



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro- intestinales

Recherche des altérations molé-  
culaires somatiques

Validé par le Collège le 23 mai 2024

---

## Table des figures

Figure 1 : Schéma récapitulatif des altérations moléculaires retrouvées dans les GIST	11
Figure 2 : Schéma récapitulatif des avis de la Commission de la Transparence de la HAS et des décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM relatifs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge des GIST (actualisé en avril 2025)	36
Figure 3 : Actualisation 2025 du schéma simplifié de la place du NGS pour la recherche d'altérations moléculaires préconisée par la HAS dans la stratégie thérapeutique des GIST en soins courants en France	55

## Table des tableaux

Tableau 1 : Données épidémiologiques et relatives à l'activité de recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge des GIST en France	10
Tableau 2 : Liste des PICOS	12
Tableau 3 : Stratégie de recherche bibliographique	15
Tableau 4 : Liste des critères d'inclusion et d'exclusion des documents issus de la recherche documentaire	15
Tableau 5 : Liste des types de documents et de la grille employée pour évaluer leur qualité méthodologique	16
Tableau 6 : Scores ESCAT des biomarqueurs identifiés dans les GIST	22
Tableau 7 : Médecine personnalisée, tableau simplifié d'après Casali <i>et al.</i> , 2022	22
Tableau 8 : Tableau des avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS et des décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM relatifs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge des GIST	33
Tableau 9 : Sélection des gènes à inclure selon les critères définis par la HAS	37
Tableau 10 : Synthèse des résultats des études retenues comparant les résultats de caractérisation moléculaire par la technique de séquençage de Sanger et par NGS	46
Tableau 11 : Résultats d'immunohistochimie par comparaison avec les fusions de NTRK détectées par NGS ARN	47
Tableau 12 : Synthèse des conclusions de l'évaluation	53

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro-intestinales</b> Recherche des altérations moléculaires somatiques
<b>Méthode de travail</b>	Analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, point de vue à titre collectif des organismes professionnels et associations de patients/d'usagers, recueil des remarques des institutions publiques de santé
<b>Objectif(s)</b>	Évaluation de la technique du séquençage haut débit ciblé et du panel de gènes dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie
<b>Cibles concernées</b>	Professionnels de santé, usagers du système de santé, industriels, institutionnels
<b>Demandeur</b>	Direction générale de l'offre de soins (DGOS)
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS).
<b>Pilotage du projet</b>	Marie DACLIN (cheffe de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP), sous la direction de Denis Jean DAVID (adjoint au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef du SEAP) et avec la contribution de Louise TUIL (assistante, SEAP)
<b>Recherche documentaire</b>	Recherche conduite par Virginie HENRY (documentaliste) et Juliette CHAZARENG (assistante documentaliste sous la responsabilité de Frédérique PAGES (cheffe du service documentation - veille).
<b>Auteurs</b>	Marie DACLIN, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP.
<b>Validation</b>	Version du 23 mai 2024
<b>Actualisation</b>	30 avril 2025
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – mai 2024 – ISBN : 978-2-11-172153-1

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>6</b>
1.1. Historique de la demande	6
1.2. Acte de séquençage haut débit (NGS) ciblé	6
1.3. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et recherche des altérations moléculaires	6
<b>2. Méthode d'évaluation</b>	<b>12</b>
2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation (questions d'évaluation)	12
2.2. Méthode de travail	13
2.3. Recherche et sélection documentaire	14
2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection	14
2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée	16
2.4. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé	16
2.4.1. Organismes consultés	16
2.4.2. Modalités de consultation	17
<b>3. Résultat de l'analyse critique de la littérature</b>	<b>18</b>
3.1. Rapport d'évaluation technologique (HTA)	18
3.2. Revues systématiques (RS) avec méta-analyse (MA)	19
3.3. Recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles	21
3.3.1. Française : sociétés savantes françaises	21
3.3.2. Europe : ESMO	22
3.3.3. Etats-Unis : NCCN	24
3.3.4. Espagne : SEOM et GEIS	24
3.3.5. Espagne : GEIS	25
3.3.6. Royaume Uni : <i>British sarcoma group</i>	26
3.3.7. Chine : CSCO	26
3.3.8. Etats-Unis : ASCO	27
3.3.9. RBP portant sur la recherche d'altérations moléculaires de NTRK dans la prise en charge des GIST	28
3.3.9.1. Singapour	28
3.3.9.2. International : <i>World sarcoma network</i>	28
3.4. Bases de données des classifications des variants somatiques en oncologie	29
3.4.1. Variants somatiques de niveaux 1 et R1 thérapeutiques dans la prise en charge des GIST selon OncoKB™ (MSKCC, Etats-Unis)	30
3.4.2. Variants somatiques de Tiers 1 et 1B dans la prise en charge des GIST selon TOPOGRAPH (Australie)	31
3.4.3. Conclusions	32

3.5. Avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS et décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM	32
3.6. Panel de gènes	37
3.7. Synthèse de l'analyse critique de la littérature	39
<b>4. Synthèse des points de vue des parties prenantes</b>	<b>41</b>
<b>5. Synthèse des remarques de l'institution publique de santé</b>	<b>44</b>
<b>6. Recherche complémentaire portant sur le choix de la technique</b>	<b>45</b>
6.1. Recherche des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA	45
6.2. Recherche des altérations moléculaires de NTRK1/2/3	47
<b>7. Conclusions</b>	<b>49</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>56</b>
<b>Participants</b>	<b>58</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>59</b>

# 1. Contexte

## 1.1. Historique de la demande

La présente évaluation s'intègre dans le cycle pluriannuel d'évaluations engagé pour répondre à la saisine de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) portant sur l'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé en oncologie somatique<sup>1</sup>. Ces actes sont actuellement inscrits dans le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). Leur évaluation est donc réalisée en vue du transfert vers une prise en charge financière pérenne de droit commun.

Cette évaluation porte sur l'examen d'un panel de gènes par séquençage haut débit (ou NGS, pour *Next-generation sequencing*) ciblé dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)<sup>2</sup>.

## 1.2. Acte de séquençage haut débit (NGS) ciblé

Les altérations moléculaires peuvent être identifiées par plusieurs techniques de biologie moléculaire :

- les techniques dites « ciblées », comme la réaction de polymérase en chaîne (ou PCR, pour *Polymerase chain reaction*), pour l'analyse des mutations et duplications des gènes, l'hybridation fluorescente *in situ* (ou FISH, pour *Fluorescence in situ hybridization*) pour la détection des fusions connues, etc. ; ces techniques ne donnent l'information que sur une cible thérapeutique à la fois ;
- l'analyse d'un panel de gènes ciblés séquencés par NGS ;
- ou le séquençage très haut débit pour l'analyse du génome entier<sup>3</sup> (le *Whole exome sequencing* et le *Whole genome sequencing*).

Le **NGS ciblé** qui fait l'objet de cette évaluation est une technique de séquençage basée sur le multiplexage des cibles. Plusieurs parties du génome peuvent être séquencées simultanément à partir d'un seul échantillon prélevé pour le même patient, à condition de disposer d'une quantité suffisante de matériel ADN ou ARN. Les résultats sont obtenus sous forme de données brutes informatiques, traduites en séquences d'ADN ou d'ARN. C'est leur alignement et comparaison avec des bibliothèques de séquences génomiques de référence qui permettent de déterminer la présence ou non d'altérations moléculaires dans le génome cible du patient. L'exploitation des résultats obtenus par NGS est ensuite effectuée grâce à des logiciels d'analyse de données en bio-informatique (8-10).

## 1.3. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et recherche des altérations moléculaires

### Présentation de la maladie

Les GIST sont des tumeurs de type mésoenchymateux survenant dans la musculature du tube digestif. Elles touchent les cellules de Cajal ou leurs précurseurs et constituent les tumeurs conjonctives digestives les plus fréquentes. Elles font ainsi partie des sarcomes, dont elles représentent environ 13 % des cas, et plus spécifiquement des sarcomes de la catégorie des sarcomes des tissus mous. Elles

<sup>1</sup> Actes de séquençage haut débit en oncologie somatique : N452 : forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb ; N453 : forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb ; N454 : forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb.

<sup>2</sup> L'analyse préliminaire de la littérature réalisée préalablement au début de l'évaluation indique que les caractéristiques histomoléculaires et la prise en charge médicale des GIST diffèrent de celles des autres sarcomes et des tumeurs desmoïdes (1-7). Dès lors, il a semblé pertinent de diviser l'évaluation en deux et de commencer par celle des GIST car les panels ciblés de gènes à évaluer apparaissent distincts.

<sup>3</sup> Plan France médecine génomique 2025 [\[lien\]](#).

représentent environ 1 à 2 % des cancers de l'appareil digestif, où elles peuvent survenir à plusieurs niveaux avec des fréquences distinctes (cf. Tableau 1). Les GIST les plus communes surviennent dans l'estomac (60 % des cas), mais elles peuvent par ailleurs être retrouvées dans l'intestin grêle (30 % des cas), dans le rectum ou le duodénum (environ 5 % des cas chacun), et plus rarement dans le côlon, l'œsophage ou l'épiploon (11).

### Incidence et données épidémiologiques

Les facteurs de risque de développer des GIST demeurent inconnus. Considérées comme des maladies rares, l'incidence des GIST peut être estimée à quinze cas par million d'habitants et par an, soit environ 1 000 cas par an en France<sup>4</sup> (cf. Tableau 1). Si l'âge médian au diagnostic des GIST est de 60 ans, ces tumeurs peuvent néanmoins survenir chez des adultes avec un sex-ratio égal à 1, quels que soient leur origine et leur âge, mais rarement dans la population pédiatrique, au contraire d'autres types de sarcomes (1, 2).

### Diagnostic

Ces tumeurs sont généralement sporadiques et uniques, et 15 % des GIST sont métastatiques ou localement avancées non résécables au moment du diagnostic. Les métastases sont le plus généralement métachrones, mais peuvent être synchrones dans 10 % des cas, et sont retrouvées principalement au niveau du péritoine et du foie (11, 12). Ces tumeurs sont la plupart du temps asymptomatiques pendant une longue durée, et découvertes de manière fortuite à l'occasion d'un examen endoscopique ou d'imagerie, ou encore d'une intervention chirurgicale. Le signe clinique le plus fréquent pouvant survenir est un saignement aigu ou chronique révélé par la présence d'une anémie chez le patient. Plus rarement toutefois, les GIST peuvent être détectées par des douleurs abdominales peu spécifiques rapportées par le patient, la palpation d'une masse, la présence d'un hémopéritoine ou encore d'un syndrome occlusif. Cette fréquente absence de symptôme peut expliquer que plus de 50 % des GIST mesurent plus de 5 cm au moment de leur diagnostic, tandis que 34 % d'entre elles mesurent entre 2 et 5 cm, et 15 % moins de 2 cm (11).

Le diagnostic des GIST est d'abord suspecté par des caractéristiques détectables par imagerie (endoscopie, échoendoscopie et/ou images radiologiques en coupes *e. g.* IRM, TDM). La confirmation du diagnostic est, quant à elle, déterminée par examen histologique à partir de prélèvements tumoraux (biopsie tissulaire ou pièce chirurgicale, le cas échéant). La HAS a d'ailleurs déjà évalué les conditions de réalisation d'actes de préparation, qualification et sélection d'un échantillon tissulaire ou cellulaire pour analyse de génétique somatique des cancers<sup>5</sup>.

Le marquage histologique des cellules tumorales est effectué par immunohistochimie : le phénotype observé est KIT/CD117+ et DOG-1+ dans 95 % des cas. Cependant, malgré cette homogénéité constatée sur le plan histologique, le comportement clinique des GIST, leur sensibilité au traitement ou encore leur profil moléculaire peuvent être très variables (1, 2, 11).

### Traitement

La stratégie thérapeutique standard des GIST localisées consiste en la résection chirurgicale de la tumeur. À la suite de l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur, aucun traitement médicamenteux n'est préconisé s'agissant de GIST localisées à très faible ou faible risque de récurrence (classiquement déterminé en fonction de la taille de la tumeur, de sa localisation, de l'index mitotique et des mutations tumorales). En revanche, dans le cas de GIST localisées à risque intermédiaire ou élevé de récurrence

<sup>4</sup> Chiffre national obtenu en rapportant la donnée de 15 cas/million d'habitants/an (1, 2, 11) par la population française totale recensée par l'Insee [lien].

<sup>5</sup> Rapport d'évaluation de la HAS : Actes de préparation, qualification et sélection d'un échantillon tissulaire ou cellulaire pour analyse de génétique somatique des cancers, décembre 2019 : [lien].

ainsi que pour les GIST métastatiques, l'instauration d'un traitement médicamenteux, majoritairement de type inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), est recommandée (1, 2, 11).

### Caractérisation moléculaire

Elle est envisagée dans trois situations :

- dans de rares cas où l'examen histologique de la tumeur ne permet pas d'établir avec certitude le diagnostic de GIST, la caractérisation des altérations génomiques de la tumeur peut permettre de confirmer le diagnostic ;
- dans la majorité des cas toutefois, elle pourrait permettre :
  - d'une part, d'établir le pronostic de la maladie ;
  - d'autre part, lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, de déterminer lequel instaurer. En effet, plusieurs thérapies ciblées peuvent être utilisées, dont le bénéfice clinique varie en fonction du profil moléculaire de la tumeur (1, 2, 11).

Différents enjeux se présentent lors du choix de la technique moléculaire : **1)** la gestion de la quantité du tissu tumoral tout au long de la prise en charge médicale du patient, indispensable à la décision thérapeutique ; **2)** l'identification des altérations moléculaires pertinentes pour l'accès aux traitements et pour éviter toute perte de chance ; **3)** l'optimisation de l'organisation des soins, de telle sorte que le choix du test moléculaire tienne compte d'un délai convenable à l'initiation du traitement ; et **4)** la performance clinique des techniques moléculaires utilisées.

Quatre-vingt-cinq pour cent des GIST comportent une mutation de KIT ou de PDGFRA<sup>6</sup>. Ces mutations sont mutuellement exclusives : 75 % des GIST sont mutées sur le gène KIT, et 10 % sur le gène PDGFRA. Les 15 % des GIST restantes ne comportent pas de mutation de KIT ni de PDGFRA et sont communément appelées « sauvages » ou encore *wild type (WT)* (d'après les chiffres renseignés par les sociétés savantes françaises (1, 2)). Les altérations moléculaires pouvant survenir dans les GIST sont présentées dans la Figure 1 ci-après.

### Mutations primaires et secondaires

Les mutations dites « primaires » des GIST sont définies comme les mutations présentes au moment de la recherche mutationnelle initiale conduite dans le cadre de la prise en charge des GIST. La pression thérapeutique imposée aux cellules tumorales des GIST par le traitement par les thérapies ciblées peut causer l'apparition de mutations dites « secondaires ». Ces mutations se distinguent donc des mutations primaires en ce qu'elles n'étaient pas présentes au moment de la recherche initiale d'altérations moléculaires comme les mutations primaires, mais apparaissent au cours d'un traitement par ITK. La survenue de mutations secondaires dans les GIST peut alors rendre ces tumeurs résistantes aux traitements par ITK dans 90 % des cas (12).

### Altérations moléculaires du gène KIT

Les mutations de KIT sont de nature variable : mutations gain de fonction de type délétions, duplications, substitutions, mutations faux-sens, insertions, ou une combinaison de plusieurs de ces altérations. Elles peuvent survenir sur plusieurs exons, et la mutation primaire la plus fréquente siège sur l'exon 11, représentant 67 % des cas. Des mutations primaires peuvent aussi être retrouvées sur l'exon 9 (10 % des cas), ou plus rarement sur les exons 13 (1 % des cas) et 17 (moins de 1 % des cas). Les mutations secondaires du gène KIT sont localisées sur des parties différentes du gène, à savoir les exons 13, 14, 17 ou 18 de KIT (1, 2, 12) (cf. Figure 1). En outre, les mutations de KIT peuvent être prédictives de la réponse au traitement par l'ITK imatinib : alors que les patients atteints d'une

<sup>6</sup> PDGFRA ou PDGFRA $\alpha$ , pour récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor receptor alpha*). La terminologie PDGFRA sera utilisée par convention dans toute la suite du document.

mutation de l'exon 11 de KIT sont les plus sensibles à cette thérapie ciblée, les patients atteints d'une mutation de l'exon 9 de KIT y sont en revanche moins sensibles (1, 2, 13).

### Altérations moléculaires du gène PDGFRA

La quasi-totalité des mutations du gène PDGFRA se concentrent sur l'exon 18, où elles peuvent être de deux types :

- mutation D842V dans 60 % des cas ;
- mutation dite « non-D842V » dans 40 % des cas.

Très marginalement, des mutations de PDGFRA peuvent toucher l'exon 12 (1 % des cas) ou l'exon 14 (moins de 1 % des cas) (12) (cf. Figure 1).

Il est à noter que la détection d'une mutation de type D842V de l'exon 18 de PDGFRA impacte fortement à la fois sur le pronostic et la stratégie thérapeutique à adopter pour traiter le patient par thérapie ciblée. En effet, il a été montré que cette mutation conférait une résistance au traitement médicamenteux par l'ITK imatinib, et qu'un traitement par l'ITK avapritinib devait alors être privilégié (cf. la partie sur les thérapies ciblées ci-dessous et le chapitre 3.5).

### Thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK/TKI)

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui agissent sur des cibles codées sur la base d'altérations moléculaires, celles-ci étant à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules tumorales. Ces médicaments ne sont donc prescrits que si la tumeur présente ces altérations moléculaires (14).

Un traitement médicamenteux des GIST est instauré en cas de tumeurs localisées à risque intermédiaire ou avancé de récurrence ou métastatiques. Les traitements ayant démontré un bénéfice pour les patients sont de type inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Il s'agit de thérapies ciblées, en ce que leur mécanisme d'action consiste à cibler en particulier les protéines de type tyrosine kinases codées par les gènes le plus communément altérés dans les GIST.

Toutefois, les GIST traitées par ITK présentent la particularité de développer des mutations secondaires qui les rendent résistantes au traitement. Pour cette raison, plusieurs ITK, dont la spécificité pour les différentes protéines kinases varie légèrement selon les molécules, ont été développés, afin de maintenir une action antitumorale le plus longtemps possible.

A l'heure actuelle, les différentes lignes de traitements médicamenteux par ITK dans la stratégie thérapeutique sont les suivantes (cf. chapitre 3.5) (1, 2) :

- 1<sup>ère</sup> ligne ou traitement adjuvant, selon le stade de la tumeur : imatinib (à l'exception des GIST résistantes à cette molécule, à savoir les GIST comportant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V) ;
- 2<sup>ème</sup> ligne : sunitinib ;
- 3<sup>ème</sup> ligne : regorafenib ;
- 4<sup>ème</sup> ligne : ripretinib ;
- avapritinib : thérapie ciblée spécifiquement indiquée en traitement des GIST comportant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V.

### GIST sauvages

Les GIST sauvages se distinguent des GIST présentant une mutation de KIT ou PDGFRA par leurs caractéristiques épidémiologiques, moléculaires et cliniques. Bien que plus rares (représentant 15 % des patients atteints de GIST), elles ont une prévalence plus élevée dans la population pédiatrique et chez le jeune adulte que les autres GIST. En outre, elles constituent une catégorie de GIST

fortement hétérogènes sur le plan moléculaire : les mutations retrouvées peuvent notamment toucher les gènes SDH<sup>7</sup> (dans la plupart des cas), NTRK<sup>8</sup>, BRAF, NF1, KRAS, NRAS et FGFR1. Compte tenu de la nature somatique ou constitutionnelle de ces altérations moléculaires, une consultation d'oncogénétique des patients atteints de GIST sauvages est souvent fortement préconisée afin d'adapter la prise en charge des patients le cas échéant. En effet, ces tumeurs sont dans la plupart des cas résistantes ou peu sensibles à l'imatinib, contrairement à la plupart des GIST présentant une mutation de KIT ou de PDGFRA, ce qui complexifie leur prise en charge thérapeutique.

