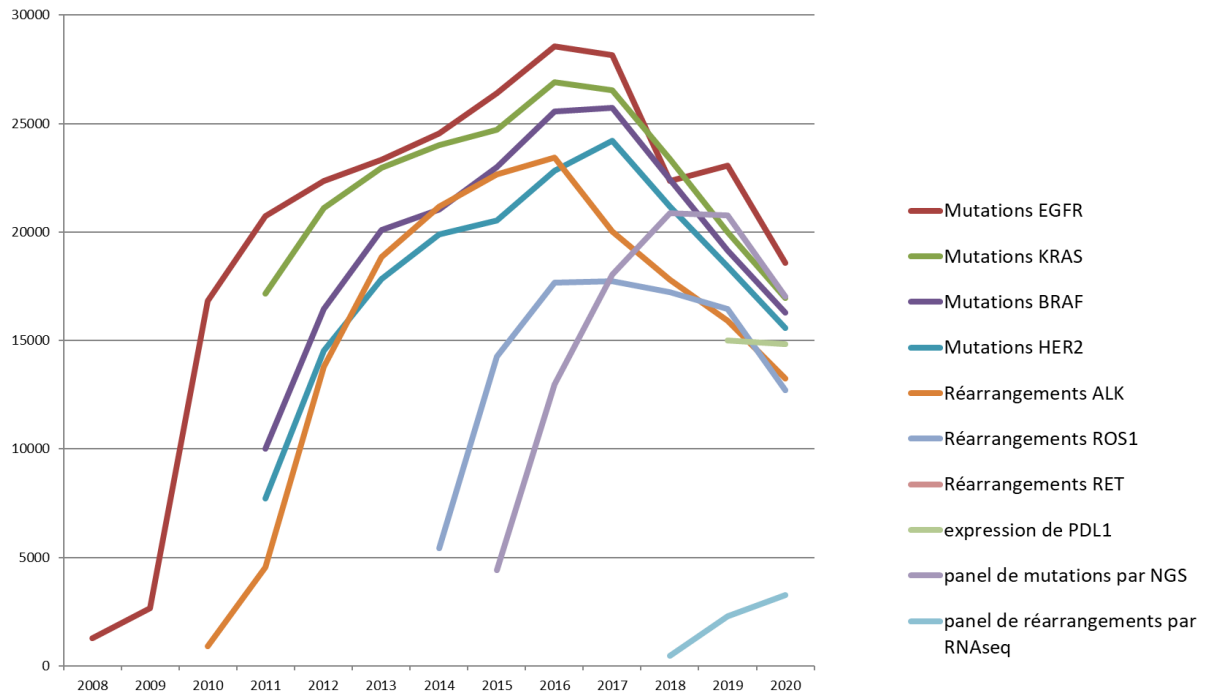
\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

ND : non demandé

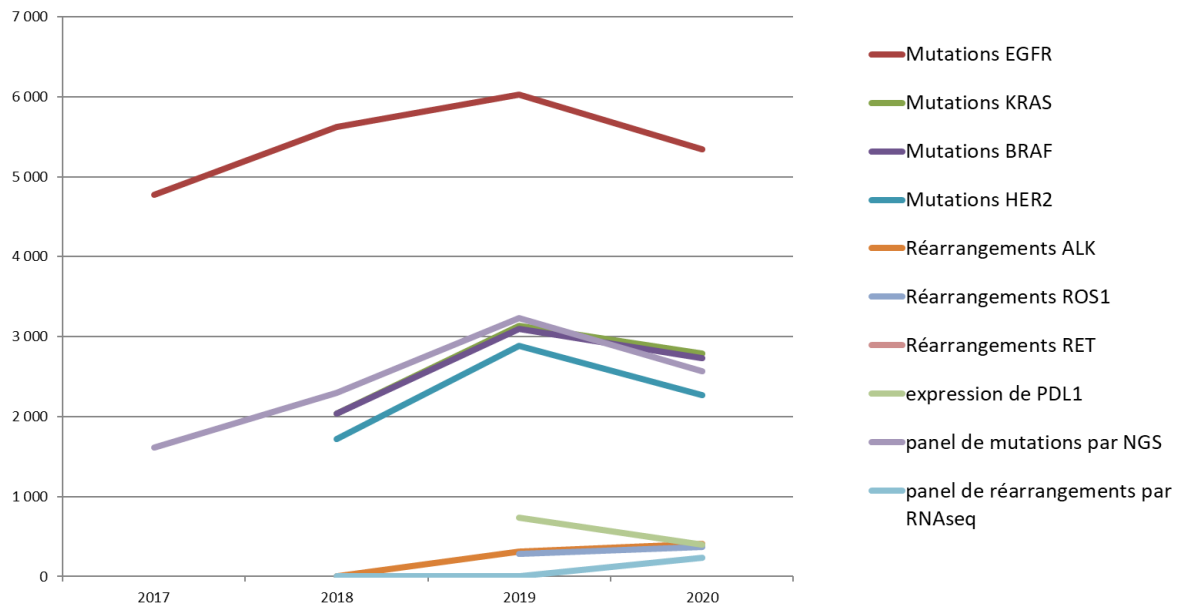
#### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Figure 31. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour un cancer du poumon (tests sur tumeurs)**



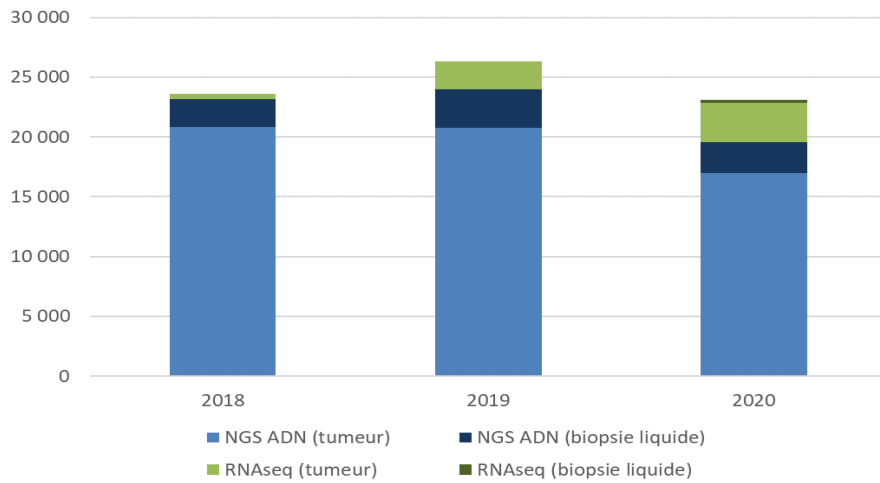
**Figure 32. Évolution du nombre de patients testés depuis 2017 pour un cancer du poumon (biopsie liquide)**



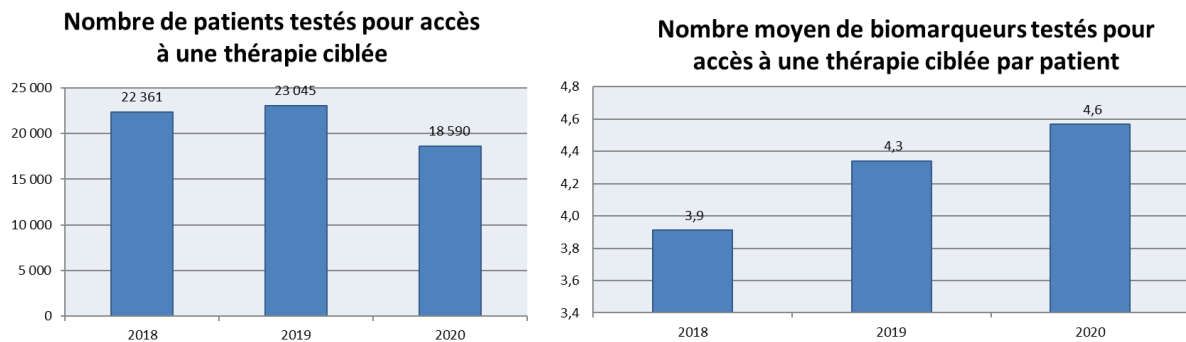
**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Figure 33. Évolution du nombre de patients testés par NGS dans le cancer du poumon de 2018 à 2020**

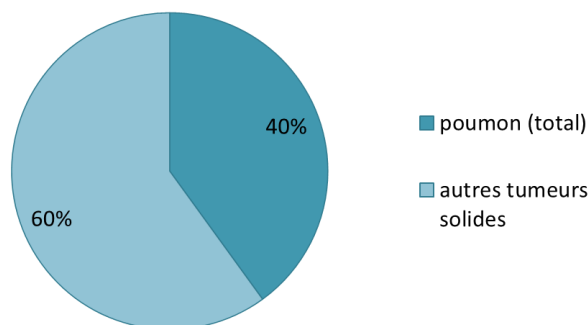


**Figure 34. Accès aux thérapies ciblées dans les cancers du poumon**



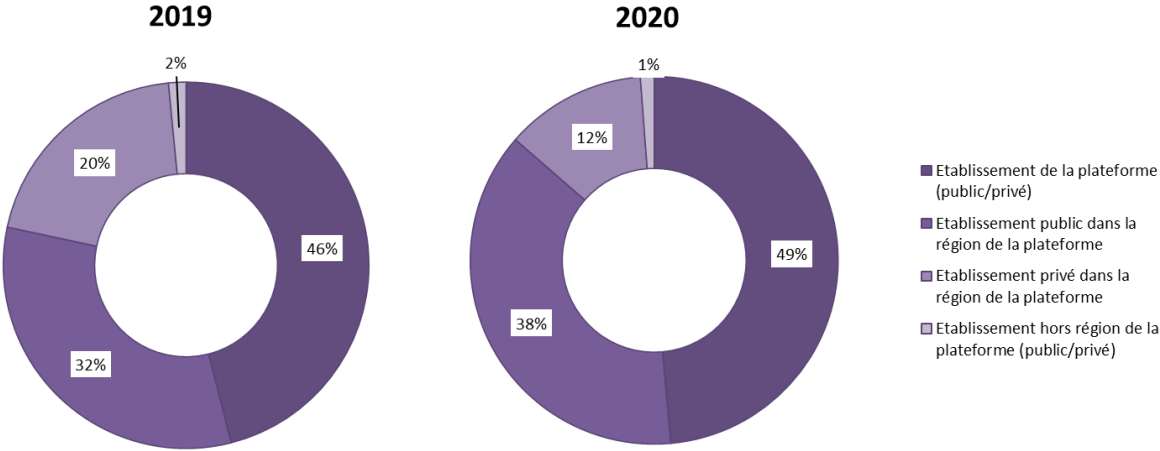
**Figure 35. Place des cancers du poumon dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints d'un cancer du poumon par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides.





**Figure 36. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints d'un cancer du poumon (pour lesquels la recherche de mutations d'EGFR a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

## 9. Les biomarqueurs dans les sarcomes

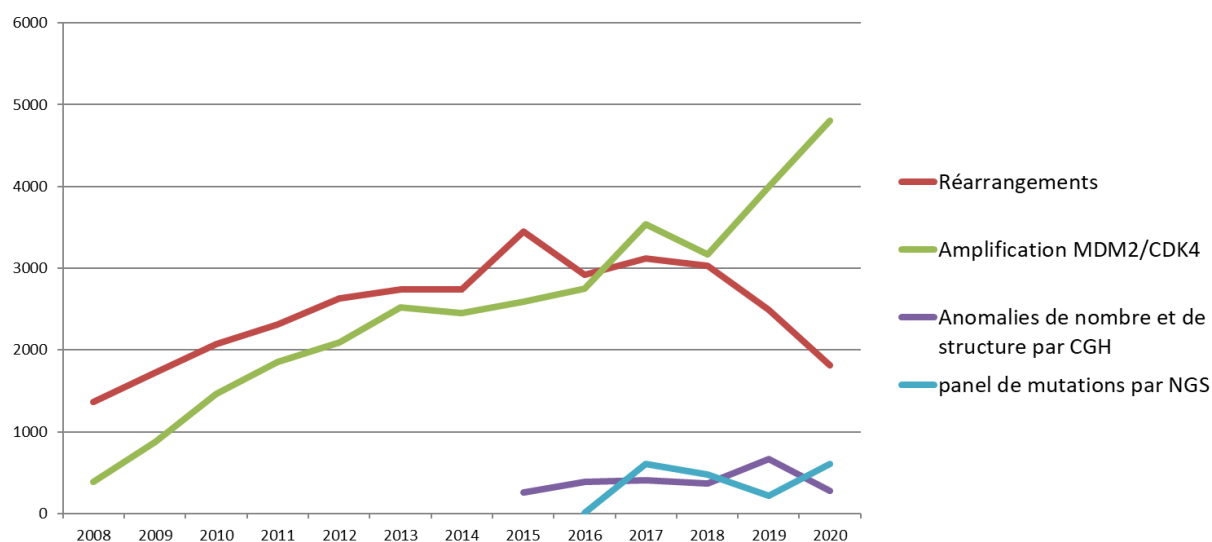
**Réarrangements spécifiques et amplification de *MDM2/CDK4*** : la présence de réarrangements spécifiques ou d'une amplification de *MDM2/CDK4* permet de classer certains sarcomes en complément du diagnostic histologique et des études en immunohistochimie (l'amplification de *MDM2/CDK4* est spécifique des liposarcomes).

