



Test compagnon : Pratiques quotidiennes ce qui est opposable

Pr Cedric LE MARECHAL
Laboratoire Génétique - CHU Brest



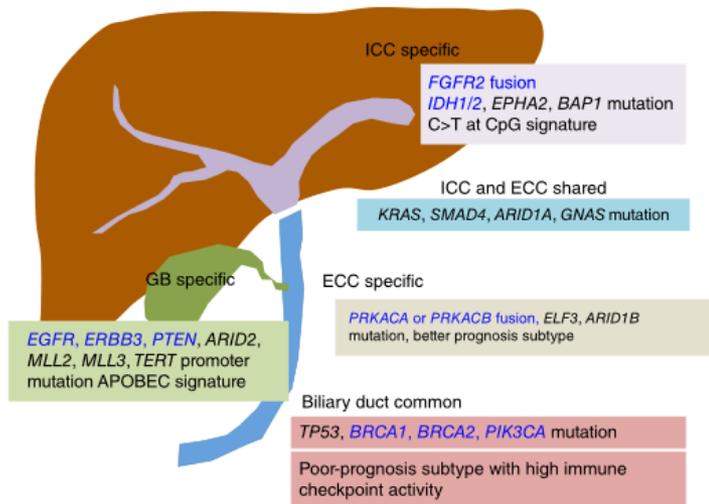


Anatomie (classification) moléculaire :

Genomic spectra of biliary tract cancer

Hiromi Nakamura^{1,9}, Yasuhito Arai^{1,9}, Yasushi Totoki^{1,9}, Tomoki Shirota^{1,2,9}, Asmaa Elzawahry^{1,9}, Mamoru Kato³,

NATURE GENETICS VOLUME 47 | NUMBER 9 | SEPTEMBER 2015



Cholangiocarcinoma

Paul J. Brindley¹, Melinda Bachini², Sumera I. Ilyas³, Shahid A. Khan⁴, Alex Loukas⁵,

NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS | Article citation ID: (2021)7:65

Table 2 | Pathogenesis and management of CCA subtypes

CCA subtype	Risk factors	Genetic aberrations	Clinical presentation	Diagnosis	Surgical treatment options	Systemic treatment options
iCCA	Cirrhosis, viral hepatitis, liver fluke, alcohol consumption, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, cigarette smoking, obesity	ARID1A, BAP1, EPHA2, FGFR2, IDH1, IDH2, KRAS, MCL1, PTEN, PTPN3, TP53	Abdominal pain, asymptomatic (incidental 25–30% of cases), malaise, weight loss	MRI abdomen, CT abdomen, ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography, percutaneous biopsy	Surgical resection (hepatectomy with regional lymphadenectomy), liver transplantation (tumour size ≤3 cm)	Chemotherapy: gemcitabine plus cisplatin Targeted therapies: FGFR inhibitors (pemigatinib FDA-approved), IDH inhibitors Immunotherapy: immune checkpoint blockade
pCCA	Caroli disease, primary sclerosing cholangitis, choledochal cyst, choledocholithiasis, liver fluke, cigarette smoking, obesity	ARID1B, BAP1, ERBB2, PRKACA, PRKACB	Painless jaundice, abdominal pain, malaise, weight loss, pruritus	MRI and MRCP, ERC with biliary brushings (cytology and FISH), CT abdomen	Surgical resection (hepatectomy with en-bloc resection of the extrahepatic bile duct and regional lymphadenectomy), neoadjuvant chemoradiation followed by liver transplantation	Possibly gemcitabine plus cisplatin*
dCCA	Primary sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, choledochal cyst, choledocholithiasis, liver fluke, cigarette smoking, obesity	ERBB2, ERBB3, ELF3, PRKACA, PRKACB	Painless jaundice, abdominal pain, malaise, weight loss, pruritus	MRI and MRCP, CT abdomen, ERC with biliary brushings (cytology and FISH), endoscopic ultrasonography	Pancreaticoduodenectomy	Possibly gemcitabine plus cisplatin*

CCA, cholangiocarcinoma; dCCA, distal CCA; ERC, endoscopic retrograde cholangiography; FGFR, fibroblast growth factor receptor; FISH, fluorescence in situ hybridization; iCCA, intrahepatic CCA; IDH, isocitrate dehydrogenase; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; pCCA, perihilar CCA. *A subgroup analysis of the ABC-02 trial suggested a lack of benefit in pCCA and dCCA¹⁹.