Le déficit en SDH est l'altération moléculaire la plus fréquemment retrouvée dans les GIST sauvages : il représente entre un tiers et la moitié des GIST sauvages, appelées GIST SDH-dépendantes. La détection du déficit en SDH est généralement effectuée par recherche de la sous-unité B du complexe SDH (SDH-B) par immunohistochimie (IHC). Le déficit en protéine SDH-B est le plus souvent causé par la présence de mutations somatiques et/ou constitutionnelles dans l'une des quatre sous-unités composant le complexe SDH (A, B, C ou D)<sup>9</sup> (1, 2, 11, 15). La recherche de cette altération moléculaire ne relevant pas de techniques moléculaires ciblées telles que le NGS mais bien de l'IHC, elle ne sera donc pas évaluée dans le cadre de cette évaluation.

En France, parmi les thérapies ciblant les altérations moléculaires pouvant survenir dans les GIST sauvages (sans mutation de KIT et PDGFRA), la seule faisant l'objet d'un avis favorable de la CT de la HAS à l'heure actuelle est le larotrectinib. Son indication porte uniquement sur les patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous (dont les GIST font partie), avec une fusion du gène NTRK, au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute. Les autres altérations moléculaires somatiques pouvant être retrouvées dans les GIST sauvages ne sont donc pas des cibles considérées comme actionnables par des thérapies ciblées dans la pratique clinique en soin courant en France (hors cadre de recherche) (cf. chapitre 3.5).

- ➔ La présente évaluation concerne les patients atteints de **GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, de GIST localement avancées ou métastatiques**, constituant la population concernée par l'instauration d'un traitement médicamenteux.
- ➔ La présente évaluation porte sur le NGS ciblé d'un panel de gènes sur **biopsie tissulaire ou sur pièce opératoire**.

**Tableau 1 : Données épidémiologiques et relatives à l'activité de recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge des GIST en France**

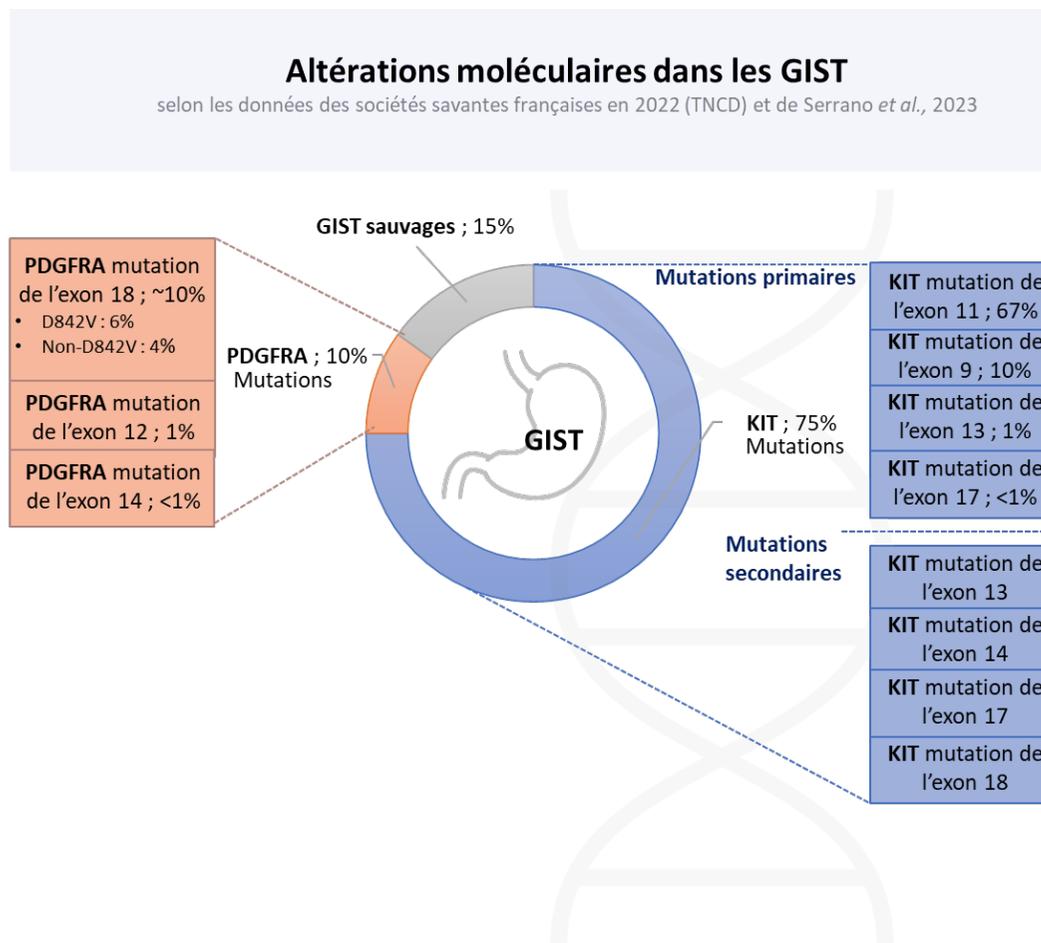
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)			Références
<b>Incidence estimée en France, par an</b>	~ 1 000 patients	15 cas/million d'habitants, maladie rare, représentant 1 à 2 % des cancers digestifs et 13 % des sarcomes	(1, 2, 11), site de l'Insee <a href="#">[lien]</a>
<b>Nombre de patients pour lesquels un test NGS ciblé a été réalisé en 2020</b>	563	Soit 1 % des tests de NGS ciblé réalisés durant cette année	(16)

<sup>7</sup> SDH : succinate déshydrogénase.

<sup>8</sup> NTRK : *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*.

<sup>9</sup> À noter que la présente évaluation portera uniquement sur les altérations moléculaires somatiques des GIST, qu'il s'agisse des GIST portant une mutation de KIT ou PDGFRA ou des GIST sauvages. Les GIST portant des altérations génétiques constitutionnelles (ou GIST dites « syndromiques ») ne font pas partie du périmètre de cette évaluation portant sur l'oncologie somatique, et seront par conséquent évaluées séparément.

Figure 1 : Schéma récapitulatif des altérations moléculaires retrouvées dans les GIST



Pourcentage des altérations moléculaires identifiées dans les GIST, selon les données de l'inter-groupe des sociétés savantes françaises ayant élaboré le TNCD (Thésaurus national de cancérologie digestive) (1, 2) et de Serrano *et al.*, 2023 (12)

## 2. Méthode d'évaluation

### 2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation (questions d'évaluation)

L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt actuel de l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes en oncologie somatique, dans le cadre des soins courants.

Le périmètre d'évaluation consiste à définir les altérations moléculaires somatiques<sup>10</sup> pertinentes d'intérêt à analyser et la place de cette technique dans la stratégie de prise en charge médicale en soins courants (hors cadre de recherche), au regard des autres techniques moléculaires monogéniques utilisées.

Les questions d'évaluation traitées dans le présent rapport sont :

- **Question 1 : Quelles altérations moléculaires est-il pertinent de rechercher dans la prise en charge des GIST, à quel moment, et avec quelle finalité ?**
- **Question 2 : Quelle est la place du NGS ciblé dans la recherche des altérations moléculaires identifiées dans la question 1 ?**

Les questions d'évaluation ont été transposées ci-dessous dans un tableau de synthèse selon la structuration PICOS<sup>11</sup> afin de guider la sélection et l'analyse des documents publiés (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Liste des PICOS

<b>Population cible</b>	Patients atteints de GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, de GIST localement avancées ou métastatiques
<b>Intervention à évaluer</b>	Séquençage haut débit ( <i>Next-generation sequencing</i> , NGS) ciblé d'un panel de gènes en oncologie somatique sur biopsie tissulaire ou pièce opératoire
<b>Comparateur</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Tests moléculaires monogéniques : séquençage de Sanger, PCR (<i>Polymerase Chain Reaction</i>), IHC (immunohistochimie), FISH (<i>Fluorescent in situ hybridization</i>).</li><li>– À défaut, toute autre technique de biologie moléculaire d'intérêt dans la prise en charge du cancer concerné, ou aucun comparateur.</li></ul>
<b>Critères d'évaluation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Utilité clinique, avec tout critère d'amélioration du devenir des sujets ayant bénéficié du test et tout critère pertinent relatif au changement de la prise en charge entre le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes et les tests moléculaires monogéniques (exemple : instauration/modification de traitements, etc.).</li><li>– Si disponible : performances diagnostiques du test moléculaire (y compris des données comparatives par rapport au comparateur).</li></ul>
<b>Schéma d'études ou de documents</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Littérature synthétique : rapports d'évaluation technologique, revues systématiques avec ou sans méta-analyse.</li><li>– Opinion d'experts : recommandations de bonnes pratiques professionnelles françaises, européennes et internationales.</li></ul>

FISH : Hybridation fluorescente *in situ* (pour *fluorescent in situ hybridization*) ; GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales ; IHC : Immunohistochimie ; NGS : Séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*) ; PCR : Réaction de polymérase en chaîne (pour *Polymerase chain-reaction*).

<sup>10</sup> Pour rappel, le volet constitutionnel des GIST, distinct du volet somatique, n'est pas inclus dans le périmètre de la présente évaluation et sera par conséquent évalué à part.

<sup>11</sup> PICOS : **P**opulation, **I**ntervention, **C**omparateur, **C**ritères d'évaluations pour **O**utcomes, **S**chéma d'études ou de documents.

La présente évaluation n'a pas pour objectif de définir les conditions de réalisation du NGS ciblé d'un panel de gènes. Elles sont d'ores et déjà encadrées par certains documents publiés par l'Institut national du cancer (INCa) (8, 9) et le Comité français d'accréditation (Cofrac) (10). Elles feront l'objet d'une évaluation à part qui sera commune à tous les actes de séquençage haut débit amenés à être évalués par la HAS.

## 2.2. Méthode de travail

L'évaluation du séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge des GIST remplit les critères d'éligibilité pour la procédure d'évaluation rapide des actes professionnels de la HAS<sup>12</sup>. Elle a ainsi consisté à :

- réaliser une analyse critique **1)** de la littérature synthétique, notamment des revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse (MA) ou des rapports d'évaluation technologique (ou HTA, pour *Health technology assessment*), et **2)** des recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles françaises, européennes et internationales ou des principales sociétés savantes concernées par le sujet ; littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites ;
- identifier les avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS relatifs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge des GIST ;
- recueillir le point de vue à titre collectif des organismes professionnels (les Conseils nationaux professionnels (CNP), les sociétés savantes et le réseau NETSARC+) et des associations de patients et d'usagers, concernés par le sujet et interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>13</sup>, sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique de la littérature synthétique) et les conclusions pouvant en être tirées ;
- recueillir les remarques des institutions publiques de santé concernées par le sujet sur cette même version du rapport : Institut national du cancer (INCa) ;
- réunir ces éléments dans un argumentaire et élaborer un rapport d'évaluation qui sera soumis à la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) pour examen, puis au Collège de la HAS pour validation.

Les enjeux de cette évaluation sont notamment de déterminer les altérations pertinentes à analyser par NGS ciblé. Selon le rapport de l'INESSS (Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques, rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes), le choix des gènes à inclure dans le panel devrait tenir compte d'une part du niveau de preuve d'actionnabilité des altérations moléculaires et d'autre part du statut d'approbation réglementaire de la thérapie ciblée, et donc dépend du contexte national (17). Les modalités d'inclusion des gènes au panel recommandé par la HAS ainsi que l'actualisation du panel le cas échéant sont décrites et définies dans les principes d'évaluation établis par la HAS.

Pour ce faire, il a été décidé de compiler :

- 1. l'analyse critique des recommandations professionnelles et de la littérature synthétique ;**

<sup>12</sup> Haute Autorité de santé. Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre ; HAS, 2018 ([lien](#)).

<sup>13</sup> Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique ([lien](#)).

2. **la classification ESCAT<sup>14</sup> des altérations moléculaires concernées**, applicable dans tous les pays d'Europe et fondée sur les niveaux de preuve clinique et préclinique d'actionnabilité (18) ;
3. **les avis favorables de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS** des thérapies ciblées associées, inhérents à l'accès et au remboursement de ces médicaments en France.

À noter que l'analyse par NGS ciblé des gènes conditionne le recours :

- à un médicament disposant d'un accès précoce : le test sera pris en charge par le RIHN, conformément à la législation en vigueur<sup>15</sup>. Par conséquent, les gènes concernés ne relèvent pas de la présente évaluation ;
- à un médicament disposant d'un accès compassionnel (autorisation d'accès compassionnel - AAC et cadre de prescription compassionnelle - CPC) délivré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : les modalités de financement de ces tests sont en cours de définition. En outre, la HAS listera les gènes potentiellement concernés dans ce rapport, le cas échéant.

## 2.3. Recherche et sélection documentaire

### 2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection

#### Recherche documentaire

Une recherche documentaire portant sur le séquençage haut débit dans les GIST a été conduite dans les bases de données *Medline* et *Embase* sur la période de janvier 2015 à décembre 2023, qui a permis d'identifier dix documents. Compte tenu du nombre très limité de publications, cette recherche a été complétée par trois autres recherches documentaires dans les bases de données *Medline* et *Embase*.

Ces recherches complémentaires portaient respectivement sur :

- toutes les techniques de recherche d'altérations génétiques dans les GIST ;
- les performances techniques et diagnostiques des tests génétiques dans les GIST ;
- certaines altérations moléculaires considérées comme des actionnables dans les GIST en France (KIT, PDGFRA et NTRK).

La conduite de plusieurs recherches documentaires comportant des mots clés communs explique le nombre élevé de doublons obtenus (cf. figure 1 de l'annexe 2).

Les éléments principaux relatifs à la stratégie de recherche bibliographique sont résumés dans le Tableau 3 ci-dessous. Plus de détails portant notamment sur les équations de recherche utilisées dans les bases de données *Medline* et *Embase* ainsi que la liste des sites Internet consultés figurent dans l'annexe 1.

<sup>14</sup> La classification de l'ESCAT (pour *ESMO scale for clinical actionability of molecular target*) est composée de six tiers : I) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine ; II) cibles expérimentales ; III) cibles hypothétiques ; IV) preuves précliniques d'actionnabilité ; V) développement de cociblages (combinaisons potentielles de thérapies) ; et VI) manque de preuves d'actionnabilité (18) (cf. Annexe 10).

<sup>15</sup> Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures [\[lien\]](#).

**Tableau 3 : Stratégie de recherche bibliographique**

<b>Recherches documentaires conduites</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le NGS dans les GIST</li> <li>– Toutes les techniques de recherche d'altérations génétiques dans les GIST</li> <li>– Les performances diagnostiques et techniques des tests génétiques dans les GIST</li> <li>– Les altérations moléculaires considérées comme actionnables dans les GIST en France (KIT, PDGFRA et NTRK)</li> </ul>
<b>Bases de données interrogées</b>	<i>Medline, Embase, Inahta Database, The Cochrane Library, Lissa</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, de structures gouvernementales, d'institutions sanitaires et de sociétés savantes compétentes dans les domaines étudiés (françaises et étrangères) ; références des publications identifiées ; références suggérées par les représentants des organismes professionnels, associations de patients/usagers.
<b>Période de recherche</b>	Janvier 2015 - jusqu'à janvier 2024.
<b>Langues</b>	Français ou anglais

GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales ; NGS : séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*).

### Sélection des documents issus de la recherche documentaire

L'élaboration de critères selon la structuration PICOS<sup>16</sup> présentée ci-dessus (cf. Tableau 2) a permis de sélectionner les documents issus de la recherche bibliographique. N'ont ainsi été retenus dans la sélection que les documents qui répondaient au moins à l'une des deux questions de l'évaluation et pour lesquels les critères PICOS définis s'appliquaient.

En complément, les critères d'exclusion des documents issus de la recherche documentaire ont été précisés succinctement dans le Tableau 4 et justifient de la sélection documentaire finale.

**Tableau 4 : Liste des critères d'inclusion et d'exclusion des documents issus de la recherche documentaire**

<b>Critères d'inclusion des documents</b>	
<b>Types de publication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rapports d'évaluation technologique ;</li> <li>– revues systématiques avec ou sans méta-analyse</li> <li>– recommandations de bonnes pratiques professionnelles françaises, européennes ou internationales, et des principales sociétés savantes concernées par le sujet</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion des documents</b>	
<b>Types de publication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Articles hors champ ; littérature non-synthétique (exemple : revues générales) ; format de publication non-approprié (exemple : présentations/abstracts de congrès et éditoriaux) ; indisponibilité de texte intégral ;</li> <li>– articles sur l'efficacité ou la sécurité des traitements des GIST ;</li> <li>– articles sur l'efficacité ou les effets secondaires des autres techniques uniquement ;</li> <li>– articles sur les GIST comportant exclusivement des mutations constitutionnelles ;</li> <li>– articles portant sur le séquençage haut débit sans mention des GIST, ou portant uniquement sur les conditions de réalisation du NGS ;</li> <li>– doublons et versions antérieures : si une même étude ou recommandation de bonnes pratiques a généré plusieurs publications, ces dernières ont été incluses uniquement si différents objectifs et/ou résultats ont été présentés, et si aucune mise à jour du document n'a été publiée ultérieurement</li> </ul>
<b>Langue</b>	Langues autres que le français ou l'anglais

GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales ; NGS : séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*).

<sup>16</sup> PICOS : **P**opulation, **I**ntervention, **C**omparateur, Critères d'évaluations pour **O**utcomes, **S**chéma d'études ou de documents.

Au total, 131 documents ont été identifiés, dont 59 dans le cadre de ces quatre recherches documentaires distinctes *via* les bases de données, et 36 grâce aux recherches complémentaires.

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés ; elle a permis de retenir 36 documents. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection ; elle a permis de retenir quinze documents. L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma en annexe 2 et les motifs d'exclusion des documents examinés sur publication *in extenso* sont également présentés en annexe 3.

### 2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

L'analyse de la qualité méthodologique des références bibliographiques sélectionnées sera effectuée selon des grilles d'évaluation, comme indiqué dans le Tableau 5 ci-dessous (cf. annexes 6 et 8).

Tableau 5 : Liste des types de documents et de la grille employée pour évaluer leur qualité méthodologique

Types de documents	Grille
Rapports d'évaluation technologique	INAHTA
Revue systématique avec ou sans méta-analyse	AMSTAR 2

## 2.4. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé

### 2.4.1. Organismes consultés

Le point de vue collectif des organismes professionnels et des associations d'utilisateurs du système de santé concernés par le sujet a été recueilli en tant que parties prenantes.

- ➔ Pour les professionnels de santé, ont ainsi été sollicités :
  - CNP d'hépatogastroentérologie ;
  - CNP d'oncologie (CNPO) ;
  - CNP de biologie médicale (CNPBM) ;
  - CNP des pathologistes (CNPath) ;
  - CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP GCCM) ;
  - CNP de chirurgie viscérale et digestive (CNP CVD) ;
  - Réseau NETSARC+ ;
  - Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO) ;
- ➔ Pour les associations d'utilisateurs du système de santé, ont été sollicités :
  - La ligue contre le cancer ;
  - Info Sarcomes ;
  - Alliance Maladies Rares.
- ➔ Le point de vue des institutions publiques en santé a également été recueilli :
  - Institut national du cancer (INCa).

## 2.4.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>17</sup>, soit comme professionnels de santé, soit comme usager du système de santé en tant que groupe concerné par les GIST, et donc par la prescription du NGS ciblé d'un panel de gènes, sa réalisation, son interprétation et sa prise en compte dans la prise en charge globale du patient. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>18</sup>.

En pratique, les président(e)s des organismes professionnels et associations de patients et d'usagers ont été sollicités afin que les structures qu'ils président expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS ainsi qu'un exemplaire du rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions qui en étaient issues.

En ce qui concerne l'institution publique (INCa), il lui a été envoyé le rapport provisoire accompagné d'un courrier lui demandant de transmettre ses remarques éventuelles.

Cette sollicitation a été envoyée le 20 décembre 2023. L'institution publique, les organismes professionnels et les associations d'usagers du système de santé ont répondu entre le 17 janvier et le 7 février 2024.

Sur les douze structures consultées, six ont répondu :

- cinq ont répondu en remplissant le questionnaire envoyé par la HAS : le GFCO, le CNPHGE, le CNPBM, le réseau NETSARC+ et le CNPath ;
- une a répondu sous forme d'un courrier et de commentaires dans le rapport provisoire : l'INCa.