Les réarrangements sont recherchés par des techniques spécifiques ou du RNAseq, l'amplification de *MDM2/CDK4* est recherchée par IHC, HIS, CGH ou NGS.

**Tableau 15. Biomarqueurs et patients testés dans les sarcomes**

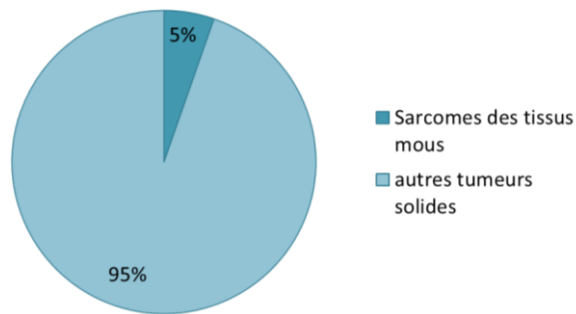
Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Réarrangements	2 488	1 809	30,7	29,9	10,2	6,1
Amplification <i>MDM2/CDK4</i>	4 000	4 804	24,4	24,7	2,8	3,3
Anomalies de nombre et de structure par CGH	671	275	0,0	0,0	0,0	0,0
Panel de mutations par NGS	217	604	0,0	0,0	0,0	0,0

**Figure 37. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour un sarcome**

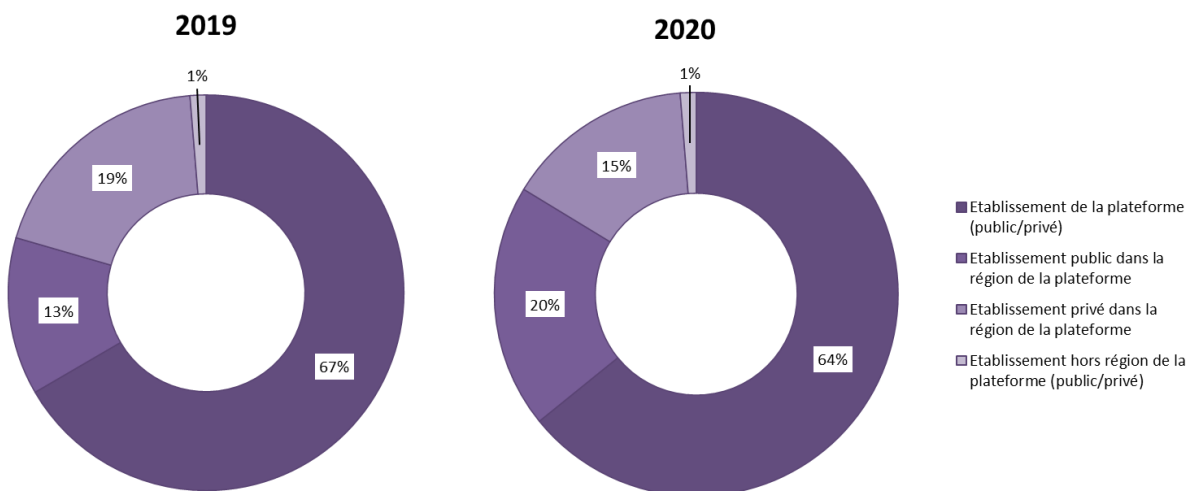


**Figure 38. Place des sarcomes dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints d'un sarcome par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides.



**Figure 39. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints d'un sarcome (pour lesquels la recherche d'une amplification de MDM2/CDK4 a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



## 10. Les biomarqueurs dans les neuroblastomes

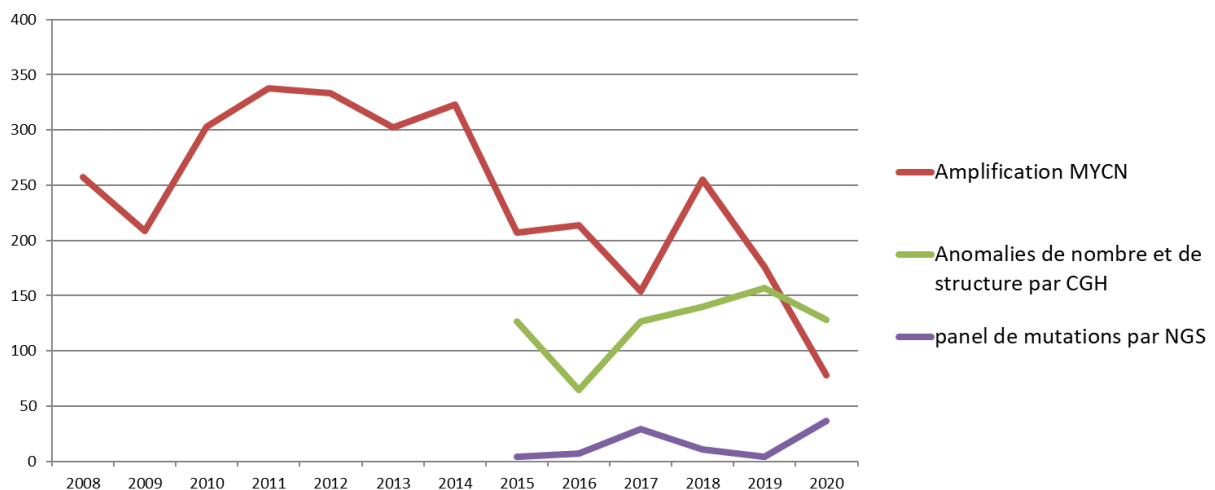
**Amplification de MYCN** : l'existence d'une amplification de MYCN est un facteur de mauvais pronostic et entraîne une intensification thérapeutique. Elle est recherchée principalement par FISH.

**Anomalies chromosomiques spécifiques** : la présence d'anomalies chromosomiques spécifiques est également un facteur pronostic. Ces anomalies sont recherchées par CGH array.

**Tableau 16. Biomarqueurs et patients testés dans les neuroblastomes**

Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Amplification de MYCN	176	78	27,8	21,8	0,6	2,6
Anomalies de nombre et de structure par CGH	157	128				
Panel de mutations par NGS	4	37				

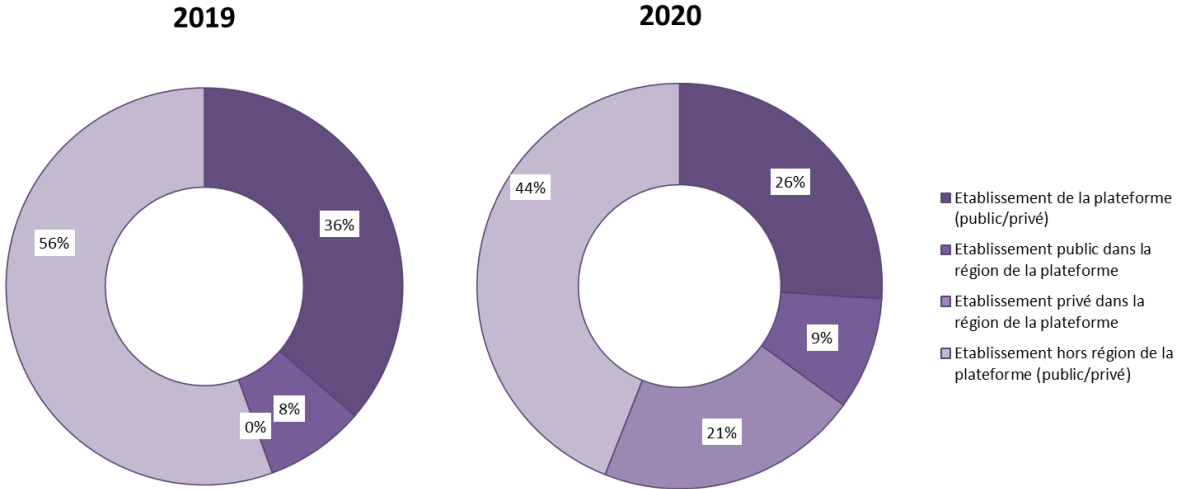
**Figure 40. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour un neuroblastome**



### Place des neuroblastomes dans les tumeurs solides

Le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints d'un cancer du neuroblastome par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides est inférieur à 1%.

**Figure 41. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints d'un neuroblastome (pour lesquels la recherche d'anomalies de nombre et de structure par CGH a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

## 11. Les biomarqueurs dans les tumeurs gliales

La classification des gliomes et glioblastomes, établie par l'OMS<sup>4</sup>, est difficile à établir avec uniquement l'étude histologique. L'étude moléculaire permet un diagnostic plus robuste, un pronostic plus fiable et une prise en charge plus adaptée.

**Co-délétion 1p/19q** : la présence de cette co-délétion constitue un argument fort en faveur d'un diagnostic histologique d'oligodendrogliome, ainsi qu'un facteur pronostique favorable. Elle est recherchée par FISH, CGH array ou PCR avec analyse de fragments.

**Mutations des gènes *IDH1* ou *IDH2*** : elles sont très fortement corrélées à la co-délétion 1p/19q et constitue également un facteur pronostique favorable. De plus, les tumeurs ayant une mutation sur l'un de ces deux gènes sont associées à une chimiosensibilité accrue. Ces mutations sont recherchées par IHC, tests ciblés basés sur la PCR ou par panel NGS.

**Méthylation du promoteur du gène *MGMT*** : cette méthylation est un facteur de chimiosensibilité des glioblastomes au témozolomide, agent alkylant qui est utilisé en adjuvant après une radiothérapie. Il n'existe toutefois pas de traitement alternatif pour les patients dont la tumeur n'est pas « méthylée ». La méthylation est recherchée par pyroséquençage ou sqMSPCR (PCR semi-quantitative spécifique de la méthylation).

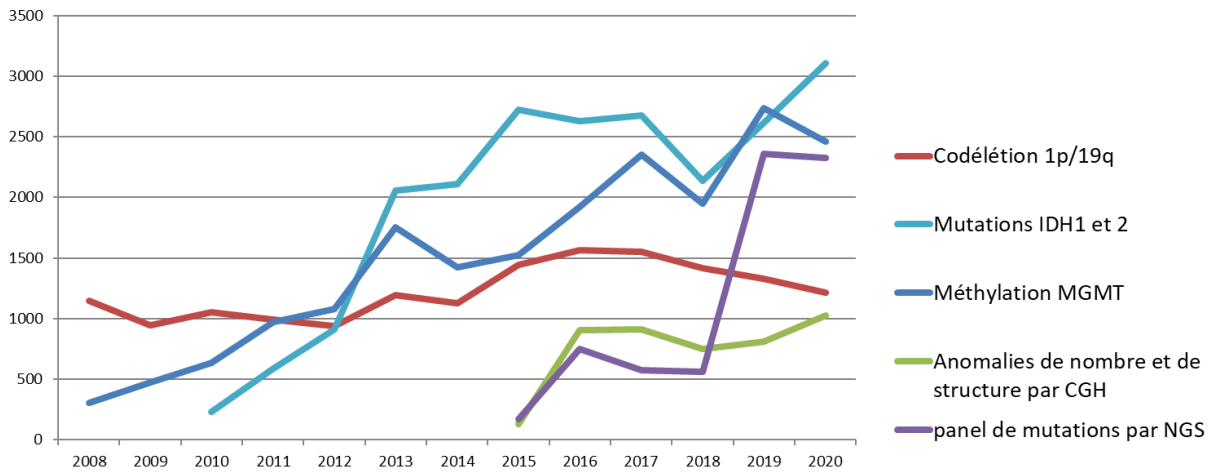
**Tableau 17. Biomarqueurs et patients testés dans les tumeurs gliales**

Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Co-délétion 1p/19q	1 330	1 216	32,2	27,3	3,1	2,5
Mutations <i>IDH1</i> et 2	2 616	3 110	17,0	42,7	1,8	2,6
Méthylation du promoteur de <i>MGMT</i>	2 736	2 461	43,1	0,0	4,4	0,0
Anomalies de nombre et de structure par CGH	807	1 024				
Panel de mutations par NGS	2 359	2 325				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

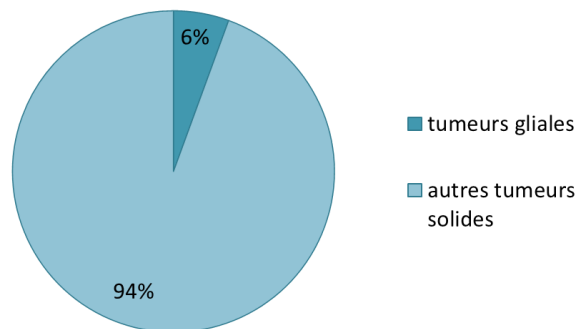
<sup>4</sup> Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. Acta Neuropathol. 2016 ; 131(6):803-820.

