

ARGUMENTAIRE

Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion *BCR-ABL* par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës

Novembre 2017

Cet argumentaire, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Résumé

### Objectif(s)

Le gène de fusion *BCR-ABL*, aussi appelé gène de Philadelphie ou chromosome Ph1, est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Le gène de fusion *BCR-ABL* code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée qui active divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire.

Le gène de fusion *BCR-ABL* est présent dans l'ensemble des leucémies myéloïdes chroniques (LMC), 3 à 5 % des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant, et entre 15 et 30 % des LAL de l'adulte. Il est donc systématiquement recherché devant toute suspicion de LMC ou de LAL.

Le gène de fusion *BCR-ABL* est mis en évidence par cytogénétique (caryotype), cytogénétique moléculaire (FISH), ou par RT-PCR. Le transcrit de fusion *BCR-ABL* peut également être quantifié par une PCR quantitative (RT-QPCR).

Actuellement, seule la recherche du gène de fusion *BCR-ABL* est inscrite à la NABM. La recherche des transcrits *BCR-ABL* par biologie moléculaire est répertoriée dans la liste complémentaire des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature.

La HAS s'est autosaisie afin évaluer la pertinence de la recherche ou quantification des transcrits du gène *BCR-ABL* par RT-PCR, d'en définir les modalités et les conditions de réalisation en vue de son inscription à la NABM.

L'objectif de ce travail était :

- d'évaluer l'utilité clinique de la RT-PCR : (i) pour la recherche des transcrits de fusion *BCR-ABL* dans le cadre du diagnostic initial de la LCM et de la LAL, (ii) pour la quantification du transcrit de fusion *BCR-ABL* dans le cadre du suivi thérapeutique et d'en définir les modalités ;
- de situer la place dans la stratégie de prise en charge de la recherche et de la quantification des transcrits de fusion *BCR-ABL* par RT-PCR ;
- d'évaluer les conditions de réalisation de la RT-PCR utilisée pour la recherche ou la quantification des transcrits de fusion *BCR-ABL*.

### Méthode

Elle a d'abord consisté en une analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche documentaire systématique portant sur la période 2012-2017. Huit recommandations de bonne pratique, deux consensus d'experts et un guide ALD ont été sélectionnés pour l'analyse. Aucun rapport d'évaluation technologique, méta-analyse ou revue systématique n'a été identifié au terme de cette recherche documentaire. La HAS a procédé à une analyse complémentaire des études de développement des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) afin d'apprécier la place de la RT-QPCR dans le suivi thérapeutique ; cette recherche complémentaire a permis d'identifier cinq références.

Enfin, les positions argumentées du Collège national professionnel d'hématologie et de l'Institut national du cancer (INCa) ont été recueillies *via* un questionnaire.

### Conclusion

Les données ainsi recueillies et analysées permettent de conclure que :

- la recherche du transcrit de fusion *BCR-ABL* par RT-PCR est indiquée pour le diagnostic initial des LCM et des LAL ;
- la quantification du transcrit de fusion *BCR-ABL* par RT-QPCR est indiquée pour le suivi des patients traités par ITK. La première quantification du transcrit de fusion *BCR-ABL* par RT-

QPCR doit être réalisée dès la confirmation du diagnostic et servir de base de départ pour le suivi thérapeutique.

Dans le cadre du suivi, la réalisation d'une RT-QPCR tous les trois mois est indiquée. À noter que ces intervalles peuvent être espacés à six mois si une réponse moléculaire majeure est obtenue de manière durable. À l'inverse, ces intervalles doivent être rapprochés à quatre à six semaines en cas d'arrêt de traitement.

- aucune hiérarchisation entre la RT-PCR et la cytogénétique n'est possible, chaque technique apporte une utilité clinique dans la stratégie de prise en charge.

Enfin, compte tenu du recul important acquis avec la RT-PCR, les conditions de réalisation sont bien cadrées en France, grâce notamment aux exigences de l'accréditation des laboratoires et de la norme ISO 15189. Il est à noter qu'un Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM) a été constitué. Ce réseau a été retenu dans le cadre d'un appel d'offres organisé par l'INCa en collaboration avec l'ANSM en 2011 ; il organise régulièrement des campagnes d'évaluation externes de la qualité en France.

# Sommaire

Résumé .....	3
Abréviations et acronymes .....	6
Introduction .....	7
<b>1. Contexte .....</b>	<b>8</b>
1.1 Source d'information.....	8
1.2 Le gène <i>BCR-ABL</i> .....	8
1.3 Conséquences de la translocation .....	9
1.4 Différentes techniques utilisées pour la recherche du gène <i>BCR-ABL</i> .....	11
1.5 Évaluation de la réponse au traitement.....	12
1.6 Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie .....	13
<b>2. Méthode d'évaluation .....</b>	<b>14</b>
2.1 Champ et problématique .....	14
2.2 Recherche documentaire .....	14
2.3 Recueil du point de vue des professionnels .....	17
2.4 Recueil du point de vue de l'INCa.....	17
<b>3. Résultats de l'évaluation .....</b>	<b>18</b>
3.1 Utilité clinique de la RT-PCR.....	18
3.2 Place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge .....	21
3.3 Conditions de réalisation .....	22
3.4 Avis des professionnels.....	24
3.5 Réponses de l'INCa.....	24
Conclusion .....	27
Annexe 1. Recherche documentaire.....	29
Annexe 2. Réponses <i>in extenso</i> du Conseil national professionnel d'hématologie (CNPH) .....	32
Annexe 3. Réponses <i>in extenso</i> de l'Institut national du cancer (INCa).....	36
Annexe 4. Liste des tableaux et figures .....	46
Références .....	47
Fiche descriptive .....	49

## Abréviations et acronymes

CT .....	Commission de la transparence
DGOS .....	Direction générale de l'offre de soins
EI.....	échelle internationale
FISH.....	<i>fluorescence in situ hybridization</i>
INCa.....	Institut national du cancer
InVS .....	Institut de veille sanitaire
ITK .....	inhibiteur de la tyrosine kinase
LAL Ph+ .....	leucémie lymphoblastique aiguë chromosome Philadelphie-positive
LMC .....	leucémie myéloïde chronique
MO .....	moelle osseuse
NABM.....	Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS.....	Organisation mondiale de la santé
RBP.....	recommandation de bonne pratique
RIHN .....	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
RT-PCR .....	<i>Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction</i>
RT-QPCR .....	RT-PCR quantitative
SNC .....	système nerveux central

## Introduction

En 2015, dans le cadre du développement de l'innovation en santé, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a mis en place le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) afin d'offrir un dispositif pérenne de soutien à la biologie médicale et à l'anatomocytopathologie innovantes. Ce dispositif permet une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie non encore inscrits aux nomenclatures (actes HN).

En complément du RIHN, une autre liste a été mise en place par la DGOS : la liste complémentaire. Cette liste est composée d'actes hors nomenclature (actes HN), initialement innovants, mais désormais utilisés en soins courants et susceptibles de faire l'objet d'une évaluation par la Haute autorité de Santé (HAS), puis, le cas échéant, d'une prise en charge de droit commun (ville ou hôpital) en cas d'évaluation positive par la HAS. En attendant, afin de ne pas pénaliser leur réalisation et de ne pas générer de perte de chance pour le patient ou de dépenses injustifiées, les actes inscrits sur la liste complémentaire peuvent faire l'objet d'une prise en charge financière dérogatoire et transitoire au titre de la MERRI G03 (financement hospitalier), dans l'attente d'une décision de prise en charge par la collectivité ou de l'obtention d'un service attendu insuffisant par la HAS.

La HAS s'est autosaisie pour évaluer l'un des actes actuellement inscrits sur la liste complémentaire : l'acte de recherche ou quantification par RT-PCR (*Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction*) du transcrite de fusion *BCR-ABL* dans le cadre du diagnostic et du suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et des leucémies lymphoblastiques aiguës Philadelphie-positives (LAL Ph+) en vue de son inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Cet acte est actuellement inscrit à la liste complémentaire sous le libellé suivant « Recherche ou quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL1* par RT-PCR », code N407.

L'objectif de cette autosaisine est l'évaluation de la pertinence de la recherche ou de la quantification des transcrits du gène de fusion *BCR-ABL* par RT-PCR, d'en définir les modalités et les conditions de réalisation en vue de son inscription à la NABM.

Cette évaluation concernera deux indications distinctes : les LMC et les LAL Ph+ ; elle couvrira le champ du diagnostic initial et celui du suivi thérapeutique.

Il est à noter qu'une éventuelle inscription de cet acte à la NABM apporterait plus de commodités aux patients qui auront ainsi la possibilité de faire réaliser le test dans le laboratoire de leur choix (de ville ou hospitalier), notamment dans le cadre du suivi thérapeutique. En effet, le traitement de référence des LMC et des LAL Ph+ repose sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Il s'agit d'une chimiothérapie par voie orale qui ne requiert pas d'hospitalisation, et dont la réponse thérapeutique doit être évaluée suivant des modalités bien définies (notamment par la quantification par RT-PCR du transcrite du gène *BCR-ABL*). Les ITK sont classés en ITK dits de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations, ITK1 : imatinib ; ITK2 : nilotinib, dasatinib, bosutinib ; ITK3 : ponatinib.

## 1. Contexte

### 1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment des revues générales traitant du diagnostic et de la prise en charge des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et des leucémies aiguës lymphoblastiques, du rapport de l'Institut de veille sanitaire (InVS), du guide ALD 30 de la HAS, ainsi que des rapports de l'Institut national du cancer (INCa) (1-3).

### 1.2 Le gène *BCR-ABL*

Le gène de fusion *BCR-ABL*, aussi appelé gène de Philadelphie ou chromosome Ph1, est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. La translocation t(9;22)(q34;q11) transpose un segment de l'oncogène *ABL* situé en position 9q34, à la place d'un segment du gène *BCR* situé en position 22q11, créant ainsi un gène hybride *BCR-ABL* (Figure 1).

Le gène de fusion *BCR-ABL* code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée. Cela est dû à l'absence de domaines responsables de l'auto-inhibition de la kinase, combinée à la présence de domaines responsables de l'auto-activation. La protéine *BCR-ABL* est active de manière constitutive entraînant ainsi l'activation de divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire (4, 5).

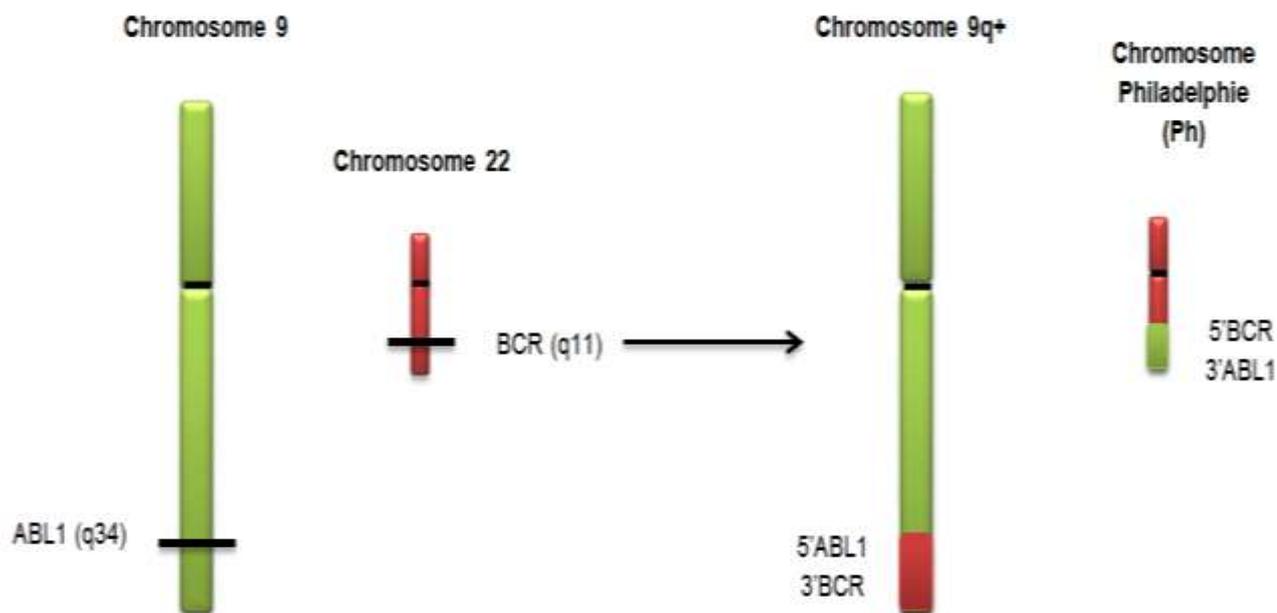
Ainsi, par l'activation directe ou indirecte de nombreuses voies de signalisation intracellulaires, le chromosome Ph1 confère aux cellules un avantage de croissance et des capacités de différenciation anormales. En fonction des points de cassure, le gène de fusion qui résulte de la translocation code pour différentes protéines (distinguées par leurs poids moléculaires différents). Ainsi, dans environ 95 % des cas, la transcription de ce gène de fusion produit une protéine chimérique de 210 kDa, la P210 *BCR-ABL*. Ce chromosome est retrouvé dans près de 95 % des LMC (4, 5).

Dans moins de 5 % des cas, les points de cassures surviennent dans des régions alternatives, donnant ainsi naissance à des gènes de fusion et à des transcrits atypiques et codent pour les protéines P190, P210 et P230 dans le cas des LCM ou la protéine P190 dans le cas de LAL (4, 5).