Six des structures sollicitées n'ont pas répondu : le CNPO, le CNPGCCM, le CNPCVD, la Ligue contre le cancer, Info Sarcomes et Alliance Maladies Rares. Une synthèse, réalisée par la HAS, est présentée dans les chapitres 4 et 5 de ce rapport et les réponses des parties prenantes figurent dans leur intégralité en annexe 12.

---

<sup>17</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 [\[lien\]](#).

<sup>18</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014 [\[lien\]](#).

# 3. Résultat de l'analyse critique de la littérature

Quinze documents ont été retenus dans le cadre de cette évaluation :

- un rapport d'évaluation technologique (HTA) ;
- deux revues systématiques avec méta-analyses ;
- dix recommandations de bonnes pratiques (RBP) ; et
- deux bases de données en ligne de classification des variants somatiques.

La liste des documents retenus et analysés dans le cadre de cette évaluation est présentée dans l'annexe 4.

## 3.1. Rapport d'évaluation technologique (HTA)

Un seul rapport d'évaluation technologique (HTA, pour *Health technology assessment*) a pu être retenu dans le cadre de cette évaluation, provenant de l'autorité HTA du Québec : l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Il porte sur l'analyse de 52 biomarqueurs somatiques (panel industriel) pour le profilage de tumeurs solides adultes (19). Les principaux éléments identifiés comme pertinents pour cette évaluation sont synthétisés dans un tableau présenté en annexe du rapport (cf. annexe 5).

### Périmètre et méthodologie

Le rapport de l'INESSS est élaboré à la suite du dépôt d'une demande par un industriel. Il porte sur la pertinence et l'efficacité de l'utilisation d'un panel multigénique et d'une approche par NGS (comme l'AmpliSeq<sup>MC</sup> Focus Panel (Illumina<sup>MC</sup>)) pour le diagnostic, le pronostic et l'identification de cibles thérapeutiques dans plusieurs types de tumeurs solides, incluant les GIST. N'ont été analysés dans la présente évaluation que les éléments s'appliquant à l'utilisation du NGS dans la prise en charge des GIST, et non ceux relatifs aux autres tumeurs solides.

La méthode générale d'élaboration de ce rapport d'HTA repose sur une revue systématique de la littérature conduite entre 2010 et 2022 et une recherche bibliographique manuelle, incluant des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, des guides de pratique clinique, des revues systématiques avec ou sans méta-analyse, et des études économiques selon des critères PIPHO (pour *Population, Intervention, Professionnels, Outcome, Health care settings*) définis.

Les principales références utilisées dans le rapport de l'INESSS sont les recommandations du NCCN ainsi que celles de l'ESMO<sup>19</sup>. Plus spécifiquement dans la prise en charge des GIST, les recommandations de ces deux sociétés savantes (5, 13) ont également été analysées ci-après dans le chapitre 3.3. À noter que la qualité méthodologique des références retenues a été considérée de niveau faible par les auteurs du rapport de l'INESSS.

### Analyse de la qualité méthodologique

La qualité méthodologique du rapport d'évaluation de l'INESSS a été évaluée selon la grille INAHTA (cf. annexe 6). Dans son ensemble, le rapport de l'INESSS a été considéré de bonne qualité méthodologique selon les critères analysés dans cette grille.

<sup>19</sup> NCCN : *National Comprehensive Cancer Network* ; AMP : *Association for Molecular Pathology* ; ESMO : *European Society for Medical Oncology*.

## Principaux résultats d'intérêt

Parmi les 52 biomarqueurs, six ont été rattachés à la prise en charge des GIST à des fins thérapeutiques, à savoir : KIT, PDGFRA, NTRK1/2/3, BRAF, NF1 et FGFR1.

Au Québec, il est mentionné que les gènes KIT et PDGFRA sont reconnus comme prédictifs de l'efficacité de plusieurs traitements approuvés par les autorités de santé locales dans la prise en charge des GIST. À l'inverse, aucun traitement lié au statut mutationnel de BRAF, NF1 ou FGFR1 n'a obtenu d'autorisation de Santé Canada. En ce qui concerne les thérapies ciblées liées au statut mutationnel du biomarqueur NTRK1/2/3, le larotrectinib a reçu un avis favorable d'inscription sur les listes des médicaments pour le traitement des sarcomes des tissus mous, dont les GIST font partie. De plus, il est spécifié que les experts consultés lors de l'évaluation conduite par l'INESSS n'identifient aucun intérêt clinique à rapporter le statut mutationnel de KIT, PDGFRA, BRAF et FGFR1 dans le cadre de la prise en charge des GIST.

Dans les conclusions du rapport, l'INESSS ne statue pas explicitement sur l'utilité clinique du test par NGS des 52 biomarqueurs soumis par le demandeur, mais recommande de conduire des évaluations plus approfondies.

Ainsi, au-delà des éléments informatifs cités précédemment, le rapport de l'INESSS n'apporte pas de réponse ferme à la première question de la présente évaluation, portant sur les altérations moléculaires (leur finalité et leur place dans la stratégie thérapeutique) à rechercher dans le cadre de la prise en charge des GIST.

En outre, aucun élément relatif à la deuxième question de la présente évaluation, à savoir la place du NGS dans la stratégie de prise en charge des GIST, ne figure dans le rapport de l'INESSS. En effet, il ne statue pas sur ce point et ne compare pas davantage les performances techniques du NGS par rapport à d'autres techniques ciblées de biologie moléculaire pour les biomarqueurs analysés dans les tumeurs solides étudiées.

## 3.2. Revues systématiques (RS) avec méta-analyse (MA)

Deux revues systématiques avec méta-analyse ont été retenues selon la recherche documentaire de littérature synthétique et les critères de sélection définis : Yan *et al.*, 2015 (20) et Jiang *et al.*, 2016 (21). Les principaux éléments identifiés comme pertinents dans les revues systématiques avec méta-analyses retenues dans le cadre de cette évaluation sont synthétisés dans un tableau présenté en annexe du rapport (cf. annexe 7).

Il est important de préciser que les revues systématiques avec méta-analyses retenues répondent uniquement à une partie de la première question de la présente évaluation, à savoir : avec quelle finalité clinique la recherche d'altérations moléculaires est effectuée dans les GIST. Plus précisément, l'objectif de ces deux revues systématiques est d'estimer la valeur pronostique des altérations moléculaires du gène KIT. À noter que le test par lequel la recherche mutationnelle de KIT a été effectuée n'a pas été renseigné.

Bien que ces deux documents ne répondent que partiellement à la première question de la présente évaluation, ils ont été retenus car ils vérifiaient les critères de sélection. Faute de données suffisantes et à défaut d'avoir pu identifier des revues systématiques répondant plus directement aux problématiques de l'évaluation, ces articles sont néanmoins informatifs sur la valeur pronostique du gène KIT, identifié comme l'altération moléculaire la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de GIST.

## Analyse de la qualité méthodologique

L'analyse détaillée de leur qualité méthodologique a été effectuée selon la grille AMSTAR 2 consultable en annexe (cf. annexe 8). Certains points d'importance ne sont pas précisés par les auteurs, tels que le type d'études inclus dans la méta-analyse et les hypothèses portant sur les possibles causes d'hétérogénéité. Les critères PICOTS retenus pour l'analyse ne sont pas clairement définis dans la partie méthodologie, et il est nécessaire de les extrapoler à partir de la partie résultats. En outre, les paramètres des études incluses dans la méta-analyse ne sont que peu décrits, et les risques de biais n'ont pas été analysés.

De plus, dans la publication de Jiang *et al.* (21), la qualité des études incluses pour l'analyse n'a pas été évaluée. Les résultats semblent par ailleurs discordants entre la figure 8 et le texte qui s'y réfère, suggérant la présence d'une erreur dans la publication.

Au regard de ces éléments, la qualité méthodologique de ces deux revues systématiques est considérée comme de niveau faible.

## Principaux résultats d'intérêt

Les principaux résultats d'intérêts de ces deux publications sont présentés en annexe 7.

- **Yan *et al.*, 2015** (20) : les auteurs concluent ainsi que le statut mutationnel du gène KIT a une valeur pronostique chez les patients atteints de GIST. En effet, les patients atteints de mutations de l'exon 9 de KIT montrent un risque de progression supérieur à ceux atteints de mutations de l'exon 11 de KIT. De plus, une délétion de l'exon 11 de KIT, tout particulièrement une délétion du codon 557-558, semble avoir une valeur de moins bon pronostic chez les patients qui en sont atteints. Enfin, les auteurs concluent que la fréquence des mutations de KIT est supérieure chez les patients ayant un index mitotique supérieur à 5/50 HPFs<sup>20</sup> et une taille supérieure à 5 cm par rapport aux autres patients.
- **Jiang *et al.*, 2016** (21) : les auteurs concluent de la revue systématique avec méta-analyse conduite que le statut mutationnel du gène KIT a une valeur pronostique chez les patients atteints de GIST. Ces résultats viennent confirmer ceux obtenus par Yan *et al.* en 2015, ce qui n'est pas surprenant compte tenu du fait qu'ils sont basés en majeure partie sur les mêmes études. Pour autant, les analyses de Yan *et al.* et celles de Jiang *et al.* n'ont pas été effectuées par les mêmes auteurs ni au sein des mêmes établissements de santé, et semblent donc provenir d'équipes distinctes, ce qui tendrait à renforcer la validité des résultats obtenus.

**En conclusion, l'analyse des deux revues systématiques avec méta-analyses retenues dans le cadre de cette évaluation souligne que la recherche d'altérations moléculaires du gène KIT chez les patients atteints de GIST est conduite à des fins pronostiques. Cependant, la qualité méthodologique des travaux conduits ayant été évaluée comme insuffisante selon la grille AMSTAR 2, il convient de considérer ces résultats avec prudence. Des données complémentaires présentant un niveau de preuve supérieur seraient donc nécessaires pour pouvoir confirmer la valeur pronostique de la présence d'altérations moléculaires du gène KIT chez les patients atteints de GIST.**

<sup>20</sup> HPF(s) : champ à fort grossissement (pour *high-power field(s)*).

### 3.3. Recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles

Les principaux éléments identifiés comme pertinents dans les recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles retenues dans le cadre de cette évaluation sont synthétisés dans un tableau présenté en annexe du rapport (cf. annexe 9).

#### 3.3.1. Française : sociétés savantes françaises

La recommandation française issue du Thésaurus national de cancérologie digestive (1, 2) est un travail collaboratif de plusieurs sociétés savantes françaises et porte sur la prise en charge clinique des GIST. Les méthodologies de recherche, de sélection documentaire ainsi que d'élaboration des recommandations ne sont pas décrites. En outre, les recommandations ne sont que très ponctuellement gradées, le lien entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent ne figure pas systématiquement, et les forces et les limites des preuves ne sont pas analysées. Par ailleurs, certaines références citées ne renvoient pas vers des études, mais vers d'autres recommandations de bonnes pratiques.

- **Réponse à la première question de l'évaluation** : les sociétés savantes françaises à l'origine de l'élaboration du TNCD recommandent la recherche des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA avant l'instauration d'un traitement médicamenteux par thérapie ciblée, avec des finalités thérapeutiques, pronostiques et en confirmation du diagnostic. Pour les patients atteints de GIST sauvages (sans mutation de KIT ou PDGFRA), la recherche de fusions de NTRK est recommandée avec une finalité thérapeutique.
- **Réponse à la deuxième question d'évaluation** : la technique de biologie moléculaire par laquelle effectuer la recherche d'altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA n'est pas précisée. Pour les patients atteints de GIST sauvages (sans mutation de KIT ou PDGFRA), la recherche de fusions de NTRK est recommandée par immunohistochimie confirmée par NGS ARN ou par NGS d'émblée.

À noter qu'aucun élément ne figure concernant la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires, le besoin de les renouveler (ni la périodicité le cas échéant), la recherche de mutations secondaires dans la prise en charge des GIST, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides.

Le réseau de référence clinique labellisé par l'INCa, NETSARC+<sup>21</sup> rassemble 26 centres spécialisés dans la prise en charge de tous les types de sarcomes, y compris des GIST, sur l'ensemble du territoire français. La double lecture des lames d'anatomo-pathologie ainsi que la présentation du dossier des patients atteints de sarcomes, y compris de GIST et de tumeurs desmoïdes, est recommandée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans un centre expert du réseau NETSARC+ afin de limiter les erreurs diagnostiques et d'optimiser la prise en charge de ces patients de manière générale. Les auteurs de cette recommandation professionnelle française insistent sur ce point, à plus forte raison dans les cas de prise en charge délicate et pour tout avis de recours. (1)

S'agissant de l'unique recommandation de bonnes pratiques française retenue dans cette analyse, les opinions d'experts exprimées dans ce document sont celles qui peuvent le mieux s'appliquer au contexte français dans lequel cette évaluation a lieu. À ce titre, et malgré les limites méthodologiques identifiées, ces recommandations sont importantes dans le cadre de cette évaluation.

<sup>21</sup> Réseau de référence NETSARC+ [\[lien\]](#) labellisé par l'INCa, regroupant les réseaux RRePS, NetSarc et ResOs.

### 3.3.2. Europe : ESMO

La recommandation européenne de la société savante *European society for medical oncology* (ESMO) (5) porte sur la prise en charge clinique des GIST. Elle a été élaborée sur la base de niveaux de preuves scientifiques (*level of evidence*, LoE) et des avis d'experts (*grade of recommendation*, GoR) qui émergent d'un consensus au niveau européen, donc valables dans le contexte français. La méthodologie d'élaboration de cette recommandation est clairement explicitée, au même titre que les stratégies de recherche et de sélection documentaire. Dans l'ensemble, l'analyse de cette recommandation a permis de relever une bonne qualité méthodologique. À noter toutefois l'absence de référence et d'argumentaire justifiant des recommandations portant sur les techniques de recherche d'altérations moléculaires préconisées.

Dans cette recommandation professionnelle, les scores de la classification ESCAT (*ESMO scale for clinical actionability of molecular targets*) ont été précisés pour les biomarqueurs impliqués dans la prise en charge clinique des GIST. Cette classification permet de stratifier les altérations moléculaires selon leur valeur thérapeutique clinique, à la fois sur la base d'études cliniques et de données scientifiques, et du statut réglementaire en matière de disponibilité et d'autorisations des thérapies ciblées au niveau européen. La classification ESCAT dans sa globalité a été présentée succinctement dans l'annexe 10.

De manière évidente, le score ESCAT attribué à chaque biomarqueur en lien avec sa thérapie ciblée associée ainsi que la/les techniques de biologie moléculaire recommandées par l'ESMO sont importantes dans le cadre de cette évaluation.

Les altérations moléculaires identifiées dans les GIST et reliées à des thérapies ciblées (dites « actionnables ») par un score ESCAT sont présentées dans le Tableau 6 ci-dessous. À noter que seules les altérations ayant reçu un score de Tier I sont recommandées en pratique courante.

Tableau 6 : Scores ESCAT des biomarqueurs identifiés dans les GIST

Altération moléculaire	Thérapie ciblée	Score ESCAT
Mutations de KIT	Imatinib en traitement adjuvant	I-A
Mutations D842V de PDGFRA	Avapritinib en pré-opératoire	I-B
Réarrangements de NTRK	Inhibiteurs de NTRK (par exemple larotrectinib, entrectinib)	I-C
Mutations de BRAF	Inhibiteurs de BRAF (incluant les combinaisons d'inhibiteurs de BRAF-MEK)	III-A

D'après Casali et al., 2022 (5). ESMO : *European society for medical oncology* ; ESCAT : *ESMO scale for clinical actionability of molecular targets*.

Les techniques de biologie moléculaire de recherche des altérations moléculaires ainsi que la/les finalités cliniques associées au test génétique sont renseignées pour chaque biomarqueur impliqué dans la prise en charge des GIST dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Médecine personnalisée, tableau simplifié d'après Casali et al., 2022

Biomarqueur	Méthode	Finalité	[LoE - GoR]
Index mitotique	Pathologie	Classification de la pathologie Pronostique Thérapeutique (instauration d'un traitement)	[IV – A]

Biomarqueur	Méthode	Finalité	[LoE - GoR]
<b>Mutations de KIT</b>	Séquençage de Sanger ou NGS	Classification de la pathologie Pronostique Thérapeutique (prédictive, instauration d'un traitement, actionnable)	[I – A]
<b>Mutations de PDGFRA</b>	Séquençage de Sanger ou NGS	Classification de la pathologie Pronostique Thérapeutique (prédictive, instauration d'un traitement, actionnable)	[I/III – A]
<b>Mutations de NTRK</b>	Séquençage de Sanger ou NGS*	Classification de la pathologie Thérapeutique (prédictive, instauration d'un traitement, actionnable)	[III – A]
<b>Mutations de BRAF</b>	Séquençage de Sanger ou NGS	Classification de la pathologie Thérapeutique (prédictive, instauration d'un traitement, actionnable)	[V – B]
<b>Mutations de SDH / épimutations</b>	IHC	Classification de la pathologie Pronostique Thérapeutique (prédictive, instauration d'un traitement)	[I – A]

**Tableau simplifié d'après Casali et al., 2022 (5).** GoR : grade de la recommandation (pour *grade of recommendation*) ; IHC : immunohistochimie ; LoE : niveau de preuve (pour *level of evidence*) ; NGS : séquençage haut débit (pour *next-generation sequencing*) ; PDGFRA : récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes ; SDH : succinate déshydrogénase.

\* NB : Il semble que la recommandation de l'ESMO de détecter les mutations de NTRK par séquençage de Sanger puisse être erronée. En effet, la recherche des fusions de NTRK peut être effectuée par séquençage d'ARN (donc par NGS, RT-PCR, FISH ou encore RNAseq).

En ce qui concerne la place de l'analyse mutationnelle de la tumeur dans la stratégie thérapeutique : elle est recommandée lors du bilan diagnostique en pratique courante pour toutes les GIST [LoE : II – GoR : A], à l'exception des GIST non-rectales dont la taille est inférieure à 2 cm.

Cependant, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires (aucune mention de données comparatives de sensibilité ou de spécificité pour les techniques de biologie moléculaire évoquées), le besoin de les renouveler (ni la périodicité le cas échéant), la recherche de mutations secondaires dans la prise en charge des GIST, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides.

La prise en charge des patients atteints de GIST de manière multidisciplinaire dans un centre expert spécialisé faisant partie du réseau spécialisé de référence nationale est recommandée, de même que dans la recommandation professionnelle française (cf. chapitre 3.3.1).

En conclusion, la recommandation de l'ESMO est importante pour cette évaluation, puisqu'elle est l'une des rares à s'appliquer au contexte local français (européen) et à apporter des éléments de réponses clairs aux deux questions d'évaluation. En outre, la qualité méthodologique de cette recommandation dans son ensemble est considérée comme bonne, et les recommandations faisant l'objet d'un consensus au niveau européen sont étayées par des classifications robustes selon des niveaux de preuves (LoE/GoR et classification ESCAT). L'ESMO recommande d'effectuer une recherche des altérations suivantes (auxquelles un score de Tier I a été attribué d'après la classification ESCAT) : KIT et PDGFRA (avec des finalités diagnostique, pronostique et thérapeutique) et NTRK (avec des finalités diagnostique et thérapeutique).

L'ESMO recommande de rechercher ces altérations moléculaires lors du bilan diagnostique des GIST en pratique courante, par séquençage de Sanger ou NGS indifféremment, sans

toutefois référencer ou justifier les raisons de ces choix. À noter qu'il s'agit du seul document retenu dans cette évaluation recommandant l'utilisation de la technique du séquençage de Sanger pour la recherche d'altérations moléculaires de NTRK.

Eu égard à ces éléments, les scores de la classification ESCAT attribués aux altérations moléculaires figurant dans cette recommandation de bonnes pratiques seront utilisés comme l'un des critères décisionnels permettant de définir le panel de gènes à rechercher en soin courant dans la prise en charge des GIST dans la présente évaluation.

### 3.3.3. Etats-Unis : NCCN

La recommandation américaine de la société savante *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (13) porte sur la prise en charge clinique des GIST. Selon les auteurs, la méthode d'élaboration de ces recommandations est basée sur le niveau de preuve scientifique des données et les avis d'experts, bien que la correspondance entre le niveau de preuve et le score attribué ne soit pas explicitement décrite et que les données scientifiques ne soient pas systématiquement indiquées ou référencées. En outre, la plupart des recommandations sont considérées de niveau 2A, à de très rares exceptions près.