**Figure 42. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour une tumeur gliale**

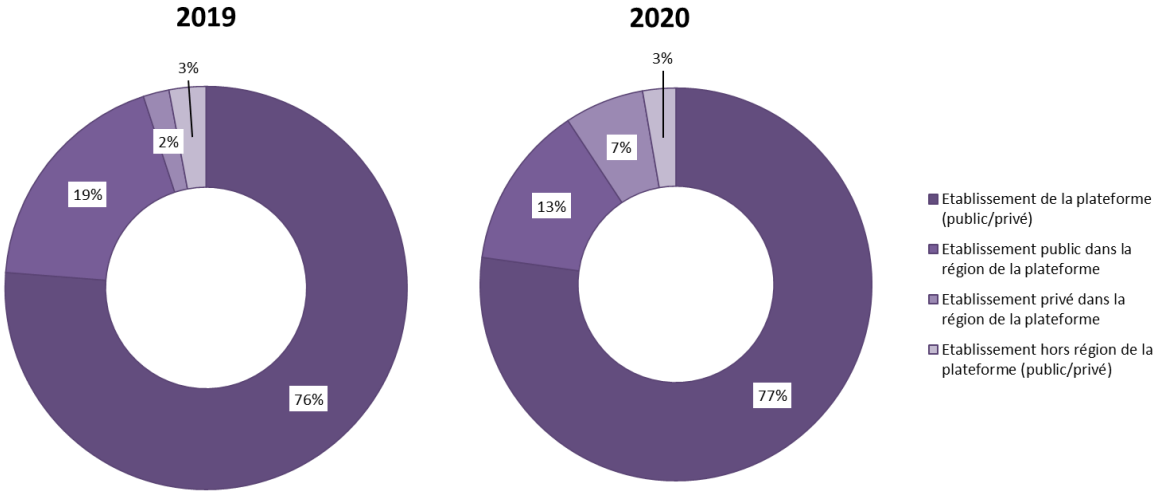


**Figure 43. Place des tumeurs gliales dans les tumeurs solides en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints de tumeurs gliales par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres tumeurs solides.



**Figure 44. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints d'une tumeur gliale (pour lesquels la recherche de mutations des gènes IDH1 ou IDH2 a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**



## 12. Les biomarqueurs dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est caractérisée, dans 95% des cas, par la translocation t (9;22)(q34;q11) avec apparition d'un gène de fusion *BCR-ABL* sur le chromosome de Philadelphie.

**Détection de *BCR-ABL*** : la mise en évidence du transcrit *BCR-ABL* est nécessaire au diagnostic. Sa présence permet la prescription d'imatinib, de nilotinib, de bosutinib ou de dasatinib. Ce transcrit est détecté par PCR, analyse de fragments ou RNAseq.

**Quantification de *BCR-ABL*** : elle permet d'estimer la réponse au traitement par des ITK en suivant la maladie résiduelle. Ainsi, l'absence de diminution ou une augmentation du taux de transcrits met en évidence précocement une résistance au traitement, permettant ainsi d'adapter celui-ci le plus rapidement possible. La quantification de *BCR-ABL* doit donc être effectuée à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement. La quantification est réalisée par PCR quantitative ou digitale.

**Mutations d'*ABL*** : certaines mutations d'*ABL* induisent une résistance aux ITK. En cas de résistance primaire ou secondaire au traitement, la détection précoce de ces mutations permet d'adapter le dosage ou de proposer un traitement par un autre ITK. Le type de mutation trouvé peut orienter le choix du traitement de seconde ligne, afin de prescrire une molécule efficace contre la forme mutée de *BCR-ABL* du patient. Notamment, le ponatinib peut être prescrit pour le traitement des patients présentant la mutation T315I du gène *ABL* ou résistants ou intolérants au dasatinib ou nilotinib. Les mutations sont mises en évidence par qPCR, séquençage de Sanger ou NGS.

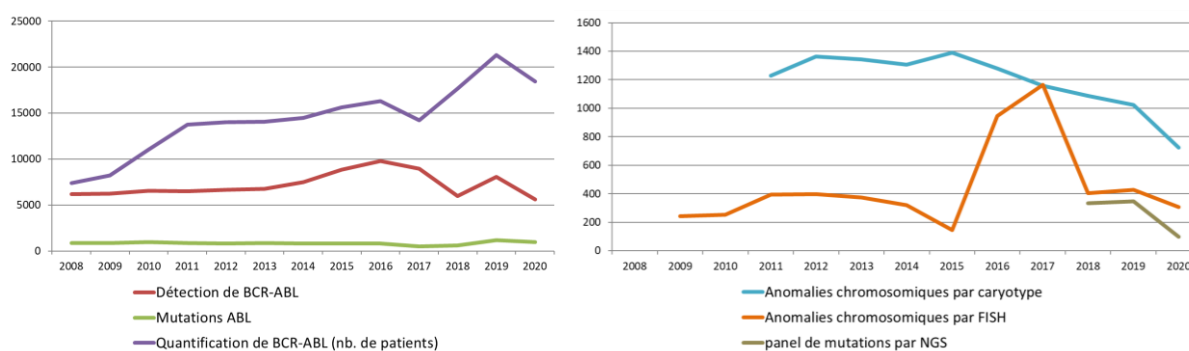
**Anomalies chromosomiques** : le diagnostic des LMC repose sur des examens morphologiques et immunocytochimiques, mais il doit être complété par des analyses cytogénétiques ou moléculaires pour rechercher des réarrangements chromosomiques. Les analyses par FISH sont toujours ciblées sur une anomalie précise. Elles nécessitent une orientation diagnostique préalable mais permettent de détecter des anomalies cryptiques non détectables par un caryotype conventionnel.

**Tableau 18. Biomarqueurs et patients testés dans les LMC**

Marqueurs*	Nombre de patients (ou de tests)		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Détection de <i>BCR-ABL</i>	8 056	5 623	22,2	17,1	0,6	0,4
Mutations <i>ABL</i>	1 199	993	32,7	21,3	11,7	3,3
Quantification de <i>BCR-ABL</i>	21 305	18 428	72,8	67,9	0,8	0,6
(Quantification de <i>BCR-ABL</i> )	30 643	22 576				
Anomalies chromosomiques par caryotype	1 022	725	87,8	95,6	1,2	1,9
Anomalies chromosomiques par FISH	428	307	58,1	71,4	0,5	1,3
Panel de mutations par NGS	345	96				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

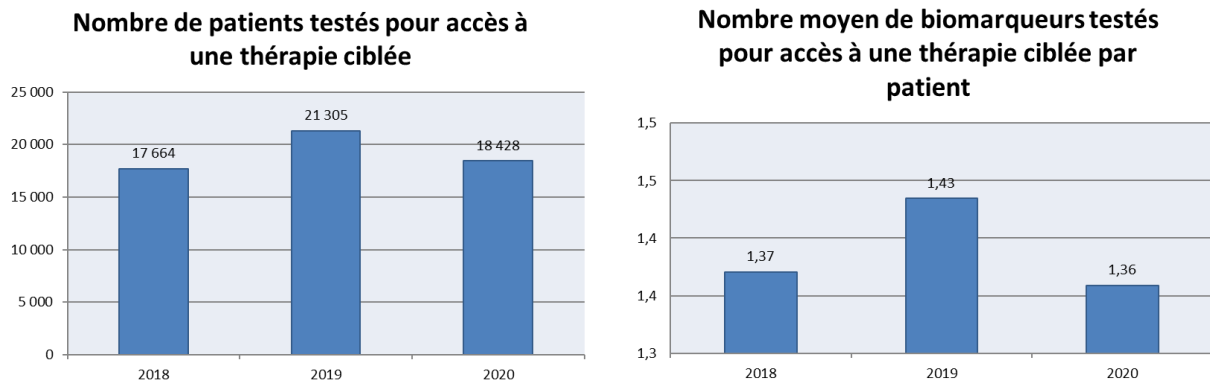
**Figure 45. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour une LMC**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

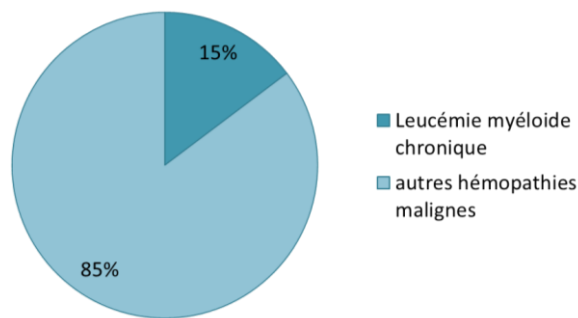
► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Figure 46. Accès aux thérapies ciblées dans les LMC**

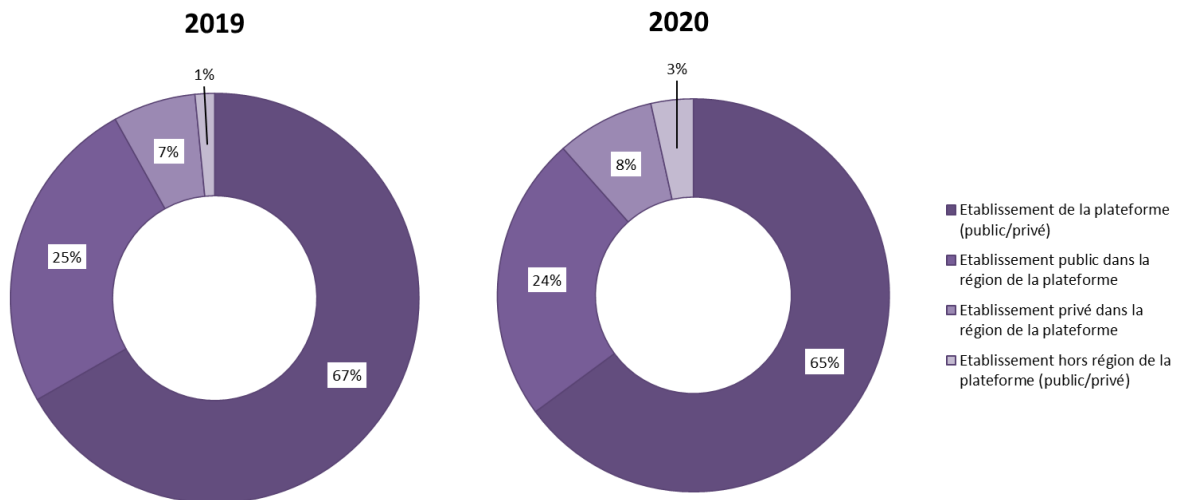


**Figure 47. Place des LMC dans les hémopathies malignes en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints de LMC par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres hémopathies malignes.



**Figure 48. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de LMC (pour lesquels la quantification de BCR-ABL a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

## 13. Les biomarqueurs dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

**Caryotype et présence d'anomalies chromosomiques spécifiques:** la classification des leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) ou des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) tient compte du caryotype et de la présence de certaines anomalies chromosomiques spécifiques qui peuvent être détectées par FISH, par RT-PCR ou par RNAseq. Certaines de ces anomalies constituent un facteur pronostique essentiel conditionnant la prise en charge des patients. Dans les LAL, des thérapies telles que l'imatinib associé à une chimiothérapie en première intention ou le dasatinib et le ponatinib en cas de résistance à un traitement antérieur peuvent être prescrits en fonction de la présence du chromosome de Philadelphie, comportant une fusion des gènes *BCR* et *ABL*. Pour les patients qui ne possèdent pas cette anomalie, le blinatumomab peut être prescrit.

**Mutations *NPM* et *FLT3*:** les mutations de *NPM* sont associées à un meilleur pronostic tandis que les mutations de *FLT3* (duplication interne en tandem [ITD] ou domaine tyrosine kinase [TKD]) sont associées à un plus mauvais pronostic. La combinaison de la forme sauvage du gène *FLT3* associée à la forme mutée de *NPM* correspond au meilleur pronostic, alors que la forme mutée de *FLT3* associée à la forme sauvage de *NPM* correspond au pronostic le plus sombre. La midostaurine peut être prescrite pour le traitement des patients adultes présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène *FLT3*: en association avec une chimiothérapie standard d'induction (associant daunorubicine et cytarabine) et une chimiothérapie de consolidation (avec cytarabine à haute dose), puis, pour les patients en rémission complète, en monothérapie d'entretien. Le gilteritinib est indiqué en monothérapie chez les adultes présentant une LAM en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène *FLT3*.

**Mutation *CEBPA*:** cette mutation est de bon pronostic pour les personnes atteintes d'une LAM.

**Mutations *IDH1* ou *IDH2*:** l'ivosidenib est disponible par une AAC, pour le traitement des patients atteints d'une LAM avec mutation d'*IDH1*, réfractaire ou en rechute. L'enasidenib est disponible dans le cadre d'une AAC, mais uniquement pour la poursuite de traitements déjà en cours.

Selon les plateformes, les mutations sont recherchées par PCR (avec ou sans analyse de fragments), ddPCR, séquençage de Sanger ou NGS.