En résumé, le gène de fusion *BCR-ABL* est présent dans l'ensemble des LMC, 3 à 5 % des LAL de l'enfant, et entre 15 et 30 % des LAL de l'adulte (5, 6).

En conséquence, le gène de fusion *BCR-ABL* est systématiquement recherché pour poser le diagnostic des LMC et des LAL Ph+. Par ailleurs, depuis l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme traitement des LMC et des LAL Ph+, la quantification du gène de fusion *BCR-ABL* est également réalisée dans le cadre du suivi thérapeutique.

Figure 1. Translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22.



## 1.3 Conséquences de la translocation

### 1.3.1 Leucémie myéloïde chronique

La LMC est une hémopathie maligne, définie par la présence du gène de fusion *BCR-ABL* accompagnée d'une néoplasie myéloproliférative ; elle représente 15 % des leucémies (4, 7).

En 2012, 807 nouveaux cas de LMC ont été recensés en France. Le taux d'incidence est estimé entre 0,6 et 1 pour 100 000. L'incidence chez l'homme augmente régulièrement à partir de 30 ans et jusqu'à 75 ans puis se stabilise. Chez la femme, l'évolution est à peu près similaire même si elle n'atteint pas des niveaux identiques. L'âge médian de survenue de cette pathologie est de 62 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme (1).

La LMC est la conséquence du processus enclenché par la translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22, qui donne naissance au gène de fusion *BCR-ABL* (cf. paragraphe 1.2). Les cellules exprimant le gène de fusion *BCR-ABL* prolifèrent de manière dérégulée, et en l'absence de traitement, la LMC évolue de la phase chronique vers une phase de transformation aiguë myéloblastique ou lymphoblastique après trois à cinq ans. Cette évolution serait due à l'instabilité génétique des cellules leucémiques *BCR-ABL+*.

L'évolution de la LMC passe par trois phases : chronique, accélérée et blastique. Ces phases sont définies par les paramètres hématologiques. Il existe plusieurs classifications, notamment celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiée en 2016 et qui intègre la notion de résistance aux ITK ; cette classification est présentée par les auteurs comme provisoire et en attente de données complémentaires. Il existe également une classification proposée par l'*European LeukemiaNet* (Tableau 1) ; cette classification a été utilisée dans les principales études de développement des ITK (8).

**Tableau 1. Définition des phases de la LMC selon l'European LeukemiaNet, 2013 (8).**

<b>Phase chronique</b>	Blastes sanguins et médullaires < 15 %, blastes + promyélocytes sanguins et médullaires < 30 %, basophiles sanguins < 20 %. Plaquettes $\geq 100\ 000/m^3$ .
<b>Phase accélérée</b>	Blastes sanguins ou médullaires entre 15 % et 29 %, ou blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires > 30 % et blastes < 30 %, basophiles sanguin $\geq 20$ %. Taux de plaquettes < $100\ 000/m^3$ (sans relation avec un traitement).
<b>Phase blastique</b>	Blastes sanguins ou médullaires $\geq 20$ %. Atteinte blastique extrahématopoïétique.

En règle générale, la LMC est diagnostiquée durant la phase chronique. Les circonstances de diagnostic sont variées. L'investigation peut être déclenchée à la suite d'une NFS anormale effectuée en routine, ou bien en présence de symptômes initiaux (inappétence, amaigrissement, fatigue...).

En phase aiguë, le patient peut présenter une altération de l'état général et des douleurs osseuses. Outre la splénomégalie, le syndrome tumoral peut comporter des adénopathies et une hépatomégalie.

La stratégie diagnostique de la LMC s'appuie sur :

- un interrogatoire et un examen clinique approfondi avec palpation de la rate pour objectiver une éventuelle splénomégalie ;
- des examens biologiques comprenant un hémogramme avec frottis sanguin et un myélogramme permettant d'objectiver une néoplasie myéloproliférative de type LMC. Puis, la mise en évidence du gène *BCR-ABL* (qui sera détaillée dans les paragraphes suivants) permet de poser le diagnostic de la LMC (4).

Le pronostic de la LMC s'est nettement amélioré depuis la mise sur le marché des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ; le taux de survie globale à cinq ans est de 90 % et la mortalité annuelle est de 2 % chez les patients traités par imatinib en première intention. Les ITK sont classés en ITK dits de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations, ITK1 : imatinib ; ITK2 : nilotinib, dasatinib, bosutinib ; ITK3 : ponatinib.

### 1.3.2 Leucémie aiguë lymphoblastique

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des néoplasies dues à la prolifération clonale de cellules lymphoïdes immatures. La LAL est la plus fréquente des leucémies de l'enfant, elle est rare chez l'adulte (3).

En 2012, 810 nouveaux cas de leucémie/lymphome lymphoblastique ont été recensés en France. L'incidence standardisée sur la population mondiale est de 1,9 pour 100 000 personnes/année chez l'homme et de 1,2 pour 100 000 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,6 (1).

La symptomatologie des LAL est liée à l'expansion médullaire, sanguine et extramédullaire des cellules leucémiques. Cette expansion est responsable d'un syndrome d'insuffisance médullaire se traduisant le plus souvent par une tricytopenie : anémie responsable d'une asthénie et d'une pâleur cutanéomuqueuse, thrombopénie responsable d'un syndrome hémorragique, et neutropénie responsable de fièvre et d'infection. L'envahissement médullaire peut être responsable de douleurs osseuses (surtout chez l'enfant), principalement aux membres inférieurs. L'expansion extramédullaire est responsable d'un syndrome tumoral clinique associant polyadénopathie et hépatosplénomégalie. L'expansion tissulaire est également fréquente, principalement dans les reins et la peau (leucémides cutanées), le système nerveux central (SNC) (essentiellement LAL-B en rechute), le médiastin (LAL de la lignée T [LAL-T]) et les testicules (essentiellement chez l'enfant) (6).

Les leucémies aiguës constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Il n'existe pas de signe spécifique de leucémie aiguë. Le diagnostic est suspecté lors d'une complication clinique d'une ou des cytopénies (altération de l'état général, syndrome anémique, syndrome hémorragique, état infectieux) et/ou devant un hémogramme faisant suspecter une atteinte médullaire (pancytopenie, blastose...) (3).

La démarche diagnostique est basée sur :

- l'interrogatoire : il permet de préciser les antécédents personnels et familiaux et de rechercher les symptômes pouvant faire évoquer une leucémie aiguë. Il est important pour le diagnostic de retrouver des hémogrammes antérieurs permettant notamment d'évoquer l'existence d'un syndrome préleucémique ;
- l'examen clinique : il complète l'interrogatoire ; l'objectif est de rechercher les manifestations tumorales, les signes infectieux, hémorragiques et d'anémie ;
- les examens de biologie : hémogramme avec frottis sanguin, myélogramme, immunophénotypage des blastes, caryotype médullaire, biologie moléculaire sur moelle osseuse (MO).

Il existe deux classifications pour les leucémies aiguës : la classification franco-américano-britannique qui distingue les LAL en fonction des lignées concernées (T, B ou mixte), et la classification de l'OMS qui prend en compte les caractéristiques génétiques et qui répertorie ainsi une leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; *BCR-ABL1*, et une leucémie aiguë de lignée ambiguë de phénotype mixte avec (9;22)(q34;q11.2) ; *BCR-ABL1*.

Le gène de fusion *BCR-ABL* est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans les LAL de l'adulte (30 % des cas) ; le chromosome de Philadelphie est retrouvé dans 3 à 5 % des LAL de l'enfant.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (Ph) ou d'un transcrite de fusion *BCR-ABL* doit être connue dans les huit premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge. Celle-ci se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase associé à des chimiothérapies (3). En effet, les ITK ont nettement amélioré le pronostic des LAL Ph+ ; à titre d'exemple, le taux de survie globale à quatre ans des patients sous imatinib inclus dans l'étude GRAAPH est de 52 % *versus* 20 %.

## 1.4 Différentes techniques utilisées pour la recherche du gène *BCR-ABL*

La recherche ou quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL* est réalisée dans deux situations distinctes :

- en vue de confirmer le diagnostic en présence de signes faisant suspecter une LMC ou une LAL ;
- dans le cadre du suivi thérapeutique, chez les patients traités (notamment par les ITK).

La mise en évidence du gène de fusion *BCR-ABL* peut être réalisée par analyse cytogénétique ou par les techniques de biologie moléculaire.

### 1.4.1 Cytogénétique (caryotype)

Le caryotype permet l'observation et la classification des chromosomes. Leur analyse est effectuée sur des cellules cultivées et bloquées en mitose au cours de cycles cellulaires où les chromosomes sont bien individualisés et peuvent être visualisés au microscope. Cette observation se fait après l'utilisation de colorations et de marquage chromosomique. La classification des chromosomes ou caryotype est basée sur des critères morphologiques et des critères de coloration. Il est à noter que dans le cadre de la recherche du gène de fusion *BCR-ABL*, l'analyse cytogénétique se fait sur biopsie ou aspiration de moelle osseuse.

Cet acte est inscrit à la NABM sous le libellé suivant : « caryotype oncologique : sang, moelle ou tissus avec cellules hématopoïétiques », code 0906.

La cytogénétique moléculaire, notamment l'hybridation *in situ* (FISH : *fluorescence in situ hybridization*), peut également être réalisée pour la recherche du gène de fusion *BCR-ABL*. Dans ce cas, l'analyse peut se faire sur un prélèvement sanguin. Cette technique peut être privilégiée dans le cas où l'analyse sur moelle osseuse n'est pas faisable (7).

### 1.4.2 Biologie moléculaire par RT-PCR

La recherche des transcrits du gène de fusion *BCR-ABL* est réalisée par RT-PCR. Cette technique repose sur l'extraction des acides nucléiques, la transformation de l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc) grâce à une transcriptase inverse, puis l'amplification par PCR de l'ADNc. La RT-PCR peut être qualitative ou permettre de faire des mesures quantitatives : il s'agit de la RT-QPCR (*Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*).

L'analyse par RT-PCR se fait sur un prélèvement sanguin. Il s'agit de la technique la plus sensible pour la recherche du gène *BCR-ABL* ; elle est capable de détecter une cellule leucémique parmi plus de 100 000 cellules normales (7).

## 1.5 Évaluation de la réponse au traitement

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase constituent le traitement de première ligne des LMC ; ils peuvent également être indiqués dans certaines situations pour le traitement des LAL Ph+ en association à d'autres chimiothérapies. Les patients traités pour une LMC par ITK en phase chronique présentent un taux de survie globale à cinq ans de 90 % (4). Néanmoins, des échecs au traitement peuvent être constatés, ils sont plus fréquents en phase avancée. Plusieurs mécanismes biologiques sont à l'origine de la résistance aux ITK. En cas d'échec d'un traitement de première ligne, le changement d'ITK est nécessaire. Il est donc fondamental de surveiller la réponse au traitement de manière régulière. Cette surveillance passe par l'évaluation de différents paramètres.

### 1.5.1 Évaluation de la réponse hématologique

La réponse hématologique est considérée comme complète (RHC) si : leucocytes < 10 000/mm<sup>3</sup>, basophiles sanguins < 5 %, plaquettes < 450 000/mm<sup>3</sup>, absence de myélocytes, promyélocytes, myéloblastes et blastes circulants, rate non palpable.

### 1.5.2 Évaluation de la réponse cytogénétique (caryotype)

Le caryotype est considéré comme la méthode standard pour le suivi de la réponse aux ITK. L'analyse est réalisée sur des biopsies ou aspiration de moelle osseuse (7). La réponse cytogénétique peut être considérée comme (8) :

- complète si Ph1=0 ;
- partielle si 1 % ≤ Ph1 ≤ 35 % ;
- majeure si 0 % ≤ Ph1 ≤ 35 % ;
- mineure si 36 % ≤ Ph1 ≤ 65 % ;
- minimale si 66 % ≤ Ph1 ≤ 95 % ;
- absente si Ph1 > 95 %.

### 1.5.3 Évaluation de la réponse moléculaire (RT-QPCR)

La quantification du transcrit de fusion *BCR-ABL* se fait par RT-QPCR. L'analyse est réalisée sur un prélèvement sanguin. Dans le cadre du suivi thérapeutique, les résultats sont exprimés en valeur du ratio *BCR-ABL/ABL* selon une échelle internationale (*International Scale* : IS) établie par un panel d'experts du *National Institutes of Health* en vue de standardiser les pratiques (9). Ainsi, une réduction de 10 %, 1 %, 0,1 %, 0,01 %, 0,0032 % et 0,001 % correspondent à une baisse

respective de 1, 2, 3, 4, 4.5, et 5 log. La réponse moléculaire peut être considérée comme précoce, majeure ou profonde (ou complète selon le *National Comprehensive Cancer Network*) en fonction du résultat obtenu.

## **1.6 Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie**

En France, seule la recherche du chromosome de Philadelphie par cytogénétique est inscrite à la NABM sous le libellé suivant : « caryotype oncologique : sang, moelle ou tissus avec cellules hématopoïétiques », code 0906. Ce test peut être utilisé dans le cadre du diagnostic et du suivi.

En ce qui concerne l'évaluation de la réponse au traitement, en plus de l'évaluation par la cytogénétique, la réponse hématologique par hémogramme est également inscrite à la NABM (code 1104).

La recherche des transcrits de fusion *BCR-ABL* par biologie moléculaire est répertoriée dans la liste complémentaire des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature sous le libellé suivant « Recherche ou quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL1* par RT-PCR », code N407.