- **Réponse à la première question de l'évaluation** : le NCCN recommande de rechercher les mutations suivantes : KIT et PDGFRA, avec une finalité thérapeutique, mais sans préciser par quelle technique. En cas de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRA, les auteurs indiquent que d'autres biomarqueurs peuvent être recherchés tels qu'une déficience de SDH par immunohistochimie et des altérations de BRAF, NTRK, NF1 et des fusions FGFR par NGS, afin d'identifier de potentielles thérapies ciblées.

En outre, il est précisé que la présence de mutations de KIT ou PDGFRA n'est pas fortement corrélée au pronostic.

- **Réponse à la deuxième question de l'évaluation** : le NGS est explicitement recommandé en parallèle du test de déficience de SDH par immunohistochimie pour les GIST sans mutation de KIT et PDGFRA, dans le but de rechercher d'autres biomarqueurs susceptibles de permettre l'instauration d'un traitement par une autre thérapie ciblée. Dans ce contexte, la différence entre le cadre de la recherche et du soin courant n'est pas clairement établie.

Dans ce document, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides.

### 3.3.4. Espagne : SEOM et GEIS

La recommandation espagnole commune à la Société espagnole d'oncologie médicale (SEOM)<sup>22</sup> et au Groupe espagnol de recherche sur les sarcomes (GEIS)<sup>23</sup> (22) porte sur la prise en charge clinique des GIST. La méthode d'élaboration de ces recommandations repose sur des niveaux de preuves scientifiques (*level of evidence*, LoE) et des avis d'experts (*grade of recommendation*, GoR). Les scores des recommandations de bonnes pratiques ont été attribués selon le système défini par la Société américaine des maladies infectieuses (*Infectious diseases society of America-US public health service grading system* (23)). La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas décrite.

<sup>22</sup> SEOM : *Sociedad Española de oncología médica / Spanish society of medical oncology*.

<sup>23</sup> GEIS : *Grupo Español de investigación en sarcomas / Spanish sarcoma research group*.

- **Réponse à la première question de l'évaluation** : les membres des sociétés savantes SEOM et GEIS recommandent la recherche ciblée des altérations moléculaires KIT et PDGFRA, avec une finalité pronostique et thérapeutique, et plus rarement en confirmation du diagnostic. En cas de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRA, la recherche d'autres biomarqueurs tels que NF1, BRAF et NTRK à des fins thérapeutiques est recommandée avec un moindre score de recommandation. Cependant, seul le biomarqueur NTRK est décrit comme une cible actionnable par des thérapies ciblées dans cette recommandation, et les auteurs ajoutent que ces thérapies ne sont pas autorisées en Espagne. La recherche d'altérations moléculaires est fortement recommandée dans les GIST localisées ou métastatiques dès lors que l'instauration d'un traitement médicamenteux est envisagée.
- **Réponse à la deuxième question de l'évaluation** : le séquençage de Sanger ou le NGS sont recommandés au même titre pour la recherche des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA.

Dans ce document à nouveau, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires, le besoin de les renouveler (ni la périodicité le cas échéant), la recherche de mutations secondaires dans la prise en charge des GIST, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides.

### 3.3.5. Espagne : GEIS

Une autre recommandation espagnole portant sur la prise en charge clinique des GIST a été publiée par le GEIS<sup>24</sup> (12). La méthode d'élaboration de ces recommandations repose sur des niveaux de preuves scientifiques (*level of evidence*, LoE) et des avis d'experts (*grade of recommendation*, GoR), bien que la méthode d'attribution des scores ne soit pas décrite. De même, les méthodes de recherche et de sélection documentaire ainsi que d'élaboration des recommandations ne sont pas explicitées. Les auteurs précisent que cette recommandation constitue une actualisation de recommandations de bonnes pratiques publiées antérieurement par le GEIS, mais ne citent pas la recommandation conjointe du SEOM et du GEIS décrite précédemment dans ce rapport (22), bien que ces deux publications aient été publiées à quelques mois d'intervalle et soient rédigées par certains des mêmes auteurs. Dans ce contexte, les deux recommandations ont été conservées et analysées dans ce rapport : celle conjointe du SEOM et du GEIS (cf. chapitre 3.3.4) ainsi que celle du GEIS seul. Les recommandations émises par le GEIS seul sont très similaires à celles émises de manière conjointe par le SEOM et le GEIS.

- **Réponse à la première question de l'évaluation** : les membres du GEIS recommandent la recherche ciblée des altérations moléculaires KIT et PDGFRA, avec une finalité pronostique et thérapeutique, et plus rarement en confirmation du diagnostic. En cas de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRA, la recherche à des fins thérapeutiques d'autres biomarqueurs, tels que NF1, BRAF et NTRK, est recommandée. Cependant, seul le biomarqueur NTRK est décrit comme une cible actionnable par une thérapie ciblée.

La recherche d'altérations moléculaires est fortement recommandée dans les GIST localisées ou métastatiques dès lors que l'instauration un traitement médicamenteux est envisagée.

- **Réponse à la deuxième question de l'évaluation** : la technique de recherche des altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA n'est pas précisée. Le NGS est explicitement recommandé pour la recherche des altérations moléculaires dans les GIST sauvages, en particulier pour la recherche des altérations moléculaires du gène NTRK.

---

<sup>24</sup> GEIS : Groupe espagnol de recherche sur les sarcomes, pour *Grupo Español de investigación en sarcomas / Spanish sarcoma research group*.

De manière intéressante, les auteurs indiquent que la sensibilité du séquençage de Sanger en routine est de 20-25 % (cette assertion n'est cependant pas référencée). Les membres du GEIS indiquent, d'après leur expérience clinique, que 40 à 50 % des tumeurs ayant été caractérisées comme des GIST sauvages sans mutation KIT et PDGFRA par la technique de séquençage de Sanger, se révèlent porter des altérations moléculaires de KIT ou PDGFRA lors d'analyses par la technique de NGS. Selon ces observations, le NGS aurait une sensibilité supérieure à celle du séquençage de Sanger pour la détection de mutations des gènes KIT et PDGFRA. Bien qu'informatrice, cette hypothèse ne repose pas sur des données disposant d'un niveau de preuve suffisant, et doit donc être considérée avec réserve. Il s'agit néanmoins de la seule occurrence de comparaison des performances diagnostiques entre deux techniques de biologie moléculaire (le séquençage de Sanger et le NGS) dans la prise en charge des GIST retrouvée parmi l'ensemble des publications ayant pu être analysées dans le cadre de cette évaluation.

En outre, aucun élément ne précise le besoin éventuel de renouveler les tests de biologie moléculaire (ni la périodicité le cas échéant), la recherche de mutations secondaires dans la prise en charge des GIST, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides.

### 3.3.6. Royaume Uni : *British sarcoma group*

La recommandation du Royaume-Uni (24) a été élaborée par la société savante *British sarcoma group* et porte sur la prise en charge clinique des GIST. La méthode d'élaboration de ces recommandations est bien explicitée : elle est basée sur des niveaux de preuves scientifiques (*level of evidence*, LoE) et des avis d'experts (*grade of recommendation*, GoR), de la même manière que les recommandations de l'ESMO, adaptés de ceux utilisés par la Société américaine des maladies infectieuses. Toutefois, les recommandations portant sur la recherche d'altérations moléculaires dans la prise en charge des GIST ne portent que très peu ou pas de grade LoE/GoR. La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas détaillée.

- **Réponse à la première question de l'évaluation** : les membres du *British sarcoma group* recommandent de rechercher les altérations moléculaires ciblées KIT et PDGFRA, avec une finalité pronostique et thérapeutique, ainsi qu'en confirmation du diagnostic. En cas de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRA, la recherche des biomarqueurs NF1 et BRAF est recommandée à des fins thérapeutiques. Seul BRAF est décrit comme une cible actionnable. La place de la recherche d'altérations moléculaires dans la stratégie thérapeutique est fortement recommandée au moment du diagnostic dès lors qu'un traitement médicamenteux est envisagé, notamment en situation préopératoire dans les GIST, à l'exception possible des GIST non-rectales de taille inférieure à 2 cm (sans grade de recommandation). En cas de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRA, la recherche d'altérations de BRAF et NF1 est recommandée.
- **Réponse à la deuxième question de l'évaluation** : aucun élément de réponse n'est donné, car la technique de recherche des altérations moléculaires n'est pas précisée dans cette recommandation.

### 3.3.7. Chine : CSCO

La recommandation chinoise (25) a été élaborée par la société savante *Chinese society of clinical oncology* (CSCO) et porte sur la prise en charge clinique des GIST. La méthode d'élaboration de ces recommandations est basée sur des opinions d'experts mais les recommandations n'ont pas été gradées. La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas décrite. Ce document est très détaillé ; toutefois, il peut manquer de lisibilité et de clarté. En effet, les recommandations principales

n'ont pas été mises en évidence par les auteurs, au contraire de la manière dont sont présentées la plupart des recommandations professionnelles.

- **Réponse à la première question de l'évaluation** : les membres du CSCO recommandent de rechercher les altérations moléculaires ciblées KIT et PDGFRA avec une finalité thérapeutique (choix du traitement et prédictive de la réponse thérapeutique au traitement), et en confirmation du diagnostic dans de rares cas.

La place de la recherche d'altérations moléculaires dans la stratégie thérapeutique est recommandée lorsque la question d'instaurer ou non un traitement médicamenteux se pose (y compris dans un contexte préopératoire), pour identifier les GIST sauvages sans mutation de KIT et PDGFRA, et lorsqu'une résistance secondaire à un traitement est détectée. Par conséquent, la recherche d'altérations moléculaires est quasi systématiquement effectuée au moment du diagnostic de GIST ainsi que dans le cas de l'apparition de mutations secondaires de résistance au traitement.

Selon le CSCO, la recherche de mutations primaires doit porter au moins sur les exons : 9, 11, 13 et 17 de KIT et les exons 12 et 18 de PDGFRA, et la recherche de mutations secondaires doit porter sur les exons 14 et 18 de KIT.

- **Réponse à la deuxième question de l'évaluation** : le NGS n'est pas recommandé en routine mais dans un contexte de recherche exploratoire. Les techniques de biologie moléculaire recommandées pour la prise en charge des GIST en soins courants sont la PCR ou les techniques de séquençage directes.

Les auteurs de la recommandation recommandent l'utilisation de la biopsie liquide dans un contexte de recherche exploratoire.

Dans ce document à nouveau, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires (données comparatives et/ou comparatives entre les différentes techniques).

### 3.3.8. Etats-Unis : ASCO

La recommandation de la société savante américaine *American society of clinical oncology* (ASCO) (26) se distingue des recommandations analysées précédemment car elle ne porte pas spécifiquement sur la prise en charge clinique des GIST mais sur la recherche d'altérations génomiques dans les tumeurs avancées ou métastatiques en oncologie somatique. La méthode d'élaboration de ces recommandations repose sur des grades de recommandation attribués selon les opinions d'experts et selon les niveaux de preuves scientifiques, bien que le lien entre le grade de la recommandation et le niveau de preuves scientifiques ne soit pas détaillé. La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas décrite.

- **Réponse à la première question de l'évaluation** : les membres de l'ASCO recommandent la recherche des altérations moléculaires de KIT (exons 9, 11, 13, 14 et 17), PDGFRA (exon 18) spécifiquement pour les GIST, et les fusions de NTRK1/2/3 pour les tumeurs solides en général. Seule la finalité thérapeutique est considérée dans cette publication.
- **Réponse à la deuxième question de l'évaluation** : les auteurs recommandent d'utiliser le NGS pour la recherche d'altérations moléculaires lorsque plus d'une altération est à rechercher.

Dans ce document à nouveau, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires (données comparatives et/ou comparatives entre les différentes techniques).

### 3.3.9. RBP portant sur la recherche d'altérations moléculaires de NTRK dans la prise en charge des GIST

Les deux recommandations présentées dans ce chapitre seront considérées à part, étant donné qu'elles portent uniquement sur la recherche des altérations moléculaires de NTRK dans la prise en charge des GIST.

#### 3.3.9.1. Singapour

La recommandation (27) a été élaborée par un consensus d'experts de Singapour et porte sur la recherche d'altérations moléculaires du gène NTRK dans les tumeurs pouvant présenter des fusions de NTRK. Ces recommandations sont basées sur des opinions d'experts mais la méthode d'élaboration n'est pas davantage décrite. La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas non plus renseignée.

Les principales recommandations en lien avec cette évaluation sont les suivantes :

- Dans le cas de GIST localement avancée ou métastatique portant les altérations moléculaires suivantes : KIT, PDGFRA, SDH, NF1 ou BRAF, la recherche des fusions de NTRK n'est pas recommandée en routine chez les adultes.
- Les GIST localement avancées ou métastatiques sauvages sans altération de KIT et PDGFRA sont considérées comme des sarcomes avec une faible fréquence de fusion de NTRK. Le test initial de recherche des fusions de NTRK à privilégier, selon la RBP, est l'immunohistochimie (IHC). En cas de test positif accompagné de différenciation de type neurale ou myogénique, le résultat du test par IHC doit être interprété avec prudence, compte tenu du haut nombre de faux positifs détectés. Auquel cas un test de confirmation par NGS est recommandé. En cas de test négatif, une confirmation du résultat du test initial n'est pas recommandée.
- Le test de confirmation recommandé est le NGS, mais la FISH ou la RT-PCR<sup>25</sup> peuvent être utilisées en cas d'impossibilité d'utiliser du NGS.
- Dans le cas de sarcomes pédiatriques (y compris les GIST pédiatriques), la recherche des fusions de NTRK par NGS est recommandée. En cas d'impossibilité d'utiliser du NGS, la FISH ou la RT-PCR peuvent être utilisées.

#### 3.3.9.2. International : *World sarcoma network*

La recommandation internationale (28) a été élaborée par la société savante internationale *World sarcoma network* et porte sur la recherche d'altérations moléculaires du gène NTRK dans les sarcomes (y compris les GIST). Ces recommandations sont basées sur des opinions d'experts et sont gradées selon trois niveaux de priorité de recherche d'altérations de NTRK, à savoir [+++], [++] et [+], mais la méthode d'élaboration n'est que très peu décrite. La méthode de recherche et de sélection documentaire n'est pas non plus renseignée.

Les auteurs indiquent que les GIST sauvages sans mutation de KIT et PDGFRA sont considérées comme des tumeurs dans lesquelles la fréquence de fusions de NTRK est basse.

Les principales recommandations en lien avec cette évaluation sont les suivantes :

- pour les tumeurs localisées : la recherche de fusion de NTRK en routine n'est pas recommandée ;
- pour les GIST localement avancés et non-résécables ou métastatiques sauvages : la recherche de fusions de NTRK est recommandée avec un grade [++] par immunohistochimie

<sup>25</sup> FISH : hybridation fluorescente *in situ* ; RT-PCR : réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse.

Pan-TRK<sup>26</sup>. Si l'IHC est positive, une confirmation du statut de NTRK est recommandée par NGS. Si l'IHC est négative, aucun test supplémentaire n'est recommandé ;

- pour les GIST localement avancées et non-résécables ou métastatiques présentant les altérations moléculaires suivantes : KIT, PDGFRA, SDH, NF1 ou BRAF la recherche de fusions de NTRK est recommandée avec un grade [+] à des fins de recherches uniquement.

En conclusion, ces deux recommandations sont informatives car elles donnent davantage de précisions sur la prise en charge des GIST en ce qui concerne spécifiquement la recherche d'altérations moléculaires de NTRK : dans quelles situations la réaliser, et par quelles techniques.

### 3.4. Bases de données des classifications des variants somatiques en oncologie

Il a été souligné notamment dans le rapport HTA de l'INESSS (19) que la recherche d'altérations moléculaires par séquençage haut débit dans la prise en charge des GIST semblait pertinente essentiellement dans la mesure où elle était effectuée avec une visée thérapeutique. Dans ce contexte, la réglementation locale en matière d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement pour chaque thérapie ciblée dont l'utilisation est conditionnée au statut mutationnel de biomarqueurs est importante.

Dès lors a émergé le besoin de disposer d'outils propres à chaque pays pour relier les biomarqueurs ou variants somatiques aux thérapies ciblées, en lien avec la réglementation de santé locale. Ainsi, le nombre croissant de classifications des variants somatiques en oncologie élaborées ces dernières années répond au besoin des autorités et des professionnels de santé de mieux stratifier les données scientifiques et médicales en fonction de leur robustesse, en vue de fournir à chaque patient une médecine dite « personnalisée » qui soit également compatible avec la réglementation locale de santé. Le nombre croissant d'essais cliniques et de données publiées complexifie la mise à jour de ces classifications.

Plusieurs classifications ont été développées, qui ne font pas l'objet de bases de données mais donnent ponctuellement lieu à des recommandations de bonnes pratiques amenées à être actualisées périodiquement. C'est le cas de la classification ESCAT dont l'ESMO est à l'origine (18), mais aussi d'autres classifications, telles que celles de l'*Association for Molecular Pathology* (AMP), de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et le *College of American Pathologists* (CAP) AMP/ASCO/CAP (29, 30), l'*University Health Network* (UHN) au Canada (31) ou encore le *German Cancer Consortium* du *National Center for Tumor Diseases* (NCTD) (32). À noter que l'INESSS (agence HTA québécoise) a élaboré un rapport relatif à ces différentes stratégies de classification et de stratification des variants somatiques en 2022 (17). Parmi ces classifications, la seule ayant donné lieu à une publication identifiée par la recherche documentaire et retenue dans le cadre de la présente évaluation d'un panel de gènes ciblés par séquençage haut débit dans les GIST est la recommandation de l'ESMO analysée précédemment, associant les scores de classification ESCAT des biomarqueurs à la recommandation de bonnes pratiques plus générale (cf. chapitre 3.3.2 (5)).

D'autres classifications ont donné lieu à la création de bases de données en ligne mises à jour en temps réel. Si les scores ou tiers obtenus pour les variants somatiques ne font pas l'objet d'une

<sup>26</sup> Pan-TRK signifie pour les trois gènes NTRK : NTRK 1, 2 et 3.

publication (indépendamment ou non des recommandations de bonnes pratiques portant sur les cancers), ils figurent au sein de la base de données en ligne et peuvent être recherchés en saisissant le biomarqueur, la thérapie ciblée ou plus largement le cancer dans la barre de recherche.

Ces bases de données sont :

- [OncoKB™](#), du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC, Etats-Unis) (33). OncoKB™ fait état de quatre types de classifications distinctes des variants somatiques :
  - une classification thérapeutique ;
  - une classification selon les informations reconnues par la *Food and Drug Administration* (FDA) ;
  - une classification diagnostique (pour les hémopathies malignes uniquement) ;
  - une classification pronostique (pour les hémopathies malignes uniquement).
- [TOPOGRAPH](#) (Australie) (34). TOPOGRAPH ne fait état que d'une seule classification des variants somatiques, correspondant à leur finalité thérapeutique.  
NB : Plus récente qu'OncoKB™, la base de données TOPOGRAPH répertorie beaucoup d'éléments d'OncoKB™ et de la FDA, en plus des informations propres à la réglementation locale australienne.

Ces bases de données renseignent non seulement le statut d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement de la thérapie ciblée au niveau local (aux Etats-Unis pour OncoKB™ et en Australie pour TOPOGRAPH), mais aussi le niveau de preuve associé aux données médicales et scientifiques existantes à date.

Les principaux éléments identifiés comme pertinents dans les deux bases de données des classifications des variants somatiques en oncologie retenues dans le cadre de cette évaluation sont synthétisés dans un tableau présenté en annexe du rapport (cf. annexe 11).

### 3.4.1. Variants somatiques de niveaux 1 et R1 thérapeutiques dans la prise en charge des GIST selon OncoKB™ (MSKCC, Etats-Unis)

La recherche effectuée par saisie de la pathologie GIST est disponible sur ce [lien](#)<sup>27</sup>.