**Tableau 19. Biomarqueurs et patients testés dans les LAL et LAM**

Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
<b>Anomalies chromosomiques par caryotype</b>	3 961	3 855	60,8	59,4	4,0	5,7
<b>Anomalies chromosomiques par FISH</b>	3 640	3 235	49,4	45,5	0,2	0,9
<b>Détection de transcrits de fusion (RT-PCR ou RNAseq)</b>	3 783	2 968	22,4	26,9	1,2	0,6
<b>Anomalies de nombre et de structure par CGH</b>	750	807	70,8	51,6	0,7	1,0
<b>Mutations <i>FLT3</i></b>	5 871	5 338	18,3	16,1	0,3	0,5
<b>Mutations <i>NPM</i></b>	3 894	3 528	20,6	20,2	0,3	0,1
<b>Mutations <i>CEBPA</i></b>	2 402	2 111	8,5	7,1	0,7	0,5
<b>Mutations <i>IDH1</i></b>	3 592	3 674	9,7	9,9	0,2	0,3
<b>Mutations <i>IDH2</i></b>	3 594	3 700	14,0	13,1	0,2	0,4
<b>Panel de mutations par NGS</b>	2 900	3 731				
<b>Panel de réarrangements par RNAseq</b>		168				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

Figure 49. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour des LAL et LAM

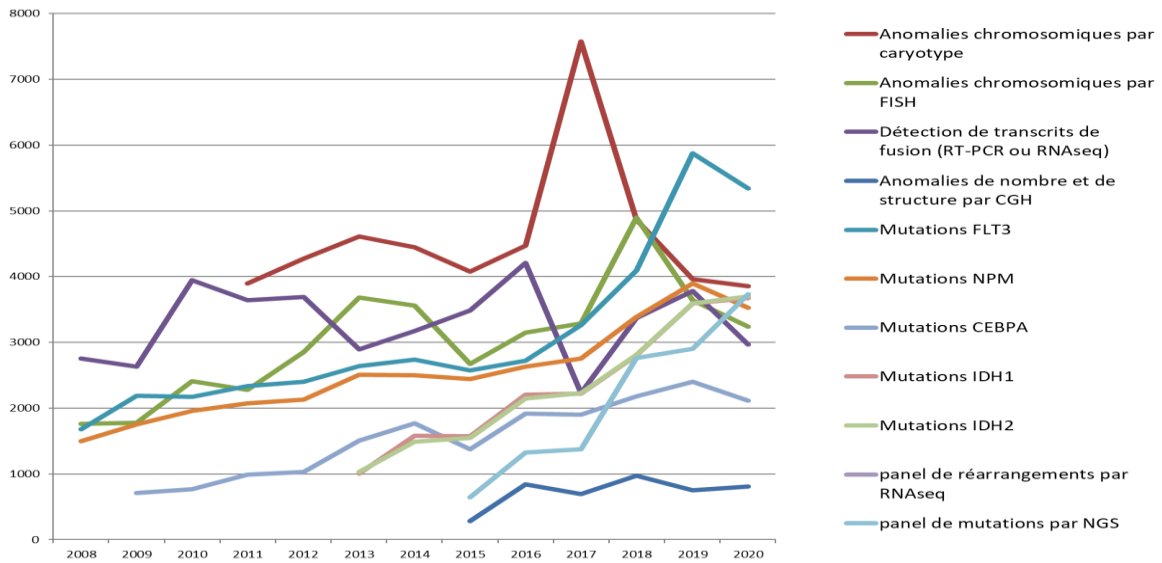
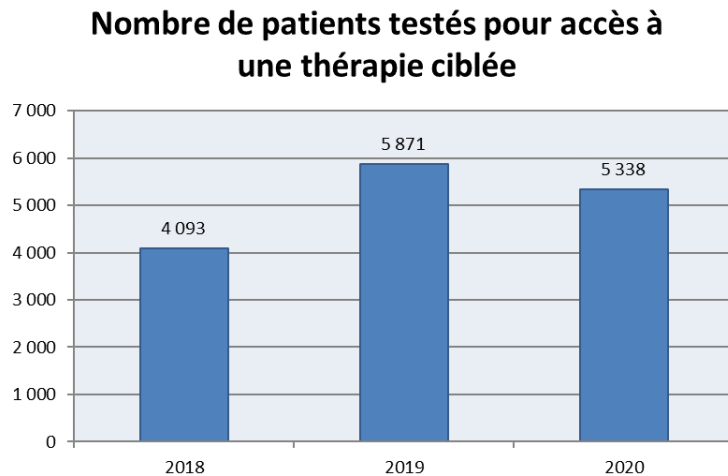


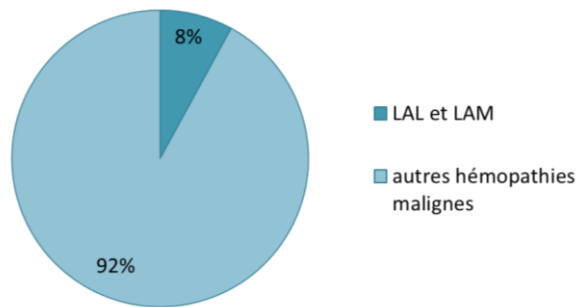
Figure 50. Accès aux thérapies ciblées dans les LAL et LAM



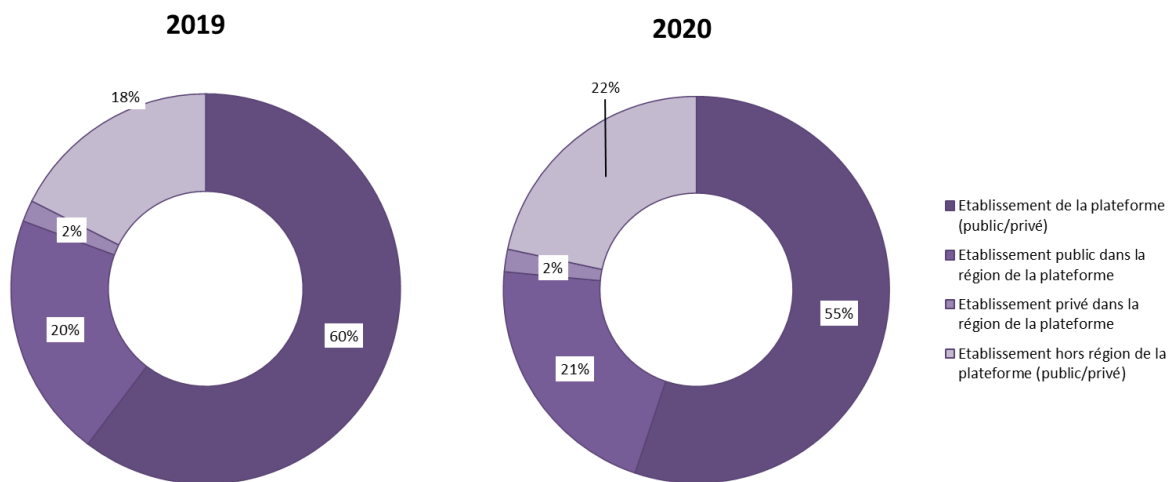
En moyenne, un biomarqueur permettant l'accès à une thérapie ciblée est recherché par patient dans les LAL et LAM.

**Figure 51. Place des LAL et LAM dans les hémopathies malignes en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints de LAL et LAM par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres hémopathies malignes.



**Figure 52. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de LAL ou LAM (pour lesquels la recherche d'anomalies chromosomiques par caryotype a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



## 14. Les biomarqueurs dans les LAL et LAM – suivi de la maladie résiduelle

**Quantification de *WT1*** : l'amplification de ce gène est un facteur de mauvais pronostic dans les LAM. La recherche de cette amplification a aussi un intérêt pour le suivi de la maladie résiduelle dans les LAM car l'évolution quantitative de l'expression de *WT1* a un impact pronostique et permet de détecter précocement des rechutes.

**Quantification d'un allèle muté ou hyperexprimé** : la quantification d'allèles mutés ou hyperexprimés spécifiques identifiés au moment du diagnostic de LAL ou de LAM, permet également de suivre la maladie résiduelle par FISH ou par qPCR en temps réel et de prédire le risque de rechute, permettant ainsi d'adapter le traitement le plus précocement possible.

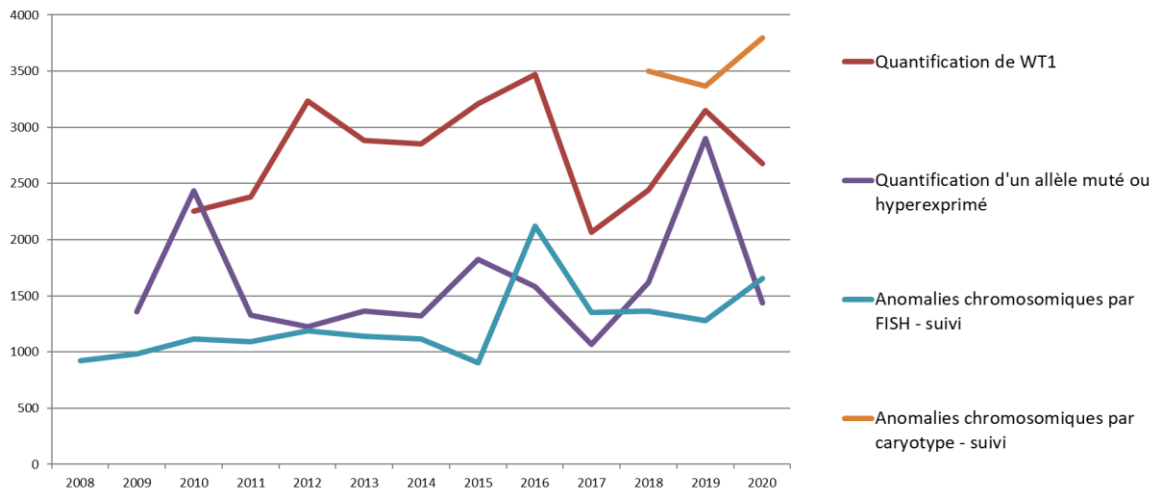
**Anomalies chromosomiques** : les anomalies chromosomiques permettent de suivre l'évolution de la maladie. Elles sont recherchées par caryotype ou FISH.

**Tableau 20. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers LAL et LAM pour le suivi de la maladie résiduelle**

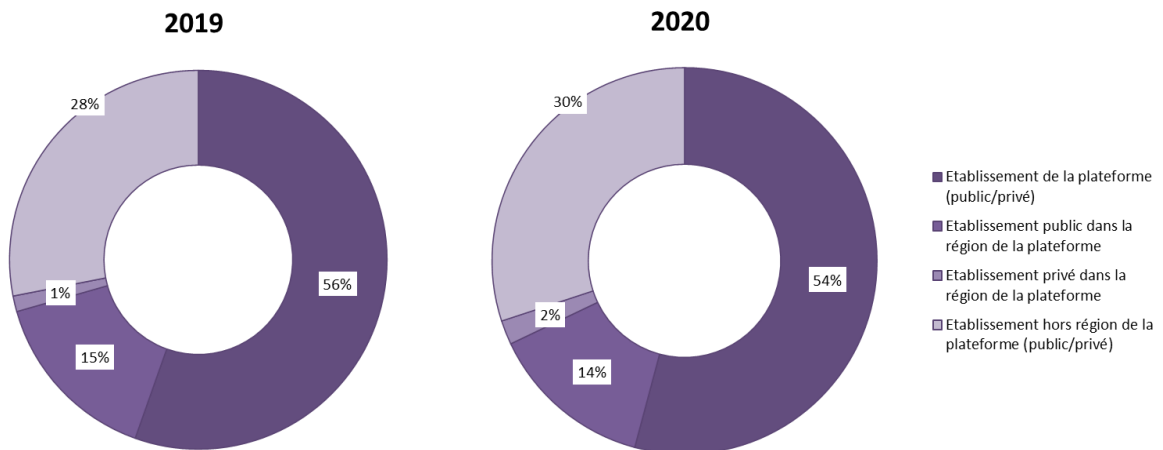
Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Quantification de <i>WT1</i>	3 149	2 679	88,6	98,4	0,0	0,0
Quantification d'un allèle muté ou hyperexprimé	2 900	1 439	77,4	49,7	0,9	4,9
Anomalies chromosomiques par FISH - suivi	1 277	1 656	42,8	47,6	0,4	0,6
Anomalies chromosomiques par caryotype - suivi	3 368	3 799	36,0	30,9	6,4	6,3



**Figure 53. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 dans le cadre du suivi de la maladie résiduelle des LAL et LAM**



**Figure 54. Répartition des lieux de prises en charge des patients pour le suivi de la maladie résiduelle des LAL et LAM (pour lesquels la quantification de WT1a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

## 15. Les biomarqueurs spécifiques aux LAL

**Étude de clonalité :** les LAL peuvent être issues de la prolifération de lymphoblastes de type T ou B. La classification des types de cellules contribue à déterminer le meilleur traitement à appliquer pour chaque type de LAL. Ainsi, l'étude de la clonalité permet d'affiner le diagnostic. Elle est réalisée par NGS ou PCR et analyse de fragments.

**Quantification d'*IGH-TCR* :** des transcrits de fusion n'étant pas toujours retrouvés au diagnostic, le suivi de la maladie résiduelle dans les LAL se fait par analyse du réarrangement des gènes du *TCR* ou des *Ig (IGH-TCR)*. La région de jonction de ces réarrangements étant unique pour chaque clone tumoral, pour chaque patient, il faut caractériser au préalable le réarrangement en question. Cette quantification se réalise par PCR quantitative.