Analyses génétiques tumorales :

- Diagnostique
- Pronostique
- Théranostique (test compagnon)
- Suivi (monitoring)



2007 et 2013 – AMM Ac anti-EGFR

Test compagnon KRAS puis statut RAS (KRAS, NRAS)



Accueil | Glossaire | Aide



Visiter [medicaments.gouv.fr]

Dernière mise à jour le 28/10/2024

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 02/12/2015	Modification des conditions d'inscription (CT)	Le service médical rendu par ERBITUX est important dans l'indication traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gènes RAS de type non mutés en 1ère ligne.
Important	Avis du 10/02/2010	Extension d'indication	Le service médical rendu par cette spécialité est important dans l'extension d'indication : traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association à la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.
Important	Avis du 13/05/2009	Extension d'indication	Le service médical rendu par cette spécialité est important dans l'extension d'indication : traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), en association avec une chimiothérapie ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.
Important	Avis du 06/06/2007	Inscription (CT)	Le service médical rendu par cette spécialité est important dans les indications de l'AMM.

Fiche info

Résumé des caractéristiques du produit et notice

ERBITUX 5 mg/ml, solution pour perfusion

Date de l'autorisation : 20/02/2007

2014 - 2021 – Evaluation HAS test compagnon statut RAS dans CCRm

HAS

Toutes nos publications

Sécurité du patient

Organisation des soins

Évaluation des actes professionnels

Act

Date de validation : septembre 2020

Documents : 2

TELECHARGER LE DOCUMENT

ÉCOUTER

AJOUTER À MA SÉLECTION

Objectif

Définition des conditions de réalisation des tests de détection des mutations activatrices de l'EGFR et des mutations BRAF, NRAS, et KRAS

EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ - Mis en ligne le 15 sept. 2021