Pour l'année 2016, 55 957 actes ont été réalisés en France dans le cadre du financement par la liste complémentaire. Les hématologues et les biologistes disposent donc d'un recul important avec cet acte.

## 2. Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route adoptée en juin 2017 (10), la méthode retenue pour le traitement de l'auto-saisine s'articule autour des points suivants :

- recherche et analyse de la littérature synthétique incluant les rapports d'évaluation technologique, les recommandations de bonne pratique (RBP), et les revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse ;
- recueil du point de vue argumenté des professionnels concernés par le sujet (les hématologues), *via* l'envoi d'un questionnaire à leur organisme professionnel ;
- interrogation de l'INCa concernant les questions relatives aux conditions de réalisation, étant donné que le test est actuellement réalisé par les plateformes de génétique moléculaire labélisées par l'INCa ;
- compilation de ces éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

### 2.1 Champ et problématique

Le champ de l'évaluation couvre les points suivants :

- évaluer l'utilité clinique de la recherche ou la quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL* dans le cadre du diagnostic et du suivi thérapeutique des LMC et des LAL Ph+ ;
- définir la place occupée par la RT-PCR utilisée pour la recherche ou la quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL*, par rapport aux techniques existantes, dans la prise en charge diagnostique et le suivi thérapeutique des LMC et des LAL Ph+ ;
- évaluer les conditions de réalisation en laboratoire de la RT-PCR utilisée pour la recherche ou la quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL*.

### 2.2 Recherche documentaire

#### 2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seule la littérature synthétique (rapports d'évaluation technologique, recommandations de bonne pratique [françaises, européennes ou internationales], méta-analyses et revues systématiques) a été recherchée. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 2).

**Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.**

<b>Sources interrogées</b>	<i>Medline, Embase, Cochrane Library, Pascal, la Banque de données en santé publique (BDSP), la base de données Lissa (Littérature scientifique en santé).</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées.
<b>Période de recherche</b>	Recherche de janvier 2012 à mai 2017 ; veille documentaire jusqu'en octobre 2017.

Les équations de recherche, les mots-clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 73 documents (recherche initiale et recherche complémentaire manuelle, puis veille).

## 2.2.2 Sélection des documents identifiés

Une première sélection, sur titre et résumé, des 73 documents identifiés par la recherche (sur base et manuelle) a permis d'écarter les documents sans lien avec le sujet et les revues générales. Ont ainsi été écartés 58 documents.

Cette recherche et sélection a abouti *in fine* à retenir :

- six recommandations de bonne pratique ; il s'agit de trois recommandations pour la prise en charge des LMC et trois recommandations concernant la prise en charge des LAL Ph+ :
  - *Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Society for Medical Oncology, 2017 (11),*
  - *Recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, European LeukemiaNet, 2013 (8),*
  - *Chronic myeloid leukemia, National Comprehensive Cancer Network, 2017 (7),*
  - *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016 (12),*
  - *Acute lymphoblastic leukemia, National Comprehensive Cancer Network, 2017 (13),*
  - *Adult acute lymphoblastic leukemia treatment, National Institutes of Health, 2017 (14) ;*
- deux consensus d'experts :
  - *Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results, 2006 (9),*
  - *Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe, 2009 (15).*
- le guide ALD « Leucémies aiguës de l'adulte » diffusé par la HAS et l'INCa en 2011 a été retenu dans le cadre du présent rapport (3).

Par ailleurs, l'INCa a proposé quinze documents supplémentaires en lien avec le sujet, deux RBP répondant aux critères de sélection ont été intégrés au présent rapport, il s'agit de :

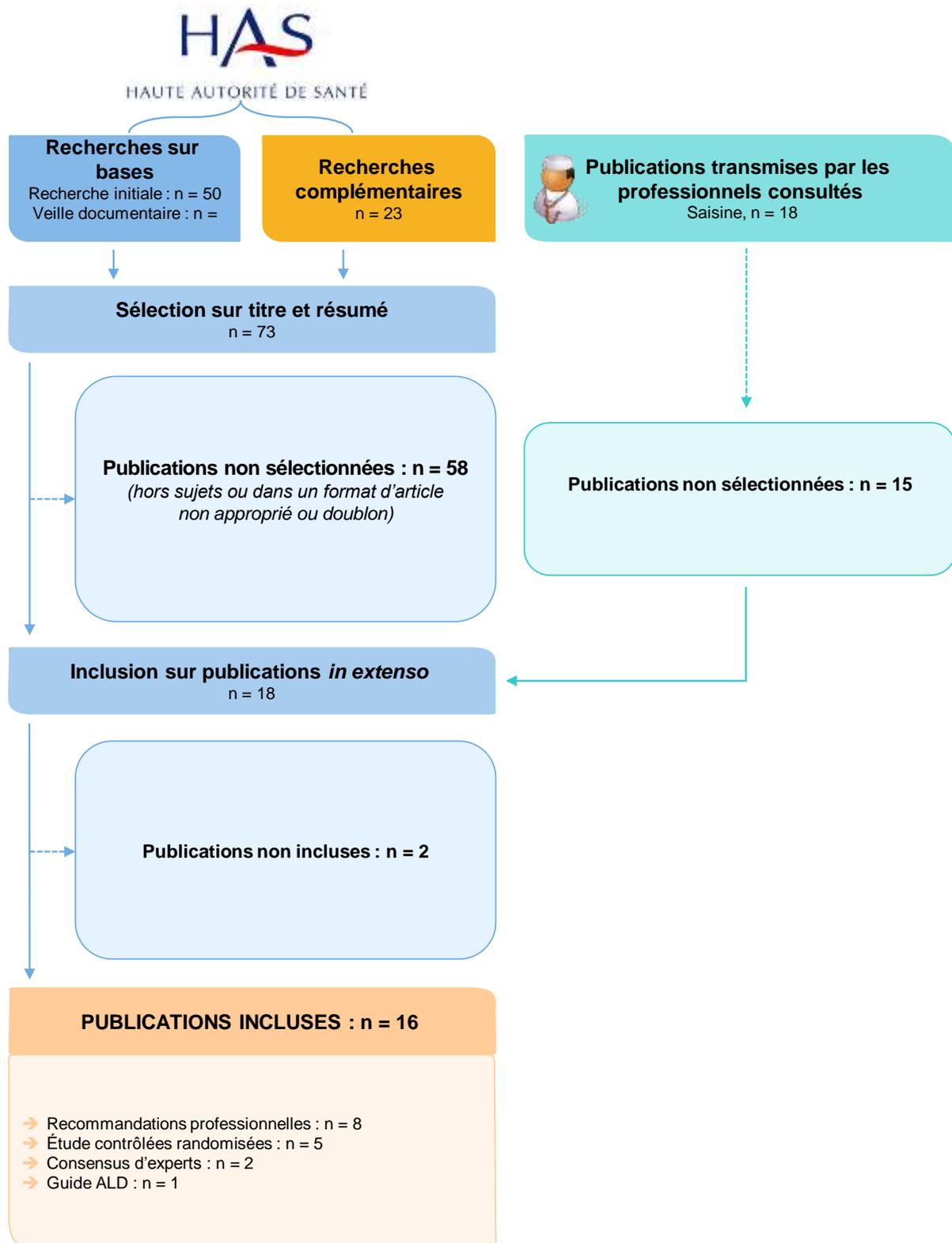
- *Acute lymphoblastic leukaemia, Alberta Health Services, 2016 (16),*
- *Management of chronic myeloid leukemia, Alberta Health Services, 2015 (17).*

## 2.2.3 Recherche complémentaire

La recherche initiale n'ayant pas permis d'identifier des méta-analyses et des rapports d'évaluation technologique rentrant dans le champ de l'évaluation, la HAS a décidé de prendre en compte dans le cadre de cette analyse les études de développement des ITK et d'évaluer ainsi la place de la RT-PCR dans le cadre du suivi thérapeutique. Cinq références ont ainsi été retenues :

- *Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial, Lipton et al., 2016 (18) ;*
- *Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia, Hehlmann et al., 2011 (19) ;*
- *Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia, Kantarjian et al., 2010 (20) ;*
- *Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia, Saglio et al., 2010 (21) ;*
- *Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia, Hughes et al., 2003 (22).*

Figure 2. Diagramme de sélection des références bibliographiques.



## 2.3 Recueil du point de vue des professionnels

### 2.3.1 Organismes consultés

La HAS a sollicité le Conseil national professionnel d'hématologie (CNPH), et l'Institut national du cancer (INCa).

### 2.3.2 Modalités de consultation

Le CNP d'hématologie a été sollicité en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>1</sup>, dans le cas présent comme groupe professionnel concerné en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription des actes évalués dans ce rapport. Il devait à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de ses membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>2</sup>.

En pratique, le président de l'organisme a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

Cette sollicitation a été envoyée le 15 septembre 2017. Le CNP d'hématologie avait jusqu'au 29 septembre 2017 pour répondre au questionnaire. La réponse est parvenue dans le délai imparti. Le point de vue émis par le CNP est présenté *in extenso* en Annexe 2.

## 2.4 Recueil du point de vue de l'INCa

L'INCa a également été sollicité en tant que relecteur d'un exemplaire de travail. La HAS a également transmis un questionnaire ouvert standardisé. Le point de vue émis par l'INCa est présenté *in extenso* en Annexe 3.

Les contributions du CNP d'hématologie et de l'INCa sont synthétisées par la HAS dans les parties 3.4 et 3.5 de ce rapport.

<sup>1</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ». <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

<sup>2</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

## 3. Résultats de l'évaluation

### 3.1 Utilité clinique de la RT-PCR

#### 3.1.1 Utilité clinique de la RT-PCR dans le cadre du diagnostic de la LMC

Quatre recommandations de bonne pratique ont été analysées dans le cadre de ce rapport (7, 8, 11, 17). Les recommandations liées à la prise en charge diagnostique ne sont pas gradées.

Trois de ces quatre recommandations préconisent de rechercher le transcrite de fusion *BCR-ABL* par une RT-PCR, il s'agit des recommandations de l'ESMO (11), celles du NCCN (7) et celles de l'*Alberta Health Services* (17). Les auteurs précisent que le test doit être combiné avec d'autres examens dont la cytogénétique sur prélèvement de MO. Le NCCN précise que la RT-PCR est la technique la plus sensible pour détecter le gène *BCR-ABL* ; elle est capable de détecter une cellule leucémique dans un échantillon de plus de 100 000 cellules saines (7).

Il est à noter que les recommandations de l'*European LeukemiaNet* analysées dans le cadre de ce rapport sont une actualisation de recommandations antérieures (8). Dans cette actualisation, les auteurs font un focus sur les modalités de surveillance thérapeutique, la stratégie de prise en charge diagnostique n'est pas détaillée.

Il est important de souligner qu'il existe une divergence quant au choix d'une technique qualitative ou quantitative à ce stade de la prise en charge. Les recommandations de l'ESMO publiées en 2017 (11) préconisent la recherche des transcrits du gène *BCR-ABL* par RT-PCR. Les auteurs précisent qu'une RT-QPCR à ce stade (diagnostic initial) n'est pas nécessaire. Alors que, les auteurs des recommandations du NCCN (7) et celles de l'*Alberta Health Services* préconisent de réaliser une RT-QPCR (quantitative) d'emblée au moment du diagnostic (17).

#### 3.1.2 Utilité clinique de la RT-PCR dans le cadre du diagnostic de la LAL Ph+

Quatre recommandations de bonne pratique ont été analysées dans le cadre de ce rapport (12-14, 16). Les recommandations liées à la prise en charge diagnostique ne sont pas gradées.

L'ensemble de ces RBP préconise de rechercher le gène de fusion *BCR-ABL* au moment du diagnostic ; à cet effet, la RT-PCR est citée dans les RBP parmi les options possibles sans préciser s'il s'agit de la technique qualitative ou quantitative.

Dans le guide ALD « Leucémies aiguës de l'adulte » publié par la HAS et l'INCa en 2011 (3), il est préconisé de rechercher le gène *BCR-ABL* dans les huit jours suivant le diagnostic sans en préciser la technique.

#### 3.1.3 Utilité clinique de la RT-PCR dans le suivi thérapeutique des ITK

##### ► Conclusions des recommandations de bonne pratique

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase constituent le traitement de première ligne des LMC ; ils peuvent également être indiqués dans certaines situations pour le traitement des LAL Ph+ en association à d'autres chimiothérapies. Les patients traités pour une LMC par ITK en phase chronique présentent un taux de survie globale à cinq ans de 90 % (4).

Les huit recommandations de bonne pratique citées retenues dans ce rapport ont été analysées pour cette partie. L'ensemble des RBP préconise d'utiliser la RT-QPCR (réponse moléculaire) dans le cadre du suivi thérapeutique (recommandations non gradées). Il est à souligner que les quatre recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des LAL ne détaillent pas les modalités de suivi thérapeutique des ITK.

Le NCCN souligne que la RT-QPCR constitue le seul outil capable de suivre l'évolution de la maladie même après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète pour la surveillance de la

maladie résiduelle (*minimal residual disease* : MRD). Ainsi, les auteurs recommandent la réalisation d'une RT-QPCR tous les trois mois à l'ensemble des patients traités par ITK ; une fois la réponse cytogénétique complète obtenue, la RT-QPCR est recommandée tous les trois mois les deux premières années puis tous les trois à six mois les années suivantes (7).

Par ailleurs, le NCCN précise qu'une très forte corrélation a été mise en évidence entre les résultats obtenus sur des prélèvements de MO et ceux obtenus sur des prélèvements sanguins. Ce qui constitue un avantage majeur pour la RT-QPCR, permettant ainsi d'instaurer une surveillance *via* la réponse moléculaire sans devoir réaliser des prélèvements de MO (7).