Le **niveau 1 thérapeutique** de la classification OncoKB™ inclut les variants actionnables par des thérapies ciblées autorisées par la *Food and Drug Administration* (FDA). Y figurent :

- les mutations oncogéniques du gène KIT actionnables par les thérapies ciblées suivantes : imatinib, sunitinib, regorafenib, ripretinib ;
- les altérations de l'exon 18 du gène PDGFRA (de type délétions « 814\_852del », insertions « 814\_852ins » ou mutation faux-sens « 814\_852mis ») actionnables par la thérapie ciblée avapritinib.

Certaines altérations de niveau 1 portant sur toutes les tumeurs solides (dites indications agnostiques) sont recensées lorsqu'une recherche par la pathologie GIST est conduite, à savoir :

- les fusions de NTRK1/2/3 actionnables par les thérapies ciblées entrectinib et larotrectinib ;
- l'altération V600E de BRAF actionnable par la combinaison de thérapies ciblées dabrafenib + trametinib ;
- d'autres biomarqueurs : MSI-H et TMB-H<sup>28</sup> actionnables par la thérapie ciblée pembrolizumab ;
- les fusions du gène RET actionnables par la thérapie ciblée selpercatinib.

<sup>27</sup> Lien consulté le 28/11/2023 : <https://www.oncokb.org/actionable-genes#cancerType=GIST&sections=Tx>.

<sup>28</sup> MSI-H : *Microsatellite instability-high* ; TMB-H : *Tumor mutational burden-high*.

Le **niveau R1 thérapeutique** de la classification OncoKB™ inclut les variants résistants à des thérapies ciblées. À noter que le niveau 1 se distingue du niveau R1 aussi par le fait qu'il correspond à une information tenant compte de la régulation par la FDA, ce qui n'est pas le cas pour le niveau R1. Y figurent :

- l'altération de type D842V de PDGFRA conférant une résistance à un traitement par imatinib dans les GIST ;
- des altérations moléculaires de NTRK 1 (G595R) et NTRK 3 (F617L, G623R et G696A) conférant une résistance à un traitement par larotrectinib dans toutes les tumeurs solides (indication agnostique).

### 3.4.2. Variants somatiques de Tiers 1 et 1B dans la prise en charge des GIST selon TOPOGRAPH (Australie)

La recherche effectuée par saisie de la pathologie GIST est disponible sur ce [lien](#)<sup>29</sup>.

Le **Tier 1** de la classification TOPOGRAPH inclut les biomarqueurs somatiques autorisés par la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) et remboursés selon la liste du *Pharmaceutical Benefit Scheme* (PBS, programme du gouvernement australien). Y figure :

- l'expression de la protéine KIT actionnable par les thérapies ciblées imatinib et sunitinib.

Le **Tier 1B** de la classification inclut les biomarqueurs autorisés par la TGA mais non remboursés selon la liste PBS. Y figurent :

- l'expression de la protéine KIT actionnable par la thérapie ciblée regorafenib.  
*[N. B : les commentaires et le niveau de classification (ici 1B) semblent discordants. En effet, il est indiqué dans les commentaires que le regorafenib est approuvé par la TGA et remboursé selon la liste du PBS, malgré un niveau de classification 1B] ;*
- les mutations oncogéniques de KIT actionnables par la thérapie ciblée ripretinib (autorisée après traitement préalable par au moins trois ITK) ;
- les mutations oncogéniques de PDGFRA actionnables par la thérapie ciblée ripretinib.

À noter que la classification TOPOGRAPH dispose également d'un Tier R1, mais que dans le cas des GIST, celui-ci n'apporte aucune information complémentaire car il ne se justifie pas par un non-remboursement par le PBS et correspond strictement aux mêmes variants somatiques classifiés par OncoKB™ comme de niveau R1.

La recherche par indication « *Gastrointestinal Stromal Tumour* » sur la base de données TOPOGRAPH ne fournit pas d'information sur les variants autorisés et/ou remboursés pour toutes les tumeurs solides (indications agnostiques) en Australie.

En effectuant la recherche pour « *Solid tumours* », on obtient néanmoins ces informations. Y figurent :

#### Tier 1 :

- fusions et diverses mutations de NTRK 1, 2 et 3 actionnables par le larotrectinib : autorisé par la TGA et remboursé uniquement dans les tumeurs solides pédiatriques, le carcinome analogue au carcinome mammaire sécrétoire (de la glande salivaire chez l'adulte) et le carcinome sécrétoire mammaire.

#### Tier 1B :

- MSI-H et dMMR<sup>30</sup> actionnables par le pembrolizumab (autorisation temporaire de la TGA) ;

<sup>29</sup> Lien consulté le 28/11/2023 : <https://topograph.info/table.php?d=t&page=1&c=Gastrointestinal+stromal+tumour>

<sup>30</sup> MSI-H : *Microsatellite instability-high* ; dMMR : *Mismatch repair deficiency*.

- Fusions et diverses mutations de NTRK1, 2 et 3 actionnables par l'entrectinib.

À noter que les altérations moléculaires portant sur l'exon 18 de PDGFRA (notamment D842V) actionnables par l'avapritinib sont classées dans le Tier 2, car cette thérapie ciblée n'a pas obtenu d'autorisation de la TGA en Australie.

### 3.4.3. Conclusions

Les classifications OncoKB™ (Etats-Unis) et TOPOGRAPH (Australie) stratifient les variants somatiques par niveaux en intégrant à la fois la réglementation locale et les données scientifiques et médicales existantes. Leur analyse porte uniquement sur la première question de l'évaluation, puisqu'elle ne traite pas de la méthode de recherche des altérations moléculaires citées. Compte tenu du fait qu'elles apportent des éléments pertinents dans un contexte réglementaire local distinct du contexte français, il conviendra d'interpréter les résultats issus de ces bases de données de la même manière que des résultats issus de recommandations de bonnes pratiques.

Ces classifications soulèvent la nécessité de tenir compte de la réglementation locale française, au même titre que de la littérature synthétique et des recommandations professionnelles disponibles, pour évaluer quelles altérations moléculaires peuvent être considérées comme pertinentes dans la prise en charge des patients atteints de GIST dans le contexte français.

Ainsi, les variants cités ci-dessus ont été inclus dans le tableau de synthèse des altérations moléculaires à identifier selon les recommandations de bonnes pratiques et les évaluations de technologies de santé ci-après (cf. Tableau 9 du chapitre 3.6).

## 3.5. Avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS et décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM

Comme l'analyse des recommandations de bonnes pratiques et des classifications de variants somatiques l'a montré, il est nécessaire d'évaluer l'utilité clinique de la recherche d'altérations moléculaires en tenant compte de l'environnement réglementaire français, notamment en matière de remboursement des thérapies ciblées qui leur sont associées.

Pour rappel, l'analyse par NGS ciblé des gènes conditionne le recours :

- à un médicament disposant d'un accès précoce : le test sera pris en charge par le RIHN, conformément à la législation en vigueur<sup>31</sup>. Par conséquent, les gènes concernés ne relèvent pas de la présente évaluation ;
- à un médicament disposant d'un accès compassionnel (AAC et CPC) délivré par l'ANSM : les modalités de financement de ces tests sont en cours de définition. En outre, la HAS listera les gènes potentiellement concernés dans ce rapport, le cas échéant.

Dans ce contexte, les traitements pour lesquels la prescription est guidée par le statut d'une altération moléculaire dans le CBNPC, et ayant bénéficié d'un avis de la CT de la HAS ou à défaut de décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé NSM dans le cadre de la prise en charge des GIST, ont été recensés dans le Tableau 8, et synthétisés ensuite sous forme de schéma dans la Figure 2 ci-dessous.

<sup>31</sup> Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures [\[lien\]](#).

Tableau 8 : Tableau des avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS et des décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM relatifs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge des GIST

Thérapie ciblée	Indication	Avis de la CT / Accès compassionnel
<b>Imatinib (GLIVEC)</b>	Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST : <i>gastrointestinal stromal tumours</i> ) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques	SMR important – ASMR I majeure (avis de la CT du 04/12/2002)
	Traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités	SMR important – ASMR III modérée (avis de la CT du 09/09/2009)
<b>Sunitinib (SUTENT)</b>	Prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance	SMR important – ASMR II importante (avis de la CT du 20/09/2006)
<b>Sunitinib biogaran</b>	Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib	SMR important – ASMR V absente (avis de la CT du 05/05/2021)
<b>Regorafenib (STIVARGA)</b>	Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements	SMR important – ASMR IV mineure (avis de la CT du 07/10/2015)
<b>Ripretinib (QINLOCK)</b>	Traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib	SMR important – ASMR III modérée (avis de la CT du 09/03/2022)
<b>Avapritinib (AYVAKYT)</b>	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) <sup>32</sup>	SMR important – ASMR V absente (avis de la CT du 10/03/2021)
<b>Larotrectinib (VITRAKVI)</b>	Dans le fibrosarcome infantile et les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute	SMR important – ASMR IV mineure (réévaluation avis de la CT du 08/03/2023)
	<b>Actualisation 2025 :</b> <b>Uniquement en monothérapie dans l'indication des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous, d'un cancer des glandes salivaires, d'un cancer de la thyroïde non médullaire, présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP du VITRAKVI)</b>	<b>SMR faible – ASMR V absente</b> <b>(avis de la CT du 12/02/2025)</b>
	Autres indications de l'AMM (pédiatriques et adultes)	SMR insuffisant (avis de la CT du 09/07/2020 puis du 22/09/2021)

<sup>32</sup> N. B : la Commission conditionne le maintien du SMR IMPORTANT à la réévaluation d'AYVAKYT (avapritinib) dans un délai maximal de 3 ans, sur la base notamment des résultats :

- de l'étude BLU-285-1303 de phase III ouverte, randomisée, en cours, comparant l'avapritinib au régorafenib chez des patients atteints de GIST localement avancés non résecables ou métastatiques (résultats attendus en juin 2021) ;
- d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints de GIST non résecable ou métastatique traités par avapritinib (AYVAKYT) en France (cf. recommandations de la Commission).

Thérapie ciblée	Indication	Avis de la CT / Accès compassionnel
<b>Entrectinib (ROZLYTREC)</b>	L'indication de l'AMM (patients adultes et chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK ( <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i> ) ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et, non précédemment traités par des inhibiteurs de NTRK, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante)	SMR insuffisant (avis de la CT du 21/07/2021)
<b>Repotrectinib (AUGTYRO)</b>	Tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK1/2/3, non résectables métastatiques ou localement avancées, chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement	Autorisation d'accès compassionnel (AAC) (publié le 13/07/2022 ; mise à jour le 24/11/2023) <sup>33</sup>

AAC : autorisation d'accès compassionnel ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; CT : Commission de la Transparence de la HAS ; SMR : service médical rendu.

N.B : un SMR insuffisant indique que la HAS n'a pas recommandé de rembourser la thérapie en France.

Plusieurs remarques peuvent être émises concernant ces thérapies ciblées :

- L'indication de l'imatinib dans les tumeurs Kit (CD117) positives désigne le marquage histologique des tumeurs servant à poser le diagnostic de GIST mentionné précédemment dans la partie Contexte (cf. chapitre 1). En effet, 95 % des GIST ont un marquage histologique positif pour les marqueurs histologiques de la protéine KIT/CD117, qui est un récepteur de cytokine exprimé à la surface de certaines cellules physiologiques, et de la protéine DOG-1. Cette étape d'histologie est ainsi distincte de la caractérisation moléculaire des GIST qui fait également intervenir KIT, cette fois en recherchant la présence d'altérations moléculaires sur le gène lui-même.
- Seuls les traitements par les thérapies ciblées avapritinib et larotrectinib sont conditionnés à la recherche d'altérations moléculaires (mutation D842V du gène PDGFRA pour l'avapritinib et fusion du gène NTRK pour le larotrectinib uniquement dans les GIST pédiatriques avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute) de manière explicite dans l'avis de la CT de la HAS. Les autres traitements ne semblent pas nécessiter la recherche d'altérations moléculaires pour être utilisés ou prescrits selon les avis de la CT de la HAS publiés.
- De même, les recommandations de bonnes pratiques analysées portent au jour la présence probable d'altérations moléculaires qui pourraient conférer une résistance à des traitements. Notamment, l'absence de mutations des gènes KIT et PDGFRA dans les GIST sauvages ainsi que la détection de mutations de l'exon 18 de PDGFRA contre-indiquent le traitement par imatinib chez ces populations de patients d'après les recommandations. Cependant, ces contre-indications n'ont pas été intégrées aux avis de la CT émis pour les thérapies ciblées à ce stade, et les seules thérapies ciblées remboursées dont l'utilisation soit conditionnée à la recherche préalable d'altérations moléculaires sont l'avapritinib (recherche de la mutation D842V du gène PDGFRA) et le larotrectinib pour les GIST pédiatriques uniquement (recherche de fusions du gène NTRK). Néanmoins, la caractérisation du statut mutationnel du gène KIT ayant également une valeur pronostique reconnue d'après la littérature synthétique analysée dans cette évaluation, il semble nécessaire de l'effectuer au même titre que la caractérisation du statut mutationnel de PDGFRA, et de NTRK dans la population pédiatrique.

<sup>33</sup> Autorisation d'accès compassionnel (AAC) octroyée par l'ANSM au repotrectinib - date de consultation le 19/04/2024 [\[lien\]](#).

- À noter qu'un accès compassionnel (AAC) a été octroyé au repotrectinib par l'ANSM en traitement des tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK1/2/3, non résecables métastatiques ou localement avancées, chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement. Or, les patients atteints de GIST pouvant porter des fusions de NTRK1/2/3 sont des patients chez lesquels aucune mutation de KIT/PDGFR n'a été détectée, donc atteints de GIST sauvages. Ces patients semblent peu sensibles ou résistants à l'imatinib (ITK de première intention dans la prise en charge des GIST, cf. chapitre 1.3). Compte tenu de ces éléments et du fait que les seules options thérapeutiques des patients atteints de GIST sont la chirurgie et/ou les ITK, les patients adultes atteints de GIST sauvages sont donc peu susceptibles d'avoir reçu un traitement de première ligne. En effet, le seul traitement faisant l'objet d'un avis favorable de la CT de la HAS utilisé dans les GIST sauvages est la thérapie ciblée larotrectinib, et cet avis favorable porte uniquement sur les patients atteints de fibrosarcome infantile et d'autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute (selon l'avis de la CT de la HAS susmentionné<sup>34</sup>), tandis que l'avis de la CT de la HAS est défavorable au remboursement chez les patients adultes (et aux autres indications de l'autorisation de mise sur le marché). Il en découle qu'il semble peu pertinent de considérer le repotrectinib comme une option thérapeutique de deuxième ligne pour les patients adultes atteints de GIST sauvages, puisque ces patients ne semblent à ce jour pas avoir accès à un traitement de première ligne ayant apporté la preuve de son efficacité dans cette indication.

En conclusion, l'existence d'une thérapie ciblée faisant l'objet d'un avis favorable de la CT de la HAS en lien avec une altération moléculaire constitue l'un des critères décisionnels permettant de définir le panel de gènes à rechercher en soin courant dans la prise en charge des GIST dans la présente évaluation.

### Actualisation 2025

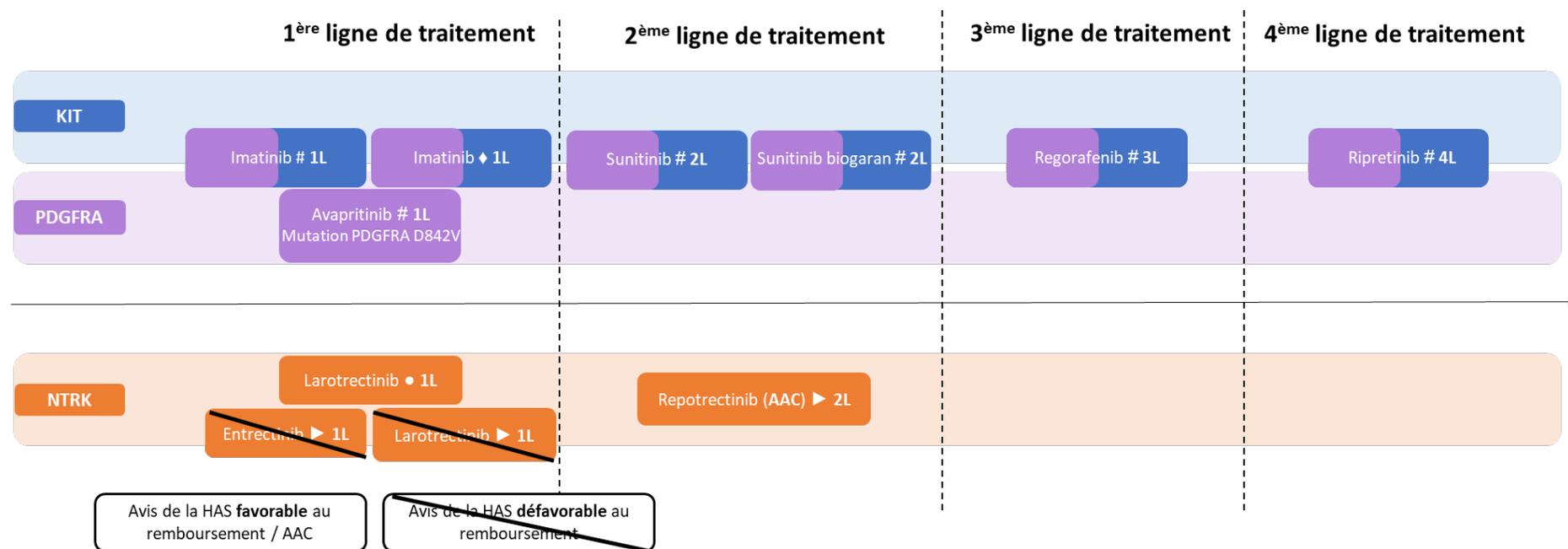
L'avis de la Commission de la Transparence du 12 février 2025 est favorable au remboursement du VITRAKVI (larotrectinib) en monothérapie dans l'indication des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous, d'un cancer des glandes salivaires, d'un cancer de la thyroïde non médullaire, présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP du VITRAKVI)<sup>35</sup>. L'avis de la Commission de la Transparence est défavorable au remboursement du VITRAKVI dans les autres situations couvertes par l'indication AMM chez l'adulte. Cet avis ne change pas les conclusions de la Commission de la Transparence concernant les indications du VITRAKVI chez l'enfant, à savoir uniquement dans le traitement du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute, sans nouvelles données fournies<sup>36</sup>. Cette actualisation a été ajoutée dans le Tableau 8 ci-dessus et la Figure 2 ci-dessous.

<sup>34</sup> Avis de la CT de la HAS du 9 juillet 2020, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

<sup>35</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

<sup>36</sup> Avis de la CT de la HAS du 9 juillet 2020, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#) ; et du 8 mars 2023 [\[lien\]](#).

Figure 2 : Schéma récapitulatif des avis de la Commission de la Transparence de la HAS et des décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM relatifs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge des GIST (actualisé en avril 2025)



# GIST avancées, métastatiques ou non-résécables ; ♦ traitement adjuvant des patients adultes à risque significatif de rechute après résection de la tumeur GIST ; ► tumeurs solides ; • patients pédiatriques atteints de sarcomes des tissus mous au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute ; **actualisation 2025 : et les patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante**<sup>37</sup> ; 1L : 1ère ligne ; 2L : 2ème ligne ; 3L : 3ème ligne ; 4L : 4ème ligne ; AAC : autorisation d'accès compassionnel (octroyée par l'ANSM) ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**Actualisation 2025 : L'avis de la Commission de la Transparence du 12 février 2025 est favorable au remboursement du VITRAKVI (larotrectinib) en monothérapie uniquement dans l'indication des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous, d'un cancer des glandes salivaires, d'un cancer de la thyroïde non médullaire, présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante. L'avis de la Commission de la Transparence est défavorable au remboursement du VITRAKVI dans les autres situations couvertes par l'indication AMM chez l'adulte. Cet avis ne change pas les conclusions de la Commission de la Transparence concernant les indications du VITRAKVI chez l'enfant, à savoir uniquement dans le traitement du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute, sans nouvelles données fournies**<sup>38</sup>.

<sup>37</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [lien].

<sup>38</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [lien].