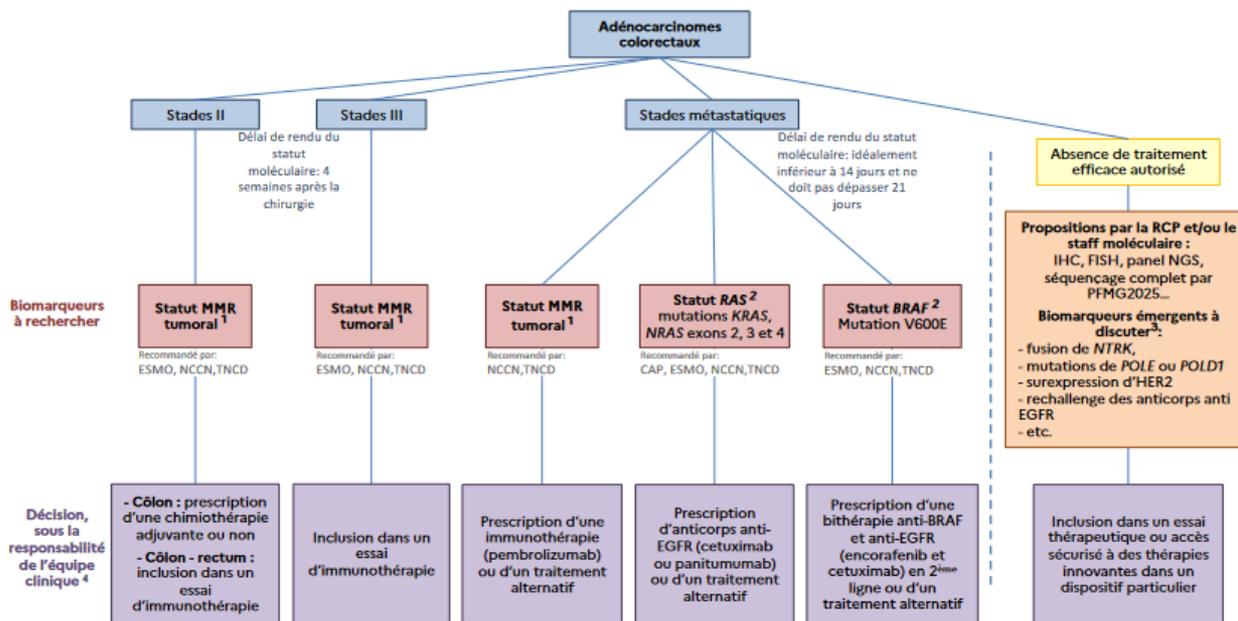
Objectif

Les tests de détection des mutations activatrices du gène EGFR codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR-TKI) et des mutations des gènes BRAF, NRAS, et KRAS sont des tests dits « compagnons » ou « théranostiques », car ils sont associés à une thérapie ciblée dont la mise en œuvre dépend de leurs résultats prédictifs de l'efficacité ou de la résistance au traitement selon les cas. En 2014 et en 2015, ces tests ont reçu un avis favorable de la HAS pour leurs remboursements. Ce rapport fait suite à une demande complémentaire de l'UNCAM, qui souhaite une description de la population cible et des conditions de réalisation de ces quatre tests, en vue de permettre leur hiérarchisation et la mise en œuvre de la procédure de leur inscription sur la Liste des actes et prestations. Actuellement, la prise en charge de ces quatre tests a lieu via une inscription sur la Liste complémentaire (LC) d'actes de biologie médicale et d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP).



ARBRE DÉCISIONNEL

RECHERCHE DES BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES POUR LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'ADÉNOCARCINOMES COLORECTAUX



1 - L'évaluation du statut MMR tumoral peut être réalisée par IHC ou biologie moléculaire. Cependant, lorsqu'un traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est envisagé, dans un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch, ou si l'interprétation des analyses est difficile, les deux techniques doivent être réalisées. Si le résultat obtenu avec une technique (IHC ou biologie moléculaire) atteste d'une déficience MMR, il devra être confirmé par l'autre technique. (Recommandations pour l'évaluation du statut MMR tumoral, INCa 2021).

2 - En cas d'absence de matériel tumoral ou de délai prévisionnel de rendu de résultats >21 jours, si le patient nécessite une mise sous traitement rapide, la recherche de ce biomarqueur peut être réalisée à partir d'ADNtc. Ce test devra être réalisé dans un centre expert. Si la présence d'ADNtc n'est pas confirmée dans l'échantillon ou s'il n'y a pas de métastases hépatiques, un résultat négatif pour l'identification des mutations recherchées doit être considéré comme non contributif et un nouvel examen à partir d'un échantillon de tissu tumoral doit alors être réalisé.

3 - La recherche de ces biomarqueurs émergents ne peut être recommandée de façon indispensable. Elle est à discuter en fonction de la situation du patient et des essais cliniques ouverts. La liste proposée n'est pas exhaustive et est susceptible d'évoluer en fonction des essais cliniques ouverts.

4 - Selon les indications des AMM des différentes molécules et les essais cliniques ouverts.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

/ Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Performance Délai Cibles mutations



2024 – Inscription à la CCAM et NABM

Code acte 4511 (1475B soit 368,25 euros)

Code acte : 4511

Désignation : TEST DE DÉTECTION DES MUTATIONS DES GÈNES KRAS ET NRAS POUR THERAPIE CIBLEE

Test de détection des mutations des gènes KRAS et NRAS dans les cancers colorectaux pour thérapie ciblée [Test compagnon] Le statut mutationnel des gènes KRAS et NRAS (exons 2 à 4) doit être déterminé, dans les indications des thérapies ciblées remboursées au titre de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale et préalablement définies par la Haute Autorité de santé. Environnement : conformément aux conditions de réalisation listées par la Haute Autorité de santé dans son rapport d'évaluation des technologies de santé du 9 septembre 2021. Facturation : - seuls les tests identifiant le biomarqueur désigné dans l'autorisation de mise sur le marché de la thérapie ciblée peuvent être facturés ; - la détection de la mutation ne doit pas être cumulée avec la facturation d'un panel. Par test compagnon, on entend: test prédictif permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible : (i) d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée ou (ii) d'induire des effets indésirables nécessitant de ne pas recourir au traitement ou d'adapter sa posologie. Le test est considéré comme "compagnon" d'utilisation du traitement.

Dates J.O. et Arrêté

02/10/2024 - 11/09/2024 ^

Table Nationale de codage de Biologie

Recherche par chapitre

Attention : les chapitres peuvent contenir des codes supprimés datant de moins de trois ans.