**Tableau 21. Biomarqueurs et patients testés spécifiquement pour des LAL**

Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Quantification d' <i>IGH-TCR</i>	2 171	2 810	80,8	43,5	0,0	0,0
Panel de mutations par NGS	255	35				
Clonalité B - <i>IGH-VHDHJH</i>	1 338	1 258				
Clonalité B - <i>IGK</i>	1 267	1 202				
Clonalité B - <i>IGH-DHJH</i>	1 041	987				
Clonalité B - <i>IGL</i>	7	6				
Clonalité T - <i>TCRB</i>	741	935				
Clonalité T - <i>TCRG</i>	1 341	1 424				
Clonalité T - <i>TCRD</i>	1 322	1 209				

Figure 55. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 spécifiquement pour des LAL

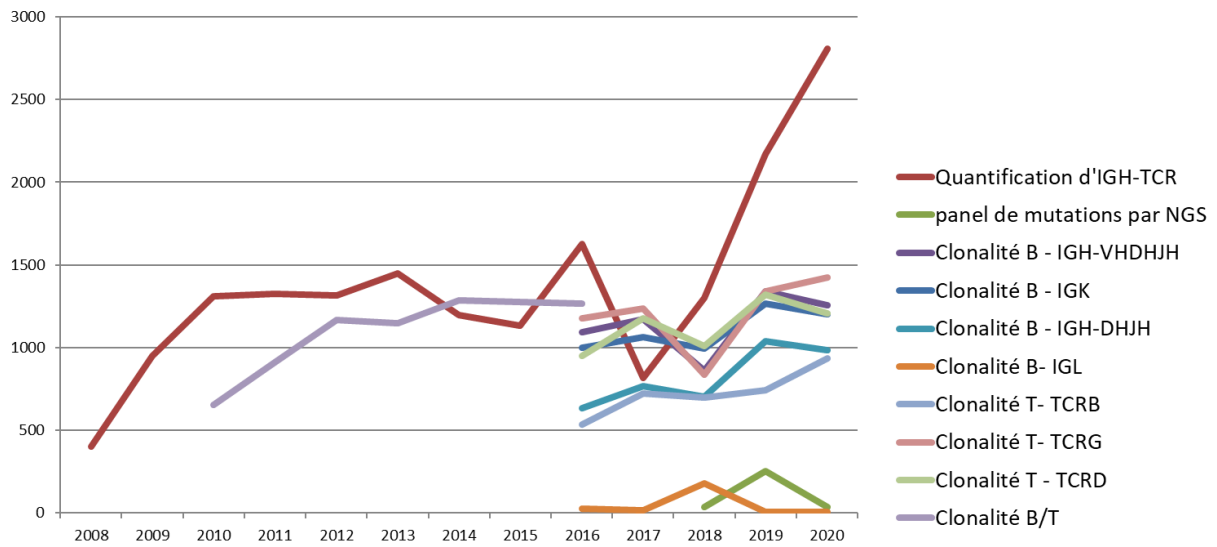
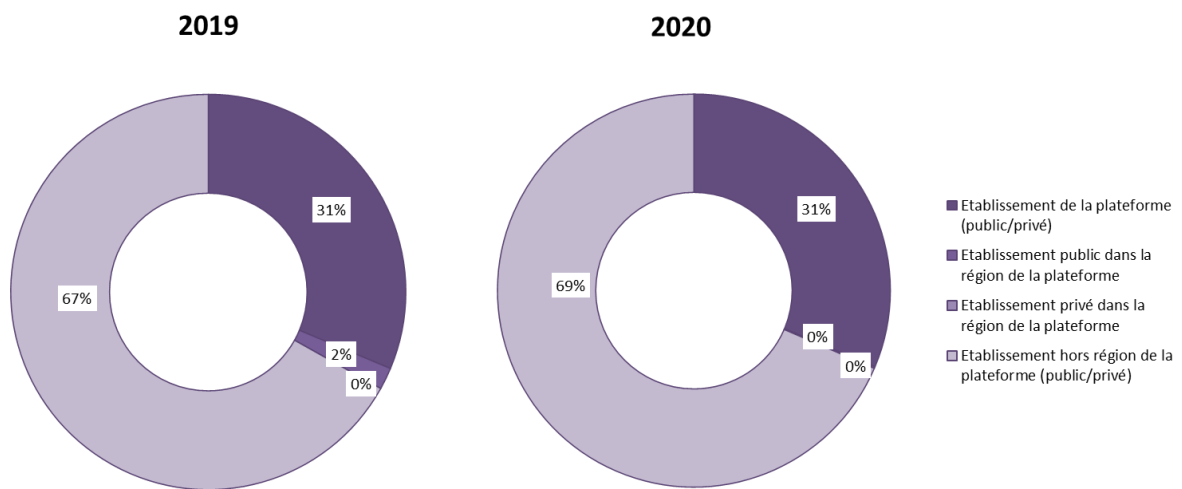


Figure 56. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints spécifiquement de LAL (pour lesquels la quantification d'IGH-TCR a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions



#### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

## 16. Les biomarqueurs dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)

**Anomalies chromosomiques et mutation de TP53 :** les anomalies cytogénétiques s'imposent comme des critères pronostiques majeurs dans les LLC. Ainsi la délétion 13q est considérée de bon pronostic alors que les délétions 11q (gène *ATM*) ou 17p (gène *TP53*) sont corrélées à un mauvais pronostic. La recherche de ces anomalies chromosomiques par FISH s'avère nécessaire pour mettre en évidence des anomalies cryptiques qui n'ont pu être détectées par caryotype conventionnel. Par ailleurs, ces anomalies moléculaires sont également ciblées par certaines thérapies. Une délétion 17p ou une mutation de *TP53* peut permettre la prescription d'idelalisib (en association au rituximab), d'ibrutinib, d'acalabrutinib ou de vénétoclax dans certains cas.

**Mutations somatiques d'IgVH :** l'étude des hypermutations somatiques dans les régions variables réarrangées des chaînes lourdes des immunoglobulines (*IgVH*) permet de répartir les patients en deux groupes pour lesquels l'évolution de la maladie est bien distincte. Les patients présentant ces hypermutations ont une évolution favorable et une faible probabilité de développer une maladie agressive, alors que les patients sans ces hypermutations sont à risque de présenter une pathologie évolutive.

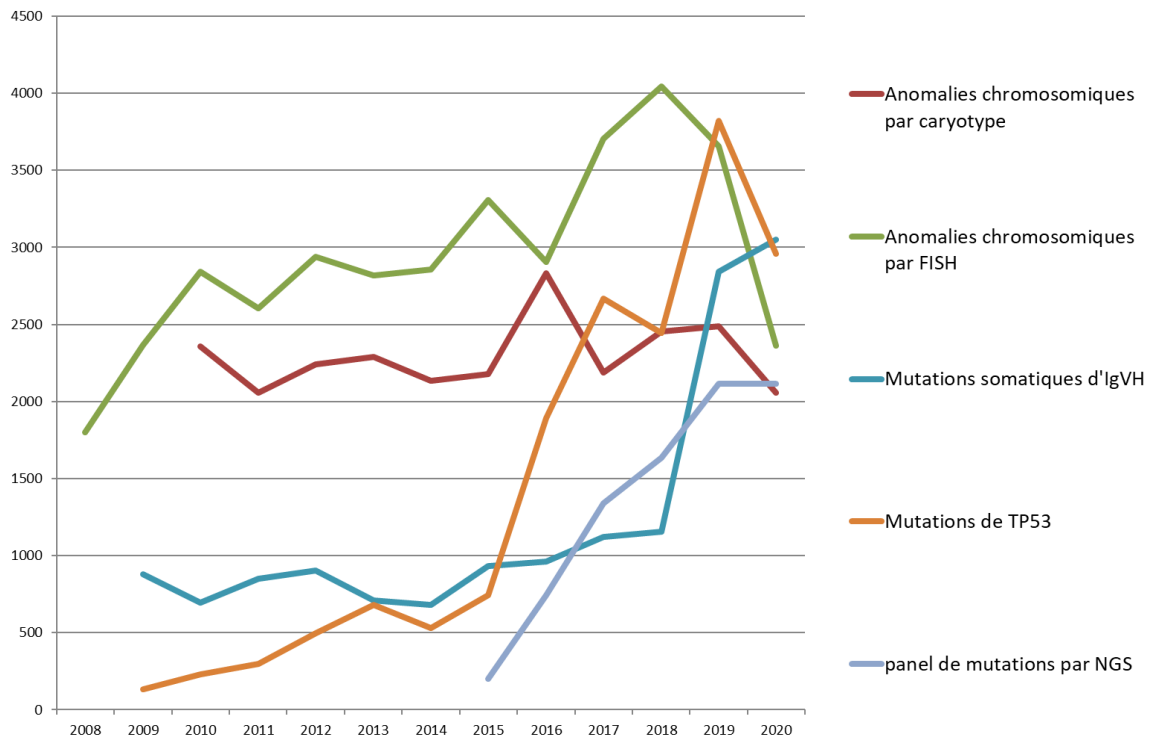
Les anomalies chromosomiques sont recherchées par caryotype et FISH et les mutations par tests ciblés basés sur la PCR ou par panel NGS.

**Tableau 22. Biomarqueurs et patients testés dans les LLC**

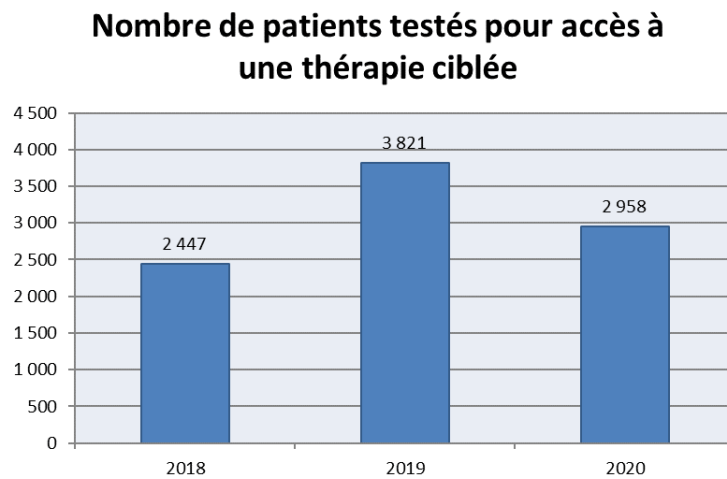
Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Anomalies chromosomiques par caryotype	2 487	2 056	64,8	67,4	3,2	2,6
Anomalies chromosomiques par FISH	3 656	2 362	50,8	44,0	0,2	4,1
Mutations somatiques d'IgVH	2 840	3 049	64,7	69,5	2,2	3,8
Mutations de TP53	3 821	2 958	21,5	16,3	0,5	0,2
Panel de mutations par NGS	2 116	2 114				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

**Figure 57. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour une LLC**



**Figure 58. Accès aux thérapies ciblées dans les LLC**



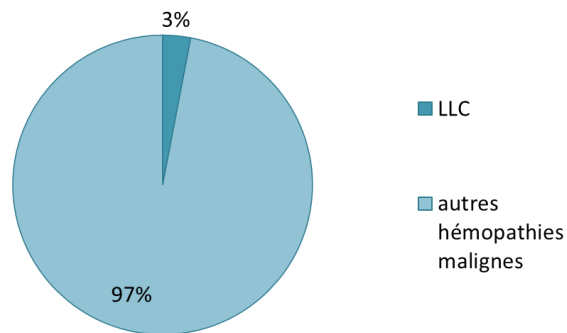
En moyenne, un biomarqueur permettant l'accès à une thérapie ciblée est recherché par patient dans les LLC.

**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

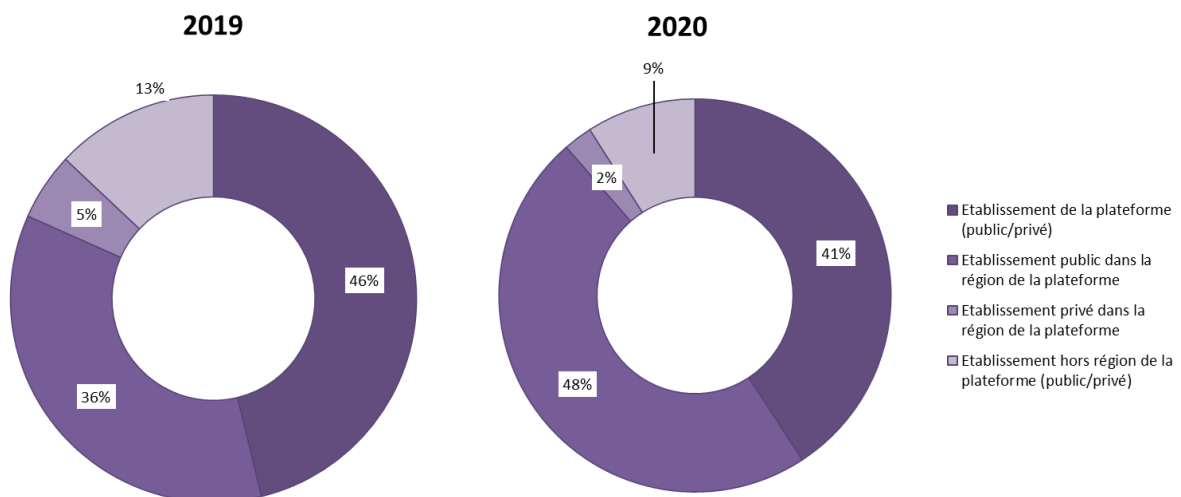
► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Figure 59. Place des LLC dans les hémopathies malignes en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints de LLC par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres hémopathies malignes.