L'ESMO préconise de réaliser une RT-QPCR tous les trois mois dans le cadre du suivi thérapeutique. Les auteurs soulignent qu'il s'agit de la technique la plus sensible ; elle est particulièrement utile pour la surveillance de la maladie résiduelle. À noter que ces intervalles peuvent être espacés à six mois si une réponse moléculaire majeure est obtenue de manière durable. A l'inverse, ces intervalles doivent être rapprochés à quatre à six semaines en cas d'arrêt de traitement (11).

L'*European LeukemiaNet* recommande de suivre l'évolution de traitement par la réalisation d'une RT-QPCR tous les trois mois jusqu'à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure ; la surveillance doit être poursuivie tous les trois à six mois (8).

L'ensemble des recommandations analysées préconise d'exprimer les résultats selon l'échelle internationale établie dans le cadre des réunions de consensus. Ainsi, en fonction du résultat obtenu par la RT-QPCR, la réponse moléculaire est exprimée de la manière suivante selon l'ESMO (11) :

- réponse moléculaire majeure (RMM) niveau du transcrite *BCR-ABL*  $\leq 0,1$  % (IS) ;
- réponse moléculaire profonde :
  - RM<sup>4</sup> *BCR-ABL* niveau du transcrite *BCR-ABL*  $\leq 0,01$  % (IS), ou absence du transcrite sur au moins 10 000 transcrite ABL ou 24 000 *GUS*<sup>3</sup> ;
  - RM<sup>4.5</sup> *BCR-ABL* niveau du transcrite *BCR-ABL*  $\leq 0,0032$  % (IS), ou absence du transcrite sur au moins 32 000 transcrite ABL ou 77 000 *GUS*.

Dans le cadre du suivi thérapeutique, la prise de décision est basée sur les résultats des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire. Les modalités de suivi proposées par l'ESMO (11), l'*European LeukemiaNet* (8) et le NCCN (7) sont présentées dans les tableaux suivants :

**Tableau 3. Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations de l'ESMO, 2017 (11).**

<b>Réponse hématologique complète</b>	Leucocytes < 10_10 <sup>9</sup> /L Absence de granulocytes immatures Basophiles < 5 % Plaquettes < 450_10 <sup>9</sup> /L Rate non-palpable
<b>Réponse cytogénétique (CyR)</b>	Complète Ph+=0 ou < 1 % du taux de nucléide BCR-ABL+ par <i>iFISH</i> sur $\geq 200$ cellules Majeure si 0 % $\leq$ Ph1 $\leq$ 35 % Partielle si 1 % $\leq$ Ph1 $\leq$ 35 % Mineure si 36 % $\leq$ Ph1 $\leq$ 65 % Minimale si 66 % $\leq$ Ph1 $\leq$ 95 % Absente si Ph1 > 95 %
<b>Réponse moléculaire (MR)</b>	Réponse moléculaire majeure (RMM) : niveau du transcrite <i>BCR-ABL</i> $\leq 0,1$ % (IS) Réponse moléculaire profonde : MR <sup>4</sup> <i>BCR-ABL</i> niveau du transcrite <i>BCR-ABL</i> $\leq 0,01$ % (IS), ou absence du transcrite sur au moins 10 000 transcrite ABL ou 24 000 <i>GUS</i> MR <sup>4.5</sup> <i>BCR-ABL</i> niveau du transcrite <i>BCR-ABL</i> $\leq 0,0032$ %, ou absence du transcrite sur au moins 32 000 transcrite ABL ou 77 000 <i>GUS</i>

<sup>3</sup> *GUS*  $\beta$ -glucuronidase : enzyme utilisée comme gène rapporteur.

**Tableau 4. Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations de l'European LeukemiaNet, 2013 (8).**

Echéance	Réponse	Alerte	Echec
Au diagnostic	NA	Risque élevé s'il existe des anomalies cytogénétiques additionnelles	NA
Trois mois	<i>BCR-ABL</i> (IS) ≤ 10 % et/ou Ph+ ≤ 35 %	<i>BCR-ABL</i> (IS) ≥ 10 % et/ou Ph+ 36-95 %	Pas de RHC et/ou Ph+ > 95 %
Six mois	<i>BCR-ABL</i> (IS) ≤ 1 % et/ou Ph+=10 %	<i>BCR-ABL</i> (IS) 1-10 % et/ou Ph+ 1-35 %	<i>BCR-ABL</i> (IS) > 1 % Ph+ > 0 %
Ultérieurement	RMM	Anomalies cytogénétiques additionnelles/Ph-	Perte de RCH ou RCyC, perte de RMM, mutation, anomalies cytogénétiques additionnelles

En cas d'alerte, l'European LeukemiaNet préconise de procéder à des contrôles rapprochés (tous les mois). En cas d'échec, il est recommandé de rechercher la présence d'autres mutations (8).

**Tableau 5. Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations du NCCN, 2017 (7).**

<i>BCR-ABL</i> (IS)	Trois mois	Six mois	Douze mois	Ultérieurement
> 10 %	Jaune	Rouge		
1 % - 10 %	vert		Jaune	Rouge
0,1 % - < 1 %	vert			Jaune
< 0,1 %	vert			

**Tableau 6. Suite de la prise en charge en fonction de la réponse de traitement selon les recommandations du NCCN, 2017 (7).**

	Considérations cliniques	Options thérapeutiques
<b>Rouge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>évaluer l'observance et les interactions médicamenteuses</li> <li>rechercher d'autres mutations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>remplacer par autre ITK</li> <li>évaluer la possibilité d'une greffe de moelle</li> </ul>
<b>Jaune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>évaluer l'observance et les interactions médicamenteuses</li> <li>rechercher d'autres mutations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>remplacer par autre ITK ou</li> <li>poursuivre le traitement avec le même ITK ou</li> <li>augmenter la dose de l'imatinib ou</li> <li>évaluer la possibilité d'une greffe de moelle</li> </ul>
<b>Vert</b>	Poursuivre la surveillance	Poursuivre le traitement avec le même ITK

### ► Conclusions des études issues de la recherche complémentaire

La recherche réalisée par la HAS n'a pas permis d'identifier des études d'évaluation de l'utilité clinique de la RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des LMC et des LAL Ph+. Néanmoins, plusieurs études établissant une corrélation entre la réponse moléculaire par QPCR et les critères cliniques (survie sans progression et survie globale) ont été identifiées (23-32).

Il s'agit notamment d'études évaluant l'efficacité des ITK ainsi que des études recherchant une corrélation entre la réponse moléculaire et les critères cliniques. Il est à noter que ces dernières sont majoritairement des études rétrospectives analysant les données issues des études de développement des ITK.

En effet, dans le cadre du développement des premiers ITK, l'efficacité (critères de jugement principaux) était évaluée soit par la réponse clinique (survie globale ou survie sans progression), soit par les réponses hématologiques et/ou cytogénétiques. C'est le cas de l'étude IRIS dont les résultats ont permis d'établir l'efficacité de l'imatinib, ITK de première génération (33).

Les données recueillies et analysées en *post-hoc* dans le cadre de ces études ont été exploitées pour étudier la corrélation entre la réponse moléculaire quantifiée par RT-QPCR et les critères cliniques (survie globale, survie sans progression)<sup>4</sup>.

A titre d'exemple, Hughes *et al.* ont publié une étude rétrospective (analyse en *post-hoc*) réalisée sur les données issues de l'étude IRIS. Cette étude a mis en évidence une corrélation entre la réponse moléculaire, la réponse cytogénétique et les critères cliniques (34).

Dès lors, la réponse moléculaire a été considérée comme un critère intermédiaire biologique ; elle a été intégrée comme critère de jugement principal dans le cadre du développement de certains ITK de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> générations. C'est le cas par exemple du nilotinib ; à ce titre, la Commission de la transparence (CT) a mentionné que la supériorité du nilotinib sur l'imatinib a été démontrée sur un critère biologique (réponse moléculaire) et qu'il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements sur les critères cliniques, notamment la survie sans progression et la survie globale<sup>5</sup> (35).

Dans ce contexte, il est à noter que, dans ses recommandations concernant les schémas d'essais cliniques en vue du développement des médicaments de la LMC, l'*European Medicines Agency* (EMA) cite la réponse moléculaire par QPCR parmi les tests permettant d'évaluer la réponse thérapeutique (36).

### 3.2 Place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge

La recherche documentaire de la HAS n'a pas permis d'identifier des méta-analyses ou des études cliniques évaluant la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge par rapport aux autres techniques existantes (comparaison entre une prise en charge basée sur la recherche cytogénétique à une stratégie basée sur la recherche par RT-PCR). Ainsi, seules les recommandations de bonne pratique précédemment citées ont été retenues et analysées.

L'ensemble des RBP recommande le recours à la RT-PCR dans le cadre du diagnostic et du suivi thérapeutique. Dans le cadre du suivi thérapeutique, la réponse moléculaire est d'ailleurs présentée par les auteurs comme étant le test le plus sensible, car capable de détecter la présence de maladie résiduelle. Le NCCN précise que, par rapport à la cytogénétique qui est réalisée sur des prélèvements médullaires, la RT-QPCR présente l'avantage de pouvoir réaliser le test sur des prélèvements sanguins (7). Néanmoins, toutes les RBP analysées dans le cadre de ce rapport recommandent de recourir à plusieurs techniques (cytogénétique et moléculaire) dans le cadre du diagnostic initial et de suivre la réponse thérapeutique par l'appréciation des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire. Ainsi, aucune des recommandations analysées ne procède à une hiérarchisation entre les trois méthodes.

<sup>4</sup> L'objectif de ces études est la mise en évidence d'une corrélation entre la réponse moléculaire (incluant les moments de mesure) et les critères cliniques, permettant d'avoir une valeur pronostique précoce de la QPCR.

<sup>5</sup> La CT a également précisé qu'une année de recul paraît donc insuffisante pour évaluer la supériorité du nilotinib par rapport à l'imatinib.

### 3.3 Conditions de réalisation

En ce qui concerne les conditions de réalisation, deux consensus d'experts ont été analysés en plus des RPB précédemment citées.

Les consensus d'experts analysés avaient pour objectif, sur la base d'une revue de la littérature, d'émettre des recommandations à l'attention des laboratoires en vue d'harmoniser les pratiques. Il s'agit d'une réunion organisée en 2005 au *National Institutes of Health* (NIH) (9), ainsi qu'une réunion d'un panel d'experts européens qui s'est tenue en 2009 et à laquelle plusieurs représentants français ont participé (15).

Les recommandations établies à l'issue de ces deux réunions concernaient aussi bien le volet pratique (volume de sang à prélever, modalités de conservation, assurance qualité, choix du gène de contrôle...) que le volet de l'expression de résultats.

Les experts réunis en 2005 ont proposé une échelle internationale (*International Scale-IS*) en vue d'harmoniser le suivi thérapeutique (9). Dans cette IS, la valeur initiale d'avant traitement est une valeur médiane du transcrit *BCR-ABL* mesuré sur 30 patients présentant une LMC inclus dans le cadre de l'étude IRIS (33) ; cette valeur correspond au 100 % (100 % des cellules présentes le gène *BCR-ABL*). Au cours de cette réunion, la réponse moléculaire majeure est définie comme une réduction de 3-log par rapport à la valeur initiale, soit 0,1 %. Les auteurs soulignent qu'une réponse cytogénétique complète est corrélée à une réduction de 2-log (1 % sur IS) de la réponse moléculaire (9).

En 2009, les experts européens ont adopté l'IS proposée en 2005 comme moyen d'exprimer les résultats ; ils ont jugé que l'IS constituait un bon moyen pour harmoniser les résultats. Afin de permettre aux laboratoires de convertir leurs résultats en pourcentage correspondant à l'IS, le panel d'experts a préconisé de calculer un coefficient de conversion à partir d'une série d'échantillons (15).

Concernant les conditions de réalisation, les recommandations analysées traitent principalement du mode d'expression des résultats ; les parties liées aux conditions de réalisation et au contrôle qualité ne sont pas abordées. L'ensemble des recommandations analysées préconise d'exprimer les résultats selon l'IS proposée en 2005, l'objectif étant d'harmoniser les pratiques et de permettre une comparabilité entre les différents laboratoires.

Néanmoins, le NCCN précise que la RT-PCR n'est pas répandue dans beaucoup de laboratoires du fait du processus lourd et chronophage. Compte tenu de la difficulté d'exprimer les résultats avec l'IS, le NCCN propose dans ses recommandations une solution alternative (7). Il s'agit, pour le laboratoire, d'estimer sa valeur de départ (d'avant traitement) en se basant sur un nombre important d'échantillons, et d'exprimer les résultats par la réduction (-log) par rapport à la valeur de départ.

Comme décrit plus haut, les conditions de réalisation et l'assurance qualité sont abordées sommairement par les recommandations de bonne pratique. Elles sont détaillées dans les deux réunions d'experts identifiées, mais il s'agit de références anciennes publiées en 2005 et 2009. Ainsi, la HAS a fait le choix, concernant les conditions de réalisation, de s'appuyer sur les réponses des parties prenantes et de l'INCa.

En résumé, concernant l'utilité clinique de la RT-PCR dans la recherche du transcrite de fusion *BCR-ABL*, la sélection de la littérature a abouti à analyser huit RBP (quatre pour la prise en charge des LMC et quatre pour la prise en charge des LAL), et un guide ALD réalisé par la HAS et l'INCa. Ces recommandations ne sont pas gradées.