### 3.6. Panel de gènes

Pour rappel, à l'issue de ces analyses, le panel ciblé d'altérations moléculaires recommandé pour la prise en charge des GIST sera défini selon trois critères :

- les conclusions issues de la littérature synthétique, des HTA et des recommandations professionnelles de bonnes pratiques ;
- le score ESCAT<sup>39</sup> attribué aux altérations moléculaires ;
- les avis de la CT de la HAS favorables publiés et à défaut les décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM pour les thérapies ciblées concernées.

Par conséquent, les altérations moléculaires identifiées dans la pratique clinique grâce à l'analyse des RBP et des rapports d'HTA retenus dans le cadre de cette évaluation ont été synthétisées dans le Tableau 9 présenté ci-dessous. Y figurent également les avis de la CT de la HAS et, à défaut, les décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM<sup>40</sup> relatifs aux thérapies ciblées actionnables par ces altérations moléculaires, et les scores de classification ESCAT, le cas échéant. Ces éléments permettent de conclure sur l'intégration ou non des altérations moléculaires candidates au panel recommandé : Oui / Non, comme dans le Tableau 9 suivant.

Tableau 9 : Sélection des gènes à inclure selon les critères définis par la HAS (actualisé en avril 2025)

Gènes candidats	KIT	PDGFRA	NTRK1/2/3	BRAF	NF1	FGFR1	Recommandent explicitement le NGS dans le cadre des soins courants <sup>41</sup>	
<b>Pays / Organisme / Références incluses</b>								
<b>Documents portant sur la prise en charge clinique des GIST</b>								
<b>France Inter-groupe de sociétés savantes</b>	SNFGE <i>et al.</i> , 2022 (1) (MAJ de Landi <i>et al.</i> , 2019 (2))	✓	✓	✓●	-	-	-	Uniquement mentionné pour NTRK
<b>Europe ESMO</b>	ESMO/ESCAT, Casali <i>et al.</i> , 2021 (5)	✓	✓	✓	-	-	-	NGS ou séquençage de Sanger indifféremment
<b>Etats-Unis NCCN</b>	NCCN Version 1, 2023 (13) (MAJ de von Mehren <i>et al.</i> , 2022 (35))	✓	✓	✓●	✓●	✓●	✓●	✓●
<b>Espagne SEOM et GEIS</b>	Serrano <i>et al.</i> , 2022 (22)	✓	✓	✓●	✓●	✓●	-	NGS ou séquençage de Sanger indifféremment
<b>Espagne GEIS</b>	Serrano <i>et al.</i> , 2023 (12)	✓	✓	✓●	✓●	✓●	-	✓●

<sup>39</sup> Pour rappel, la classification de l'ESCAT (pour *ESMO scale for clinical actionability of molecular target*) est composée de six tiers : I) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine ; II) cibles expérimentales ; III) cibles hypothétiques ; IV) preuves précliniques d'actionnabilité ; V) développement de cociblages (combinaisons potentielles de thérapies) ; et VI) manque de preuves d'actionnabilité (18) (cf. annexe 10).

<sup>40</sup> Pour rappel, les modalités de financement de l'analyse par NGS ciblé des gènes liés à un médicament disposant d'un accès compassionnel sont en cours de définition.

<sup>41</sup> Exclut le cadre de la recherche.

Gènes candidats		KIT	PDGFRA	NTRK1/2/3	BRAF	NF1	FGFR1	Recommandent explicitement le NGS dans le cadre des soins courants <sup>41</sup>
Royaume-Uni <i>British Sarcoma Group</i>	Judson <i>et al.</i> , 2017 (24)	✓	✓	-	✓●	✓●	-	-
Chine CSCO	Li <i>et al.</i> , 2017 (25)	✓	✓	-	-	-	-	-
<b>Documents portant sur le séquençage haut débit</b>								
Etats-Unis ASCO	Chakravarty <i>et al.</i> , 2022 (26)	✓	✓	Toutes tumeurs solides	-	-	-	✓
Québec	INESSS, 2022 (19)	✓ ?	✓ ?	✓ ?	-	-	-	NA
Etats-Unis	OncoKB™ <sup>42</sup> (33)	✓	✓	Toutes tumeurs solides	Toutes tumeurs solides	-	-	NA
Australie	TOPOGRAPH <sup>43</sup> (34)	✓	✓	Toutes tumeurs solides	-	-	-	NA
<b>Classification ESCAT (5)</b>		I-A	I-B	I-C	III-A	-	-	NA
<b>Avis de la CT ✓ / accès compassionnel de l'ANSM ♦</b>		✓	✓	✓ ♦	-	-	-	NA
<b>Intégration dans le panel de gènes (ADN/ARN)</b>		O	O	O <sup>a</sup>	N	N	N	NA

AAC : autorisation d'accès compassionnel ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; ASCO : *American society of clinical oncology* ; CSCO : *Chinese society of clinical oncology* ; ESCAT : *ESMO scale for clinical actionability of molecular targets* ; ESMO : *European society for medical oncology* ; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux ; MAJ : mise à jour ; NGS : séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*) ; NCCN : *National comprehensive cancer network* ; SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie. ● : seulement en l'absence de mutation de KIT et PDGFRA ; ♦ : AAC octroyée par l'ANSM en traitement des tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK1-3, non résécables métastatiques ou localement avancées, chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement ; O : oui ; N : non ; NA : non-applicable.

N.B : les RBP relatives à la recherche des altérations moléculaires de NTRK1/2/3 (Lim *et al.*, 2022 (27) et Demetri *et al.*, 2020 (28)) ne figurent pas dans ce tableau, compte tenu du fait qu'elles ne portent sur aucune autre altération moléculaire surveillant dans les GIST.

<sup>a</sup> **Actualisation 2025 : L'avis de la Commission de la Transparence du 12 février 2025 est favorable au remboursement du VITRAKVI (larotrectinib) en monothérapie uniquement dans l'indication des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous, d'un cancer des glandes salivaires, d'un cancer de la thyroïde non médullaire, présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante. L'avis de la Commission de la Transparence est défavorable au remboursement du VITRAKVI (larotrectinib) dans les autres situations couvertes par l'indication AMM chez l'adulte. Cet avis ne change pas les**

<sup>42</sup> Seuls les variants somatiques de niveau 1 ont été recensés ici.

<sup>43</sup> Seuls les variants somatiques de Tier 1 et 1B ont été recensés ici.

conclusions de la Commission de la Transparence concernant les indications du VITRAKVI chez l'enfant, à savoir uniquement dans le traitement du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute, sans nouvelles données fournies<sup>44</sup>. Par conséquent, dans le Tableau 9, l'indication de l'intégration dans le panel des gènes NTRK1/2/3 a été élargie à la population adulte atteinte de GIST pouvant bénéficier d'un traitement par le larotrectinib, à savoir les patients adultes atteints de GIST ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante, conformément à l'avis de la Commission de la Transparence du 12 février 2025<sup>45</sup>.

### 3.7. Synthèse de l'analyse critique de la littérature

L'analyse des documents retenus dans le cadre de cette évaluation, des scores ESCAT<sup>46</sup> ainsi que des avis de la CT de la HAS permet de déterminer les points suivants :

- 1. En réponse à la première question de l'évaluation : Quelles altérations moléculaires est-il pertinent de rechercher dans la prise en charge des GIST, à quel moment, et avec quelle finalité ?**
  - Panel ciblé d'altérations moléculaires à rechercher :
    - pour les patients atteints de GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, de GIST localement avancées ou métastatiques : altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA ;
    - pour les patients pédiatriques atteints de GIST au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute ; **actualisation 2025 : et les patients adultes atteints de GIST ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante, pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence**<sup>47</sup> : altérations moléculaires de NTRK1/2/3.
  - Finalité de la caractérisation moléculaire pour chaque gène :
    - KIT et PDGFRA : pronostique et thérapeutique, et plus rarement en confirmation du diagnostic ;
    - NTRK1/2/3 : thérapeutique.
  - Place du test de biologie moléculaire dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des GIST : au moment du diagnostic, avant l'instauration d'un traitement médicamenteux par thérapie ciblée. Il est recommandé d'effectuer les analyses de biologie moléculaire dont cette évaluation fait l'objet sur des biopsies tissulaires (ou sur pièce opératoire le cas échéant).
- 2. En réponse à la deuxième question de l'évaluation : Quelle est la place du NGS dans la recherche des altérations moléculaires identifiées dans la question 1 ?**
  - ➔ Concernant la recherche des altérations moléculaires de KIT et de PDGFRA : pas de consensus quant à la technique à utiliser préférentiellement, entre le NGS ciblé et le séquençage de Sanger.

<sup>44</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

<sup>45</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

<sup>46</sup> Pour rappel, la classification de l'ESCAT (pour *ESMO scale for clinical actionability of molecular target*) est composée de six tiers : I) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine ; II) cibles expérimentales ; III) cibles hypothétiques ; IV) preuves précliniques d'actionnabilité ; V) développement de cociblages (combinaisons potentielles de thérapies) ; et VI) manque de preuves d'actionnabilité (18) (cf. annexe 10).

<sup>47</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

À noter que la méthode de séquençage de Sanger recommandée au même titre que le NGS par l'ESMO (5) n'est retrouvée dans aucune autre recommandation, et n'est justifiée par aucune référence ni données dans l'article. Par conséquent, la technique du séquençage de Sanger ne sera pas retenue pour la recherche d'altérations moléculaires de NTRK.

- Concernant la recherche des altérations moléculaires de NTRK1/2/3 : pas de consensus quant à la technique à utiliser préférentiellement entre le NGS ciblé d'une part, et l'immunohistochimie (complétée par le NGS en cas de résultat positif) d'autre part.

## 4. Synthèse des points de vue des parties prenantes

Pour rappel (voir chapitre 2.4), cinq des onze organismes professionnels et associations d'usagers du système de santé sollicités ont répondu en retournant le questionnaire rempli et/ou sous forme de commentaires du rapport provisoire. Ne seront listées ici que les principales remarques émises par les structures sollicitées. Les retours des structures sont consultables dans leur intégralité en annexe 12.

Parmi les cinq formulaires retournés à la HAS :

- trois organismes professionnels sont en accord avec les conclusions provisoires du rapport : le GFCO, le réseau NETSARC+ et le CNP des pathologistes (CNPath) ;
- un organisme professionnel est en désaccord avec les conclusions provisoires du rapport : le CNP d'hépatogastroentérologie ; et
- un organisme professionnel ne se prononce pas, le CNP de biologie médicale (CNPBM), car il exprime trois avis discordants d'experts : un accord et deux désaccords.

### Concernant le panel d'altérations moléculaires

Dans son rapport provisoire initial, la HAS proposait **1)** La détection des altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA pour les patients atteints de GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, de GIST localement avancées ou métastatiques ; et **2)** La recherche des altérations moléculaires de NTRK1/2/3 pour les patients pédiatriques atteints de GIST au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute.

- La majorité des parties prenantes ayant répondu s'accorde sur le panel de trois altérations moléculaires à rechercher en soins courants proposé dans le cadre de cette évaluation, à savoir les altérations touchant les gènes : KIT, PDGFRA et NTRK1/2/3.
- Le réseau NETSARC+ ajoute :
  - que la séquence détaillée des mutations de KIT incluant les précisions relatives aux exons et des codons devrait être décrite dans le rapport ;
  - que la recherche des gènes BRAF (portant sur cinq patients par an, d'après le réseau NETSARC+) ou NF1 (concernant dix à quinze patients par an, d'après le réseau NETSARC+) pourrait être discutée dans la mesure où elle peut conduire à une adaptation de la stratégie de prise en charge thérapeutique ;
  - que la recherche de mutation des gènes SDH (concernant 5-9 % de patients atteints de GIST, d'après le réseau NETSARC+) pourrait être effectuée par immunohistochimie chez les patients atteints de GIST sauvages.
- Concernant la proposition de la HAS de ne pas inclure dans le panel les altérations moléculaires touchant les gènes BRAF, NF1 et FGFR1, le CNPath observe que cette recherche porte sur un nombre limité de patients « (sans mutation de KIT ou PDGFRA, soit au maximum 150 patients par an) » qu'elle permet d'orienter rapidement vers des essais cliniques ou des autorisations compassionnelles.
- Concernant la proposition de la HAS de rechercher les altérations moléculaires de NTRK1/2/3 chez les patients pédiatriques atteints de GIST au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute, le CNPath émet la même remarque quant à l'exclusion des patients adultes atteints de GIST sauvages de cette indication : cette recherche porte sur un nombre limité de patients qu'elle permet d'orienter rapidement vers des essais cliniques.

## Concernant la stratégie d'analyse

- **Gènes KIT et PDGFRA** : dans son rapport provisoire initial, la HAS proposait de rechercher les altérations moléculaires de KIT et PDGFRA soit par NGS, soit par technique ciblée par séquençage de Sanger.
  - Le CNPath est d'accord avec cette proposition.
  - Le GFCO, le CNP d'hépto-gastroentérologie, le CNPBM et le réseau NETSARC+ indiquent que le NGS devrait être recommandé de manière préférentielle par rapport à la technique du séquençage de Sanger pour la recherche des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA. Les arguments avancés sont notamment : une meilleure sensibilité du NGS ainsi qu'un temps d'analyse plus court, des limites de détection du séquençage de Sanger ainsi qu'une sensibilité « faible » pouvant entraîner un risque de perte de chance pour les patients, et le fait que le séquençage de Sanger est « de moins en moins » réalisé dans les laboratoires de génétique des tumeurs (les résultats du programme Gen&Tiss d'évaluation externe de la qualité des examens moléculaires en génétique somatique sont cités comme référence, à la fois par le CNPBM et le GFCO). Le CNPBM souligne également que face à la diversité des mutations pouvant toucher les gènes KIT et PDGFRA dans les GIST, les techniques ciblées ne sont pas adaptées à la caractérisation moléculaire, tandis que le NGS pourrait permettre de mieux rechercher ces mutations dans leur ensemble. Puisque l'éligibilité à un traitement par une thérapie ciblée pour la majorité des patients atteints de GIST dépend de leur statut moléculaire tumoral, le CNPBM ajoute que tout manque d'exhaustivité ou défaut dans la caractérisation moléculaire constituerait une perte de chance pour les patients.
- **Gène NTRK1/2/3** : dans son rapport provisoire initial, la HAS proposait de rechercher les altérations moléculaires de NTRK1/2/3, de préférence par immunohistochimie, avec confirmation par NGS en cas d'immunohistochimie positive, ou à défaut par NGS seul ; ou encore, à défaut d'accès au NGS : par FISH ou RT-PCR.
  - Le GFCO et le CNPath sont d'accord avec la proposition de la HAS de rechercher les altérations moléculaires de NTRK1/2/3 de préférence par immunohistochimie dans la population pédiatrique, compte tenu de ses bonnes performances et de la rapidité de sa réalisation. En outre, le GFCO recommande que le NGS soit proposé dans les cas atypiques.
  - Le réseau NETSARC+, le CNPBM et le CNP d'hépto-gastroentérologie recommandent de préférence l'utilisation du NGS plutôt que de l'immunohistochimie. Les principaux arguments avancés en faveur du NGS sont : la sensibilité limitée de l'immunohistochimie, le taux élevé de faux positifs et négatifs détectés et le fait que « la réduction du coût par cette étape intermédiaire [l'immunohistochimie] ne paraît pas évidente, compte tenu du nombre minimal de patients à tester annuellement (20 ?) », d'après le réseau NETSARC+. Le CNPBM considère que les limites de sensibilité de l'immunohistochimie constituent un défaut « critique », tout particulièrement dans la population pédiatrique pour laquelle son utilisation est envisagée.
  - Le CNPBM insiste sur l'importance de connaître le partenaire moléculaire impliqué dans la fusion de NTRK1/2/3. L'obtention de cette information est possible par la technique de NGS ARN, mais pas par immunohistochimie, FISH ou RT-PCR. Il ajoute que le partenaire de fusion pourrait devenir prochainement une information importante à détenir pour l'adaptation de la stratégie thérapeutique, car d'autres ITK sont en cours de développement clinique.
  - Le réseau NETSARC+ signale qu'un test par NGS ARN peut être proposé après confirmation de l'absence de mutations de KIT et PDGFRA ainsi que de la conservation de l'expression de SDH si la thérapie ciblée adaptée est prise en charge.

Une recherche documentaire complémentaire rapide portant sur les performances diagnostiques des techniques de biologie moléculaire a été réalisée, compte tenu des différents avis exprimés par les parties prenantes. À noter que le GFCO et le CNPBM ont justifié leur point de vue en référant des publications scientifiques qui ont également été prises en compte. Un chapitre portant sur les différentes techniques de biologie moléculaire mentionnées a ainsi été ajouté au rapport (NGS, séquençage de Sanger et immunohistochimie, cf. chapitre 6), et les conclusions du rapport ont été amendées le cas échéant (cf. chapitre 7).

## Concernant les perspectives

Dans son rapport provisoire initial, la HAS proposait de préciser ultérieurement un processus d'actualisation du panel de gènes en fonction de l'identification de nouvelles données probantes et/ou de la publication de nouveaux avis de la CT de la HAS.

- Le CNPath est d'accord avec cette proposition, et le CNP d'hépatogastroentérologie insiste sur son importance. Cette évolutivité du panel recommandé a bien été prise en compte et figure dans le paragraphe Perspectives des conclusions du rapport (cf. chapitre 7).

## Remarques complémentaires

Dans son rapport provisoire initial, la HAS recommandait de réaliser les analyses de biologie moléculaire sur biopsies tissulaires (ou pièce opératoire, le cas échéant). La HAS préconisait aussi que l'utilisation de la biopsie liquide pour les analyses de biologie moléculaire dans la prise en charge des GIST reste restreinte au cadre de la recherche et non en soins courants.

- Le CNPath est d'accord avec ces propositions.
- Le CNP d'hépatogastroentérologie souhaite que l'évolution potentielle des recommandations portant sur la place de la biopsie liquide en fonction des données soit mentionnée en perspectives du rapport. Selon l'avis du CNP d'hépatogastroentérologie et du réseau NETSARC+, la recherche de mutation sur l'ADN tumoral circulant recueilli par biopsie liquide devrait être une option lorsque l'analyse sur la tumeur n'est pas possible, dans le cas de GIST localisée non résecable avec biopsie invasive non réalisable ou non contributive.

Au stade de la rédaction du présent rapport, les analyses sur biopsie liquide relèvent toujours du cadre de la recherche et non des soins courants. Compte tenu de ces remarques, les conclusions du rapport ont été amendées : l'évolution potentielle des recommandations portant sur la place de la biopsie liquide en fonction des données scientifiques a été mentionnée dans les perspectives du présent rapport.

Outre ces éléments, d'autres remarques ont été formulées par les parties prenantes, dont les principales sont mentionnées ci-après.

- Le CNPBM insiste sur l'importance « de distinguer le séquençage NGS sur ADN (DNAseq) du séquençage sur ARN (RNAseq) » et « que ces deux analyses fassent l'objet de cotations distinctes et non d'une cotation commune ».

Le CNPBM relève l'absence de mention d'adaptation de posologie de l'imatinib en fonction du statut moléculaire de la tumeur (mutations de KIT). Des précisions ont été apportées dans la partie introductive du présent rapport concernant la différence de sensibilité à cette thérapie ciblée observée en fonction du type de mutation ; toutefois, la posologie de l'imatinib ne relève pas du cadre de cette évaluation. En outre, les adaptations de posologie telles que recommandées dans les documents analysés figurent dans les tableaux des annexes du rapport.

## 5. Synthèse des remarques de l'institution publique de santé

- Pour rappel (voir chapitre 2.4), l'INCa était la seule institution publique sollicitée dans le cadre de cette évaluation. Elle a répondu sous forme d'un courrier et de commentaires du rapport provisoire ; son point de vue est reproduit *in extenso* en annexe 13.

L'INCa n'a pas fait part de son accord ou désaccord avec les conclusions provisoires de ce rapport d'évaluation. Toutefois, cette institution a formulé des remarques dont les principales sont :

- de faire mieux apparaître la distinction entre la nature du point de vue des parties prenantes et des institutions publiques, de sorte de ne pas « laisser penser » que l'INCa est sollicitée en tant que partie prenante ;
- des suggestions de mise en forme et de reformulation ;
- d'afficher plus précisément la définition des objectifs de l'évaluation ; et
- de préciser en amont, dans la méthodologie de travail, les éléments qui doivent être pris en considération pour les décisions finales, notamment le choix des gènes (avis favorable de la CT, le score ESCAT, la réglementation française).