**Figure 60. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de LLC (pour lesquels la recherche de mutations somatiques d'IgVH) et donc de l'origine des prescriptions**



## 17. Les biomarqueurs dans les syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC

**Anomalies chromosomiques :** la recherche d'anomalies chromosomiques par caryotype, FISH ou PCR est effectuée chez les patients pour lesquels un diagnostic de syndrome myéloprolifératif est suspecté.

**Mutation et quantification V617F de JAK2 :** la recherche de la mutation et la quantification de JAK2V616F permettent de poser le diagnostic des syndromes myéloprolifératifs (cette anomalie n'est jamais retrouvée dans les LMC). De plus la quantification répétée de JAK2V617F au cours du traitement permet de suivre l'évolution du clone tumoral. L'évaluation de JAK2V617F est réalisée par PCR quantitative, PCR avec analyse de fragments, PCR spécifique d'allèles ou NGS, (quantitatif et semi-qualitatif).

**Autres mutations de JAK2 :** la recherche de mutations autres que JAK2V617F, comme des mutations dans l'exon 12 du gène permet également d'affirmer le diagnostic de SMP lorsque la mutation JAK2V617F n'est pas mise en évidence, surtout chez des patients jeunes avant traitement par chimiothérapie. Les autres mutations de JAK2 sont recherchées par séquençage Sanger, PCR avec analyse de fragments, HRM et séquençage ou NGS.

**Mutations de MPL, CALR et ASXL1 :** la recherche de ces mutations contribue également au diagnostic des SMP. L'identification de mutations de MPL, permet de préciser le diagnostic de SMP quand JAK2 n'est pas muté. Des mutations de CALR semblent être un marqueur de meilleur pronostic. Ces mutations semblent être exclusives avec celles concernant JAK2 ou MPL. Ces mutations sont recherchées par analyse de fragments, séquençage Sanger ou HRM, discrimination allélique ou NGS.

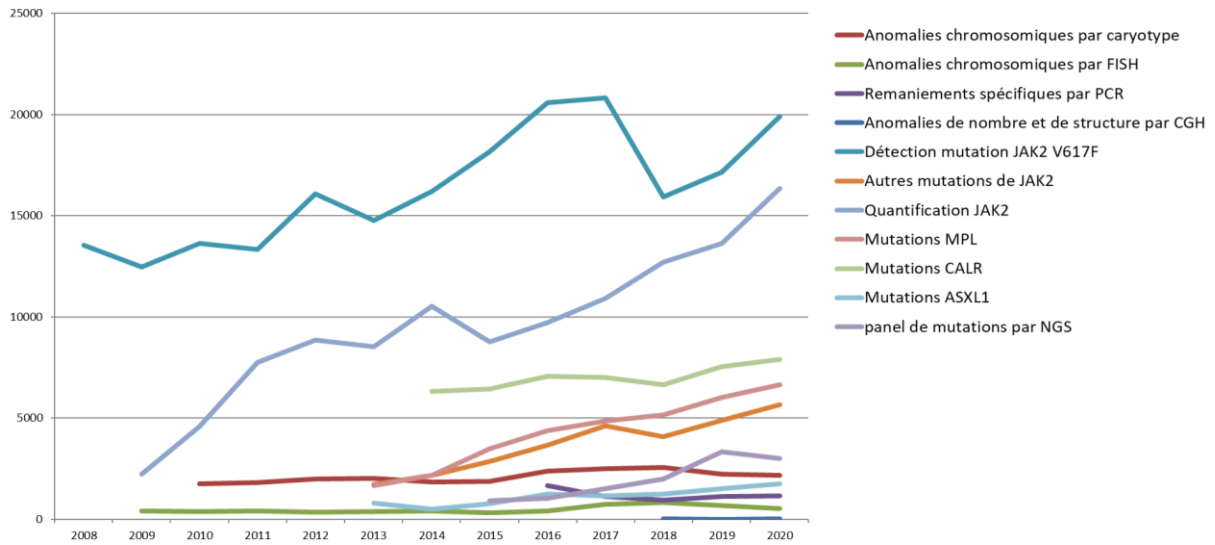
**Tableau 23. Biomarqueurs et patients testés dans les SMP (hors LMC)**

Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
<b>Anomalies chromosomiques par caryotype</b>	2 224	2 180	25,1	32,2	7,5	11,1
<b>Anomalies chromosomiques par FISH</b>	682	546	30,5	32,0	0,3	1,6
<b>Remaniements spécifiques par PCR</b>	1 123	1 160	8,8	7,2	9,1	24,0
<b>Anomalies de nombre et de structure par CGH</b>	12	16	16,7	33,3	0,0	0,0
<b>Mutation V617F de JAK2</b>	17 159	19 891	31,9	22,7	4,7	1,5
<b>Autres mutations de JAK2</b>	4 897	5 661	30,4	4,9	2,9	0,1
<b>Quantification JAK2</b>	13 644	16 357	34,0	24,4	5,9	0,6
<b>Mutations MPL</b>	6 017	6 660	23,5	6,5	2,6	0,6
<b>Mutations CALR</b>	7 543	7 914	33,0	11,5	3,3	0,7
<b>Mutations ASXL1</b>	1 508	1 755	30,0	20,5	2,6	5,0
<b>Panel de mutations par NGS</b>	3 327	3 014				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).

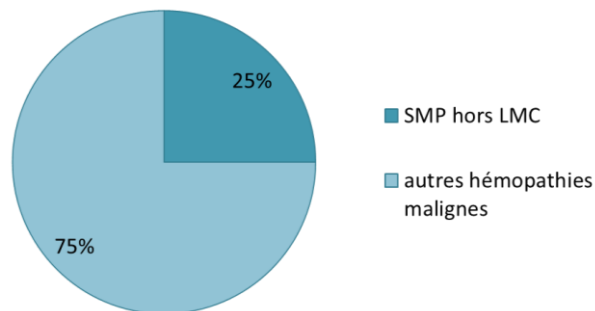


**Figure 61. Évolution du nombre de patients testés depuis 2018 pour des SMP (hors LMC)**



**Figure 62. Place des SMP (hors LMC) dans les hémopathies malignes en 2020**

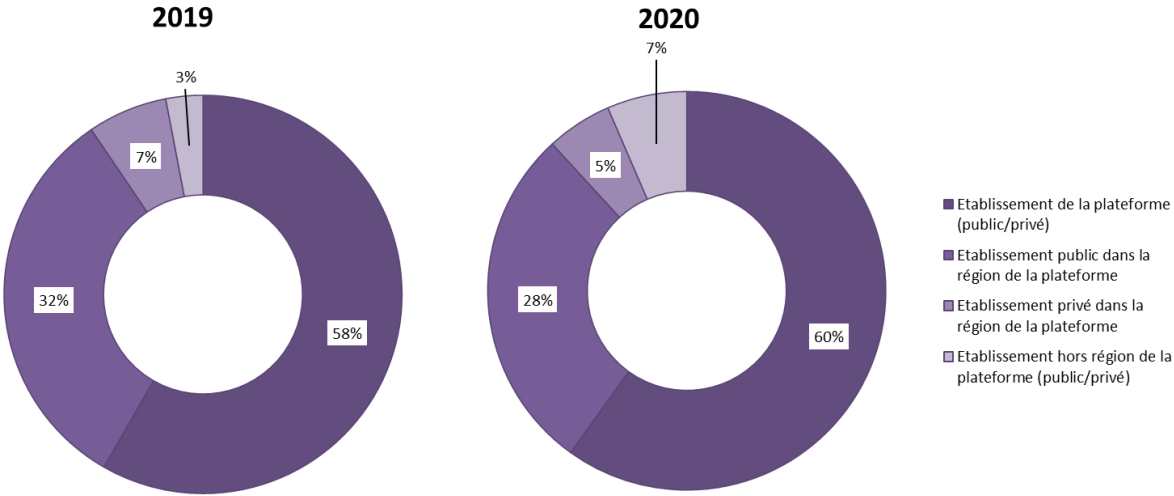
Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints de SMP hors LMC par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres hémopathies malignes.



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Figure 63. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de SMP hors LMC (pour lesquels la recherche de la mutation V617F de JAK2 a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



**ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES**

► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

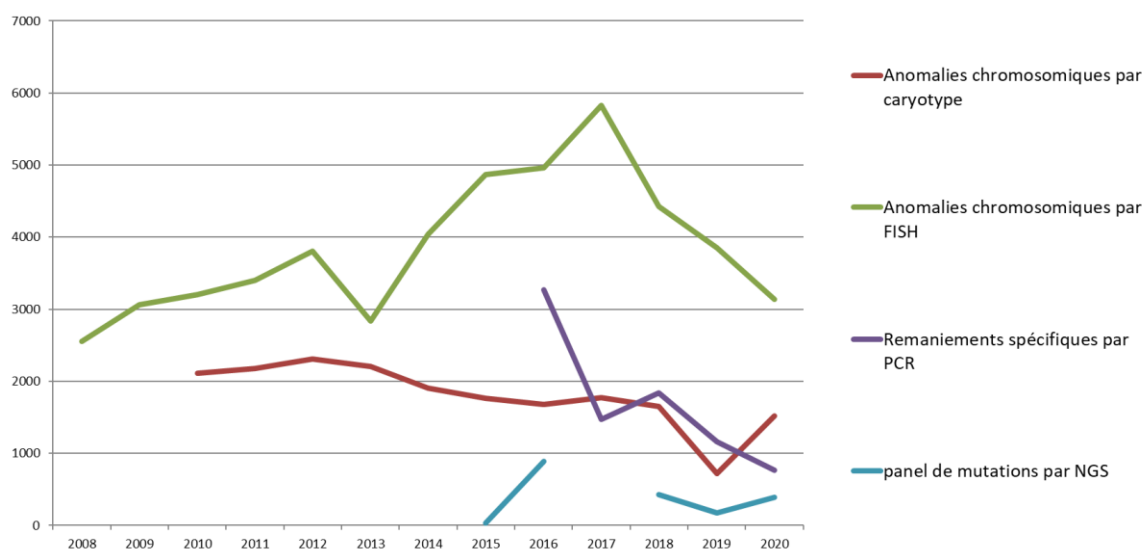
## 18. Les biomarqueurs dans les myélomes multiples (MM) et syndromes lymphoprolifératifs (SLP)

**Anomalies chromosomiques :** en raison des disparités importantes de pronostic des myélomes multiples et syndromes lymphoprolifératifs, les marqueurs de mauvais pronostic, tels que la t(4;14), la del(17p) ou la del(13), sont à rechercher pour adapter l'attitude thérapeutique. Ces analyses doivent être effectuées sur cellules triées et non sur moelle totale, ce qui nécessite une expertise spécifique. Les anomalies chromosomiques sont recherchées par caryotype et FISH.

Tableau 24. biomarqueurs et patients testés dans les MM et SLP

Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Anomalies chromosomiques par caryotype	721	1 514	35,6	51,1	15,9	11,3
Anomalies chromosomiques par FISH	3 850	3 135	72,9	74,0	1,8	0,8
Remaniements spécifiques par PCR	1 158	767	80,6	100,0	0,5	0,0
Panel de mutations par NGS	177	391				

Figure 64. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour un MM ou un SLP



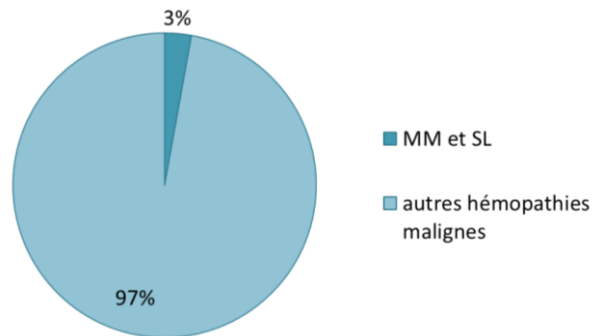
Le nombre de patients testés par panel NGS en 2017 est manquant.

### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

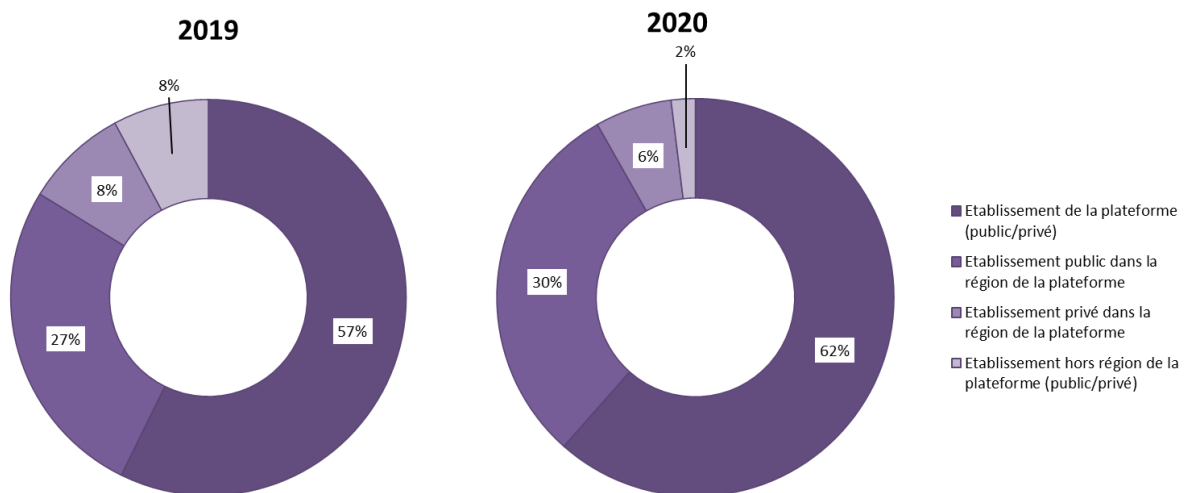
- ▶ Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Figure 65. Place des MM et SLP dans les hémopathies malignes en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints de MM et SLP par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres hémopathies malignes.



**Figure 66. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de MM et SLP (pour lesquels la recherche d'anomalies chromosomiques par FISH a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



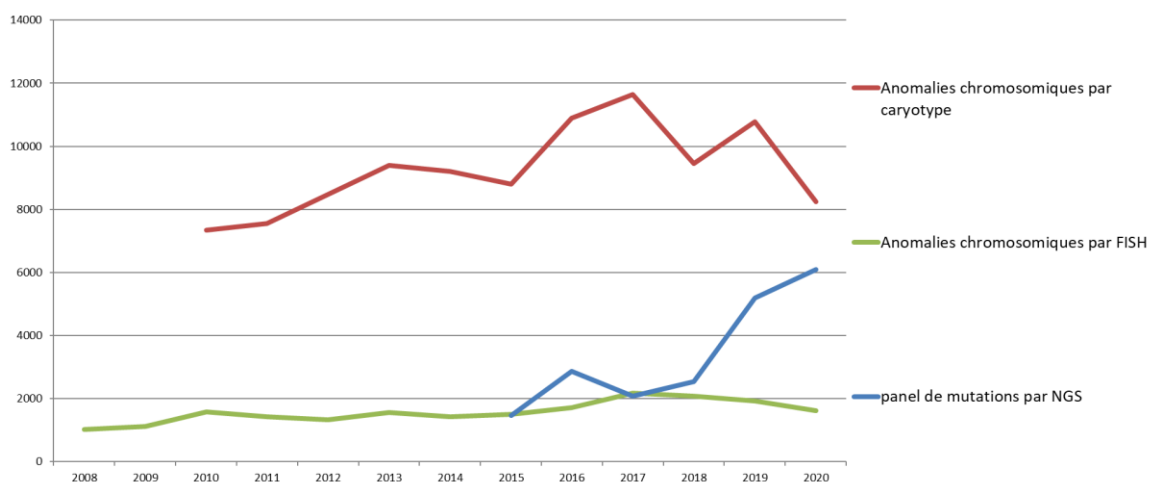
## 19. Les biomarqueurs dans les syndromes myélodysplasiques (SMD)

**Anomalies chromosomiques :** l'étude cytogénétique réalisée sur moelle osseuse, aidée par des paramètres biologiques, permet le diagnostic de SMD. Notamment, les réarrangements de *PDGFR* sont importants pour le diagnostic en l'absence de marqueurs de clonalité et pour l'indication d'allogreffe chez les patients en âge de recevoir ce traitement. De plus les patients avec ce réarrangement peuvent être traités par de l'imatinib. Les anomalies chromosomiques sont recherchées par caryotype et FISH.

Tableau 25. Biomarqueurs et patients testés dans les cancers du SMD

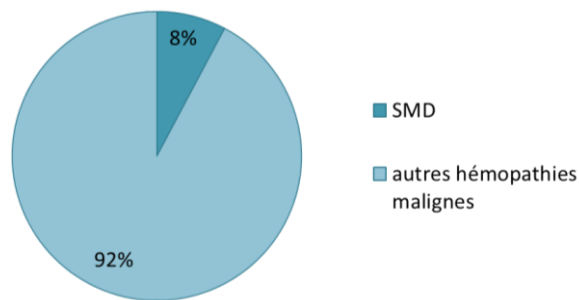
Marqueurs	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Anomalies chromosomiques par caryotype	10 774	8 237	35,5	40,4	4,4	5,0
Anomalies chromosomiques par FISH	1 928	1 617	34,5	51,9	0,2	0,5
Panel de mutations par NGS	5 186	6 087				

Figure 67. Évolution du nombre de patients testés depuis 2008 pour un SMD

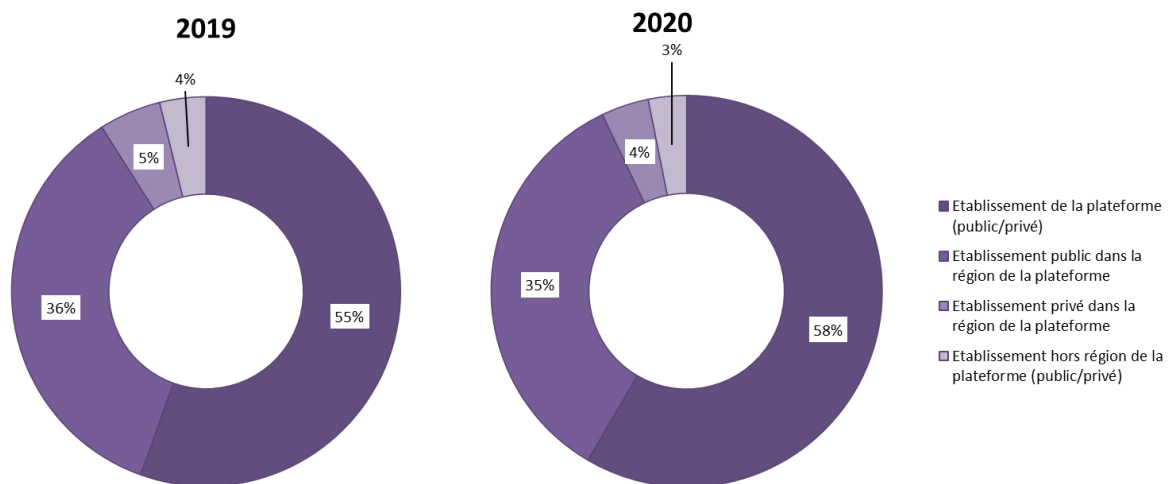


**Figure 68. Place des SMD dans les hémopathies malignes en 2020**

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints de SMD par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres hémopathies malignes.



**Figure 69. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de SMD (pour lesquels la recherche d'anomalies chromosomiques par caryotype a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



## 20. Les biomarqueurs dans les lymphomes

**Anomalies chromosomiques ou surexpressions :** la présence d'anomalies chromosomiques spécifiques ou de l'amplification de *CCND1*, de *BCL2/JH* ou de *BCL1/JH* (conséquences des anomalies chromosomiques) permet d'identifier un certain nombre de types de lymphome. Les anomalies chromosomiques sont recherchées par caryotype et FISH, les surexpressions par PCR quantitative ou digitale.

**Évaluation de la clonalité des lymphocytes B et T :** elle permet de distinguer une lymphoprolifération réactionnelle polyclonale d'une lymphoprolifération maligne monoclonale quand l'analyse morphologique et phénotypique est difficile à interpréter et n'apporte pas la preuve définitive du lymphome. L'évaluation de la clonalité est établie par une étude du réarrangement des gènes du récepteur T (TCR) à l'antigène pour les lymphoproliférations T ou des gènes des immunoglobulines pour les lymphoproliférations B. Pour un patient donné, la clonalité B et/ou T peut être recherchée.

Les techniques principalement utilisées sont basées sur des PCR multiplexes. La clonalité est évaluée par PCR et/ou analyse de fragments, séquençage invivoscribe ou NGS.

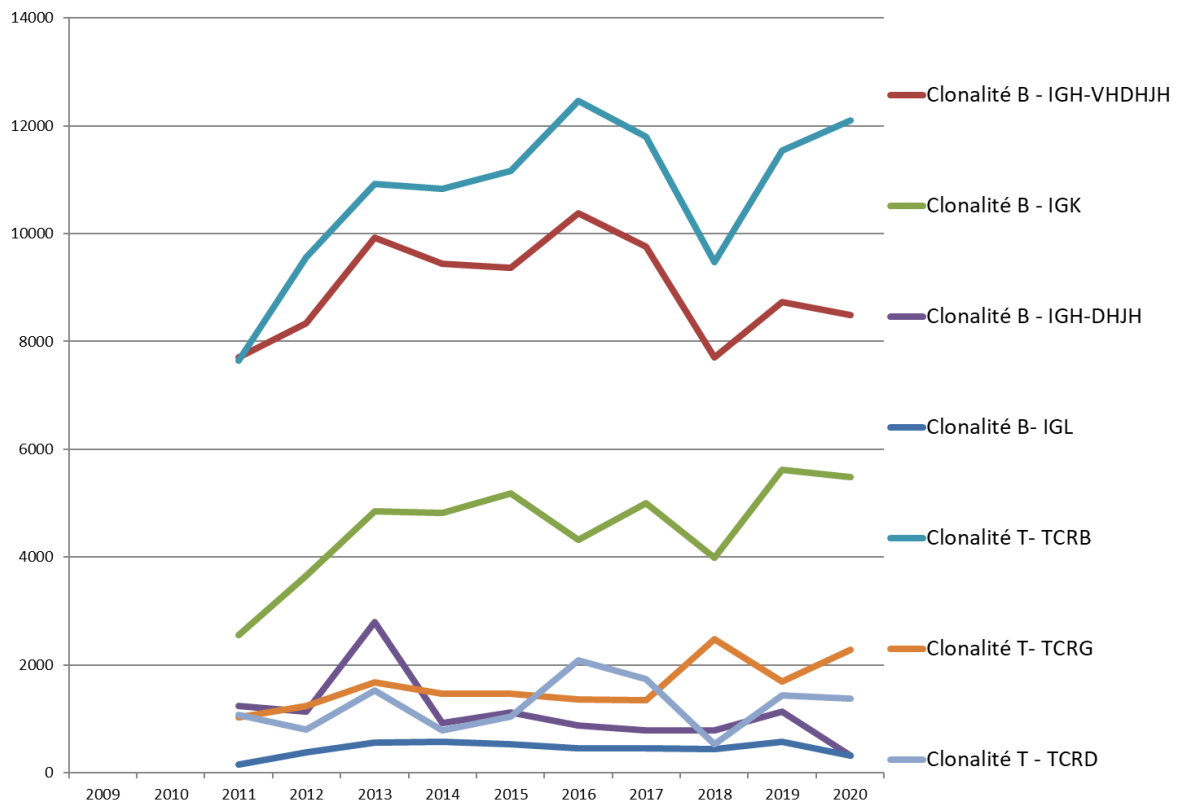
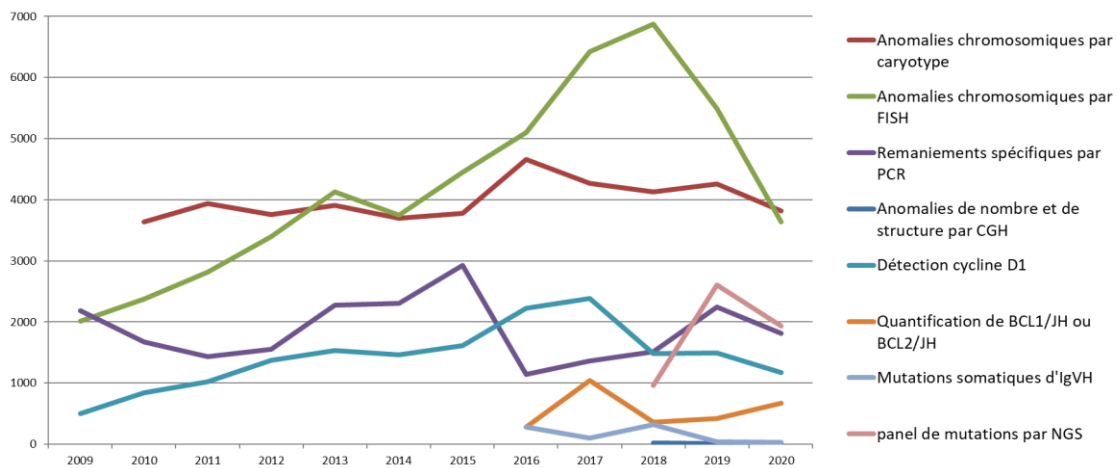
**Tableau 26. Biomarqueurs et patients testés dans les lymphomes**

Marqueurs*	Nombre de patients		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Anomalies chromosomiques par caryotype	4 256	3 817	53,6	55,4	7,0	9,6
Anomalies chromosomiques par FISH	5 494	3 642	40,0	50,4	4,3	4,2
Remaniements spécifiques par PCR	2 242	1 812	25,4	27,3	1,5	4,0
Anomalies de nombre et de structure par CGH	12	8				
Détection <i>CCND1</i>	1 490	1 170	25,4	27,3	1,5	4,0
Quantification de <i>BCL1/JH</i> ou <i>BCL2/JH</i>	424	672				
Mutations somatiques d' <i>IgVH</i>	36	33	42,3	81,8	0,0	0,0
Panel de mutations par NGS	2 603	1 935				
Clonalité B – <i>IGH-VHDHJH</i>	8 731	8 490				
Clonalité B – <i>IGK</i>	5 613	5 479				
Clonalité B – <i>IGH-DHJH</i>	1 135	310				
Clonalité B – <i>IGL</i>	571	310				
Clonalité T – <i>TCRB</i>	11 541	12 097				
Clonalité T – <i>TCRG</i>	1 687	2 278				
Clonalité T – <i>TCRD</i>	1 434	1 372				

\* Les nombres de patients pour lesquels des mutations sont recherchées correspondent aux nombres de patients testés, quelle que soit la technique utilisée (y compris par NGS).