Le recours à la RT-PCR pour le diagnostic initial de la LMC est recommandé dans trois des quatre RBP analysées. Les recommandations du NCCN et de l'*Albertha Health Services* préconisent la réalisation d'un test quantitatif par une RT-QPCR, alors que l'ESMO recommande une RT-PCR qualitative pour poser le diagnostic initial d'une LMC.

L'ensemble des RBP pour la prise en charge des LAL recommande de rechercher le gène de fusion *BCR-ABL* ; à ce titre, la RT-PCR (qualitative ou quantitative) est citée parmi les techniques préconisées.

L'ensemble des RBP analysées dans le cadre de ce rapport recommande d'évaluer la réponse au traitement par la réalisation d'une RT-QPCR. Il existe une convergence entre les différentes RBP concernant les modalités de suivi. Durant les deux premières années de traitement, il est recommandé de réaliser une RT-QPCR tous les trois mois. Ces intervalles peuvent être rallongés ou rapprochés en fonction de la réponse observée. Il est à noter que les RBP pour la prise en charge des LAL ne détaillent pas les modalités de suivi pour les patients LAL Ph+ traités par un ITK.

Des études de développement des ITK dans le traitement de la LMC ont également été analysées dans le cadre de ce rapport. Cette analyse permet de constater que la RT-QPCR peut être choisie comme critère de jugement dans le cadre de ces études en substitution des critères cliniques (survie globale et survie sans progression). Cela fait suite à la mise en évidence d'une corrélation entre la réponse moléculaire estimée par RT-QPCR et les critères cliniques.

**L'analyse des documents retenus permet d'établir l'utilité clinique de la RT-PCR pour rechercher du transcrite de fusion *BCR-ABL*, aussi bien dans le cadre du diagnostic initial que dans le cadre du suivi thérapeutique (RT-QPCR dans le cadre du suivi).**

Les données analysées dans le cadre de ce rapport ne permettent pas de définir la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge par rapport aux autres techniques existantes (cytogénétique). En effet, la recherche documentaire de la HAS n'a pas permis d'identifier d'études comparatives entre différentes stratégies de prise en charge. Les RBP retenues préconisent le recours à la RT-QPCR dans le cadre du suivi thérapeutique. **Les auteurs précisent que la RT-QPCR présente des avantages par rapport à la cytogénétique, notamment la possibilité de réaliser l'analyse sur des prélèvements sanguins, ainsi que la capacité de la QPCR à détecter la maladie résiduelle à des seuils non détectables par la cytogénétique. Néanmoins, les RBP n'établissent pas de hiérarchisation entre les différentes techniques.**

En plus des huit RBP, deux réunions de consensus ont été analysées pour définir les conditions de réalisation de la RT-PCR. Les conditions de réalisation et l'assurance qualité sont abordées sommairement par les RBP analysées ; les auteurs ont détaillé les modalités pour l'expression des résultats puisqu'ils préconisent d'utiliser l'échelle internationale établie en 2005.

### 3.4 Avis des professionnels

Dans le cadre de sa contribution, le CNP d'hématologie indique que l'inscription de la RT-PCR pour la recherche du transcrite *BCR-ABL* à la NABM simplifierait les modalités de prise en charge de cet acte.

Le CNP d'hématologie indique que l'utilité clinique de la RT-PCR est avérée. Il souligne que le diagnostic initial de la LMC s'appuie fortement sur la RT-PCR, notamment pour éliminer le diagnostic de LMC sans recourir à un examen médullaire. Le CNP d'hématologie indique que la RT-PCR occupe une place importante dans la stratégie de prise en charge diagnostique des LAL puisqu'il est indispensable de vérifier la fusion des gènes *BCR-ABL* (FISH ou RT-PCR) et de typer les transcrits exprimés par RT-PCR pour les quantifier ultérieurement.

Le CNP d'hématologie précise que la RT-QPCR est utilisée actuellement dans la pratique courante pour le suivi des patients traités par ITK (LMC ou LAL Ph+). Le CNP d'hématologie souligne que les deux objectifs de réponse poursuivis par le traitement, à savoir la réponse moléculaire majeure à 12 mois et la réponse moléculaire profonde après quelques années de traitement, ne sont accessibles que par RT-QPCR. Il ajoute que la recherche de la MRD repose sur la mesure des transcrits *BCR-ABL*.

Concernant la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge par rapport aux autres techniques existantes, le CNP d'hématologie souligne que les examens sont complémentaires et que chacun présente une utilité à des moments différents du diagnostic et du suivi de la maladie.

Par ailleurs, le CNP d'hématologie a apporté quelques précisions de terminologies utilisées dans l'argumentaire ; ces précisions ont été prises en compte dans le présent rapport. Enfin, le CNP d'hématologie a signalé que l'ESMO a publié des recommandations en 2017. Ces recommandations ont été intégrées dans le présent rapport en remplacement de celles de 2013 retenues initialement.

### 3.5 Réponses de l'INCa

L'INCa a mentionné des références complémentaires pouvant être intégrées aux documents retenus initialement. Parmi les références proposées, deux répondent aux critères de sélection, elles ont été intégrées au présent rapport.

Concernant l'utilité clinique de la RT-PCR, l'INCa précise que le test est indispensable, non seulement au diagnostic positif, mais surtout au diagnostic d'élimination de la LMC. L'INCa indique que le recensement de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers réalisé par ses soins montre un volume de 8 800 tests *BCR-ABL* au diagnostic en 2016 ; 16,7 % des tests étaient positifs. Ainsi, 83 % des tests réalisés ont permis d'éliminer le diagnostic de LMC. L'INCa précise que la technique de RT-PCR utilisée permet de dépister plusieurs transcrits, y compris les plus rares. Ainsi, la détermination par RT-PCR du type de transcrite est cruciale pour préparer le suivi par RT-QPCR. L'INCa souligne que la réalisation directement d'une RT-QPCR revient à s'exposer à des faux négatifs en présence de transcrits rares. Selon l'INCa, dans le cadre du diagnostic différentiel, la RT-PCR est l'examen de choix et la RT-QPCR n'a pas lieu d'être à ce stade. Ainsi, la RT-QPCR sera réalisée dès la confirmation du diagnostic, et utilisée comme point de départ dans le cadre du suivi thérapeutique.

L'INCa précise que la pratique française en matière de suivi thérapeutique correspond aux recommandations de l'ESMO ; elle est basée sur un caryotype (à trois et à six mois, puis tous les six mois) et une RT-QPCR tous les trois mois (à noter, ces intervalles peuvent être ajustés en fonction de la réponse au traitement). Dans le cadre des LAL Ph+, la RT-QPCR permet également d'effectuer un suivi de la maladie résiduel des patients traités par ITK.

Concernant la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge par rapport aux autres techniques existantes, l'INCa souligne que ces examens sont complémentaires, chacun présente une utilité à des moments différents du diagnostic et du suivi de la maladie.

Sur le point de l'harmonisation des résultats selon l'échelle internationale, l'INCa souligne que la RT-QPCR est une technique quantitative très précise, mais la diversité des méthodes existantes conduit à une forte variabilité inter-laboratoires. L'échelle internationale permet d'aligner tous les laboratoires réalisant ce test sur un laboratoire de référence situé à Mannheim, afin de standardiser les résultats rendus. L'INCa indique qu'en Europe, un réseau de laboratoires de référence nationaux s'est constitué pour organiser l'alignement des laboratoires réalisant les tests *BCR-ABL* sur cette échelle. Pour la France, ce travail est organisé par le laboratoire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP). L'INCa précise que l'alignement sur l'échelle internationale fait désormais partie de la pratique courante pour les laboratoires français réalisant ces tests. Par ailleurs, il existe maintenant des automates de laboratoires calibrés par les fabricants sur cette échelle.

En France, le GBMHM (Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes) s'est structuré depuis la mise en place du STIC RUBIH 2004 pour mettre en place des campagnes nationales d'évaluation de la qualité pour ce test. Ce réseau a été retenu dans le cadre d'un appel d'offres organisé par l'INCa en collaboration avec l'ANSM en 2011 (CCP n°C32DAFQS11) et organise régulièrement des campagnes d'évaluation externes de la qualité en France. Celles-ci sont reconnues et conformes aux exigences des normes. Ce réseau organise également l'alignement des laboratoires français sur l'échelle internationale et tous les laboratoires participant aux campagnes d'évaluation externes de la qualité utilisent le pourcentage normalisé (IS).

Par ailleurs, l'INCa indique que l'évaluation des différentes techniques RT-QPCR disponibles a été réalisée depuis une quinzaine d'années par le GBMHM. Ainsi, les techniques disponibles successivement sur le marché ont été évaluées et confrontées de manières multicentriques incluant les choix d'amorces et de sonde, choix des gènes contrôles, différentes technologies/marques de thermocycleurs, ainsi que les automates, d'apparition plus récente. Selon l'INCa, ce travail s'est concrétisé au fil des années par un contrôle de qualité externe dont la mise en place a précédé les obligations de l'accréditation 15189. L'INCa souligne qu'en l'absence de contrôle national de la qualité, et conformément aux exigences de l'accréditation et de la norme ISO 15189, les laboratoires doivent participer à des comparaisons inter-laboratoires, à l'image de celles organisées dans le cadre de campagnes d'évaluation externes de la qualité.

En ce qui concerne les conditions de réalisation des tests *BCR-ABL*, l'INCa indique qu'il est nécessaire que les laboratoires suivent les dispositions habituelles pour l'utilisation de la technique de PCR en routine clinique, afin d'éviter tout risque de contamination. Ces dispositions doivent être validées dans le cadre de l'accréditation des laboratoires de biologie. Selon l'INCa, les tests de biologie moléculaire *BCR-ABL* peuvent être effectués avec des automates CE-IVD, ou par des techniques mises au point localement par les laboratoires. Dans tous les cas, les laboratoires doivent se conformer à l'obligation d'accréditation des tests. Les tests développés localement doivent également faire l'objet d'une validation de méthode conforme aux exigences de l'accréditation selon les standards définis par la norme de laboratoire ISO 15189.

Il est à noter que la recherche du transcrite *BCR-ABL* et sa quantification sont mentionnées parmi les examens à réaliser dans le cadre du diagnostic des LMC. La RT-QPCR est citée parmi les tests à réaliser dans le cadre du suivi. La recherche du gène de fusion *BCR-ABL* est également citée dans le guide parmi les tests à réaliser dans le cadre du diagnostic et du suivi des LAL.

En résumé, les consultations externes réalisées par la HAS confirment l'utilité clinique de la RT-PCR dans le cadre du diagnostic initial des LMC et des LAL. L'examen initial, qui permet de confirmer ou d'exclure le diagnostic d'une hémopathie maligne, doit être capable de rechercher différents types de transcrit, une RT-PCR (qualitative) est ainsi indiquée à ce stade. Selon les parties consultées, la RT-QPCR est l'examen de choix pour le suivi thérapeutique des patients traités par des ITK. Elles entérinent les modalités de suivi proposées par les RBP, notamment celle de l'ESMO.

Concernant la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge par rapport aux autres techniques existantes, les parties concernées indiquent que les différents examens sont complémentaires et que chaque examen possède une utilité à des moments différents du diagnostic et du suivi de la maladie.

Par ailleurs, les réponses de l'INCa indiquent que les conditions de réalisations de la RT-PCR pour la recherche ou la quantification du transcrit de fusion *BCR-ABL* sont actuellement bien cadrées en France, notamment par les exigences de l'accréditation et de la norme ISO 15189. En France, le GBMHM (Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes) s'est structuré depuis la mise en place du STIC RUBIH 2004 pour mettre en place des campagnes nationales d'évaluation de la qualité pour ce test. Ce réseau a été retenu dans le cadre d'un appel d'offres organisé par l'INCa en collaboration avec l'ANSM en 2011 (CCP n°C32DAFQS11) et organise régulièrement des campagnes d'évaluation externes de la qualité en France. Celles-ci sont reconnues et conformes aux exigences des normes. Ce réseau organise également l'alignement des laboratoires français sur l'échelle internationale et tous les laboratoires participant aux campagnes d'évaluation externes de la qualité utilisent le pourcentage normalisé (IS).

## Conclusion

Le gène de fusion *BCR-ABL*, aussi appelé gène de Philadelphie ou chromosome Ph1, est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Le gène de fusion *BCR-ABL* code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée, entraînant ainsi l'activation de divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire.

Le gène *BCR-ABL* est retrouvé dans l'ensemble des LMC, dans 3 à 5 % des LAL de l'enfant, et entre 15 à 30 % des LAL de l'adulte.

Le gène de fusion *BCR-ABL* est mis en évidence par cytogénétique (caryotype), cytogénétique moléculaire (FISH), ou par RT-PCR. Le transcrite de fusion *BCR-ABL* peut également être quantifié par RT-QPCR.

Actuellement, seule la recherche du gène de fusion *BCR-ABL* est inscrite à la NABM. La recherche ou quantification des transcrits *BCR-ABL* par RT-PCR est répertoriée dans la liste complémentaire des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature.

La HAS s'est autosaisie afin évaluer la pertinence de la recherche ou quantification des transcrits du gène *BCR-ABL* par RT-PCR, d'en définir les modalités et les conditions de réalisation en vue de son inscription à la NABM.

L'objectif de ce travail était :

- d'évaluer l'utilité clinique de la RT-PCR : (i) pour la recherche des transcrits de fusion *BCR-ABL* dans le cadre du diagnostic initial de la LCM et de la LAL, (ii) pour la quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL* dans le cadre du suivi thérapeutique et d'en définir les modalités ;
- de situer la place dans la stratégie de prise en charge de la recherche et la quantification des transcrits de fusion *BCR-ABL* par RT-PCR ;
- d'évaluer les conditions de réalisation de la RT-PCR utilisée pour la recherche ou la quantification des transcrits de fusion *BCR-ABL*.

Les données recueillies sont composées de la littérature synthétique identifiée, constituée de recommandations de bonne pratique et de consensus d'experts. Ces données de la littérature synthétique ont été complétées par l'analyse d'études de développement des ITK. Par ailleurs, la HAS a également recueillie les positions du Conseil national professionnel d'hématologie et de l'Institut national du cancer.

Sur cette base, la HAS conclut :

1 - La recherche du transcrite de fusion *BCR-ABL* par RT-PCR est indiquée pour le diagnostic initial des LCM et des LAL.

2 - La quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL* par RT-QPCR est indiquée pour le suivi des patients traités par ITK. La première quantification du transcrite de fusion *BCR-ABL* par RT-QPCR doit être réalisée dès la confirmation du diagnostic et servir de base de départ pour le suivi thérapeutique.

Dans le cadre du suivi, une RT-QPCR tous les trois mois est indiquée. À noter que ces intervalles peuvent être espacés à six mois si une réponse moléculaire majeure est obtenue de manière durable. A l'inverse, ces intervalles doivent être rapprochés à quatre à six semaines en cas d'arrêt de traitement.

3 - Aucune hiérarchisation entre la RT-PCR et la cytogénétique n'est possible, chaque technique apporte une utilité clinique dans la stratégie de prise en charge.

Enfin, compte tenu du recul important acquis avec la RT-PCR, les conditions de réalisation sont bien cadrées en France, grâce notamment aux exigences de l'accréditation des laboratoires et de la norme ISO 15189. Il est à noter qu'un Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes a été constitué. Ce réseau a été retenu dans le cadre d'un appel d'offres organisé par l'INCa en collaboration avec l'ANSM en 2011 ; il organise régulièrement des campagnes d'évaluation externes de la qualité en France.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### Bases de données bibliographiques

Type d'étude / Sujet Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références trouvées
<b>Recommandations, conférences de consensus Meta-analyses, revues systématiques</b>		01/2012-10//2017 01/2012-10/2017	30 Pas de résultats
<b>Suivi des leucémies myéloïdes chroniques</b>		01/2012-10/2017	
Etape 1	leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive/de OR ((chronic myeloid leukemia/de OR (chronic myeloid leukemia OR chronic myeloid leukaemia OR chronic myelogenous leukemia OR chronic myelogenous leukaemia)/ti) AND (bcr-abl/ti,ab OR (fusion proteins, bcr-abl OR BCR ABL protein OR philadelphia chromosome OR philadelphia 1 chromosome)/de))		
ET			
Etape 2	(drug monitoring OR disease management OR disease progression OR monitoring, physiologic OR cytogenetic analysis OR disease course)/de OR (cytogenetic* OR monitoring OR management OR managing)/ti OR (molecular response OR molecular monitoring OR molecular testing OR follow-up)/ti,ab		
ET			
Etape 3	consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*/ti OR (Health Planning Guidelines OR Consensus Development OR Practice Guideline)/de OR (Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Guideline OR Practice Guideline)/pt		
<b>Suivi des leucémies aiguës lymphoblastiques</b>		01/2012-10/2017	
Etape 4	((precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma OR acute lymphoblastic leukemia)/de OR (acute PRE lymphocytic PRE leukemia OR acute PRE lymphocytic PRE leukaemia OR acute PRE lymphoblastic PRE leukemia OR acute PRE lymphoblastic PRE leukaemia)/ti) AND ((bcr-abl/ti,ab OR (fusion proteins, bcr-abl OR BCR ABL protein OR philadelphia chromosome OR philadelphia 1 chromosome)/de)		
ET Etape 2 ET Etape 3			
<b>RQ-PCR pour la quantification du gène BCR-ABL dans les LMC</b>		01/2012-10/2017	
Etape 1			
ET			
Etape 5	(RQ-PCR OR RT-qPCR OR qRT-PCR)/ti,ab OR ((real-time polymerase chain reaction/de OR (real PRE time)/ti,ab) AND (reverse transcriptase polymerase chain reaction/de OR (((polymerase PRE chain PRE reaction OR PCR) AND (reverse PRE transcription OR reverse PRE transcriptase OR quantitative))/ti,ab)))		
ET			
Etape 3			
OU			

Type d'étude / Sujet Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références trouvées
Etape 6	meta analys* OR meta-analys* OR metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/ti OR (Meta-Analysis OR Systematic Review)/de OR Meta-Analysis/pt OR (Cochrane Database Syst Rev)/so		
<b>RQ-PCR pour la quantification du gène BCR-ABL dans les LAL</b>		01/2012-10/2017	
Etape 4 ET Etape 5 ET Etape 3 OU Etape 6			

de:descripteur ; ti:titre ; ab:résumé ; pt:type de document ; \*:troncature.

## Sites consultés

- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision - ETSAD
- France intergroupe des leucémies myéloïdes chroniques
- Groupe francophone d'hématologie cellulaire
- Haute Autorité de Santé - HAS
- Institut national du cancer - INCa
- Oncolor
- Société française de médecine générale - SFMG
- Société française d'hématologie - SFH
- Société française du cancer - SFC
  
- *Adelaide Health Technology Assessment* - AHTA
- Agence de la santé publique du Canada
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Health Services*
- *American Cancer Society* - ACS
- *American College of Physicians* - ACP
- *American Joint Committee on Cancer* - AJCC
- *American Society of Clinical Oncology* - ASCO
- *American Society of Hematology* - ASH
- *Clinical Evidence*
- *British Columbia Cancer Agency* - BCCA
- *British Columbia Guidelines*
- *British Society for Haematology* - BSH
- *California Technology Assessment Forum* - CTAF
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH
- *Cancer Australia*
- *Cancer Care Ontario* - CCO
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Clinical Practice Guidelines Portal* - CPGP
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *Department of Health*

- *European Haematology Association - EHA*
- *European LeukemiaNet*
- *European Society for Medical Oncology - ESMO*
- *Euroscan*
- *Guidelines and Audit Implementation Network - GAIN*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC*
- *Guidelines International Network - GIN*
- *Horizon Scanning*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS*
- *Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*
- *International Chronic Myeloid Leukemia Foundation - ICMLF*
- *Kaiser Clinical guidelines*
- *Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of British Columbia*
- *Medical Services Advisory Committee - MSAC*
- *National Blood Authority - NBA*
- *National Cancer Institute - NCI*
- *National Comprehensive Cancer Network - NCCN*
- *National Guideline Clearinghouse - NGC*
- *National Health and Medical Research Council - NHMRC*
- *National Health Services - NHS*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *National Institute for Health Research. Health Technology Assessment programme*
- *National Institutes of Health - NIH*
- *New Zealand Guidelines Group - NZGG*
- *NHS Evidence Search*
- *Oncoline*
- *Public Health England*
- *Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Standards and Guidelines Evidence - SAGE*
- *Toward Optimized Practice*
- *Tripdatabase*

## Annexe 2. Réponses *in extenso* du Conseil national professionnel d'hématologie (CNPH)



### **RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULÉ**

***« Evaluation de l'acte de quantification du gène BCR-ABL  
par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique  
des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies  
lymphoblastiques aiguës »***

Septembre 2017

Ce questionnaire vous est envoyé dans le cadre d'une évaluation de la HAS suite à une autosaisine. Cette évaluation n'a pas pour objectif de définir des recommandations relatives à la stratégie diagnostique, ni à la prise en charge globale des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës. L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position de votre organisme professionnel en vue d'inscrire l'acte de recherche et de quantification du gène BCR-ABL par RT-PCR à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources et de les joindre aux réponses du questionnaire.

Veuillez noter que l'ensemble des parties prenantes interrogées a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre. La liste des organismes consultés se trouve partie 2.3 du rapport.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le 29/09/2017 ([has\\_seap\\_secretariat@has-sante.fr](mailto:has_seap_secretariat@has-sante.fr)). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite de notre argumentaire provisoire.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.



## CONTENU D'ÉVALUATION

Existe-t-il des recommandations de bonne pratique (RBP) ou rapports d'évaluation technologiques qui ne sont pas cités dans le rapport intermédiaire, et qu'il serait pertinent d'inclure dans le rapport ?

C1 *Oui il faudrait ajouter*

*Hochhaus and Sausselle, ESMO 2017, Annal Oncol.*

*Les conclusions tirées des recommandations ESMO analysées sont erronées, cf. Cross ncp Leukemia 2015. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia.*

Quel est votre point de vue sur l'extrapolation des recommandations internationales retenues dans le cadre du rapport à la pratique française ?

*Certaines recommandations sont erronées :*

- *Examen moléculaire au diagnostic non recommandé par l'ESMO.*
- *Confusion entre méthodes de RT-PCR qualitatives et quantitatives*
- *Confusions sémantiques entre chromosome, gène et protéine, ce qui amène à des approximations*

C2

*A noter, en ce qui concerne le paysage français, que la détection harmonisée des transcrits BCR-ABL a fait partie de la mise en place des plateformes de biologie moléculaire au même titre que celle des mutations de JAK2 avec initialement un financement INCA. Ce financement devait être suivi d'une prise en charge financière par la mise en place des RIHN et de la liste complémentaire, mesures qui tardent à se finaliser. Une inscription à la NABM simplifierait singulièrement la situation.*

*En ce qui concerne le diagnostic initial :*

Le recours à une RT-PCR dans le cadre du diagnostic initial des LCM et des LAL n'est pas recommandé dans l'ensemble des RBP analysées.

Quelle est la position de votre organisme par rapport à l'utilisation de la RT-PCR afin de poser le diagnostic d'une LCM ou d'une LAL Ph+ ?

Le cas échéant, selon votre organisme, à ce stade de la prise en charge la RT-PCR doit être qualitative ou quantitative ?

C3

*LMC : le diagnostic initial s'appuie fortement sur la RT-PCR dans le sang, notamment pour éliminer le diagnostic de LMC devant toute suspicion, sans recourir à un examen médullaire (Arber D et al, Classification WHO Blood 2016). Il faut mettre en œuvre une méthode de RT-PCR multiplexe sensible aux différents types de transcrits au diagnostic.*

*LAL : même si le caryotype est systématique au diagnostic, il est indispensable de vérifier la fusion des gènes BCR-ABL (FISH ou RT-PCR) et de typer les transcrits exprimés (RT-PCR) pour être en mesure de pouvoir les quantifier ultérieurement. Enfin, les bonnes pratiques imposent de confirmer (dans la mesure du possible) par 2 méthodes différentes, tout diagnostic biologique induisant des choix majeurs dans la prise en charge du patient.*



*En ce qui concerne l'examen de suivi thérapeutique :*

**C4** | Quelle est la position de votre organisme concernant le suivi des patients présentant une LCM et traités ou pas par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) (les techniques à utiliser et les modalités de suivi) ?

*Méthode de RT-QPCR capable d'amplifier de façon reproductible 3 copies de transcrits BCR-ABL*

**C5** | Quelle est la position de votre organisme concernant le suivi des patients présentant une LAL Ph1 traités ou pas par ITK (les techniques à utiliser et les modalités de suivi) ?

*La recherche de la MRD repose sur la mesure des transcrits BCR-ABL.*

*En ce qui la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge :*

La recherche réalisée par la HAS n'a pas permis d'identifier des études évaluant la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge par rapport aux autres techniques existantes. Les RPB analysées dans le cadre de ce rapport préconisent les recours à la RT-PCR dans le cadre du suivi sans établir de hiérarchisation entre les trois tests (réponse hématologique, réponse cytogénétique et réponse moléculaire).

Quelle est la position de votre organisme concernant ce point ?

**C6** | *Il est actuellement de pratique courante de suivre la réponse au traitement par RT-PCR et des tests en partie automatisés sont disponibles.*

*Les 2 objectifs de réponses que les stratégies thérapeutiques poursuivent ne sont accessibles qu'à la RT-QPCR :*

*- la réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois et au delà. Cet objectif est clairement recommandé dans Baccarani Blood 2013 avec les références associées. Cet objectif répond à la nécessité d'éviter la progression de la maladie.*

*- la réponse moléculaire profonde (< RMM) après quelques années de traitement apparaît dans les révisions 2017 de NCCN et ESMO. Cet objectif répond à la possibilité d'identifier les patients susceptibles de rester en rémission sans traitement*

**C7** | La RT-PCR est réalisée sur prélèvement sanguin, ce point constitue un avantage par rapport au test cytogénétique réalisé sur MO.

Compte tenu de cet avantage, selon votre organisme, la RT-PCR a-t-elle vocation à remplacer la cytogénétique ?

*Chaque examen a sa place à des moments différents du diagnostic et du suivi de la maladie. Le positionnement respectif de ces examens est clairement défini dans Baccarani Leukemia 2013*



### Conditions de réalisation et contrôle qualité

- L'ensemble des références analysées dans le cadre de ce rapport préconisent d'exprimer les résultats de la QPCR selon l'échelle internationale validée par les consensus d'experts.
- C8** Quelle la position de votre organisme concernant les modalités d'harmonisation pour l'expression des résultats ?  
*Les recommandations internationales sont de règle et assorties en France d'une harmonisation nationale.*
- C9** Votre organisme a-t-il connaissance de dispositions particulières qui doivent être appliquées par les laboratoires afin de pouvoir réaliser la QPCR dans le cadre du suivi thérapeutique des LMC et des LAL Ph+ ?  
*Oui.*
- C10** Quelle est la position de votre organisme concernant les conditions de réalisation (prélèvement, réalisation du test, condition de transport et de conservation...)?  
*Les recommandations sont assez claires sur ce point.*
- C11** Quelle est la position de votre organisme concernant les mesures du contrôle qualité applicables dans le cadre de la réalisation de la RT-PCR pour la quantification et le dosage du gène *BCR-ABL* ?  
*Il existe une position nationale sur ce point.*

### Autres questions

- A3** En matière de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ?  
*Veillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.*  
*Quelques remarques sont notifiées dans le document, notamment concernant la nomenclature du gène de fusion.*
- A2** Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?  
*La démarche engagée par la HAS de reconnaissance de cet acte par la NABM est plus que bienvenue dans le contexte actuel de flou concernant la prise en charge de l'hématologie moléculaire.*

### Annexe 3. Réponses *in extenso* de l'Institut national du cancer (INCa)



#### **RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULÉ**

**« *Évaluation de l'acte de quantification du gène *BCR-ABL* par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës* »**

Septembre 2017

Ce questionnaire vous est envoyé dans le cadre d'une évaluation de la HAS suite à une autosaisine. Cette évaluation n'a pas pour objectif de définir des recommandations relatives à la stratégie diagnostique, ni à la prise en charge globale des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës. L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position de votre organisme professionnel en vue d'inscrire l'acte de recherche et de quantification du gène *BCR-ABL* par RT-PCR à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources et de les joindre aux réponses du questionnaire.

Veuillez noter que l'ensemble des parties prenantes interrogées a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre. La liste des organismes consultés se trouve partie 2.3 du rapport.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le 29/09/2017 ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite de notre argumentaire provisoire.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.



## CONTENU D'ÉVALUATION

Existe-t-il des recommandations de bonne pratique (RBP) ou rapports d'évaluation technologiques qui ne sont pas cités dans le rapport intermédiaire, et qui serait pertinent d'inclure dans le rapport ?

*Réponse argumentée :*

**C1** L'Institut National du Cancer a effectué une recherche bibliographique et a identifié 15 RBP ou rapports d'évaluation technologiques citant les techniques de diagnostic et/ou de suivi de la LMC et LAL et non mentionnés dans le document provisoire adressé par la HAS. La liste des références retrouvées est en PJ1 de notre mail. L'Institut n'a pas évalué leur « pertinence », car cela nécessiterait de soumettre ces RBP à la grille Agree II ; ce travail relève pour ce projet du champ de la HAS et du travail d'expertise qu'elle mène.

L'Institut suggère également d'inclure les guides de juste prescription du réseau de biologie innovatrice en onco-hématologie (Rubih). Ce document a été publié dans le cadre du programme STIC04 Rubih financé par le ministère de la santé.

L'Institut a également effectué une recherche bibliographique et identifié une RBP citant les techniques de diagnostic des syndromes myéloprolifératifs. La référence retrouvée est en PJ1 de notre mail. L'Institut n'a pas évalué sa « pertinence », car cela nécessiterait de soumettre ces RBP à la grille Agree II ; ce travail relève pour ce projet du champ de la HAS et du travail d'expertise qu'elle mène.

Quel est votre point de vue sur l'extrapolation des recommandations internationales retenues dans le cadre du rapport à la pratique française ?

*Réponse argumentée :*

**C2** Comme indiqué en page 1 du présent document, le questionnaire est unique pour toutes les parties prenantes interrogées. Toutes les questions ne concernent pas toutes les parties prenantes. L'Institut considère que cette question s'adresse aux Sociétés savantes.

La réponse à cette question par l'Institut implique la mise en œuvre d'un travail d'expertise comprenant une évaluation de la qualité méthodologique et de la rigueur scientifique des recommandations internationales et l'avis d'experts cliniciens.

*En ce qui concerne le diagnostic initial :*

**C3** | Le recours à une RT-PCR dans le cadre du diagnostic initial des LCM et des



**LAL n'est pas recommandé dans l'ensemble des RBP analysées.**

**Quelle est la position de votre organisme par rapport à l'utilisation de la RT-PCR afin de poser le diagnostic d'une LCM ou d'une LAL Ph+ ?**

**Le cas échéant, selon votre organisme, à ce stade de la prise en charge la RT-PCR doit être qualitative ou quantitative ?**

*Réponse argumentée :*

Comme indiqué en page 1 du présent document, le questionnaire est unique pour toutes les parties prenantes interrogées. Toutes les questions ne concernent pas toutes les parties prenantes. L'Institut considère que cette question s'adresse aux Sociétés savantes.

La réponse à cette question par l'Institut implique la mise en œuvre d'un travail d'expertise comprenant une évaluation de la qualité méthodologique et de la rigueur scientifique des recommandations internationales et l'avis d'experts cliniciens.

L'Institut rappelle cependant que les AMM des ITK utilisés dans le traitement de la LMC et la LAL ne comportent aucune préconisation concernant les tests à réaliser pour le diagnostic initial (voir PJ 2 synthétisant les données issues des AMM des ITK relatives aux tests moléculaires et cytogénétiques). Toutefois pour la LMC, la description des études cliniques dans l'AMM du nilotinib précise que le diagnostic de la LMC devait être confirmé par cytogénétique.

L'Institut a identifié les publications suivantes :

- Hochhaus et al, 2017 – Chronic myeloid leudaemia : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
- Arber et al, 2016 - The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Le guide de bonnes pratiques publié par l'ESMO 2017 précise le positionnement des tests par RT-PCR par rapport aux techniques cytogénétiques. Ce document recommande notamment le recours systématique à la technique de RT-PCR au diagnostic, ainsi que la réalisation du caryotype.

En pratique, pour ce qui concerne le diagnostic de LMC, on observe deux situations cliniques distinctes :

- Si la LMC est hautement probable (ie clinique et NFS en faveur), les deux tests (BCR-ABL sur sang et myélogramme avec caryotype) sont généralement prescrits d'emblée pour ne pas perdre de temps à l'introduction des ITK. Le caryotype reste utile au diagnostic d'une LMC pour valider la translocation classique, rechercher des variants et anomalies additionnelles, mais peut venir de fait en deuxième intention lorsque la RT-PCR BCR-ABL sur le sang est positive. Néanmoins de rares cas, des LAM Ph+ (1% des LAM environ) ne correspondent pas toutes à des LMC diagnostiquées d'emblée en



phase aiguë. Les deux tests (RT-PCR et caryotype) sont utiles aussi dans cette situation rare.

- Dans les cas beaucoup plus nombreux où la LMC est peu probable (thrombocytose ou hyperleucocytose / myélémie chronique d'origine indéterminée), le test BCR-ABL est réalisé pour éliminer le diagnostic de LMC. Dans ces cas, la RT-PCR sur prélèvement sanguin permet d'éviter le myélogramme avec caryotype qui est parfois inutile et non éthique. Ainsi, les recommandations du NCCN 2017 concernant les syndromes myéloprolifératifs recommandent qu'en cas de suspicion de syndrome myéloprolifératif, un examen de FISH ou de RT-PCR soit effectué sur du sang périphérique pour détecter BCR-ABL et exclure ainsi un diagnostic de LMC, en particulier pour les patients avec une leucocytose avec déviation à gauche et/ou une thrombocytose avec basophilie.

La RT-PCR BCR-ABL est donc indispensable non seulement au diagnostic positif de LMC mais surtout au diagnostic d'élimination d'une LMC. Le recensement de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers réalisé par l'INCa montre un volume global d'activité de 8 800 tests BCR-ABL au diagnostic en 2016. 16,7% des tests étaient positifs, correspondant à environ 1 450 patients porteurs d'une translocation BCR-ABL. Ainsi, 83% des tests réalisés ont permis d'éliminer le diagnostic de LMC et rentrent dans ce cas de figure.

Par ailleurs, la technique de RT-PCR utilisée permet de dépister les transcrits M-bcr et m-bcr mais aussi ceux qui sont plus rares, comme le micr-bcr. Ainsi, la détermination par RT-PCR du type de transcrit est cruciale pour préparer le suivi par RT-QPCR.

Le guide de bonnes pratiques publié par l'ESMO en 2017 ne recommande pas de réaliser de quantification de BCR-ABL par QPCR au diagnostic. La technique de RT-PCR qualitative permet de dépister les différents types de transcrits y compris ceux qui sont rares. Faire directement une RT-PCR quantitative revient à s'exposer à des faux négatifs en cas de transcrits rares. Par ailleurs, dans le cas d'un diagnostic différentiel, la RT-PCR est l'examen de choix et la RT-QPCR n'a pas lieu d'être.

Toutefois, la RT-PCR quantitative sera généralement réalisée dès la confirmation du diagnostic car elle sert alors de point de départ pour mesurer la réponse au traitement.

*En ce qui concerne l'examen de suivi thérapeutique :*

- C4** | Quelle est la position de votre organisme concernant le suivi des patients présentant une LCM et traités ou pas par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)



**(les techniques à utiliser et les modalités de suivi) ?**

*Réponse argumentée :*

Comme indiqué en page du présent document, le questionnaire est unique pour toutes les parties prenantes interrogées. Toutes les questions ne concernent pas toutes les parties prenantes. L'Institut considère que cette question s'adresse aux Sociétés savantes.

La réponse à cette question par l'Institut implique la mise en œuvre d'un travail d'expertise comprenant une évaluation de la qualité méthodologique et de la rigueur scientifique des recommandations internationales et l'avis d'experts cliniciens.

L'Institut précise que la synthèse des données des AMM des ITK (PJ 2) montre que :

- dans la description des études cliniques, la PCR a été utilisée pour mesurer la réponse aux traitements (critères secondaires des études ou pour le nilotinib, critère principal) et était quasiment toujours associée à une mesure de la réponse hématologique et cytogénétique ;
- pour le nilotinib et le ponatinib, la mesure de l'expression des transcrits BCR-ABL fait l'objet de préconisations (dans les paragraphes 4.2.posologie et ou 4.4.Mises en garde et précautions d'emploi) pour définir l'éligibilité des patients à des réductions de dose, un arrêt du traitement ou leur surveillance après l'arrêt du traitement.

L'Institut précise qu'en France, l'évaluation des différentes techniques de RQ-PCR BCR-ABL disponibles dans le temps a été réalisée depuis une quinzaine d'années par le GBMHM (Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes) dans la suite des programme BIOMED1&2 et EAC. Les techniques disponibles successivement sur le marché ont été évaluées et confrontées de manière multicentrique, incluant les choix d'amorces et de sonde, choix des gènes contrôles, différentes technologies/marques de thermocycleurs, ainsi que les automates, d'apparition plus récente. Ce travail s'est concrétisé au fil des années par un contrôle de qualité externe dont la mise en place a précédé les obligations de l'accréditation 15189.

Concernant le suivi de la LMC les recommandations de l'ESMO 2017 correspondent à l'attitude nationale française, à savoir :

- Caryotype à 3 et 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la réponse complète cytogénétique

ET

- RT-QPCR tous les 3 mois. Un espacement tous les 4 ou 6 mois est possible en cas de très bonne réponse uniquement. A l'inverse, la fréquence des tests peut être augmentée toutes les 4 à 6 semaines en cas d'arrêt du traitement ITK pour réponse complète moléculaire.

En cas de LAL avec translocation de BCR-ABL, les RBP recommandent également d'effectuer un suivi de la maladie résiduelle des patients traités par ITK.



Quelle est la position de votre organisme concernant le suivi des patients présentant une LAL Ph1 traités ou pas par ITK (les techniques à utiliser et les modalités de suivi) ?

*Réponse argumentée :*

**C5** Comme indiqué en page du présent document, le questionnaire est unique pour toutes les parties prenantes interrogées. Toutes les questions ne concernent pas toutes les parties prenantes. L'Institut considère que cette question s'adresse aux Sociétés savantes.

La réponse à cette question par l'Institut implique la mise en œuvre d'un travail d'expertise comprenant une évaluation de la qualité méthodologique et de la rigueur scientifique des recommandations internationales et l'avis d'experts cliniciens.

L'Institut précise que la synthèse des données des AMM des ITK (PJ2) montre que la réponse moléculaire faisait partie des modalités de suivi de l'efficacité des traitements dans les essais cliniques du dasatinib et de l'imatinib sans toutefois faire l'objet de préconisations spécifiques concernant les adaptations de traitement.

*En ce qui la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge :*

La recherche réalisée par la HAS n'a pas permis d'identifier des études évaluant la place de la RT-PCR dans la stratégie de prise en charge par rapport aux autres techniques existantes. Les RBP analysées dans le cadre de ce rapport préconisent les recours à la RT-PCR dans le cadre du suivi sans établir de hiérarchisation entre les trois tests (réponse hématologique, réponse cytogénétique et réponse moléculaire).

Quelle est la position de votre organisme concernant ce point ?

*Réponse argumentée :*

**C6** L'Institut a identifié les publications suivantes :

- Etienne et al, 2017 – Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia
- Saussele et al, 2016 – The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia
- Brandford et al, 2012 – BCR-ABL1 doubling times more reliably assess the dynamics of CML relapse compared with the BCR-ABL1 fold rise : implications for monitoring and management.
- Hochhaus et al, 2017 – Chronic myeloid leukaemia : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Les recommandations de l'ELN (European Leukemia Network) préconisent de quantifier le transcrite de BCR-ABL tous les trois mois et a défini 4 niveaux de réponse



au traitement en fonction de la réponse moléculaire. Selon ces recommandations, une réponse moléculaire majeure correspond à un niveau de *BCR-ABL* < 0,1%. Le guide de bonnes pratiques publié par l'ESMO en 2017 précise la place des tests par caryotype, FISH, RT-PCR et RT-QPCR pour le suivi des patients. Ce document préconise le recours à la RT-QPCR dans le cadre de suivi en raison de la sensibilité de cette technique. A l'inverse, l'utilisation des techniques de FISH pour le suivi n'est pas recommandée.

Par ailleurs, les recommandations de prise en charge thérapeutique actuelles sont de maintenir le traitement sous ITK sans interruption en cas de réponse moléculaire majeure.

Toutefois, l'ELN rapporte les résultats d'essais cliniques qui montrent qu'en cas d'interruption de traitement, 40% des patients ne rechutent pas. L'article de Brandford suggère également que le monitoring de la réponse profonde en biologie moléculaire permet d'identifier les problèmes de compliance au traitement. Dans cette optique, un suivi régulier des patients par quantification de *BCR-ABL* permet une détection précoce et précise des rechutes.

+ voir réponse à la question C4 concernant les préconisations des AMM du nilotinib et du ponatinib.

La RT-PCR est réalisée sur prélèvement sanguin, ce point constitue un avantage par rapport au test cytogénétique réalisé sur MO.

Compte tenu de cet avantage, selon votre organisme, la RT-PCR a-t-elle vocation à remplacer la cytogénétique ?

*Réponse argumentée :*

L'Institut a identifié les sources suivantes :

- Yeung et al, 2012 – Monitoring disease response in chronic-phase chronic myeloid leukemia : the age of molecular assay ?
- Lafage-Pochitaloff M, 2017 - Value of cytogenetic abnormalities in adults with Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.

C7

La technique de RT-PCR est réalisable indifféremment sur sang ou sur moelle osseuse.

En pratique, dans la LMC, la RT-PCR est souvent réalisée sur sang, mais cette technique n'a pas vocation à remplacer la cytogénétique qui apporte des données complémentaires. En effet, les données de la littérature rapportent que 5 à 10% des patients présentent des anomalies cytogénétiques supplémentaires. Ces anomalies ne peuvent être recherchées par RT-PCR, et nécessitent de recourir à des techniques de cytogénétique au diagnostic, en complément de la RT-PCR. Dans les cas de diagnostic particulièrement difficiles, la cytogénétique et la FISH permettent de rattraper des transcrits rarissimes non dépistés par la RT-PCR consensuelle.

A l'inverse, dans les situations de diagnostic différentiel, le myélogramme n'est pas



toujours indiqué. Dans ce cas, le caryotype devant être médullaire, la RT-PCR est l'examen de choix.

Il est également crucial que la technique de RT-PCR utilisée permette de dépister les transcrits M-bcr et m-bcr mais aussi plus rares, comme le micr-bcr.

Dans la LAL, les anomalies additionnelles en cytogénétique sont fréquentes, rendant le recours au caryotype indispensable.

### Conditions de réalisation et contrôle qualité

L'ensemble des références analysées dans le cadre de ce rapport préconisent d'exprimer les résultats de la QPCR selon l'échelle internationale validée par les consensus d'experts.

Quelle la position de votre organisme concernant les modalités d'harmonisation pour l'expression des résultats ?

*Réponse argumentée :*

L'Institut a identifié la source suivante :

- Müller et al, 2009 – Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe

C8

La RT-QPCR est une technique quantitative très précise, mais la diversité des méthodes existantes conduit à une forte variabilité inter-laboratoires. L'échelle internationale permet d'aligner tous les laboratoires réalisant ce test sur un laboratoire de référence situé à Mannheim afin de standardiser les résultats rendus. En Europe, un réseau de laboratoires de référence nationaux s'est constitué pour organiser l'alignement des laboratoires réalisant les tests BCR-ABL sur cette échelle. Pour la France, ce travail est organisé par le laboratoire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP). L'alignement sur l'échelle internationale fait désormais partie de la pratique courante pour les laboratoires français réalisant ces tests. Par ailleurs, il existe maintenant des automates de laboratoires calibrés par les fabricants sur cette échelle.

Votre organisme a-t-il connaissance de dispositions particulières qui doivent être appliquées par les laboratoires afin de pouvoir réaliser la QPCR dans le cadre du suivi thérapeutique des LMC et des LAL Ph+ ?

C9

*Réponse argumentée :*

Les travaux consensuels publiés en 2006 détaillent un certain nombre de



recommandations pour la réalisation des tests par QPCR.

La réalisation des tests BCR-ABL nécessitent que les laboratoires suivent les dispositions habituelles pour l'utilisation de la technique de PCR en routine clinique afin d'éviter tout risque de contamination. Ces dispositions doivent être validées dans le cadre de l'accréditation des laboratoires de biologie.

Quelle est la position de votre organisme concernant les conditions de réalisation (prélèvement, réalisation du test, condition de transport et de conservation...)?

*Réponse argumentée :*

L'Institut précise que certaines AMM, notamment celle du nilotinib décrivent certaines spécifications des tests diagnostiques quantitatifs validés à utiliser pour le suivi des patients (cf PJ2)

- C10** Les tests de biologie moléculaire BCR-ABL peuvent être effectués avec des automates CE-IVD, ou par des techniques mises au point localement par les laboratoires. Dans tous les cas, les laboratoires doivent se conformer à l'obligation d'accréditation des tests. Par ailleurs, les tests développés localement doivent également faire l'objet d'une validation de méthode conforme aux exigences de l'accréditation selon les standards définis par la norme de laboratoire ISO 15189. Enfin, l'alignement sur l'échelle internationale fait désormais partie de la pratique courante et doit être préconisé pour tous les laboratoires réalisant ces tests.

Quelle est la position de votre organisme concernant les mesures du contrôle qualité applicables dans le cadre de la réalisation de la RT-PCR pour la quantification et le dosage du gène BCR-ABL ?

*Réponse argumentée :*

- C11** En l'absence de contrôle national de la qualité, et conformément aux exigences de l'accréditation et de la norme ISO 15189, les laboratoires doivent participer à des comparaisons interlaboratoires, telles que celles organisées dans le cadre de programmes d'évaluation externe de la qualité. En France, le GBMHM (Groupe des biologistes moléculaires en hématologie malignes) s'est structuré depuis la mise en place du STIC RUBIH 2004 pour mettre en place des campagnes nationales d'évaluation de la qualité pour ce test. Ce réseau a été retenu dans un appel d'offre organisé par l'INCa en collaboration avec l'ANSM en 2011 (CCP n° C32DAFQS11) et organise régulièrement des campagnes d'évaluation externes de la qualité en France. Celles-ci sont reconnues et conformes aux exigences des normes. Ce réseau organise également l'alignement des laboratoires français sur l'échelle



internationale et tous les laboratoires participant aux campagnes d'évaluation externes de la qualité utilisent le pourcentage normalisé (IS).

## Autres questions

**A3** En matière de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ?

*Veillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.*

Réponse :

**A2** Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Réponse :

## Annexe 4. Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Définition des phases de la LMC selon l' <i>European LeukemiaNet</i> , 2013 (8).....	10
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.....	14
Tableau 3. Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations de l'ESMO, 2017 (11).....	19
Tableau 4. Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations de l' <i>European LeukemiaNet</i> , 2013 (8). ....	20
Tableau 5. Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations du NCCN, 2017 (7).....	20
Tableau 6. Suite de la prise en charge en fonction de la réponse de traitement selon les recommandations du NCCN, 2017 (7). ....	20
Figure 1. Translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. ....	9
Figure 2. Diagramme de sélection des références bibliographiques. ....	16

## Références

- Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres des cancers Francim, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Monnereau A, Remontet L, *et al.* Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2. Hémopathies malignes. Saint-Maurice: InVS; 2013. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>
- Institut national du cancer. Le programme d'assurance qualité des plateformes [En ligne]. Boulogne Billancourt: INCa; 2017. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>
- Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Leucémies aiguës de l'adulte. Guide médecin. Guide Affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald\\_30\\_gm\\_leucemies\\_aigues\\_adulte\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald_30_gm_leucemies_aigues_adulte_web.pdf)
- Rea D, Cayuela JM. Leucémie myéloïde chronique. *Encycl Méd Chir Hématologie* 2014;13-011-B-10.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(3):164-72.
- Farnault L, Boudjarane J, Baccini V, Costello R. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Encycl Méd Chir Hématologie* 2015;13-018-G-40.
- National Comprehensive Cancer Network. Chronic myeloid leukemia. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Fort Washington: NCCN; 2017. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf)
- European LeukemiaNet, Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, *et al.* Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting *BCR-ABL* transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006;108(1):28-37.
- Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'acte de quantification du gène *BCR-ABL* par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir89/feuille\\_de\\_route\\_gene\\_bcr-abl.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir89/feuille_de_route_gene_bcr-abl.pdf)
- European Society for Medical Oncology, Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, *et al.* Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv41-iv51.
- European Society for Medical Oncology, Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, *et al.* Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v69-v82.
- National Comprehensive Cancer Network. Acute lymphoblastic leukemia. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Fort Washington: NCCN; 2017. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)
- National Institutes of Health, National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®). Health professional version. Bethesda: NIH; 2017. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>
- Müller MC, Cross NCP, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, *et al.* Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 2009;23(11):1957-63.
- Alberta Health Services. Acute lymphoblastic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-005 version 1. Edmonton: AHS; 2016. <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf>
- Alberta Health Services. Management of chronic myeloid leukemia. Clinical practice guideline LYHE-001 version 4. Edmonton: AHS; 2015. <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe001-cml.pdf>
- Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, *et al.* Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):612-21.
- Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, *et al.* Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1634-42.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, *et al.* Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2260-70.

21. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, *et al.* Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2251-9.
22. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, *et al.* Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349(15):1423-32.
23. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, *et al.* Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116(19):3758-65.
24. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, *et al.* Assessment of *BCR-ABL1* transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):232-8.
25. Branford S, Kim DW, Soverini S, Haque A, Shou Y, Woodman RC, *et al.* Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4323-9.
26. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, *et al.* Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012;26(9):2096-102.
27. Marin D, Hedgley C, Clark RE, Apperley J, Foroni L, Milojkovic D, *et al.* Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012;120(2):291-4.
28. Brummendorf TH, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, Akard L, Doshi V, *et al.* Assessment of early molecular response as a predictor of long-term clinical outcomes in the phase 3 BELA study [abstract]. 54<sup>th</sup> ASH annual meeting. *Blood* 2012;120(21):69.
29. Jain P, Kantarjian HM, Nazha A, Jabbour E, Quintás-Cardama A, Benjamini O, *et al.* Early molecular and cytogenetic responses predicts for significantly longer event free survival (EFS) and overall survival (OS) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP): an analysis of 4 tyrosine kinase inhibitor (TKI) modalities (standard dose imatinib, high dose imatinib, dasatinib and nilotinib) [abstract]. 54<sup>th</sup> ASH annual meeting. *Blood* 2012;120(21):70.
30. Hochhaus A, Hughes TP, Saglio G, Guilhot F, Al-Ali HK, Rosti G, *et al.* Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) based on early molecular response and factors associated with early response: 4-year follow-up data from ENESTnd (evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials newly diagnosed patients) [abstract]. 54<sup>th</sup> ASH annual meeting. *Blood* 2012;120(21):167.
31. Rousselot P, Guilhot J, Preudhomme C, Mahon FX, Rea D, Nicolini FE, *et al.* Relationship between molecular responses and disease progression in patients (pts) treated first line with imatinib (Im) based regimens: impact of treatment arm within the French Spirit trial from the French CML group (FI LMC) [abstract]. 54<sup>th</sup> ASH annual meeting. *Blood* 2012;120(21):168.
32. Saglio G, Kantarjian HM, Shah N, Jabbour EJ, Quintás-Cardama A, Steegmann JL, *et al.* Early response (molecular and cytogenetic) and long-term outcomes in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): exploratory analysis of DASISION 3-year data [abstract]. 54<sup>th</sup> ASH annual meeting. *Blood* 2012;120(21):1675.
33. Druker BJ. STI571 (Gleevec/Glivec, imatinib) versus interferon (IFN) plus cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:1A.
34. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Foroni L, Druker BJ, *et al.* Reduction of *BCR-ABL* transcript levels at 6, 12, and 18 months (mo) correlates with long-term outcomes on imatinib (IM) at 72 Mo: an analysis from the International Randomized Study of Interferon versus STI571 (IRIS) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) [abstract]. 50<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of Hematology. *Blood* 2008;112(11):334.
35. Haute Autorité de Santé. TASIGNA 200 mg, gélule – plaquettes thermoformées. B/28 (CIP 382 786-9). B/112 (CIP 382 788-1). TASIGNA 150 mg, gélule – plaquettes thermoformées. B/28 (CIP 4981584). B/112 (CIP 4981590). Avis de la Commission de la transparence du 6 avril 2011. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/tasigna\\_-\\_ct-9624.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/tasigna_-_ct-9624.pdf)
36. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition specific guidance. London: EMA; 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf)

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Novembre 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	Evaluer l'acte de recherche ou quantification du transcrit de fusion BCR-ABL par RT-PCR
Demandeur	Autosaisine HAS
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), Service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Nassim BRAHMI, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Conseil national professionnel d'hématologie (CNPH) et Institut national du cancer (INCa)
Recherche documentaire	De janvier 2012 à octobre 2017 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Nassim BRAHMI, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : novembre 2017
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Avis HAS (novembre 2017) disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)