Dans la mesure du possible, les propositions de l'INCa ont été prises en compte dans les paragraphes concernés du présent rapport.

## 6. Recherche complémentaire portant sur le choix de la technique

Comme indiqué dans le chapitre 3.7 précédent, la littérature synthétique et les recommandations professionnelles permettent de déterminer le panel d'altérations moléculaires à rechercher, la finalité de recherche pour chaque gène et la place du test de biologie moléculaire dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des GIST (en réponse à la première question de l'évaluation).

Toutefois, les conclusions des documents analysés divergent quant à la technique de biologie moléculaire à employer pour ces recherches (deuxième question de l'évaluation portant sur l'acte du NGS). Plus précisément :

- ➔ Recherche des altérations moléculaires de KIT et de PDGFRA : pas de consensus sur la technique à utiliser préférentiellement entre le NGS ciblé et le séquençage de Sanger.
- ➔ Recherche des altérations moléculaires de NTRK1/2/3 : pas de consensus sur la technique à utiliser préférentiellement entre le NGS ciblé d'une part, et l'immunohistochimie (complétée par le NGS en cas de résultat positif) d'autre part.

Concernant la place du NGS ciblé comparativement aux techniques de séquençage de Sanger et d'immunohistochimie, les parties prenantes ont argumenté leur point de vue en faveur du NGS ciblé. Des recherches documentaires complémentaires sur les données comparatives entre les techniques ont ainsi été conduites, y compris dans la littérature non-synthétique (les études) sur les performances diagnostiques des techniques de biologie moléculaire concernées (plus de précisions relatives à la stratégie de recherche et de sélection bibliographique figurent dans l'annexe 14). Certaines parties prenantes ont transmis à la HAS des publications qui ont également été analysées dans ce cadre.

### 6.1. Recherche des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA

La recherche des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA est importante à des fins thérapeutiques et pronostiques. En effet, comme indiqué dans le chapitre de contexte (cf. chapitre 1.3), certaines altérations moléculaires de ces gènes sont reconnues comme étant **1)** prédictives de la réponse en termes de sensibilité ou de résistance à certains traitements médicamenteux, ou **2)** pronostiques du risque de rechute. C'est notamment le cas de la mutation D842V de l'exon 18 de PDGFRA, ou encore des mutations des exons 9 ou 11 de KIT (liste non exhaustive). En outre, les GIST sauvages sans mutation de KIT et PDGFRA sont, dans la majorité des cas, moins sensibles aux traitements par certains ITK. La caractérisation du statut mutationnel de KIT et PDGFRA dans les GIST permet ainsi d'adapter la stratégie thérapeutique pour les patients. Dans ce contexte, l'analyse des performances diagnostiques de la technique de détection des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA est importante.

Faute de littérature synthétique ayant pu être identifiée pour comparer les performances diagnostiques du NGS par rapport au séquençage de Sanger pour la détection des altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA, la recherche documentaire a été étendue à la littérature non-synthétique ainsi qu'aux publications transmises par les parties prenantes (cf. annexe 14).

Parmi les quatre études retenues, trois portent uniquement sur des patients atteints de GIST identifiées comme sauvages par séquençage de Sanger<sup>48</sup> (36-38), et une porte sur des patients atteints de

<sup>48</sup> À noter que la technique de RT-qPCR a également été utilisée dans l'une des études (36) et la technique d'immunohistochimie dans une autre (37).

plusieurs types de tumeurs solides incluant des GIST portant une mutation de KIT ou PDGFRA ou sauvages (39). Dans les quatre études, une nouvelle caractérisation moléculaire a été effectuée par la technique du NGS, et a permis d'identifier des cas de faux négatifs. Les résultats sont succinctement présentés dans le Tableau 10 ci-dessous.

**Tableau 10 : Synthèse des résultats des études retenues comparant les résultats de caractérisation moléculaire par la technique de séquençage de Sanger et par NGS**

Etudes retenues	Nombre de patients dans l'étude	Taux de faux négatifs* NGS + / Sanger -
<b>Giardina et al., 2018 (39)</b>	N = 113 patients, dont six atteints de GIST <sup>a</sup>	3,8 %
<b>Gao et al., 2016 (38)</b>	N = 146 patients (GIST sauvages)	KIT : 13 % ; PDGFRA : 2,74 %
<b>Unk et al., 2022 (36)</b>	N = 119 patients (GIST sauvages) <sup>b</sup>	KIT : 25 % ; PDGFRA : 18,8 % ; KIT/PDGFRA : 43,8 %
<b>Astolfi et al., 2020 (37)</b>	N = 26 patients (GIST sauvages) <sup>c</sup>	~20 %

a : 113 patients atteints de différents types de tumeurs solides dont six de GIST ; b : à noter que la technique de RT-qPCR a également été utilisée pour dix-sept patients ; c : à noter que la technique d'immunohistochimie a également été utilisée dans cette étude.

+ : résultat positif ; - : résultat négatif.

\* Correspondent aux altérations moléculaires non détectées par séquençage de Sanger.

Les quatre études indiquent que l'utilisation du séquençage de Sanger pour détecter les mutations KIT et PDGFRA produisent des cas de faux négatifs ayant pu être identifiés par la technique du NGS. D'après ces études, les performances diagnostiques du NGS sont meilleures en ce qui concerne la détection des mutations de KIT et PDGFRA. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec précaution et peuvent difficilement être comparés entre eux, compte tenu de la grande variabilité de méthodologie par laquelle les études ont été conduites (études de validation en aveugle ou études rétrospectives selon les cas). Une grande variabilité peut également être relevée en ce qui concerne notamment : le nombre de patients inclus, le type de tumeurs dont ils étaient atteints et la technique par laquelle la caractérisation moléculaire primaire a été réalisée (le séquençage de Sanger dans toutes les études, mais dans l'une d'entre-elles les résultats incluent également l'utilisation de la RT-qPCR et dans une autre de l'immunohistochimie). Des données plus robustes basées sur un meilleur niveau de preuve sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

En conclusion, ces études indiquent que les performances diagnostiques du séquençage de Sanger sont inférieures à celles du NGS pour la détection des mutations de KIT et PDGFRA, ce qui confirme les arguments avancés par les parties prenantes. La technique du NGS détecte un plus grand nombre de patients portant des mutations de KIT ou de PDGFRA. Ainsi, l'utilisation du NGS permet d'identifier un nombre plus important de patients pouvant bénéficier d'un traitement par ITK par rapport au séquençage de Sanger.

**Par conséquent, les arguments apportés par les parties prenantes (cf. chapitre 4) ainsi que les analyses complémentaires présentées ici sont concordants. L'utilisation du NGS ciblé pour la détection des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA est donc recommandée de manière préférentielle par rapport au séquençage de Sanger.**

## 6.2. Recherche des altérations moléculaires de NTRK1/2/3

La détection de fusions de NTRK1/2/3 portées par les GIST des patients pédiatriques atteints de GIST au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute, les rend éligibles à recevoir la thérapie ciblée adaptée, à savoir le larotrectinib (comme indiqué dans le chapitre 3.5). A ce titre, l'analyse des performances diagnostiques des techniques de détection de ces altérations moléculaires est importante.

**Actualisation 2025 :** Cette population est complétée par les patients adultes atteints de GIST ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante, pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence du VITRAKVI (larotrectinib) du 12 février 2025<sup>49</sup>.

Une méta-analyse (40) relative aux performances diagnostiques de l'immunohistochimie pan-TRK par rapport au séquençage par NGS ARN pour la détection des fusions de NTRK1/2/3 dans les tumeurs solides a été identifiée. Pour 224 cas de fusions de NTRK détectées par NGS ARN, la sensibilité globale rapportée est égale à 82 %, et le taux de faux négatifs égal à 18 %. En outre, le Tableau 11 ci-dessous issu de la publication indique que le taux de faux négatifs obtenu par immunohistochimie est particulièrement élevé dans les cas de fusion de NTRK3 (27 %, contre 6 % et 14 % de faux négatifs obtenus respectivement pour NTRK1 et NTRK2).

Tableau 11 : Résultats d'immunohistochimie par comparaison avec les fusions de NTRK détectées par NGS ARN

	Fusion de NTRK1 (n = 83)	Fusion de NTRK2 (n = 21)	Fusion de NTRK3 (n = 120)	Toutes les fusions de NTRK (n = 224)
NGS+ / IHC-	5 (6 %)	3 (14 %)	32 (27 %)	40 (18 %)
NGS+ / IHC+	78 (94 %)	18 (86 %)	88 (73 %)	184 (82 %)

D'après Hondelink et al., 2022 (40). La p-value calculée par test du X<sup>2</sup> est égale à 0,0006. + : résultat positif ; - : résultat négatif ; NGS : séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*) ; IHC : immunohistochimie.

Ces résultats sont toutefois à interpréter avec réserve, compte tenu du fait que la méta-analyse ne porte pas spécifiquement sur les GIST mais sur les tumeurs solides en général. Par ailleurs, elle comporte plusieurs limites, notamment l'absence d'analyse de risque de biais et le manque d'exhaustivité des renseignements fournis quant aux études incluses dans la méta-analyse.

En conclusion, cette méta-analyse montre que les performances diagnostiques de l'immunohistochimie sont inférieures à celles du NGS pour la détection des fusions de NTRK1/2/3. Ceci confirme donc les arguments avancés par les parties prenantes.

Par ailleurs, l'ESMO a publié une recommandation portant sur l'utilisation des différentes techniques de biologie moléculaire pour détecter les fusions de NTRK1/2/3 (41). Les conclusions de cette recommandation indiquent que dans le cas de tumeurs pour lesquelles les fusions de NTRK sont rares (comme c'est le cas pour les GIST), la décision de rechercher les fusions de NTRK1/2/3 par immunohistochimie ou NGS doit être prise en fonction de la disponibilité d'une plateforme de séquençage.

<sup>49</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [[lien](#)].

Dans le cas où une plateforme de séquençage est disponible, le NGS est recommandé d'emblée, et une immunohistochimie peut être effectuée en confirmation d'un résultat positif obtenu par NGS<sup>50</sup>. Ainsi, ces recommandations confirment également les arguments avancés par les parties prenantes.

**Par conséquent, les arguments apportés par les parties prenantes (cf. chapitre 4) ainsi que les analyses complémentaires présentées ici sont concordants. L'utilisation du NGS ciblé pour la détection des fusions de NTRK1/2/3 est donc recommandée de manière préférentielle par rapport à l'immunohistochimie.**

---

<sup>50</sup> Il est précisé par l'ESMO que l'immunohistochimie de confirmation des fusions de NTRK doit servir à vérifier la présence de la protéine kinase, étant donné qu'il s'agit de la cible thérapeutique.

## 7. Conclusions

Pour rappel, la détermination du panel de gènes à rechercher dans la prise en charge des GIST dans le cadre de cette évaluation est basée sur trois critères :

- l'analyse des recommandations professionnelles, de la littérature synthétique et des HTA ;
- la classification ESCAT<sup>51</sup> des altérations moléculaires concernées, applicable dans tous les pays d'Europe et fondée sur les niveaux de preuve clinique et préclinique d'actionnabilité (18) et ;
- les avis favorables de la CT des thérapies ciblées, inhérents à l'accès et au remboursement de ces médicaments en France.

Afin d'évaluer l'acte de séquençage haut débit ciblé du panel de gènes dans la prise en charge des GIST, il convient de prendre également en considération :

- les retours des parties prenantes (cf. chapitre 4) ;
- les remarques de l'institution publique (cf. chapitre 5) ;
- l'analyse de la recherche documentaire complémentaire portant sur les différentes techniques de biologie moléculaire (cf. chapitre 6).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, les conclusions de la HAS portant sur l'acte de séquençage haut débit ciblé du panel de gènes dans la prise en charge des GIST sont les suivantes :

### 1) Réponse à la première question de l'évaluation : Altérations moléculaires, finalité(s) et place de cette recherche d'altérations moléculaires dans la stratégie thérapeutique :

- **Les patients atteints de GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, localement avancées ou métastatiques constituent la population cible de cette évaluation.**
- Dans cette population, les analyses conduites permettent de mettre en évidence deux gènes dont la recherche du statut mutationnel fait consensus dans le soin courant : **KIT et PDGFRA**. La recherche de ces altérations moléculaires est effectuée avec une finalité pronostique et thérapeutique.
- En cas de nécessité de confirmer le diagnostic de GIST, cette recherche peut être conduite chez tout patient présentant une suspicion de GIST dont l'histologie s'est avérée non contributive pour poser le diagnostic.
- Les recommandations de bonnes pratiques convergent à préconiser que la recherche d'altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA ait lieu **au moment du diagnostic, qu'elle ait pour but d'en apporter la confirmation, ou qu'elle soit nécessaire à l'instauration d'un traitement médicamenteux ou à la détermination du pronostic de la maladie, sur des biopsies tissulaires (ou sur pièce opératoire le cas échéant)**.
- La recherche d'altérations moléculaires du gène NTRK en soins courants dans la prise en charge des GIST est également recommandée dans plusieurs documents analysés dans cette évaluation, bien que de manière moins systématique. La thérapie ciblée qui lui est associée, le

<sup>51</sup> Pour rappel, la classification de l'ESCAT (pour *ESMO scale for clinical actionability of molecular target*) est composée de six tiers : I) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine ; II) cibles expérimentales ; III) cibles hypothétiques ; IV) preuves précliniques d'actionnabilité ; V) développement de cociblages (combinaisons potentielles de thérapies) ; et VI) manque de preuves d'actionnabilité (18) (cf. annexe 10).

larotrectinib, a fait l'objet d'un avis favorable de la CT de la HAS uniquement dans la population des patients pédiatriques atteints de fibrosarcome infantile ou d'un autre sarcome des tissus mous au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute. Par conséquent, **il est recommandé d'effectuer cette recherche des altérations moléculaires du gène NTRK1/2/3 uniquement dans cette indication, à savoir dans la population des patients pédiatriques atteints de GIST sauvages au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence**<sup>52</sup>. Pour ces patients, cette recherche de biologie moléculaire est recommandée au moment du diagnostic également, et ce, afin de pouvoir instaurer un traitement le cas échéant.

### Actualisation 2025

L'avis de la Commission de la Transparence du 12 février 2025 est favorable au remboursement du VITRAKVI en monothérapie uniquement dans l'indication des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP du VITRAKVI)<sup>53</sup>. L'avis de la Commission de la Transparence est défavorable au remboursement du VITRAKVI dans les autres situations couvertes par l'indication AMM chez l'adulte. Cet avis ne change pas les conclusions de la Commission de la Transparence concernant les indications du VITRAKVI chez l'enfant, à savoir uniquement dans le traitement du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute, sans nouvelles données fournies<sup>54</sup>. Conformément à ce qui était prévu dans ce rapport, l'indication de recherche des fusions de NTRK s'en trouve également actualisée. En cohérence et en conséquence, la HAS considère que la recherche des fusions de NTRK dans l'indication des « **Tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages pédiatriques au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence** » est complétée par les « **Tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence, à savoir les tumeurs stromales gastro-intestinales adultes ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante ; et les tumeurs stromales gastro-intestinales pédiatriques au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute** ».

- En outre, les données disponibles et analysées ne justifient pas l'intégration de BRAF, NF1 et FGFR1 au panel de gènes à rechercher en soin courant, compte tenu :
  - de la divergence des conclusions issues de la littérature synthétique et des recommandations de bonnes pratiques professionnelles vis-à-vis de ces gènes ;

<sup>52</sup> Avis de la CT de la HAS du 9 juillet 2020, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

<sup>53</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

<sup>54</sup> Avis de la CT de la HAS du 9 juillet 2020, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#) ; et du 8 mars 2023 [\[lien\]](#).

- des scores ESCAT<sup>55</sup> (de Tier inférieurs au Tier I ou non renseignés) ; et
  - de l'absence d'avis favorable de la CT de la HAS pour les thérapies ciblées associées.
- D'autre part, le renouvellement des analyses de biologie moléculaire (notamment afin de rechercher l'apparition d'éventuelles mutations secondaires de résistance aux ITK) dans le cadre des soins courants n'est pas préconisé dans la prise en charge des GIST. Les données sont en effet considérées comme insuffisantes pour pouvoir déterminer le potentiel intérêt clinique du renouvellement de ces analyses en dehors du cadre de la recherche.

## 2) Réponse à la deuxième question de l'évaluation : Place du NGS ciblé dans cette recherche mutationnelle

Peu de recommandations professionnelles précisent explicitement quelle technique de biologie moléculaire est recommandée, et ces recommandations ne sont pas consensuelles. Peu de données robustes comparatives des performances diagnostiques entre les différentes techniques dans la prise en charge des GIST ont pu être identifiées dans le cadre de la présente évaluation. Par conséquent, la recommandation portant sur la place du NGS est émise en se basant sur un niveau de preuve limité.

### – Gènes KIT et PDGFRA

Les recommandations de bonnes pratiques analysées (notamment celles de l'ESMO (5)) préconisent d'effectuer la recherche des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA par séquençage de Sanger ou NGS. Les arguments apportés par les parties prenantes ainsi que les recherches bibliographiques complémentaires conduites afin de comparer les performances diagnostiques de ces deux techniques montrent que le NGS est plus performant que le séquençage de Sanger pour la détection des mutations de KIT et PDGFRA.

**Par conséquent, il est recommandé d'effectuer la recherche des altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA par NGS. À défaut d'accès au NGS, la technique ciblée de séquençage de Sanger est recommandée.**

### – Gènes NTRK1/2/3

L'analyse de la littérature synthétique et des recommandations de bonnes pratiques professionnelles dans cette évaluation montre que la technique par laquelle effectuer la recherche de fusions du gène NTRK (1/2/3) dans la prise en charge des GIST ne fait pas l'objet d'un consensus. D'une part, elle est souvent considérée pour des populations de patients à la fois adultes et pédiatriques atteints de GIST, et sont donc difficilement extrapolables à la seule population d'intérêt (pour rappel : la population pédiatrique atteinte de GIST au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute). D'autre part, lorsque les techniques de biologie moléculaire sont explicitement mentionnées pour les fusions de NTRK (ce qui n'est pas toujours le cas), elles portent souvent sur la recherche simultanée d'autres biomarqueurs, et sont parfois effectuées dans d'autres indications ou dans un cadre de recherche, non pertinent dans le cadre de cette évaluation.

Comme indiqué précédemment, étant donné que la méthode de séquençage de Sanger recommandée par l'ESMO pour la recherche d'altérations moléculaires de NTRK (au même titre que le NGS (5)) n'est retrouvée dans aucune autre recommandation, elle ne sera pas retenue. La majorité des documents analysés recommande l'utilisation du NGS et/ou de l'immunohistochimie pour la recherche des fusions de NTRK1/2/3. Les arguments apportés par les parties prenantes ainsi que les recherches

<sup>55</sup> Pour rappel, la classification de l'ESCAT (pour *ESMO scale for clinical actionability of molecular target*) est composée de six tiers : I) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine ; II) cibles expérimentales ; III) cibles hypothétiques ; IV) preuves précliniques d'actionnabilité ; V) développement de cociblages (combinaisons potentielles de thérapies) ; et VI) manque de preuves d'actionnabilité (18) (cf. annexe 10).

bibliographiques complémentaires conduites afin de comparer les performances diagnostiques de ces deux techniques montrent que le NGS est plus performant que l'immunohistochimie pour la détection des fusions de NTRK1/2/3.

**Au regard de ces éléments, la recherche d'altérations moléculaires du gène NTRK dans la population pédiatrique atteinte de GIST sauvage au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute est recommandée de préférence par NGS d'ARN, ou à défaut par immunohistochimie avec confirmation du résultat par NGS si l'immunohistochimie est positive. À défaut d'accès au NGS, la confirmation du résultat de l'IHC pourra être effectuée par FISH ou RT-PCR<sup>56</sup>. À noter que les patients concernés sont les patients pédiatriques atteints de GIST sauvages au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence<sup>57</sup>.**

### Actualisation 2025

L'avis de la Commission de la Transparence du 12 février 2025 est favorable au remboursement du VITRAKVI en monothérapie uniquement dans l'indication des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP du VITRAKVI)<sup>58</sup>. L'avis de la Commission de la Transparence est défavorable au remboursement du VITRAKVI dans les autres situations couvertes par l'indication AMM chez l'adulte. Cet avis ne change pas les conclusions de la Commission de la Transparence concernant les indications du VITRAKVI chez l'enfant, à savoir uniquement dans le traitement du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute, sans nouvelles données fournies<sup>59</sup>. Conformément à ce qui était prévu dans ce rapport, l'indication de recherche des fusions de NTRK s'en trouve également actualisée. En cohérence et en conséquence, la HAS considère que la recherche des fusions de NTRK dans l'indication des « **Tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages pédiatriques au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence** » est complétée par les « **Tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence, à savoir les tumeurs stromales gastro-intestinales adultes ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante ; et les tumeurs stromales gastro-intestinales pédiatriques au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute** ».

Cependant, des données complémentaires portant sur les performances techniques et diagnostiques de détection des altérations moléculaires de KIT, PDGFRA et de NTRK par NGS sont requises, afin de pouvoir émettre des recommandations basées sur un meilleur niveau de preuve.

<sup>56</sup> FISH : Hybridation fluorescente *in situ* ; RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse.

<sup>57</sup> Avis de la CT de la HAS du 9 juillet 2020, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

<sup>58</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#).

<sup>59</sup> Avis de la CT de la HAS du 9 juillet 2020, VITRAKVI (larotrectinib) [\[lien\]](#) ; et du 8 mars 2023 [\[lien\]](#).

### 3) Remarques complémentaires

- ➔ Les données disponibles et analysées dans cette évaluation sont considérées comme insuffisantes à ce stade pour pouvoir déterminer le potentiel intérêt clinique de l'utilisation de la biopsie liquide pour la caractérisation moléculaire des GIST. Les analyses sur biopsie liquide restent donc préconisées dans un cadre restreint à la recherche, et leur réalisation n'est, pour l'heure, pas recommandée en soins courants.
- ➔ Plusieurs recommandations professionnelles (françaises et européennes, cf. chapitres 3.3.1 et 3.3.2) préconisent le recours à des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) spécialisées ou à des centres experts spécialisés au niveau national pour permettre d'optimiser le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de GIST (1) (2) (5). En France, le réseau de référence clinique NETSARC+<sup>60</sup> labellisé par l'INCa rassemble 26 centres experts spécialisés dans la prise en charge de tous les types de sarcomes, y compris des GIST, sur l'ensemble du territoire (1) (2).
- ➔ La recherche et l'analyse par NGS ciblé des gènes dont la caractérisation moléculaire conditionne le recours à un traitement disposant d'un accès précoce sera prise en charge par le RIHN, comme spécifié par décret<sup>61</sup>.

### 4) Perspectives

En perspective de cette évaluation et dans un contexte d'évolution rapide des données scientifiques, la composition du panel de gènes par la technique du NGS ciblé pourra être amenée à évoluer en fonction de l'identification de nouvelles données probantes et/ou de la publication de nouveaux avis de la CT de la HAS et à défaut d'octroi d'accès compassionnel par l'ANSM le cas échéant<sup>62</sup>. La HAS précisera ultérieurement un processus d'actualisation du panel de gènes.

De même, la place de la biopsie liquide dans la stratégie thérapeutique des GIST pourra être amenée à évoluer si des données scientifiques et médicales devaient le justifier.

Les conclusions de l'évaluation sont synthétisées dans le Tableau 12 ci-dessous. Un schéma récapitulatif de la prise en charge des GIST (cf. Figure 3) en ce qui concerne la biologie moléculaire en soins courants figure également ci-après.

Tableau 12 : Synthèse des conclusions de l'évaluation (actualisé en avril 2025)

Altérations moléculaires dans le panel de gènes	Finalité(s) de la recherche d'altérations moléculaires	Test de recherche d'altérations moléculaires	Population concernée	Place dans la stratégie thérapeutique
<b>KIT</b>	Confirmation du diagnostic* Pronostique Thérapeutique	De préférence : NGS. A défaut d'accès au NGS : par séquençage de Sanger.	Patients atteints de GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, de GIST localement avancées ou métastatiques.	Au diagnostic, avant l'instauration d'un traitement médicamenteux par thérapie ciblée
<b>PDGFRA</b>	Confirmation du diagnostic* Pronostique	De préférence : NGS. A défaut d'accès au NGS : par séquençage de Sanger.	Patients atteints de GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, de	Au diagnostic, avant l'instauration d'un traitement

<sup>60</sup> Réseau de référence NETSARC+ [\[lien\]](#) labellisé par l'INCa, regroupant les réseaux RRePS, NetSarc et ResOs.

<sup>61</sup> Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures [\[lien\]](#).

<sup>62</sup> Pour rappel, à la date de l'élaboration de ce rapport, les modalités de financement des tests de recherche et d'analyse de gènes liés à un traitement disposant d'un accès compassionnel sont en attente de définition.

Altérations moléculaires dans le panel de gènes	Finalité(s) de la recherche d'altérations moléculaires	Test de recherche d'altérations moléculaires	Population concernée	Place dans la stratégie thérapeutique
	Thérapeutique		GIST localement avancées ou métastatiques.	médicamenteux par thérapie ciblée
<b>NTRK1/2/3 (ARN)</b>	Thérapeutique	De préférence : NGS d'ARN ; ou à défaut : technique ciblée IHC avec confirmation par NGS d'ARN en cas d'IHC positive.  A défaut d'accès au NGS : FISH ou RT-PCR.	Patients pédiatriques atteints de GIST sauvages au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence <sup>63</sup> .  <b>Actualisation 2025 :</b> <b>Et les patients adultes atteints de GIST sauvages, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante, pouvant bénéficier d'un traitement selon l'avis de la Commission de la Transparence<sup>64</sup>.</b>	Au diagnostic, avant l'instauration d'un traitement médicamenteux par thérapie ciblée

FISH : Hybridation fluorescente *in situ* ; IHC : Immunohistochimie ; NGS : Séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*) ; RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse.

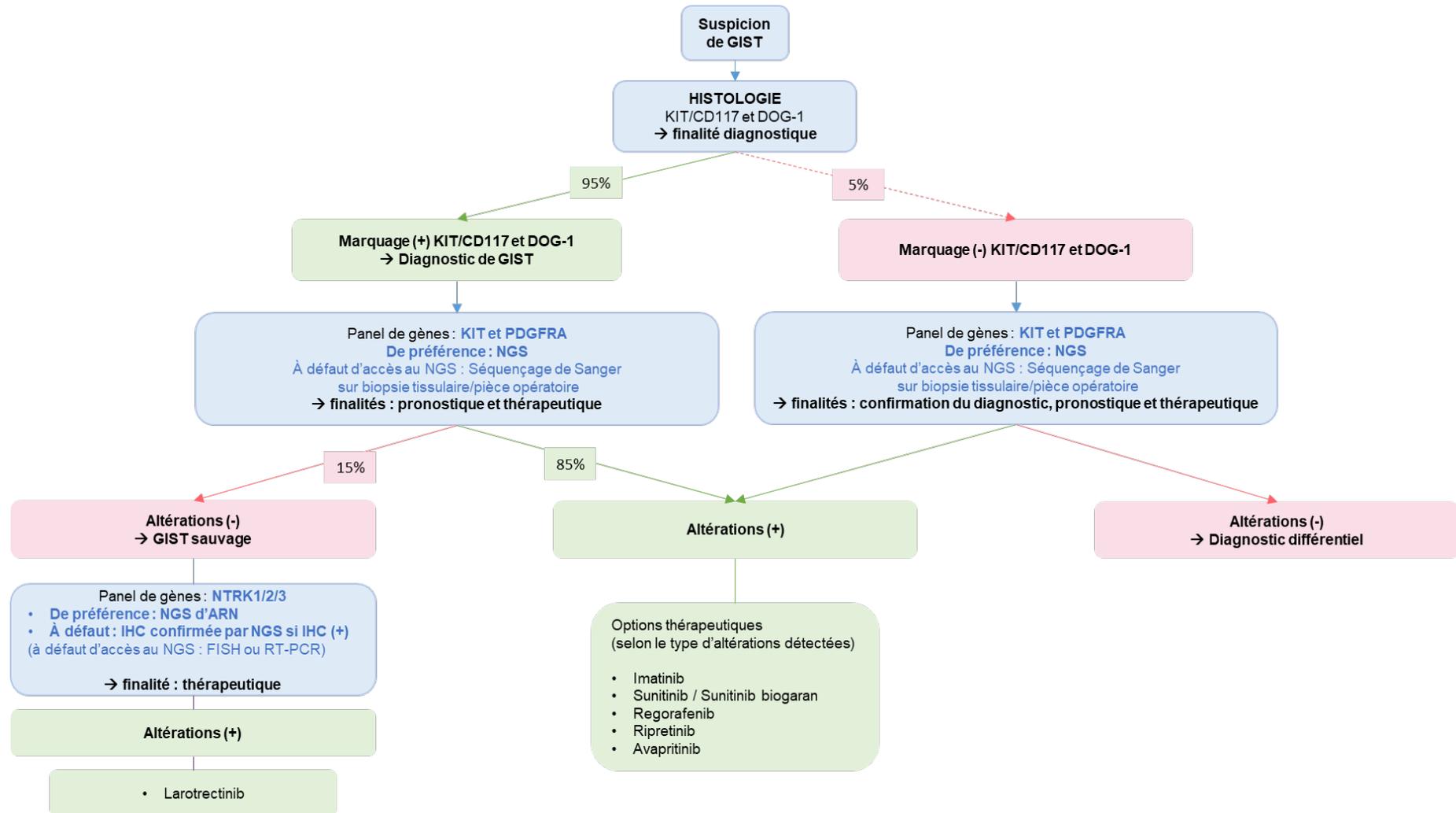
\* Pour la finalité de confirmation du diagnostic uniquement, la population cible est la suivante : tout patient présentant une suspicion de GIST dont l'histologie s'est avérée non contributive pour poser le diagnostic.

<sup>63</sup> Avis de la CT de la HAS du 9 juillet 2020, VITRAKVI (larotrectinib) [[lien](#)]

<sup>64</sup> Avis de la CT de la HAS du 12 février 2025, VITRAKVI (larotrectinib) [[lien](#)].

## Actualisation 2025

Figure 3 : Actualisation 2025 du schéma simplifié de la place du NGS pour la recherche d'altérations moléculaires préconisée par la HAS dans la stratégie thérapeutique des GIST en soins courants en France



GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales (pour *Gastrointestinal stromal tumors*) ; IHC : Immunohistochimie ; NGS : Séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*).

N. B. : Pour la finalité de confirmation du diagnostic uniquement, la population cible est la suivante : tout patient présentant une suspicion de GIST dont l'histologie s'est avérée non contributive pour poser le diagnostic.

# Références bibliographiques

1. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Thesaurus national de cancérologie digestive. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Chapitre 12. Version 24/07/2022 [En ligne]. Paris: SNFGE; 2022. <https://www.snfge.org/download/file/fid/4666>
2. Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, *et al.* Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2019;51(9):1223-31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2019.07.006>
3. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Thesaurus national de cancérologie digestive. Tumeurs desmoïdes de localisation abdominale ou associées à une polypose adénomateuse. Chapitre 18. Version 10/05/2022 [En ligne]. Paris: SNFGE; 2022. [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-18-tumeurs-desmoïdes\\_2022-05-10.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-18-tumeurs-desmoïdes_2022-05-10.pdf)
4. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Thesaurus national de cancérologie digestive. Sarcomes des tissus mous abdomino-pelviens (hors GIST). Chapitre 22. Version 20/10/2023 [En ligne]. Paris: SNFGE; 2022. <https://www.snfge.org/content/22-sarcomes-des-tissus-mous-abdomino-pelviens-hors-gist>
5. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, *et al.* Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(1):20-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
6. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(11):1348-65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
7. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, *et al.* Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(12):1520-36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>
8. Institut national du cancer. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique. Validation de la méthode. Boulogne-Billancourt: INCa; 2016. [https://www.e-cancer.fr/content/download/148150/1859133/file/Validation%20de%20m%C3%A9thode%20NGS\\_FR%20FINAL%20compil%C3%A9.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/148150/1859133/file/Validation%20de%20m%C3%A9thode%20NGS_FR%20FINAL%20compil%C3%A9.pdf)
9. Institut national du cancer. Conception de logiciels pour le diagnostic clinique par séquençage haut-débit. Boulogne-Billancourt: INCa; 2018. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conception-de-logiciels-pour-le-diagnostic-clinique-par-sequencage-haut-debit>
10. Comité Français d'Accréditation. Guide technique d'accréditation de la technologie de séquençage à haut débit (NGS). SH GTA 16 - Révision 00 Paris: COFRAC; 2019. <https://tools.cofrac.fr/documentation/sh-gta-16>
11. Berger A, Lansier A, Landi B. Tumeurs stromales gastro-intestinales. *Encycl Méd Chir Gastro-Entérologie* 2021;[9-027-A-15].
12. Serrano C, Martín-Broto J, Asencio-Pascual JM, López-Guerrero JA, Rubió-Casadevall J, Bagué S, *et al.* 2023 GEIS guidelines for gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2023;15:1-18. <https://dx.doi.org/10.1177/17588359231192388>
13. National Comprehensive Cancer Network. Gastrointestinal stromal tumors. Version 1.2023. Plymouth Meeting: NCCN; 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gist.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf)
14. Institut national du cancer. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? Boulogne-Billancourt: INCa; 2023. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Qu-est-ce-qu-une-therapie-ciblee>
15. Djerouni M, Dumont SN. Les tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages. *Bull Cancer* 2020;107(4):499-505. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.12.007>
16. Institut national du cancer, Krol A, Le Ricousse S. Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020 - Rapport d'activité. Boulogne-Billancourt: INCa; 2023. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Activite-des-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers-en-2019-2020-Rapport-d-activite>
17. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques. Rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Québec: INESSS; 2022. [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie\\_medicale/INESSS\\_Stratification\\_variants\\_EC.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Stratification_variants_EC.pdf)
18. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO scale for clinical actionability of molecular targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy263>
19. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes Focus PanelIMC (IlluminaMC) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. Québec: INESSS; 2022. <https://www.INESSS.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelimc-illumina-mc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>

20. Yan L, Zou L, Zhao W, Wang Y, Liu B, Yao H, *et al.* Clinicopathological significance of c-KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:13718. <https://dx.doi.org/10.1038/srep13718>
21. Jiang Z, Zhang J, Li Z, Liu Y, Wang D, Han G. A meta-analysis of prognostic value of KIT mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Onco Targets Ther* 2016;9:3387-98. <https://dx.doi.org/10.2147/OTT.S101858>
22. Serrano C, Álvarez R, Carrasco JA, Marquina G, Martínez-García J, Martínez-Marin V, *et al.* SEOM-GEIS clinical guideline for gastrointestinal stromal tumors (2022). *Clin Transl Oncol* 2023. <https://dx.doi.org/10.1007/s12094-023-03177-7>
23. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):139-44. <https://dx.doi.org/10.1086/321805>
24. Judson I, Bulusu R, Seddon B, Dangoor A, Wong N, Mudan S. UK clinical practice guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Clinical sarcoma research* 2017;7:6. <https://dx.doi.org/10.1186/s13569-017-0072-8>
25. Li J, Ye Y, Wang J, Zhang B, Qin S, Shi Y, *et al.* Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin J Cancer Res* 2017;29(4):281-93. <https://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01>
26. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, *et al.* Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2022;40(11):1231-58. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.02767>
27. Lim KHT, Kong HL, Chang KTE, Tan DSW, Tan IBH, Mohamad F, *et al.* Recommended testing algorithms for NTRK gene fusions in pediatric and selected adult cancers: Consensus of a Singapore Task Force. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022;18(4):394-403. <https://dx.doi.org/10.1111/ajco.13727>
28. Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehagen B, Bovée J, Boye K, Chacón M, *et al.* Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020;31(11):1506-17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2232>
29. Li MM, Cottrell CE, Pullambhatla M, Roy S, Temple-Smolkin RL, Turner SA, *et al.* Assessments of somatic variant classification using the Association for Molecular Pathology/American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines: a report from the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2023;25(2):69-86. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.11.002>
30. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
31. Horak P, Leichsenring J, Goldschmid H, Kreutzfeldt S, Kazdal D, Teleanu V, *et al.* Assigning evidence to actionability: an introduction to variant interpretation in precision cancer medicine. *Genes Chromosomes Cancer* 2022;61(6):303-13. <https://dx.doi.org/10.1002/gcc.22987>
32. Sukhai MA, Craddock KJ, Thomas M, Hansen AR, Zhang T, Siu L, *et al.* A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer. *Genet Med* 2016;18(2):128-36. <https://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.47>
33. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, *et al.* OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precision Oncology* 2017;(1):1-16. <https://dx.doi.org/10.1200/PO.17.00011>
34. Lin FP, Thavaneswaran S, Grady JP, Ballinger M, Kansara M, Oakes SR, *et al.* Criteria-based curation of a therapy-focused compendium to support treatment recommendations in precision oncology. *NPJ Precis Oncol* 2021;5(1):58. <https://dx.doi.org/10.1038/s41698-021-00194-z>
35. von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, Sicklick JK, Pollack SM, Agulnik M, *et al.* NCCN Guidelines® insights: gastrointestinal stromal tumors, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(11):1204-14. <https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2022.0058>
36. Unk M, Bombač A, Jezeršek Novaković B, Stegel V, Šetrajič Dragoš V, Blatnik O, *et al.* Correlation of treatment outcome in sanger/RT-qPCR KIT/PDGFR wild-type metastatic gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: a single-center report. *Oncol Rep* 2022;48(3). <https://dx.doi.org/10.3892/or.2022.8382>
37. Astolfi A, Indio V, Nannini M, Saponara M, Schipani A, De Leo A, *et al.* Targeted deep sequencing uncovers cryptic KIT mutations in KIT/PDGFR/SDH/RAS-P wild-type GIST. *Frontiers in oncology* 2020;10:504. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00504>
38. Gao J, Li J, Li Y, Li Z, Gong J, Wu J, *et al.* Intratumoral KIT mutational heterogeneity and recurrent KIT/ PDGFRA mutations in KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget* 2016;7(21):30241-9. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.7148>
39. Giardina T, Robinson C, Grieco-Iacopetta F, Millward M, Iacopetta B, Spagnolo D, *et al.* Implementation of next generation sequencing technology for somatic mutation detection in routine laboratory practice. *Pathology* 2018;50(4):389-401. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2018.01.005>
40. Hondelink LM, Schrader AMR, Asri Aghmuni G, Solleveld-Westerink N, Cleton-Jansen A-M, van Egmond D, *et al.* The sensitivity of pan-TRK immunohistochemistry in solid tumours: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022;173:229-37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.030>
41. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, *et al.* ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019;30(9):1417-27. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz204>

# Participants

---

**Parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients et d'usagers) consultées pour donner leur point de vue collectif :**

## **Organismes professionnels**

- Le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO)
- Le CNP d'hépatogastroentérologie
- Le CNP de biologie médicale (CNPBM)
- Le réseau NETSARC+
- Le CNP des pathologistes (CNPath)

## **Institution publique en santé :**

Institut National du Cancer (INCa)

## **Remerciements**

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CNP	Conseil national professionnel
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
FISH	Hybridation fluorescente <i>in situ</i> (pour <i>Fluorescent in situ hybridization</i> )
GIST	Tumeurs stromales gastro-intestinales (pour <i>Gastrointestinal stromal tumors</i> )
HAS	Haute autorité de santé
HTA	Évaluation des technologies de santé (pour <i>Health technology assessment</i> )
IHC	Immunohistochimie
ITK ou TKI	Inhibiteur de tyrosine kinase
MA	Méta-analyse
NGS	Séquençage haut débit (pour <i>Next-generation sequencing</i> )
PCR	Réaction en chaîne par polymérase (pour <i>Polymerase chain-reaction</i> )
PDGFRA	Récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (pour <i>Platelet-derived growth factor receptor alpha</i> )
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
RBP	Recommandation professionnelle de bonnes pratiques
RS	Revue systématique
RT-PCR	Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (pour <i>reverse transcription polymerase chain-reaction</i> )

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