Figure 70. Évolution du nombre de patients testés depuis 2009 pour un lymphome

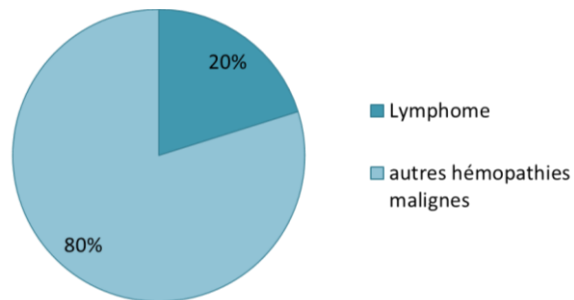


ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

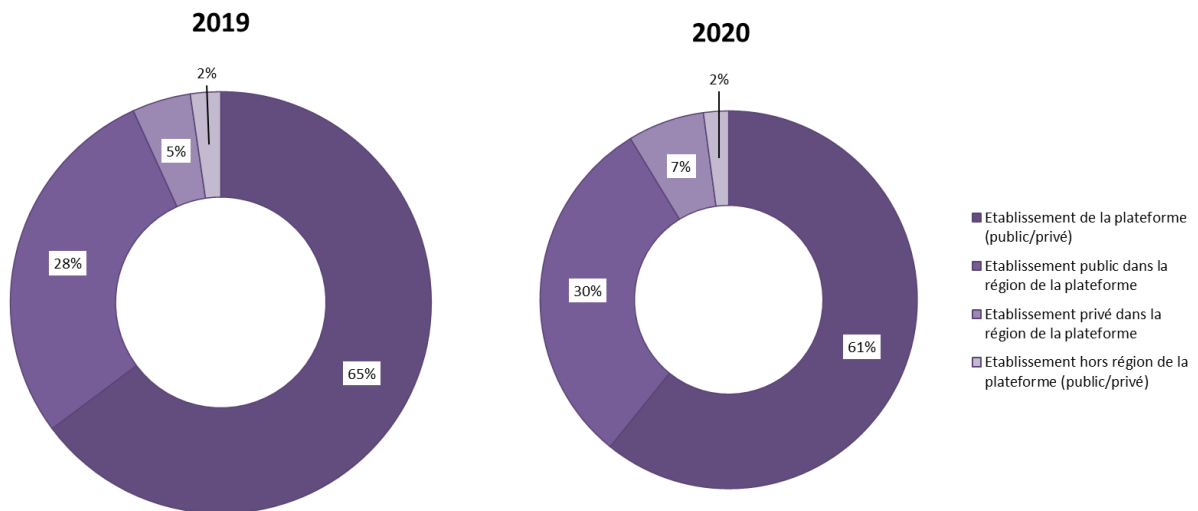
► Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

### Figure 71. Place des lymphomes dans les hémopathies malignes en 2020

Ci-dessous, le pourcentage de tests réalisés pour les patients atteints de lymphome par rapport aux tests réalisés pour les patients atteints d'autres hémopathies malignes.



### Figure 72. Répartition des lieux de prises en charge des patients atteints de lymphome (pour lesquels la recherche d'anomalies chromosomiques par caryotype a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions



## 21. Les biomarqueurs dans les hémopathies : chimérisme post-greffe

**Chimérisme post-greffe** : la greffe de cellules souches permet de remplacer les cellules souches lorsque celles du patient sont endommagées. Les analyses du chimérisme après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques permettent de suivre la reconstitution hématopoïétique et/ou immunologique chez les patients dans les semaines et les mois après la greffe, et représentent un paramètre indispensable pour les cliniciens en vue du suivi des patients.

Le chimérisme est évalué par qPCR avec ou sans analyse de fragments, FISH ou NGS.

**Tableau 27. Biomarqueurs et patients testés pour le chimérisme post-greffe**

Marqueurs	Nombre de patients ou tests		Pourcentage de patients avec une altération moléculaire identifiée		Pourcentage de tests non interprétables	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Chimérisme post-greffe – Mise au point	1 075	991	97,5	98,8	0,0	0,0
Chimérisme post-greffe – Suivi	3 641	7 811	32,6	30,4	0,0	0,0
Chimérisme post-greffe – Suivi (nb de tests)	11 128	9 983	0,0	0,0	0,0	0,0

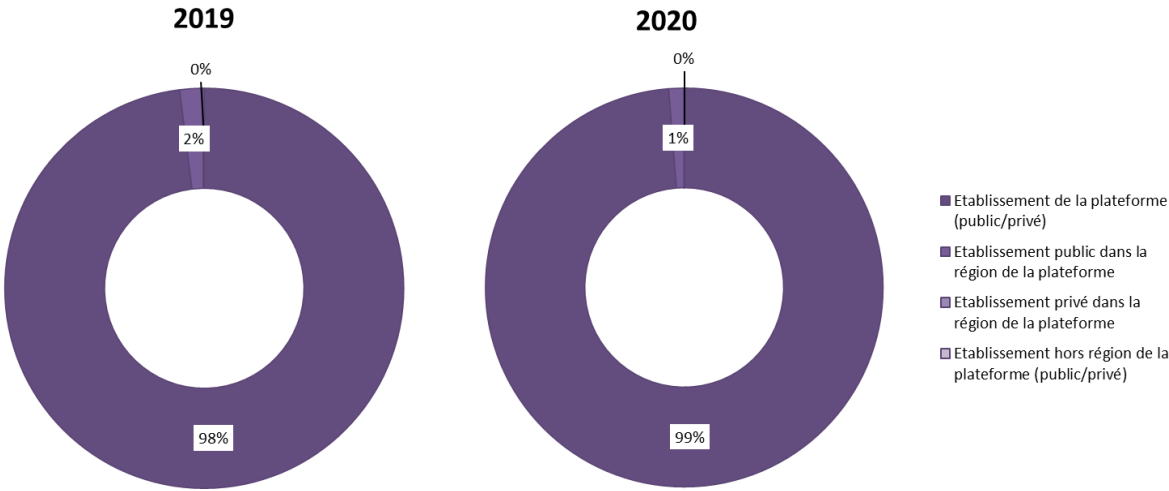
**Figure 73. Évolution du nombre de patients testés depuis 2009 pour le chimérisme post-greffe**



### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

- ▶ Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020

**Figure 74. Répartition des lieux de prises en charge des patients pour le chimérisme post-greffe (pour lesquels la mise au point des tests de chimérisme post-greffe a été réalisée) et donc de l'origine des prescriptions**



# CONCLUSIONS

## 1. Indicateurs principaux

Tableau 28. Les plateformes de 2018 à 2020, quelques chiffres clés

	Nombre de patients pris en charge	Nombre de tests réalisés	Nombre de patients ayant eu un test pour accès à une thérapie ciblée	Nombre de biomarqueurs prédictifs testés déterminant l'accès à une thérapie ciblée	Nombre de patients ayant eu un test NGS
2018	136 000	346 000	90 000	185 000	55 000
2019	143 000	378 000	96 000	202 000	66 000
2020	142 000	346 000	85 000	196 000	63 000

Nous observons une baisse globale de tous les indicateurs sur l'année 2020, par rapport à l'année 2019, ce qui peut surprendre (Tableau 28) considérant l'augmentation du nombre de patients atteints de cancer par an et le nombre toujours plus important de thérapies dont la prescription est conditionnée à la recherche d'un biomarqueur et donc de tests à réaliser par patient. Cependant, durant cette période, la prise en charge des patients atteints de cancer a diminué à cause de la pandémie de COVID19. Par ailleurs de plus en plus de tests sont réalisés par les laboratoires privés et ceux-ci ne sont pas comptabilisés dans ce rapport, ce qui peut expliquer une baisse d'activité des plateformes.

## 2. Lieu de prescription des tests

De façon générale, la majorité des patients, pour lesquels des tests sont réalisés, est prise en charge dans un établissement qui possède un laboratoire de la plateforme ou dans un établissement public dans la région de la plateforme.

Cependant certaines exceptions existent notamment pour les neuroblastomes (tumeurs de l'enfant avec une prise en charge spécialisée) et pour les hémopathies malignes (par exemple pour la recherche des mutations de *FLT3* dans les LAL et LAM) avec une part significative des tests prescrits dans des établissements hors de la région de la plateforme (notamment pour le suivi de la maladie résiduelle dans le cas des LAL et LAM ou dans le cas de la recherche de la quantification d'IGH-TCR dans les LAL) (pages 57 et 59).

Quelles que soient les localisations, la répartition des établissements de prise en charge est globalement stable entre 2019 et 2020.

Pour les tumeurs solides, exception faite des tumeurs gliales, nous observons une baisse du pourcentage de patients pris en charge dans un établissement privé de la région de la plateforme et pour lesquels les tests sont réalisés par les plateformes (baisse entre 1 et 11%, suivant les localisations). En parallèle le pourcentage de patients pris en charge dans un établissement de la plateforme est en augmentation. Les établissements privés font peut-être réaliser de plus en plus les tests par des laboratoires privés. La situation est plus hétérogène pour les hémopathies malignes. Le pourcentage de patients pour lesquels les tests sont réalisés par les plateformes et pris en charge dans un établissement privé est en augmentation ou en diminution selon les localisations.

### ÉTATS DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

### 3. Spécificités par localisations tumorales

Depuis 2016, pour les cancers colorectaux, nous observons une baisse constante du nombre de patients testés. Outre les effets de la pandémie pour l'année 2020, il est possible qu'une part importante de ces patients soit prise en charge dans des cliniques privées qui demandent de plus en plus la réalisation des tests à des laboratoires privés. De plus, l'existence de tests rapides et totalement automatisés facilite le développement de cette activité par des laboratoires privés, même s'ils n'ont pas mis en place le NGS.

Pour le poumon, il est intéressant de constater (hors considération de l'année 2020 avec la pandémie) que le nombre d'analyses effectuées à partir d'échantillons tumoraux n'a cessé de diminuer depuis 2016 au profit de celles réalisées à partir de biopsies liquides. Nous observons par ailleurs, même si les chiffres sont encore faibles, l'utilisation grandissante du RNAseq dans cette localisation.

### 4. Difficultés liées au mode de financement des tests innovants

Au-delà des difficultés rapportées par les professionnels et liées à la situation sanitaire de la COVID, ils évoquent également des difficultés liées aux modalités de remboursement des actes dans le cadre du RIHN.

L'instauration du RIHN en 2015 sur une enveloppe budgétaire fermée avec en parallèle l'augmentation du nombre de tests réalisés ont entraîné une baisse de financement pour les plateformes. De plus le financement est attribué aux établissements à l'année N + 1 au regard de la déclaration du nombre de tests réalisés en année N.

De surcroît, depuis 2018 les modalités de remboursement du RIHN ont été modifiées et le remboursement des actes prescrits est désormais fait aux prescripteurs. Cela a entraîné une ouverture à la concurrence vers les laboratoires privés qui ne réalisaient pas ces actes auparavant.

Enfin et du fait de la baisse du financement par test réalisé, le reste à charge pour les établissements prescripteurs (qu'ils aient ou non une plateforme) est en augmentation. Cela pourrait entraîner une rupture de l'égalité d'accès aux tests pour les patients, si les établissements où ils sont traités ne peuvent compenser ce déficit.

Il faut cependant noter qu'à date de la publication de ce rapport, des réflexions sont en cours à la DGOS, la HAS et à l'Institut pour aider à une meilleure gestion des actes inscrits au RIHN. En particulier, la HAS a été saisie afin d'évaluer de nombreux actes inscrits sur le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) et sur la Liste complémentaire (LC) en vue de leur éventuelle inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et à la Classification commune des actes médicaux (CCAM), si ces actes font la preuve de leur intérêt médical dans le cadre du soin courant dans une (des) indication(s) définie(s).

Le rôle de la HAS dans le processus d'inscription de nouveaux actes en entrée dans le RIHN, notamment dans l'évaluation du caractère innovant et du recueil de données associé, sera aussi reconsidéré.

Édité par l'Institut national du cancer  
Tous droits réservés – Siren 185 512 777  
Conception : INCa  
Réalisation : Desk – [www.desk53.com.fr](http://www.desk53.com.fr)  
ISBN : 978-2-38559-006-2  
ISBN net : 978-2-38559-007-9  
DÉPÔT LÉGAL MARS 2023

Pour plus d'informations  
**e-cancer.fr**

Institut national du cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr