|  |
| --- |
| **PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025** |
| **VALIDATION DES PREINDICATIONS****Septembre 2023** |

Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025), deux laboratoires de biologie médicale (LBM-FMG) de séquençage très haut débit (STHD) sont opérationnels. Trois campagnes de validation des situations cliniques ou « préindications » permettant l’accès au STHD ont été menées et ont conduit à la sélection de [70 préindications](https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/).

Pour répondre aux besoins des patients, une quatrième campagne de validation est lancée. Le choix de ces nouvelles préindications devra notamment prendre en compte des prérequis techniques (liés aux LBM-FMG ou aux recommandations techniques du CRefIX), et des prérequis liés aux organisations en place.

Afin de garantir la qualité de l’évaluation menée, il convient de renseigner, pour chaque préindication candidate, l’ensemble des éléments demandés dans le questionnaire joint. Par ailleurs, un entretien sera organisé avec les porteurs de chaque préindication candidate en vue d’obtenir d’éventuels compléments d’information.

La proposition de préindications candidates relève des professionnels de santé. C’est pourquoi nous vous sollicitons, via ce questionnaire, afin que vous puissiez proposer de manière argumentée des préindications.

Merci de remplir un questionnaire pour chaque proposition de préindication. Tout questionnaire incomplet ou transmis hors délai ne sera pas pris en compte. Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente lorsque cela est demandé.

Nous vous remercions par avance d’envoyer le questionnaire ainsi complété par voie électronique **avant le 31/10/2023 à 23h59:59** à l’adresse suivante : pfmg2025@aviesan.fr.

|  |
| --- |
| **PREREQUIS A LA PROPOSITION DE PREINDICATION POUR LES CANCERS** |

Les propositions de préindications devront satisfaire les prérequis suivants :

**ANALYSES GENOMIQUES EFFECTUEES PAR LES LBM-FMG DE SEQUENCAGE**

* **Modalités de séquençage effectuées par les LBM-FMG:**
* **Pour le cancer, on entend par STHD :**

WGS tumoral entre 60x et 80x

 WGS constitutionnel entre 30 et 40x

 WES tumoral entre 150x et 200 x

 RNASeq : 64 millions de paires de reads

* **Types de variations génomiques rendues par les LBM-FMG pour les cancers**

L’analyse se focalise sur 3 types de variations actionnables (SNV, CNV - incluant les LOH - et transcrits de fusion (FT)), ainsi que sur les gènes connus de prédisposition au cancer.

La liste des altérations somatiques concerne en priorité les régions géniques (incluant UTR et jonctions intron-exon), priorisées par source de connaissances préalables (e.g. Census List, Cosmic) et par effet fonctionnel de l'altération. D'autres informations génomiques (évaluation de la charge mutationnelle, instabilité microsatellitaire) peuvent également être fournies. Les FTs seront détectés à partir des données RNASeq et confirmés sur les données génomiques (WGS).

**PREREQUIS TECHNIQUES**

Ces prérequis techniques pourront évoluer au fil du temps.

**Prérequis s’appliquant à toutes les propositions de préindications**

* **Pas de préindication nécessitant un circuit rapide/très rapide**

A partir du moment où l’ensemble des éléments de la prescription (dossiers et prélèvements) sont disponibles sur les LBM-FMG, l’objectif de rendre les comptes rendus d’examen de biologie médicale au prescripteur dans un délai de 6-8 semaines pour le cancer.

**Prérequis s’appliquant aux propositions de préindications dans le champ du cancer**

* **Echantillon frais ou congelés, pas d’échantillons inclus en paraffine**

Justification : La fixation dégrade les acides nucléiques ADN et ARN. Le formaldéhyde présent dans la solution s’attache à l’ADN et, lors du séquençage, on note une augmentation de transition A vers T artéfactuelle. Une phase pilote pour l’utilisation des échantillons inclus en paraffine par les LBM-FMG a été menée. **Pour les patients pour lesquels il est impossible de disposer d’un prélèvement congelé,** il sera possible d’analyser des prélèvements FFPE dans les situations suivantes au cours du deuxième semestre 2023 :

 - les patients résidant dans les territoires d’Outre-Mer ;

 - les cancers du pancréas ;

 - les cholangiocarcinomes ;

 - les cancers de primitif inconnu ;

 - les néoplasies neuroendocrines.

Dans les autres cas, les LBM-FMG analyseront uniquement des échantillons frais ou congelés dans leur activité de routine.

* **Les biopsies devront comporter une quantité d’ADN/ARN compatible avec les quantités requises pour des protocoles standards.**

Justification : les quantités requises sont les suivantes : WGS PCR Free et WES : 2 µg d’ADN et RNA Seq : 500ng. Ces quantités permettent de faire une qualification des acides nucléiques et de refaire 1 fois l’expérience en cas d’échec. Pour la qualité des acides nucléiques il est préconisé pour l’ADN et l’ARN des DNA integrity number (DIN)/DNA quality number (DQN) et des RNA integrity number (RIN)/RNA quality number (RQN) supérieurs à 7.

* **Nécessité de disposer d’un prélèvement sanguin contenant uniquement de l’ADN constitutionnel**

 Justification: l'ADN normal apparié à l'ADN tumoral doit provenir d'un échantillon sanguin stérile et non contaminé (donc pas d'échantillon buccal par exemple). Les "cancers liquides" sont possibles tant qu’il existe un prélèvement sanguin pouvant être considéré comme étant constitutionnel.

* **Le seuil de 30% de cellules tumorales est recommandé ; les tumeurs/biopsies sont peu contaminées par le tissu normal / sont homogènes :**

Justification : la présence de tissu normal nécessite un séquençage beaucoup plus profond et des seuils de détection des variants (fréquence alléliques) plus faibles.

**PREREQUIS LIES AUX ORGANISATIONS**

* **Le STHD réalisé dans le cadre du plan est à visée sanitaire. L’acte final est donc la réalisation d’un compte rendu transmis au patient.**
* **Une organisation de l’ensemble du parcours en amont et en aval du séquençage est nécessaire.**
* **Des RCP-FMG, déjà existantes ou des nouvelles à créer, doivent être en place pour permettre de prescrire un STHD au patient dans TOUS les cas.**

[🡺 Recommandation pour l’organisation des circuits post-analytiques](https://pfmg2025.aviesan.fr/wp-content/uploads/2021/02/2021_02_22_Recommandations_pour_lorganisation_des_circuits_postanalytiques_VF.pdf)

[🡺 Recommandation pour la gestion des données constitutionnelles](https://pfmg2025.aviesan.fr/wp-content/uploads/2021/02/PFMG2025-gestion-des-donnees-constitutionnelles-preindications-cancerologie_Fev2021_VF-1.pdf)

**PREREQUIS LIES A LA PLACE POTENTIELLE DU STHD DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE**

* **Nécessité d’une stratégie diagnostique formalisée au niveau national et/ou international** (recommandations de l’INCa, de sociétés savantes ou de publications scientifiques référentes dans le domaine de la préindication) **dans la préindication revendiquée, précisant la place envisagée du STHD. La présentation d’une stratégie diagnostique uniquement formalisée par l’équipe portant le projet ne sera pas satisfaisante.**
* **Définition précise et formalisée de(s) (l’) examen(s) diagnostique(s) effectué(s) actuellement en première intention** (s’il s’agit de panels, la composition, la taille et le rendement des panels de gènes disponibles devront être précisés).
* **En règle générale, le recours au STHD après résultat négatif de(s) (l’) examen(s) diagnostique(s) est effectué(s) en première intention** (car pas de données comparatives avec ces derniers). **Un recours du STHD en parallèle des panels de grande taille peut être envisagé si cela est justifié par des éléments bibliographiques fournis dans la demande.** Il peut ainsi être envisagé de positionner le STHD en première intention en fonction du nombre de gènes inclus dans le panel par rapport au nombre de gènes actuellement connus dans la pathologie, au nombre de gènes découverts chaque année comme nouvellement impliqués dans la pathologie et du taux diagnostique du panel.

**PREREQUIS LIES A l’UTILITE DU STHD DANS LA PREINDICATION RENVENDIQUEE**

L’avantage princeps du STHD est de permettre le séquençage simultané d’un nombre très important de gènes. **Il apparait donc pertinent que le STHD soit utilisé prioritairement dans des situations pour lesquelles un nombre important de gènes est impliqué**.

Par ailleurs, le périmètre des préindications exclut les dépistages quels qu’ils soient, compte tenu de la taille de la population cible et des exigences liées à la mise en place d’un dépistage.

|  |
| --- |
| **PROPOSITION DE PREINDICATION CANDIDATE POUR LES CANCERS** |

Remarque liminaire : Cette situation clinique doit correspondre à une population ou une sous-population homogène de patients présentant des caractéristiques cliniques communes et pour laquelle le recours au séquençage très haut débit (STHD) est susceptible de présenter un intérêt sur la prise en charge.

**LIBELLE de la preindication candidate**

|  |
| --- |
|  |
|  |

**co-PORTEURs De la preindication candidate**

|  |
| --- |
| *CLINICIEN REFERENT**Nom, prénom :* *Coordonnées :* *BIOLOGISTE REFERENT**Nom, prénom :* *Coordonnées :* |
|  |
|  |

**ASSOCIATION DE PROFESSIONNELS / societe savante**

|  |
| --- |
| *Nom de l’association de professionnels ou société savante :**Nom, prénom du président de l’association de professionnels :* *Signature du président de l’association de professionnels :*  |

**PRESENTATION DE LA PREindication candidate**

|  |  |
| --- | --- |
| **SC1** | **Quelle est la sous-population candidate pour une préindication ?***Merci de décrire précisément les critères cliniques permettant d’identifier précisément la sous-population d’intérêt.*  |
| *Réponse :*  |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **SC2** | **Quelle est la gravité de la préindication candidate ?** *Merci de décrire la gravité en termes de mortalité et morbidité, etc. (merci de préciser systématiquement les sources d’information)* |
| *Réponse :* |

|  |  |
| --- | --- |
| **SC3** | **Combien de patients sont-ils concernés dans la préindication candidate ?** *Veuillez préciser le nombre annuel de nouveaux patients (nombre de patients prospectifs) et, si pertinent, le nombre de patients rétrospectifs. Pour les tumeurs solides, il faut prendre en compte le fait que les prélèvements doivent être congelés et non fixés et inclus en paraffine, à l’exception des situations décrites en introduction.* |
| *Réponse :**Nombre total de nouveaux patients :**Nombre de nouveaux patients pour lesquels un prélèvement congelé pourra être disponible :* *Si pertinent, nombre total de patients rétrospectifs :**Si pertinent, nombre de patients rétrospectifs pour lesquels un prélèvement congelé pourra être disponible :*  |

**STRATEGIE D’ANALYSE MOLECULAIRE IMPLIQUANT LE STHD dans la préindication candidate**

|  |  |
| --- | --- |
| **SD1** | **La stratégie d’analyse moléculaire dans la préindication candidate a-t-elle été formalisée dans une recommandation par une société savante ? Si oui, merci de l’expliciter***Si oui, merci également de transmettre la publication correspondante in extenso.* |
| *Réponse :* |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **SD2** | **Un (des) panel(s) de gènes a-t(ont)-il(s) été défini(s) dans la préindication candidate (à ce stade de la maladie ou éventuellement dès le diagnostic du stade métastatique) ? Si oui merci d’expliciter ce(s) panel(s).***Merci de notamment préciser le nombre de gènes constituant ce panel et son niveau de couverture quantitatif et qualitatif par rapport au nombre de gènes connus impliqués dans la préindication candidate.* ***Merci de préciser dans le fichier excel joint avec le questionnaire la liste des gènes constituant le panel, ainsi que la liste des gènes connus mais ne figurant pas dans le panel.****Merci de documenter également l’existence de panel de référence et le degré d’uniformisation en cas de multiples panels existants dans la préindication candidate.* |
| *Réponse :* |

|  |  |
| --- | --- |
| **SD3** | **Quel est le rendement de ces panels de gènes?***Le rendement correspond au pourcentage de patients pour lesquels le panel de gènes permet de rendre un diagnostic ou d’accéder à un traitement.* |
| *Réponse :*  |

|  |  |
| --- | --- |
| **SD4** | **Quel serait l’(es) avantage(s) à introduire le STHD dans cette stratégie d’analyse moléculaire dans la préindication proposée ?***Merci de préciser notamment l’(es) avantage(s) par rapport au(x) panel(s) de gènes actuellement utilisé(s). Si des publications sont disponibles, merci de les transmettre.* |
| *Réponse :*  |

|  |  |
| --- | --- |
| **SD5** | **Combien de STHD par an sont attendus dans cette préindication candidate?** |
| *Réponse :*  |

**BENEFICE ATTENDU DU STHD SUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT**

|  |  |
| --- | --- |
| **B1** | **En aval du résultat de l’analyse moléculaire, merci de décrire la stratégie actuelle de prise en charge du patient.** *Si cette prise en charge a été formalisée dans le cadre d’une recommandation, merci également de transmettre la publication correspondante in extenso.* |
| *Réponse :*  |

|  |  |
| --- | --- |
| **B2** | **En quoi le recours au STHD est-il susceptible d’améliorer la prise en charge du patient précédemment décrite ?***Merci de justifier le plus possible vos arguments par des publications. Des arguments économiques et sociétaux peuvent également être proposés.* |
| *Réponse :*  |

**organisation du parcours de sthd**

**Les recommandations pour l’organisation du parcours de STHD sont disponibles dans la section** [**documentation pour les professionnels**](https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/recommandations/)**, sur le site internet du PFMG.**

|  |  |
| --- | --- |
| **O1** | **Le futur parcours de soins de la préindication candidate s’appuie-t-il aujourd’hui sur une organisation FMG déjà en place pour une ou plusieurs préindication(s)? Si oui, laquelle ? Précisez, dans ce cas, la (les) préindication(s) utilisant cette organisation.***Si oui, laquelle ? Précisez, dans ce cas, la(les) préindication(s) utilisant cette organisation.**Si non, merci de décrire l’organisation déjà en place hors du circuit PFMG. Précisez pour chacune des RCP déjà existantes : le nom du responsable de la RCP, sa fréquence, le nombre d’ETP, les spécialités professionnelles concernées systématiquement dans ces RCP. Si de nouvelles RCP sont à mettre en place, précisez leur type (locale, régionale, inter-régionale ou nationale).** *Précisez le nombre total de RCP (déjà existantes et/ou nouvelles) envisagées, et leur répartition sur le territoire.*
* *Merci de donner une estimation du nombre de médecins prescripteurs sur le territoire.*
 |
| *Réponse :*  |

|  |  |
| --- | --- |
| **O2** | **L’organisation actuellement en place est-elle susceptible d’absorber l’activité (notamment d’interprétation) liée à l’introduction du STHD telle qu’elle a été précédemment définie et ce dès janvier 2021 ?** *Merci de justifier en mettant en perspective l’organisation précédemment présentée et les besoins liés à l’introduction du STHD précédemment évoqués. La question de la capacité quantitative et qualitative d’interprétation des résultats du séquençage est un élément clé à détailler.* *L’organisation à mettre en place pour la gestion des prélèvements doit également être détaillée.* |
| *Réponse :*  |

|  |  |
| --- | --- |
| **O3** | **Combien de biologistes pouvant interpréter les données sur les LBM-FMG SeqOIA et AURAGEN avez-vous identifié pour cette préindication ?** *Merci de préciser le nombre de biologistes exerçant :**- sur le périmètre de SeqOIA ;**- sur le périmètre d’AURAGEN.* |
|  | *Réponse :* |

**Commentaires additionnels**

|  |  |
| --- | --- |
| **CA1** | **Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?** |
| *Réponse :*  |