- └─ ARBORESCENCE NABM
 - └─ GENETIQUE SOMATIQUE
 - └─ 4510 - TEST DE DÉTECTION DES MUTATIONS DU GÈNE EGFR DANS LES CBNPC PR THERAPIE CIBLEE
 - └─ 4511 - TEST DE DÉTECTION DES MUTATIONS DES GÈNES KRAS ET NRAS POUR THERAPIE CIBLEE
 - └─ 4512 - TEST DE DÉTECTION DES MUTATIONS DU GÈNE BRAF POUR THERAPIE CIBLEE
 - └─ 4513 - TEST DE DÉTERMINATION DU STATUT HRD



Financement des analyses de biologie médicale



Hospitalisation



Consultation

Acte NABM

Acte hors-nomenclature
Référentiel RIHN

Acte
NABM/CCAM

Acte hors-nomenclature
Référentiel RIHN

Privé

CPAM
Prix/acte

Public

Prix séjour

Etablissements soin
public et privé
MIG-G03
Prix/acte (~50%)

CPAM

Prix/acte



Biologie moléculaire dans les référentiels (TNCD, ESMO, NCCN...)

• Cancer colo-rectal

4.2. Explorations pré-thérapeutiques

1. Références

a- Examen clinique complet

b- Bilan biologique

- NFS plaquettes, TP, TCA, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines, TGO, TGP (*accord d'experts*)
- ACE en particulier si maladie non mesurable (*recommandation : grade B*)
- CRP et LDH totales (*accord d'experts*)
- Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet (*accord d'experts*)

c- ECG, voire consultation de cardiologie si ECG anormal ou facteurs de risque cardio-vasculaires

d- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste (*recommandation : grade B*), ou IRM abdominale et pelvienne plus TDM thoracique non injecté si TDM injecté contre-indiqué (*accord d'experts*)

e- Détermination du statut du gène RAS tumoral (KRAS et NRAS) sur tissu de tumeur primitive ou métastases (*recommandation : grade A*)

f- Détermination du statut du gène BRAF tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (*recommandation : grade A*)

g- Détermination de l'instabilité microsatellitaire en biologie moléculaire (statut MSS/MSI) et/ou en immunohistochimie des 4 protéines MMR (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) (statut dMMR/pMMR) afin de pouvoir proposer une immunothérapie (anti-PD1 et anti-PDL1) pour les cancers colorectaux métastatiques et dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch (*recommandation : grade A*)

20. Autres thématiques (liens autres référentiels) : soins oncologiques de support, réhabilitation améliorée après chir, bio moléculaire, vaccination et cancers, évaluation MMR, indications tests moléculaires CCR, accès dérogatoires

20.1. Soins oncologiques de supports (SOS)

20.2. Réhabilitation améliorée après chirurgie (RAC ou RAAC)

20.3. Biologie moléculaire

20.4. Vaccination des patients atteints de cancers solides

20.5. Evaluation du statut MMR tumoral

20.6. Indications tests moléculaires des adénocarcinomes colorectaux

20.7. Référentiel des molécules en accès dérogatoire par localisation tumorale

• Cancer biliaire

8.5.2.5.2. Traitements ciblés

Tous les essais randomisés rapportés à ce jour ont échoué à démontrer, chez des patients atteints de cancer biliaire avancé non sélectionnés, un bénéfice de survie de l'association à une chimiothérapie d'une thérapie ciblée, notamment anti-EGFR (Malka 2014, Chen 2015) ou anti-angiogénique (Moehler 2014, Santoro 2015, Valle 2015).

Les études de séquençage haut débit de l'ADN et de l'ARN (NGS : Next Generation Sequencing et RNAseq : RNA sequencing) ont montré l'hétérogénéité moléculaire des cancers biliaires et leur richesse en altérations géniques tumorales accessibles à un ciblage thérapeutique : IDH1, FGFR2, HER2, BRAF, MSI, NTRK... (Jain 2016, Farshidfar 2017, Verlingue 2017, Nakamura 2015, Jusakul 2017, Nepal 2018, Zehir 2017). Plusieurs études ont montré l'intérêt clinique d'un tel ciblage moléculaire tumoral :

- Les résultats de l'étude de phase III ClarIDHy ont été les premiers à démontrer l'intérêt clinique d'un traitement ciblé dans les cancers biliaires (Abou-Alfa 2020a, Zhu 2021). Ils ont montré que l'ivosidénib, un médicament oral ciblant la mutation du gène de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1), détectée chez environ 15 % des patients atteints de cholangiocarcinome avancé (très majoritairement intra-hépatique), améliorait significativement la survie sans progression par rapport au placebo (2,7 vs 1,4 mois ; HR : 0,37 ; IC 95% :



Test compagnon : Ce qui est opposable

Médicament remboursé (AMM – Commission Transparence (SMR/aSMR))

ou Médicament en accès précoce

+

Test compagnon précisé dans Résumé des Caractéristiques Produit

(Pas de notion de prise en charge par assurance maladie des examens de biologie médicale)



Test compagnon moléculaire : Ce qui est opposable

Organe	Indication	AMM-RCP	Avis HAS	Reco INCa	TNCD
CholangioK	intraHepat	MMR-MSI IDH1 FGFR2fusion		2021	KRAS-G12C NTRK HER2 BRAF-V600E
Colorectal	tous	MMR-MSI		2021	
Colorectal	métastatique	KRAS NRAS BRAF	2014 – 2021	2022	
Desmoïde					CTNNB1 (APC)
GIST	Haut risque	KIT PDGFRA			NF1 KRAS NRAS BRAF
Oeso-gastrique		MMR-MSI		2021	
Pancréas		gBRCA1/2 MMR-MSI		2021	KRAS NRG1 NTRK

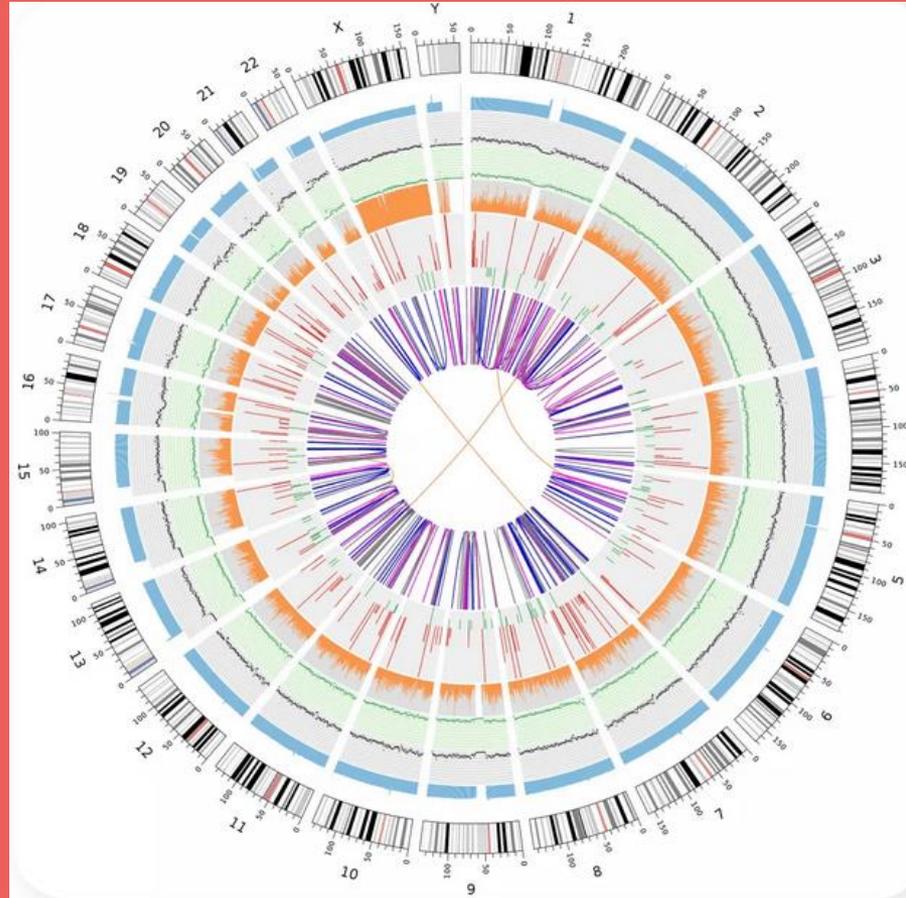


Avis de RCP (Réunion Concertation Pluridisciplinaire)
« *Profilage moléculaire* »

Criblage d'un essai thérapeutique... en 1ere ligne
Détection de la cible moléculaire délétion de MTAP

Suivi (monitoring) moléculaire de la maladie (mutations de résistance) par ADN tumoral circulant

Merci



Adntro.com