



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique

Recherche des altérations molé-  
culaires somatiques

Validé par le Collège le 23 mai 2024

---

## Table des figures

Figure 1 : Place du NGS pour la recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge de la LLC, proposée par la HAS	6
Figure 2 : Avis de la Commission de la transparence dans la LLC en fonction de la présence ou non d'altérations moléculaires	17
Figure 3 : Place du NGS pour la recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge de la LLC, proposée par la HAS	26

## Table des tableaux

Tableau 1 : Sélection de la littérature selon le PICOS	9
Tableau 2 : Critères de sélection documentaire	11
Tableau 3 : Sélection des gènes à inclure dans le panel selon les critères définis par la HAS	19

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique</b> Recherche des altérations moléculaires somatiques
<b>Méthode de travail</b>	Analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, sollicitation ponctuelle d'un expert, point de vue à titre collectif des organismes professionnels et des associations de patients et d'usagers, recueil des remarques des institutions publiques de santé
<b>Objectif(s)</b>	Évaluation de la technique en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie
<b>Cibles concernées</b>	Professionnels de santé, usagers du système de santé, industriels, institutionnels
<b>Demandeur</b>	Direction générale de l'offre de soins (DGOS)
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Inès BEN MENA et Audrey NGANBOU (chefs de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP), sous la direction de Denis Jean DAVID (adjoint au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef de service) et avec la contribution de Louise TUIL (assistante, SEAP)
<b>Recherche documentaire</b>	Recherche conduite par Virginie HENRY (documentaliste) et Juliette CHAZARENG (assistante documentaliste), sous la responsabilité de Frédérique PAGES (chefe du service documentation - veille)
<b>Auteurs</b>	Audrey NGANBOU, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP
<b>Conflits d'intérêts</b>	L'expert sollicité pour cette évaluation a communiqué sa déclaration publique d'intérêt à la HAS. Elle est consultable sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elle a été analysée selon la grille d'analyse du <a href="#">guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts</a> de la HAS. Pour son analyse, la HAS a également pris en compte la base « <a href="#">Transparence-Santé</a> » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liant aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par l'expert et les informations figurant dans la base « <a href="#">Transparence-Santé</a> » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation de l'expert à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 23 mai 2024
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

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

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

# Sommaire

---

<b>Résumé</b>	<b>5</b>
<b>1. Contexte</b>	<b>7</b>
1.1. Historique de la demande	7
1.2. Acte de séquençage haut débit (NGS) ciblé	7
1.3. Leucémie lymphoïde chronique et recherche des altérations moléculaires	7
<b>2. Méthode d'évaluation</b>	<b>9</b>
2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation	9
2.2. Méthode de travail	10
2.3. Recherche et sélection documentaire	11
2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection	11
2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée	11
2.4. Consultation ponctuelle d'un expert	11
2.5. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé	12
2.5.1. Structures consultées	12
2.5.2. Modalités de consultation	12
<b>3. Résultat de l'analyse critique de la littérature</b>	<b>14</b>
3.1. Résultats de la sélection documentaire	14
3.2. Description et analyse méthodologique des documents retenus	14
3.2.1. Revues systématiques (RS)	14
3.2.2. Méta-analyses (MA)	15
3.2.3. Recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles	16
3.2.4. Avis de la Commission de la Transparence	16
3.2.5. Synthèse de l'analyse de la littérature	17
<b>4. Synthèse de la position individuelle de l'expert</b>	<b>21</b>
<b>5. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées</b>	<b>23</b>
5.1. Point de vue des organismes professionnels	23
5.2. Point de vue de l'association de patients et d'utilisateurs	23
<b>6. Synthèse des remarques de l'institution publique sollicitée</b>	<b>24</b>
<b>7. Conclusions</b>	<b>25</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>27</b>
<b>Participants</b>	<b>30</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>31</b>

# Résumé

## Contexte - objectifs

La leucémie lymphoïde chronique est une maladie du sujet âgé d'évolution hétérogène ; près d'un tiers des patients n'auront pas besoin de traitement. Les thérapies ciblées ont révolutionné la prise en charge de la LLC. Le séquençage haut débit (ou NGS, pour *Next Generation Sequencing*) permet de stratifier les patients grâce à la détection des mutations génétiques qui permettent d'orienter le choix thérapeutique. Ce travail fait partie des demandes de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) visant à évaluer les actes actuellement inscrits sur le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) en vue d'une prise à charge pérenne de droit commun.

L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt clinique de l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes en soins courants dans la LLC.

## Méthode

La méthode utilisée pour la présente évaluation a reposé sur une analyse critique de la littérature synthétique (quatorze recommandations de bonnes pratiques, deux revues systématiques et quatre méta-analyses) identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, l'avis d'un expert et le recueil du point de vue collectif des organismes professionnels, des associations de patients et d'usagers concernés par le sujet, ainsi que le recueil des remarques d'une institution publique de santé.

## Résultats - Conclusions

Le NGS a un meilleur seuil de détection des mutations comparé au séquençage Sanger. Il permet la détection de mutations sous-clonales qui ont le même impact clinique que les mutations clonales. La recherche d'anomalies moléculaires est réalisée lorsque les patients nécessitent d'être mis sous traitement.

Avec la del17p, la mutation TP53 est présente chez 8 % à 10 % de patients qui ne nécessitent pas de traitement, et de 15 % à 20 % dans les cas de LLC qui nécessitent un traitement. La mutation TP53 est un facteur de mauvais pronostic et est prédictive de la non-réponse à l'immunochimiothérapie. La mutation TP53 est présente chez environ 30 % des patients en rechute.

Environ 50 % des patients ont une mutation hypersomatique du gène IGHV. Le statut muté du gène IGHV est un facteur de bon pronostic et d'une meilleure réponse à l'immunochimiothérapie. Le statut non muté de IGHV est un facteur de mauvais pronostic et de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie.

Il existe un consensus global dans la littérature synthétique concernant la recherche des mutations TP53 et IGHV avant la mise de traitement de première ligne et sur la recherche de mutation TP53 avant tout changement de ligne de traitement. Actuellement, les avis de la Commission de la Transparence (CT) ne concernent que les anomalies TP53 et le statut muté ou non du gène IGHV. Aucun médicament n'a eu à ce jour un positionnement de la CT sur les mutations de résistance BTK, PLCG2 et BCL2.

Compte tenu des éléments issus de l'analyse critique de la littérature, de la position d'expert, des parties prenantes et de l'institution publique de santé, la HAS considère que la recherche des mutations des gènes TP53, IGHV et la recherche des mutations de résistance BTK, PLCG2 et BCL2 par séquençage haut débit et selon les modalités présentées dans la **Erreur ! Référence non**

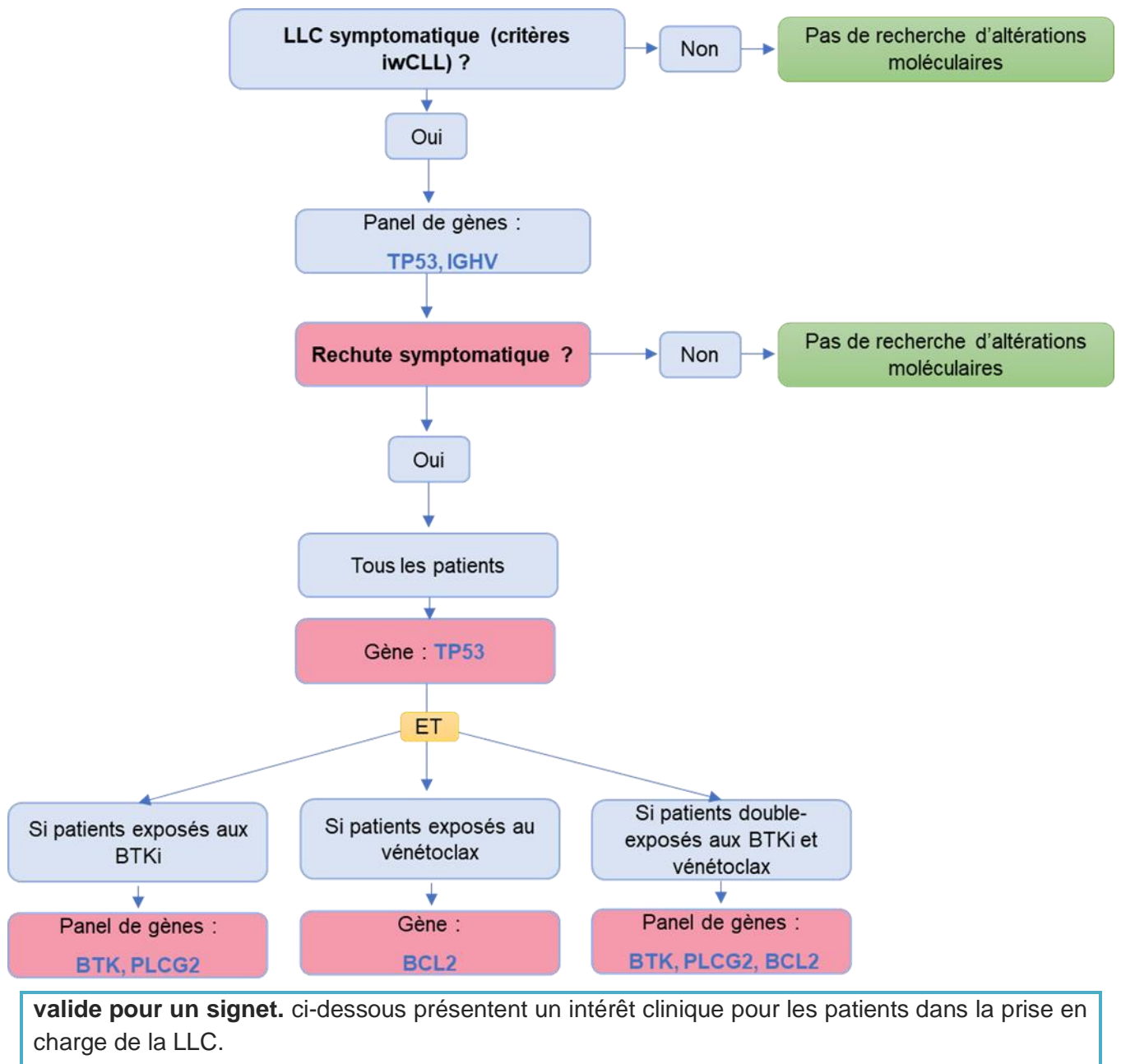


Figure 1 : Place du NGS pour la recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge de la LLC, proposée par la HAS

# 1. Contexte

## 1.1. Historique de la demande

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

Cette évaluation porte sur l'examen d'un panel de gènes par séquençage haut débit (ou NGS, pour *Next Generation sequencing*) ciblé dans la leucémie lymphoïde chronique.

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

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

- le **séquençage Sanger**, ou séquençage de première génération, fonctionne dans une phase liquide où un seul gène prédéfini peut être ciblé en une seule fois. Ce processus est coûteux et chronophage, en particulier lorsque plusieurs gènes doivent être ciblés. La technique utilise la réaction de polymérisation de l'ADN avec une enzyme synthétisée artificiellement et des didésoxyribonucléotides (1) ;
- l'analyse d'un panel de gènes ciblés séquencés par NGS ;
- ou le séquençage très haut débit pour l'analyse du génome entier<sup>1</sup> (le *Whole exome sequencing* et le *Whole genome sequencing*).

**Le NGS ciblé** qui fait l'objet de cette évaluation est une technique de séquençage basée sur le multiplexage des cibles. Plusieurs parties du génome peuvent être séquencées simultanément à partir d'un seul échantillon prélevé pour le même patient, à condition de disposer d'une suffisante quantité de matériel ADN ou ARN. Les résultats sont obtenus sous forme de données brutes informatiques, traduites en séquences d'ADN ou d'ARN. C'est leur alignement et comparaison avec des bibliothèques de séquences génomiques de référence qui permet de déterminer la présence ou non d'altérations moléculaires dans le génome cible du patient. L'exploitation des résultats obtenus par NGS est ensuite effectuée grâce à des logiciels d'analyse de données en bio-informatique (2-4).

## 1.3. Leucémie lymphoïde chronique et recherche des altérations moléculaires

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie lymphoïde chronique B mature du sujet âgé. Elle est caractérisée par une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures exprimant les marqueurs CD5+/CD19+ dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes (5). La découverte de la LLC est souvent fortuite (car souvent asymptomatique), une lymphocytose persistante ( $\geq 5 \times 10^9/L$ ) pendant plus de 3 mois nécessite un frottis sanguin et un immunophénotypage pour confirmer le diagnostic (6). La LLC est la leucémie de l'adulte la plus fréquente dans le monde occidental et l'âge médian au moment du diagnostic est de 72 ans.

<sup>1</sup> Plan France médecine génomique 2025 ([lien](#)).

En France, son incidence en 2018 était de **4 674 (7)**. Le nombre d'actes de NGS réalisés en 2020 était de **2 114**. Le pourcentage d'actes de NGS dans la LLC par rapport au nombre total de patients en 2020 était de **3,3 % (8)**.

L'évolution de la LLC est hétérogène. Chez environ un patient sur trois, la LLC n'évoluera jamais ou très peu. La maladie restera stable et asymptomatique, et aucun traitement ne sera nécessaire. Un tiers des patients nécessite un traitement au diagnostic, un tiers des patients reçoit un traitement ultérieurement au cours de l'évolution de la maladie (9). L'initiation du traitement se fait selon la classification de Binet (10) ou de Rai (11). Les critères d'évolution de la maladie ont été définis par la *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* (12). Les altérations moléculaires sont indispensables pour l'orientation thérapeutique et doivent être recherchées uniquement si le patient a besoin d'être traité (6, 13, 14).

Le paysage génomique de la LLC est très hétérogène (15). Il existe deux types d'altérations moléculaires dans la LLC :

### → Les anomalies chromosomiques

Environ 80 % des patients atteints de LLC sont porteurs d'au moins une des quatre anomalies chromosomiques récurrentes, la del17p (gène TP53), la del13q, la del11q (gène ATM) et la trisomie 12 (12, 13, 16, 17). La del17p fait partie des anomalies de TP53 et est un facteur de mauvais pronostic et prédictif de la non-réponse à l'immunochimiothérapie (6, 16, 17). **La recherche de la del17p est obligatoire avant la mise sous traitement** (6, 13, 18). La del13q sans autres anomalies moléculaires est un facteur de bon pronostic (13). La délétion 11q et la trisomie 12 sont des facteurs pronostiques intermédiaires (19, 20). La présence d'un caryotype complexe ( $\geq 3$  anomalies chromosomiques) est un facteur de mauvais pronostic (13).

La fréquence des anomalies chromosomiques est de 40 à 50 % pour la del13q, de 0 à 20 % pour la trisomie 12, de 15 à 20 % pour la del11q et de 5 à 7 % pour la del17p (17, 21, 22). Un caryotype complexe est rencontré chez 10 à 20 % des patients (23).

### → Les mutations génétiques

Les mutations génétiques sont impliquées dans le développement et le rythme d'évolution de la maladie, en particulier sous traitement (9). Les mutations génétiques les plus récurrentes sont TP53, ATM, NOCTH1 et SF3B1.

- L'hypermutation somatique des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGHV) permet de répartir les patients en deux groupes. Les patients présentant une hypermutation d'IGHV et les patients ne présentant pas d'hypermutation IGHV, l'évolution de la maladie dans les deux cas est distincte (24).
- Les anomalies TP53 comprennent à la fois la délétion 17p et/ou la mutation TP53. L'inactivation de TP53 est dû à del17p qui est fréquemment associé à une mutation sur le deuxième allèle TP53.

Cependant, la mutation TP53 survient également en l'absence de la del17p chez environ 5 % des patients non traités, et est associée à un mauvais pronostic (25, 26). Environ 90 % des patients atteints de del17p sont porteurs d'une mutation TP53 ; inversement, seulement 60 à 70 % des patients porteurs de la mutation TP53 sont également porteurs de la del17p (27-29).



## 2. Méthode d'évaluation

### 2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation

L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt clinique de l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes en soins courants dans la LLC.

Le périmètre d'évaluation consiste à définir les mutations génétiques d'intérêt à analyser et la place du NGS dans la stratégie de prise en charge médicale.

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

- **question 1** : Quelles sont les mutations génétiques d'intérêt en soins courants à rechercher dans la LLC, à quel moment et pour quelle finalité clinique ?
- **question 2** : Quelle est la place du NGS dans la recherche des mutations génétiques, au regard des techniques monogéniques ?

Les critères de sélections de la littérature, selon la structuration PICOTS, sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Sélection de la littérature selon le PICOS<sup>2</sup>

<b>Population cible</b>	Patients atteints de leucémie lymphoïde chronique symptomatique
<b>Intervention à évaluer</b>	NGS ciblé d'un panel de gènes
<b>Comparateur</b>	Le comparateur principal est le séquençage de Sanger
<b>Critères d'évaluation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Utilité clinique, avec tout critère d'amélioration du devenir des sujets ayant bénéficié du test et tout critère pertinent relatif au changement de la prise en charge entre le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes et les tests moléculaires monogéniques (ex : instauration/modification de traitements, etc.).</li><li>– Performances diagnostiques : sensibilité, spécificité, VPP, VPN et le seuil de détection des mutations entre le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes et le(s) comparateur(s).</li></ul>
<b>Schéma d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Littérature synthétique : rapports d'évaluation technologique, revues systématiques avec ou sans méta-analyse.</li><li>– Opinion d'experts : recommandations de bonnes pratiques professionnelles françaises, européennes et internationales.</li></ul>

Compte tenu du consensus global de l'utilisation de la technique FISH et/ou du caryotype pour la recherche des anomalies chromosomiques dans la LLC (voir annexe 5), ces anomalies n'entrent pas dans le périmètre de l'évaluation. Cette évaluation se portera uniquement sur la recherche de mutations génétiques.

La présente évaluation n'a pas pour objectif de définir les conditions de réalisation du NGS ciblé d'un panel de gènes. Elles sont d'ores et déjà encadrées par certains documents publiés par l'INCa (2, 3) et le Comité français d'accréditation (4). Elles feront l'objet d'une évaluation à part qui sera commune à tous les actes de séquençage haut débit amenés à être évalués par la HAS.

<sup>2</sup> PICOS : Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design.

## 2.2. Méthode de travail

L'évaluation du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la LLC remplissant les critères d'éligibilité pour la procédure d'évaluation rapide<sup>3</sup> des actes professionnels de la HAS, a consisté à :

- réaliser une analyse critique de la littérature synthétique, notamment des recommandations de bonnes pratiques (RBP), des revues systématiques avec ou sans méta-analyses, des évaluations des technologies de santé (HTA) ;
- identifier les avis de la Commission de la Transparence (CT) vis-à-vis des thérapies ciblées ;
- recueillir le point de vue d'un expert sur la recherche des mutations qui ne font pas consensus dans la littérature synthétique ;
- recueillir le point de vue à titre collectif des organismes professionnels (des Conseils nationaux professionnels [CNP], des associations de patients et d'usagers, concernés par le sujet et interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>4</sup>) ;
- recueillir les remarques des institutions publiques de santé concernées par le sujet : Institut National du cancer (INCa) ;
- réunir ces éléments dans un rapport d'évaluation qui sera soumis à la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) pour examen, puis au Collège de la HAS pour validation.

Les enjeux de cette évaluation sont notamment de déterminer les altérations pertinentes à analyser par NGS ciblé. Selon le rapport de l'INESSS (stratégies de classification et de stratification des variants somatiques, rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes), le choix des gènes à inclure dans le panel devrait tenir compte (2) du niveau de preuve d'actionnabilité des altérations moléculaires et (3) du statut d'approbation réglementaire de la thérapie ciblée (30), et dépend donc du contexte local. Les modalités d'inclusion des gènes au panel recommandé par la HAS ainsi que l'actualisation du panel le cas échéant sont décrites et définies dans les principes d'évaluation établis par la HAS.

Pour ce faire, il a été décidé de compiler :

1. **les conclusions des HTA, RS, MA et RBP** ;

2. **la classification ESCAT<sup>5</sup>** des altérations moléculaires concernées, applicable dans tous les pays d'Europe et fondée sur les niveaux de preuve clinique et préclinique d'actionnabilité (31). En l'absence d'une classification nationale ou européenne, les classifications OncoKB (32) et Topograph (33) seront utilisées. OncoKB est applicable aux Etats-Unis, et Topograph est applicable en Australie ;

3. **les avis favorables de la CT** des thérapies ciblées, inhérents à l'accès et au remboursement de ces médicaments en France.

<sup>3</sup> Haute Autorité de santé. Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has\\_procedure\\_evaluation\\_rapide\\_actes\\_v1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_procedure_evaluation_rapide_actes_v1.pdf).

<sup>4</sup> Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique - Légifrance ([legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr)).

<sup>5</sup> Pour rappel, la [classification de l'ESCAT](#) est composée de six tiers : I) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine ; II) cibles expérimentales ; III) cibles hypothétiques ; IV) preuves précliniques d'actionnabilité ; V) développement de co-ciblages (combinaisons potentielles de thérapies) ; et VI) manque de preuves d'actionnabilité (annexe 8).

A noter que, lorsque l'analyse par NGS ciblé des gènes conditionne le recours :

- à un médicament disposant d'un accès précoce : le test sera pris en charge par le RIHN, conformément à la législation en vigueur<sup>6</sup>. Par conséquent, les gènes concernés ne relèvent pas de la présente évaluation ;
- à un médicament disposant d'un accès compassionnel (autorisation d'accès compassionnel - AAC et cadre de prescription compassionnelle - CPC), délivré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : les modalités de financement de ces tests sont en cours de définition. En outre, la HAS listera les gènes potentiellement concernés dans ce rapport, le cas échéant.

## 2.3. Recherche et sélection documentaire

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

Une recherche documentaire de la littérature a été menée sur la période de janvier 2015 à novembre 2023 (voir l'annexe 1). Les critères de sélection suivants ont été appliqués aux documents identifiés par la recherche documentaire :

- critères présentés selon la structuration PICOS (Tableau 2 ci-dessus), relatifs aux questions d'évaluation, et
- ont également été retenus les documents qui répondaient aux critères d'inclusion du Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Critères de sélection documentaire

<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Revues systématiques avec ou sans méta-analyses ;</li><li>- Rapports d'évaluation technologique ;</li><li>- RBP françaises, européennes et internationales.</li></ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Existence d'une RBP plus récente ;</li><li>- Publication non disponible en français ou en anglais ;</li><li>- Publications antérieures à 2018.</li></ul>

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection. L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma en annexe 2.

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

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une critique méthodologique. La qualité des revues systématiques avec et sans méta-analyse a été évaluée avec l'outil AMSTAR-2 (annexe 3 et annexe 4).

## 2.4. Consultation ponctuelle d'un expert

Une réunion avec une experte a été organisée le 08 décembre 2023. La professionnelle de santé nous a été recommandée par le Service d'évaluation des médicaments (SEM) de la HAS. Elle a participé au dernier avis de la CT qui portait sur l'utilisation du zanubrutinib dans la prise en charge de la LLC.

<sup>6</sup> Décret no 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures.

Le rôle de l'experte a consisté à commenter et compléter si besoin l'analyse de la littérature, réalisée par la cheffe de projet de la HAS, ainsi qu'à exprimer sa position individuelle sur les résultats de l'analyse critique, notamment sur les mutations qui ne font pas consensus dans la littérature synthétique. En pratique, l'experte a reçu avant la réunion une partie de la version provisoire du rapport d'évaluation (contenant les résultats de l'analyse de la littérature synthétique).

Le compte-rendu de la réunion validé par l'experte est présenté en annexe 9. Une synthèse de ce compte-rendu réalisé par la HAS est présentée au chapitre 4.

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

### 2.5.1. Structures consultées

Le point de vue collectif des organismes professionnels et des associations de patients et d'usagers, interrogées en tant que parties prenantes, a été recueilli.

Pour les professionnels de santé, ont ainsi été sollicités :

- CNP d'hématologie qui comprend les sociétés savantes :
  - Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM) ;
  - *French Innovative Leukemia Organization* (FILO) ;
  - Société française d'hématologie (SFH) ;
- CNP de biologie médicale (CNPBM) ;
- CNP d'oncologie (CNPO) ;
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP-GCCM) qui comprend :
  - Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) ;
  - Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) ;
- CNP des pathologistes (CNPath).

Pour les associations de patients et d'usagers, ont été sollicitées :

- La ligue contre le cancer ;
- Association ELLyE.

Le point de vue des institutions publiques en santé a également été recueilli :

- Institut National du cancer (INCa).

### 2.5.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>7</sup>, soit comme représentants des professionnels de santé, soit comme représentants d'associations de patients concernés par la LLC, et donc par la prescription du NGS ciblé d'un panel de gènes, sa réalisation, son interprétation et sa prise en compte dans la prise en charge globale du patient. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>8</sup>.

<sup>7</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ([lien](#)).

<sup>8</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1762096/fr/decision-n2014-0115/dc/mj-du-28-mai-2014-du-college-portant-adoption-de-la-procedure-de-consultation-des-parties-prenantes](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1762096/fr/decision-n2014-0115/dc/mj-du-28-mai-2014-du-college-portant-adoption-de-la-procedure-de-consultation-des-parties-prenantes).

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

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

Cette sollicitation a été envoyée le 19 décembre 2023. Les structures sollicitées ont répondu entre le 19 décembre 2023 et le 31 janvier 2024.

Sur les huit structures consultées, six ont répondu :

- quatre ont répondu en remplissant le questionnaire envoyé par la HAS : le CNP d'hématologie (ainsi que la société savante du FILO), le CNPBM, le CNPath et l'association ELLyE. A noter que la Société française d'hématologie, qui fait partie du CNP d'hématologie, a répondu sous la forme d'un courrier ;
- une a répondu sous la forme d'un courrier et de commentaires dans le rapport provisoire : l'INCa ;
- une a répondu sous la forme d'un courrier : le CNPO.

Deux des structures sollicitées n'ont pas répondu :

- le CNP-GCCM. À noter que la société savante ACLF, qui fait partie du CNP-GCCM, a répondu sous la forme d'un courrier ;
- la Ligue contre le cancer.

Les points de vue ainsi recueillis figurent *in extenso* en annexe 10, et une synthèse, réalisée par la HAS, est présentée dans les chapitres 5 et 6 de ce rapport.

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

## 3.1. Résultats de la sélection documentaire

Au total, vingt documents ont été retenus et analysés à l'issue de la sélection de la littérature (voir annexe 2).

Sur les vingt documents retenus figurent :

- deux revues systématiques ;
- quatre méta-analyses ;
- quatorze RBP dont quatre françaises, deux issues de groupes européens, trois de pays européens, trois américaines, une canadienne et une australienne.

## 3.2. Description et analyse méthodologique des documents retenus

### 3.2.1. Revues systématiques (RS)

L'analyse de la méthode d'élaboration des RS retenues par la grille AMSTAR-2 est présentée en annexe 3. Au total, deux RS ont été retenues :

→ La RS de **Sedlarikova et al.** (34), publiée en 2020, concernait la survenue de mutations de résistance chez les patients traités avec des thérapies ciblées.

#### – La méthode d'élaboration de la RS

La méthodologie d'élaboration n'a pas été définie. Huit études ont été incluses dans la RS.

#### – La qualité méthodologique des études incluses et les limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la RS

La méthode de recherche et de sélection des documents n'a pas été décrite. Parmi les études incluses, deux étaient des études observationnelles, et les six autres étaient des essais cliniques. Les études avaient de faibles effectifs, le nombre de patients par étude allait de 1 à 54. Du fait des faibles effectifs des études, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

→ La RS de **Lama et al.** (35), publiée en 2020, portait sur les mécanismes de résistance à l'ibrutinib et les alternatives de traitement.

#### – La méthode d'élaboration de la RS

La recherche de la littérature a été effectuée jusqu'à février 2020 sur *PubMed*, *MEDLINE*, *Embase*, *Cochrane Central*, *Google Scholar* et *ClinicalTrail.gov*.

#### – La qualité méthodologique des études incluses et les limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la RS

Les auteurs n'ont pas mentionné le nombre total d'études qui ont été retenues. Le nombre de lecteurs qui ont fait la sélection et l'analyse des études n'a pas été mentionné. La plupart des études incluses étaient des essais cliniques.

### 3.2.2. Méta-analyses (MA)

L'analyse de la méthode d'élaboration des RS avec MA retenues par la grille AMSTAR-2 est présentée en annexe 4. Au total, quatre MA ont été retenues.

→ La MA de **Kreuzberger et al.** (36), publiée en 2020, portait sur trois modèles pronostiques chez des patients atteints de LLC nouvellement diagnostiqués et non traités.

– **La méthode d'élaboration de la MA**

La recherche de la littérature a été effectuée de 1974 à juin 2019 sur MEDLINE, *Embase* et sur les essais en cours jusqu'au 5 mars 2020. Les critères de jugement étaient la survie globale, la survie sans progression et la survie sans traitement. L'extraction des données a été réalisée selon les critères de CHARMS (37). Les données des études ont été extraites par deux lecteurs indépendants. L'analyse du risque des biais a été réalisée avec l'outil PROBAST (38).

– **La qualité méthodologique des études incluses et les limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA**

Les trois modèles pronostiques inclus dans la MA ne prennent pas en compte le fait qu'un patient puisse recevoir un traitement du fait de l'évolution de la maladie, ce qui changerait l'estimation des critères de jugement.

→ La MA de **Molica et al.** (39), publiée en 2019, portait sur l'amélioration de la survie sans progression en fonction des catégories de risque pronostique dans les LLC en rechute.

– **La méthode d'élaboration de la MA**

La recherche de la littérature a été effectuée jusqu'au 24 avril 2018 sur MEDLINE. Les facteurs de risques pronostiques étaient la présence ou non de la del17p et ou de mutation TP53, la del11q et le statut mutationnel du gène IGHV. Sept essais randomisés ont été inclus dans la MA, avec un total de 2 409 patients. Les critères de jugement étaient la survie sans progression et la survie globale. Les données des études ont été extraites par deux lecteurs indépendants.

– **La qualité méthodologique des études incluses et les limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA**

La recherche de données n'était pas exhaustive puisqu'elle a été réalisée sur une seule base de données et uniquement sur des articles publiés en anglais.

→ **La MA de Rizzuto et al.** (40), publiée en 2023, a inclus neuf essais cliniques concernant 5 288 patients dans leurs MA sur le traitement de première ligne de la LLC en fonction des résultats de la biologie moléculaire.

– **La méthode d'élaboration de la MA**

La recherche de la littérature a été effectuée jusqu'au 31 décembre 2021 sur *PubMed*. Les patients étaient stratifiés en fonction de la présence ou non d'anomalies TP53 et de la mutation IGHV. Les critères de jugement étaient la survie sans progression, le taux de réponse global, la rémission complète et l'incidence d'événements indésirables.

– **La qualité méthodologique des études incluses et les limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA**

La recherche de données n'était pas exhaustive puisqu'elle a été réalisée sur une seule base de données. Le nombre de lecteurs qui ont fait la sélection et analyse des études n'a pas été mentionné. Les effectifs des études incluses n'ont pas été détaillés ; par ailleurs, les auteurs ne mentionnent pas s'il y avait de biais de publication, ni la façon dont ce biais éventuel a été pris en compte dans les analyses.

➔ La MA de **Molica et al.** (41), publiée en 2021, portait sur trois essais cliniques randomisés afin de réaliser une comparaison entre les inhibiteurs BCL2 et les inhibiteurs BTK en traitement de première ligne. La MA incluait au total 1 191 patients.

#### – La méthode d'élaboration de la MA

La recherche documentaire a été réalisée selon la méthode PRISMA jusqu'au 31 juillet 2020 dans la base de données MEDLINE. Les critères de jugement étaient la survie sans progression, le taux de réponse global et le taux d'événements indésirables. Les données des études ont été extraites par deux lecteurs indépendants. Pour réaliser les analyses, les patients étaient stratifiés selon la présence ou non d'anomalies moléculaires (anomalies TP53, IGHV et del11q).

#### – La qualité méthodologique des études incluses et les limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA

La recherche de données n'était pas exhaustive puisqu'elle incluait uniquement les études en anglais issues d'une seule base de données. Les auteurs ne mentionnent pas le nombre de patients qui ont été inclus dans la MA. Du fait du nombre limité d'essais cliniques, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

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

Quatorze recommandations de bonnes pratiques ont été sélectionnées à l'issue de la recherche documentaire :

- quatre RBP françaises : toutes ont mentionné les gènes à rechercher en première et deuxième ligne de traitement (14, 18, 42, 43). Deux ont parlé du seuil de détection du NGS (14, 43) ;
- cinq recommandations européennes dont deux issues de groupes européens (6, 13), deux anglaises (44, 45) et une polonaise (46) ;
- cinq recommandations internationales, parmi lesquelles une canadienne (47), une australienne (48) et trois américaines (12, 19, 49).

Les méthodes d'élaborations de la majorité des RBP étaient insuffisamment décrites ; des références étaient citées sans qu'une description complète de la méthode de recherche et une sélection documentaire ne soient présentées. Les RBP étaient basées sur les résultats des essais cliniques. Les essais cliniques les plus cités sont CLL8, CLL10, MURANO, ELEVATE-TN, CLL14, ILLUMINATE et RESONATE (14, 18). Les RBP françaises préconisent de rechercher les mutations BTK et BCL2, cette recommandation est basée sur les résultats d'une étude observationnelle (14, 18, 50). Une RBP a été mise à jour par un seul auteur avec des conflits d'intérêts avec les industriels, cette recommandation doit être interprétée avec prudence (49).

### 3.2.4. Avis de la Commission de la Transparence et décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM

Les thérapies ciblées ont révolutionné la prise en charge de la LLC. Il existe actuellement deux classes de médicaments avec deux cibles thérapeutiques distinctes qui ont obtenu des avis favorables de la CT :

#### ➔ Les inhibiteurs BCR (*B cell receptors*)

La signalisation du récepteur B pour l'antigène joue un rôle crucial et constitue une cible thérapeutique de référence. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) sont des molécules de signalisation du récepteur d'antigène des lymphocytes B (BCR). L'**ibrutinib** est un inhibiteur de BTK de première génération. L'**acalabrutinib** et le **zanubrutinib** sont des inhibiteurs de deuxième génération.



Les inhibiteurs du PI3K (**idelalisib**) sont utilisés chez les patients qui rechutent sous inhibiteurs BTK et BCL2.

➔ **Les inhibiteurs BCL2 (*B cell lymphoma*)**

Le **vénétoclax** est le premier inhibiteur de BCL2 (BH3 mimétiques). Il s'agit d'une protéine anti-apoptotique qui est fréquemment surexprimée, notamment dans les leucémies lymphoïdes chroniques.

La Figure 2 ci-dessous résume les avis de la Commission de la Transparence dans la LLC en fonction de la présence ou non d'altérations moléculaires.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament en accès compassionnel dans la prise en charge de la LLC.

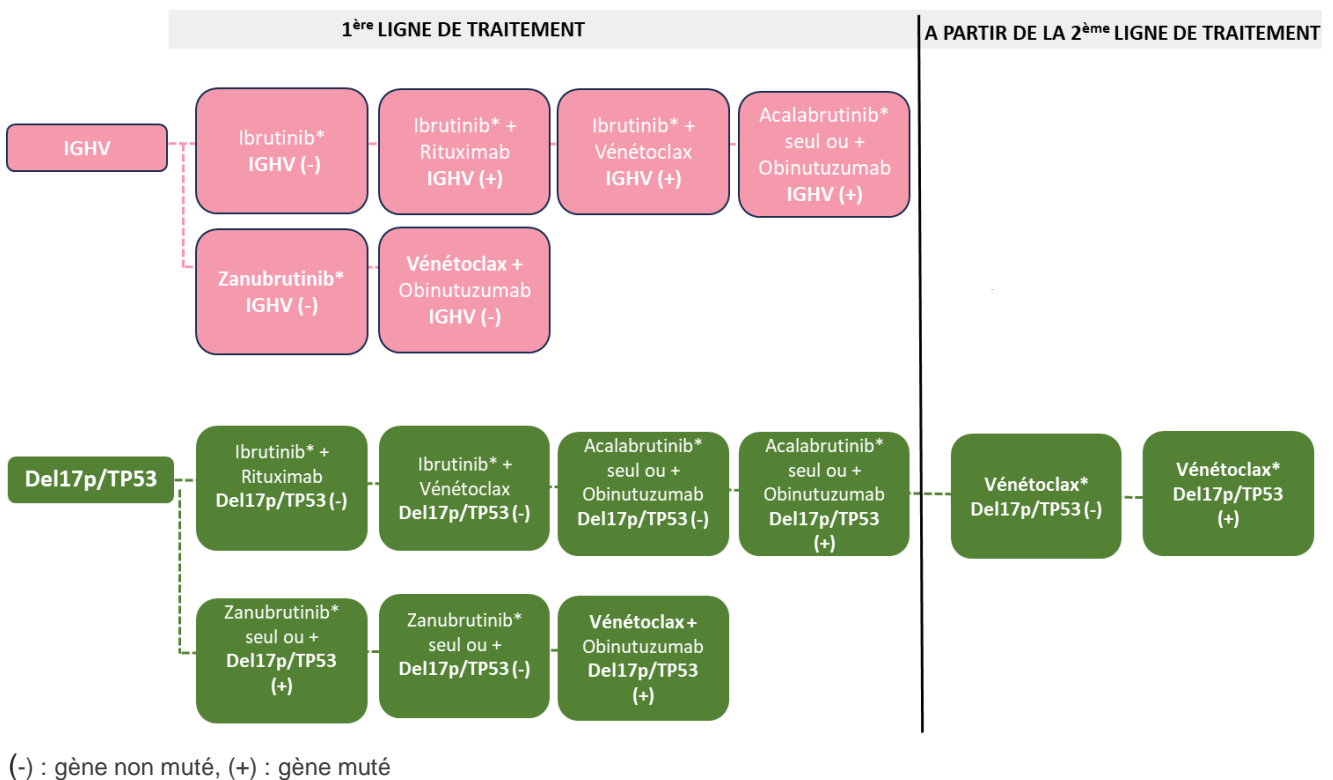


Figure 2 : Avis de la Commission de la transparence dans la LLC en fonction de la présence ou non d'altérations moléculaires

Pour l'instant, aucun médicament n'a eu un positionnement sur les mutations de résistance BTK, PLCG2 ou BCL2 après la prise des inhibiteurs BTK ou BCL2.

**3.2.5. Synthèse de l'analyse de la littérature**

Selon les documents analysés, les techniques utilisées pour rechercher les mutations génétiques dans la LLC étaient le séquençage sanger et le NGS (6, 12, 14) (voir annexe 5).

Le NGS avait un meilleur seuil de détection de mutations inférieur à 10 % comparé au séquençage Sanger qui avait un seuil supérieur ou égal à 10 % (12, 14, 34). Le NGS était capable de détecter des variants avec une fréquence allélique aussi basse que < 1 % (13) (voir annexe 6). Les mutations sous-clonales détectables par NGS ont le même impact clinique que les mutations clonales (14, 42).

Le Tableau 3 ci-dessous résume les mutations génétiques qui sont recherchées dans la LLC, d'après les documents retenus issus de la littérature synthétique. La fréquence et l'utilité clinique des mutations génétiques sont résumées en annexe 7.

Il existe un consensus concernant la recherche de mutations dans deux situations :

1. **Avant la mise sous traitement de première ligne**, les mutations **TP53** et **IGHV** sont recherchées (6, 18).
2. **Avant tout changement de ligne de traitement**, la mutation **TP53** est recherchée chez les patients qui n'avaient pas d'anomalies TP53 lors de l'initiation d'un précédent traitement de la LLC (6, 18, 42).

Il n'y a pas de consensus concernant la recherche de mutations de résistance BTK, PLCG2 et BCL2 chez les patients qui rechutent sous thérapies ciblées (voir tableau 3).

La démarche thérapeutique en cas de rechute chez les patients ayant reçu une thérapie ciblée varie selon les pays. En France, la recherche de mutations de résistance **BTK** et **PLCG2** est réalisée chez les patients :

- intolérants aux inhibiteurs BTK de première génération. En cas d'absence de mutations BTK et PLCG2, un traitement par les inhibiteurs BTK de deuxième génération peut être envisagé (14, 18) ;
- doublement exposés aux inhibiteurs BTK et BCL2 (18, 42).

D'autres pays recommandent de changer de cible thérapeutique lorsqu'un patient rechute sous thérapie ciblée, sans rechercher les mutations de résistance (voir annexe 8).

La revue systématique de Sedlarikova *et al.* avait révélé que les mutations de résistance n'étaient pas retrouvées chez les patients naïfs d'inhibiteurs BTK ou d'inhibiteurs BCL2 (51, 52). Les mutations des gènes BTK et PLCG2 survenaient entre la deuxième et la quatrième année de la prise d'ibrutinib (53). La mutation BCL2 était retrouvée entre 19 à 42 mois après l'initiation des inhibiteurs BCL2, et 25 mois avant la rechute clinique (54).

Tableau 3 : Sélection des gènes à inclure dans le panel selon les critères définis par la HAS

Gènes candidats Altérations moléculaires		TP53 Exon 4-10	IGHV -	BTK C481S	PLCG2	BCL2 G101V	BIRC3 -	SF3B1 -	ATM -	NOTCH1 -
<b>Revue systématique avec ou sans méta-analyses</b>										
	Molica <i>et al.</i> , 2019 (39) et 2021 (41)	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
	Lama <i>et al.</i> , 2020 (35)	✓	✓	✓	✓	-	X		-	-
	Sedlarikova <i>et al.</i> , 2020 (34)	✓	-	✓	✓	✓	X	X	-	-
	Rizzuto <i>et al.</i> , 2023 (40)	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
	Kreuzberger <i>et al.</i> , 2020 (36)	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
<b>Recommandations</b>										
<b>France</b>	FILO, 2020 (14) et 2023 (18)	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-
<b>France</b>	GBMHM, 2022 (42)	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-
<b>France</b>	GBMHM/LYSA, 2019 (43)	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	-	-
<b>Europe</b>	ESMO, 2021 (6)	✓	✓	-	-	-	X	X		X
<b>Grande Bretagne</b>	BSH, 2018 (44) et 2022 (45)	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
<b>Europe</b>	ERIC, 2020 (13)	✓	✓	-	-	-	X	X	X	X
<b>Pologne</b>	Hus <i>et al.</i> , 2021 (46)	✓	✓	-	-	-	X	X	-	X
<b>USA</b>	NCI, 2023 (19)	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
<b>USA</b>	iwCCL, 2018 (12)	✓	✓	-	-	-	-	X	-	X
<b>Australie</b>	Anderson <i>et al.</i> , 2023 (48)	✓	✓	X	-	-	-	-	-	-
<b>Canada</b>	Alberta, 2023 (55)	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
<b>USA</b>	NCCN, 2023 (49)	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-
<b>Classifications OncoKB et Topograph</b>		P1	-	R1	-	R2	D3	D3	-	D3
<b>Avis de la CT</b>		✓	✓							
<b>Intégration dans le panel de gènes</b>		O	O	P	P	P	N	N	N	N

P1 : biomarqueur reconnu par la FDA pour prédire la réponse à un médicament approuvé par la FDA ;  
R1 : biomarqueur prédictif de la résistance à un médicament approuvé par la FDA ;  
R2 : des preuves cliniques convaincantes soutiennent que le biomarqueur est prédictif de la résistance à un médicament ;  
D3 : biomarqueur pouvant aider au diagnostic de la maladie sur la base de preuves cliniques ;  
BSH : *British Society of Hematology* ; ERIC : *European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia* ; ESMO : *European Society for Medical Oncology* ; FILO : *French Innovative Leukemia Organization* ; GBMHM : Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes ; iwCLL : *International workshop on Chronic lymphocytic leukemia* ; LYSA : *Lymphoma Study Association* ; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network* ;  
O : oui ; N : non ; P : potentiellement ; ✓ : avis favorable de la CT au remboursement.

## 4. Synthèse de la position individuelle de l'expert

La consultation de l'experte s'est déroulée selon les modalités décrites dans le chapitre 2.4. Le compte-rendu de la réunion est présenté en annexe 9. Le nom de l'experte qui a participé à l'évaluation est mentionné en page 33. La partie ci-après est une synthèse des principaux points issus de la réunion.

L'objectif de la consultation était de recueillir l'avis d'un expert sur la recherche des mutations génétiques qui ne font pas consensus dans la littérature synthétique afin de les intégrer ou pas dans le panel des gènes à analyser chez les patients atteints de LLC. Ces mutations concernaient principalement les gènes **BTK**, **PLCG2** et **BCL2**.

- a) En ce qui concerne l'absence de consensus dans la littérature synthétique sur la recherche de mutations de résistance BTK, PLCG2 et BCL2 en cas de rechute.

L'experte estime qu'il est important de rechercher les mutations de résistance pour plusieurs raisons :

- le pronostic des patients qui ont des mutations de résistance est moins bon que de ceux qui n'ont pas de mutations de résistance ;
- l'existence de plusieurs possibilités thérapeutiques, telles que les inhibiteurs BTK de première génération (l'ibrutinib), les inhibiteurs BTK de deuxième génération (l'acalabrutinib et le zanubrutinib) et les inhibiteurs BCL2 (le vénétoclax). Le choix de la thérapie à mettre en œuvre en cas de rechute dépend de la présence ou non des mutations de résistance ;
- les patients doubles réfractaires aux inhibiteurs BTK et BCL2 sont généralement orientés vers des essais cliniques. Il est donc nécessaire de disposer de l'information sur le statut des mutations de résistance avant de les inclure dans ces derniers. D'autres cibles thérapeutiques sont en cours d'études. Il s'agit des inhibiteurs BTK non covalents et des inhibiteurs BCL2 de deuxième génération.

- b) En ce qui concerne la proposition faite par la HAS concernant la recherche spécifique des panels de gènes en fonction de l'exposition thérapeutique avant tout changement de ligne de traitement.

L'experte était d'accord avec la proposition de la HAS concernant la recherche spécifique des panels de gènes en fonction de l'exposition thérapeutique.

L'algorithme proposé par la HAS concernant la recherche mutationnelle en cas de rechute :

- chez tous les patients : TP53 ;
- chez les patients exposés aux inhibiteurs BTK : TP53, BTK et PLCG2 ;
- chez les patients exposés aux inhibiteurs BCL2 : TP53 et BCL2 ;
- chez les patients doublement exposés aux inhibiteurs BCL2 et BTK : TP53, BTK, PLCG2 et BCL2.

- c) En ce qui concerne les délais avant la mise sous traitement

L'experte a précisé que la LLC est une maladie indolente et il est extrêmement rare d'initier un traitement en urgence. Cependant, le paysage mutationnel de la LLC évolue beaucoup. Il faut donc attendre que le patient nécessite un traitement pour rechercher les anomalies moléculaires. Le délai d'obtention des résultats cytogénétiques et mutationnels n'est pas problématique pour commencer un traitement.

Ainsi, il est possible d'attendre jusqu'à 1 mois et demi avant d'initier un traitement de première ligne ou jusqu'à 6 mois avant que la rechute devienne symptomatique et nécessite un traitement.

### **La recherche des mutations de résistance chez les patients intolérants aux inhibiteurs BTK de première génération (l'ibrutinib)**

D'après l'experte, lorsqu'un patient est à pleine dose d'ibrutinib mais qu'il devient intolérant avec survenue d'effets indésirables, le clinicien est amené à baisser les doses du traitement. En cas d'évolution de la LLC, il faut alors savoir si le patient a développé des mutations de résistance ou si l'évolution est due aux faibles doses de traitement. L'experte estime qu'il est donc nécessaire de rechercher les mutations de résistance avant de changer d'inhibiteurs BTK ou de cible thérapeutique. L'experte a précisé les points suivants :

- ➔ Si le patient a développé des mutations de résistance, un changement de ligne de traitement est nécessaire. Dans la LLC, les mécanismes de résistance sont croisés : une résistance aux inhibiteurs BTK de première génération génère également une résistance aux inhibiteurs BTK de deuxième génération.
  - ➔ Il y a quelques années, les deux seules thérapies ciblées utilisées en soins courant étaient l'ibrutinib et le vénétoclax. Si une thérapie ciblée ne marchait pas, on changeait de cible sans avoir besoin de rechercher les mutations de résistance. Actuellement, il y a plusieurs possibilités thérapeutiques dans la LLC. En cas d'absence de mutations de résistance, on peut proposer des inhibiteurs BTK de deuxième génération, le zanubrutinib ou l'acalabrutinib.
- d) En ce qui concerne les stratégies à mettre en place pour prévenir la survenue de mutations de résistance

L'experte a indiqué que les mécanismes de résistance dans la LLC sont dus :

- aux facteurs biologiques liés aux tumeurs exprimant des mutations du gène p53. Ces tumeurs acquièrent plus facilement de mutations et s'adaptent au traitement en développant plus facilement des mutations de résistance ;
- à un défaut d'observance du traitement. L'une des problématiques des thérapies ciblées par voie orale est l'importance de l'observance. Un patient qui ne prend pas son traitement correctement est plus susceptible de développer des mutations de résistance. Une bonne éducation thérapeutique des patients est donc importante.

D'après l'experte, il n'existe pas pour le moment de stratégie validée pour prévenir la survenue de mutations de résistance. L'association de l'ibrutinib et du vénétoclax est utilisée dans certains centres afin de traiter d'emblée plusieurs cibles et ainsi d'éviter la survenue de mutations de résistance. Selon l'experte, c'est une théorie qui reste à prouver sur le long terme. Elle est d'ailleurs en cours de validation dans le cadre d'essais cliniques.

L'experte a mentionné que des essais cliniques sur les inhibiteurs BTK non covalents sont en cours. Contrairement aux inhibiteurs BTK covalents, ils pourraient permettre d'éviter la survenue de mutations de résistance.

- e) Le nombre potentiel de patients qui pourraient avoir recours à la recherche de mutations de résistance

L'experte a indiqué que grâce aux thérapies ciblées, les patients ont une maladie contrôlée de manière prolongée. Selon l'experte, le nombre de patients qui pourraient avoir recours à la recherche de mutations de résistance est d'environ 1 000 par an.

## 5. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées

Pour rappel (voir le chapitre 2.5), cinq des sept structures sollicitées en tant que parties prenantes ont répondu à la sollicitation de la HAS sous la forme d'un courrier. Le CNP d'oncologie et l'Association des cytogénéticiens de langue française (qui est une société savante du CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire) ont indiqué par courrier qu'ils ne prennent pas en charge la LLC et ne sont pas compétents pour répondre à la sollicitation de la HAS. La Société française d'hématologie a répondu par courrier que leur réponse est la même que celle du CNP d'hématologie. Quatre structures ont retourné le questionnaire complété ; leurs points de vue sont reproduits *in extenso* en annexe 10. La synthèse ci-dessous a été rédigée par la HAS.

Les quatre structures qui ont retourné le questionnaire (CNP d'hématologie, CNP de biologie médicale, CNP des pathologistes et l'association ELLyE) étaient en accord avec les conclusions de la HAS.

### 5.1. Point de vue des organismes professionnels

#### Conclusions proposées

Le CNP d'hématologie (ainsi que la *French Innovative Leukemia Organization* et la Société française d'hématologie), le CNP de biologie médicale et le CNP des pathologistes étaient en accord avec les conclusions de la HAS.

Le CNP de biologie médicale était en accord avec l'avis de l'experte. Le CNP a souligné le fait que les mutations BTK, PLCG2 et BCL2 pouvant conférer une résistance aux thérapies ciblées, leur détection présente un intérêt pronostique et permet d'adapter la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, le CNP de biologie médicale note le fait que le NGS présente un avantage certain par rapport au Sanger *via* la détection de mutations sous-clonales.

### 5.2. Point de vue de l'association de patients et d'usagers

L'association ELLyE était en accord avec les conclusions de la HAS. Chez les patients atteints d'une LLC, l'intérêt de la recherche par NGS des mutations suivantes :

- TP53 et IGHV avant tout traitement de première ligne ;
- TP53 avant tout traitement pour une rechute ;
- mutations de résistance (BTK, PLCG2 et BCL2) avant tout traitement pour une rechute, en fonction de la ou des molécules déjà reçues.

L'association ELLyE a souligné le fait que la sortie du RIHN des actes correspondant à la recherche de ces mutations et la prise en charge par l'Assurance maladie de ces mêmes actes répondraient aux besoins des patients. Elles permettraient une meilleure égalité d'accès à ces actes et donc une meilleure égalité de chance pour les patients.

L'association ELLyE était en désaccord avec les propos de l'experte concernant la rechute au bout d'un an sous vénétoclax des patients présentant une mutation TP53. L'association a fourni des données de la littérature qui ne correspondent pas à cette affirmation (cf. annexe 10).

Elle a par ailleurs insisté sur l'importance d'évaluer simultanément les thérapies ciblées et les tests génétiques associés.

## 6. Synthèse des remarques de l'institution publique sollicitée

Pour rappel, l'INCa (voir le chapitre 2.5) était la seule institution publique sollicitée dans le cadre de cette évaluation. Elle a répondu sous forme d'un courrier et de commentaires du rapport provisoire ; son point de vue est reproduit en annexe 11.

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

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



## 7. Conclusions

Au total, en se fondant sur : i) l'analyse critique de la littérature synthétique (chapitre 3), ii) les avis de la Commission de la Transparence de la HAS relatifs aux thérapies ciblées dans la LLC, iii) la position d'individu d'un expert (chapitre 4), et iv) après avoir recueilli le point de vue à titre collectif des organismes professionnels et des associations de patients et d'usagers interrogés comme parties prenantes (chapitre 5), ainsi que v) les remarques de l'INCa en tant qu'institution publique de santé (chapitre 6), les conclusions de la HAS quant à l'intérêt du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la LLC sont les suivantes :

### → L'intérêt du recours au NGS par rapport au séquençage Sanger

Le NGS a un meilleur seuil de détection (inférieur à 10 %) de mutation génétique comparé au séquençage Sanger. Ce seuil permet au NGS de détecter aussi bien les mutations clonales que les mutations sous-clonales. Les mutations sous-clonales ont le même impact clinique que les mutations clonales.

### → Le panel de gènes à analyser dans la LLC

Il existe un consensus global dans la littérature synthétique concernant la recherche des mutations **TP53** et **IGHV** avant la mise sous traitement de première ligne et sur la recherche de mutation **TP53** avant tout changement de ligne de traitement. Les mutations des gènes **NOTCH1**, **SF3B1**, **ATM** et **BIRC3** ne sont pas recherchées en soins courants. Il n'existe pas de consensus dans la littérature concernant la recherche des mutations de résistance **BTK**, **PLCG2** et **BCL2** chez les patients qui rechutent sous inhibiteurs BTK ou inhibiteurs BCL2.

Les avis de la CT ne concernent que les anomalies TP53 et le statut mutationnel du gène IGHV. Aucun médicament n'a eu à ce jour un positionnement de la CT sur les mutations de résistance BTK, PLCG2 et BCL2.

Selon l'experte consultée, il est important de rechercher les mutations BTK, PLCG2 et BCL2 pour plusieurs raisons :

- le pronostic des patients ayant des mutations de résistance est moins bon que pour ceux qui n'ont pas de mutations de résistance ;
- l'existence de plusieurs possibilités thérapeutiques, telles que les inhibiteurs BTK de première génération (l'ibrutinib), les inhibiteurs BTK de deuxième génération (l'acalabrutinib et le zanubrutinib) et les inhibiteurs BCL2 (le vénétoclax). Le choix de la thérapie à mettre en œuvre en cas de rechute dépend de la présence ou non des mutations de résistance ;
- les patients doubles réfractaires aux inhibiteurs BTK et BCL2 sont généralement orientés vers des essais cliniques. Il est donc nécessaire de disposer de l'information sur le statut des mutations de résistance avant de les inclure dans ces derniers. D'autres cibles thérapeutiques sont en cours d'études. Il s'agit des inhibiteurs BTK non covalents et des inhibiteurs BCL2 de deuxième génération.

Compte tenu des éléments issus de l'analyse critique de la littérature synthétique, des avis de la CT, de la position individuelle de l'experte et du retour des parties prenantes ainsi que de l'institution publique de santé, la HAS considère que la recherche des mutations des gènes TP53, IGHV et la recherche des mutations de résistance BTK, PLCG2 et BCL2 par séquençage haut débit et selon les modalités présentées dans la Figure 3 présentent un intérêt clinique pour les patients dans la prise en charge de la LLC.

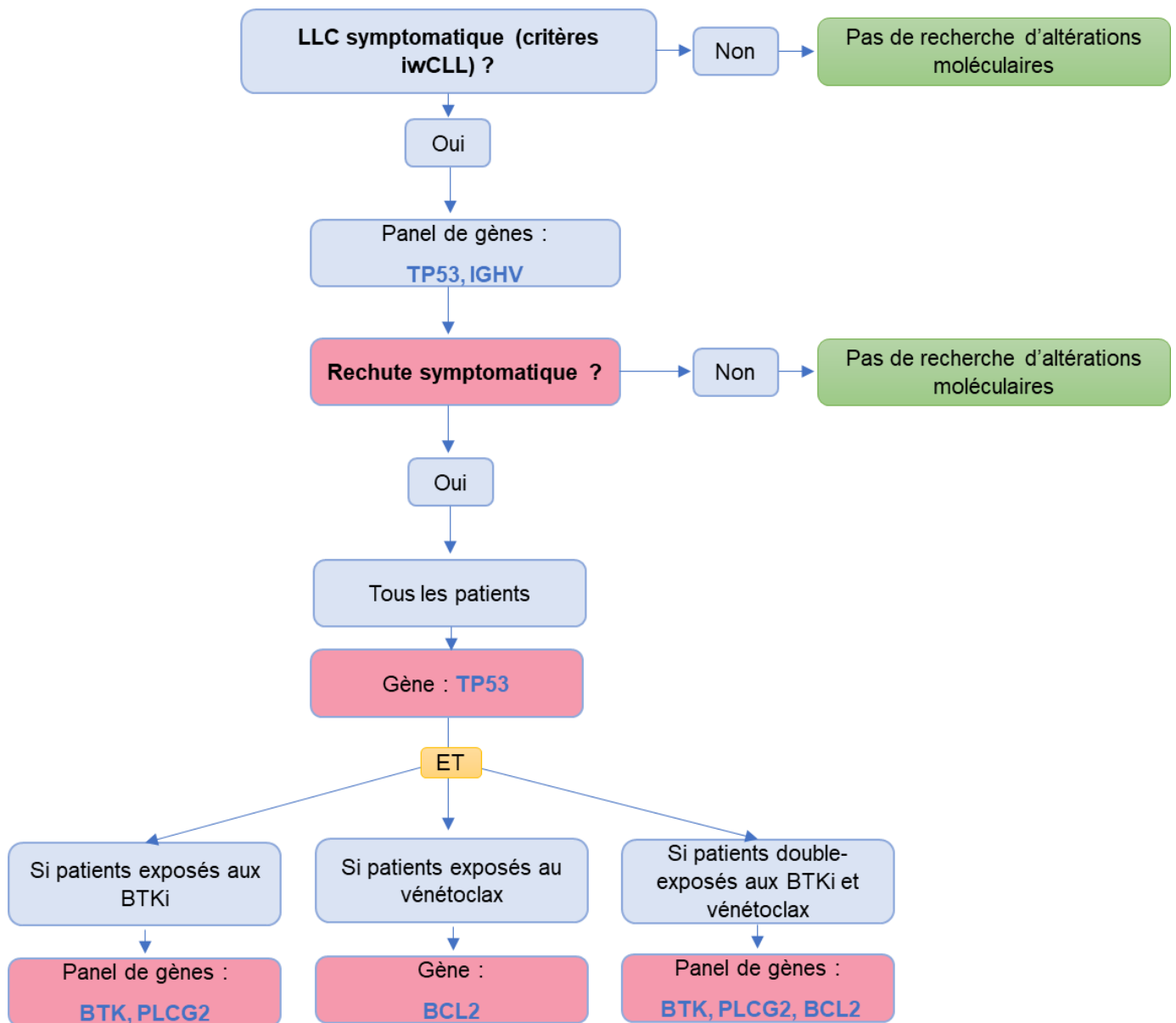


Figure 3 : Place du NGS pour la recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge de la LLC, proposée par la HAS

### Perspectives

En perspective de cette évaluation, la composition du panel de gènes par la technique NGS ciblé est sujette à évolution en fonction de l'identification de nouvelles données probantes, de nouveaux avis de la CT de la HAS et/ou à défaut de décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'ANSM le cas échéant. La HAS précisera ultérieurement un processus d'actualisation du panel de gènes.

# Références bibliographiques

---

1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Rouleau E, Boily G. Séquençage génétique des cancers. Note informative. Québec: INESSS; 2015.  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_Sequencage\\_genetique.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Sequencage_genetique.pdf)
2. Institut national du cancer. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique. Validation de la méthode. Boulogne-Billancourt: INCA; 2016.  
[https://www.e-cancer.fr/content/download/148150/1859133/file/Validation%20de%20m%C3%A9thode%20NGS\\_FR%20FINAL%20compil%C3%A9.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/148150/1859133/file/Validation%20de%20m%C3%A9thode%20NGS_FR%20FINAL%20compil%C3%A9.pdf)
3. Institut national du cancer. Conception de logiciels pour le diagnostic clinique par séquençage haut-débit. Boulogne-Billancourt: INCA; 2018.  
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conception-de-logiciels-pour-le-diagnostic-clinique-par-sequencage-haut-debit>
4. Comité Français d'Accréditation. Guide technique d'accréditation de la technologie de séquençage à haut débit (NGS). SH GTA 16 - Révision 00 Paris: COFRAC; 2019.  
<https://tools.cofrac.fr/documentation/sh-gta-16>
5. Nguyen-Khac F, Borie C, Callet-Bauchu E, Eclache V, Struski S. Place de la cytogénétique dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique : actualisation du Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74(5):561-7.
6. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(1):23-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
7. Coureau G, Mounier M, Trétarre B, Dantony E, Uhry Z, Monnereau A, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Synthèse des résultats : tumeurs solides et hémopathies malignes. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/enquetes-etudes/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-synthese-des-resultats-tumeurs-solides-et-hemopathies-malignes>
8. Institut national du cancer, Krol A, Le Ricousse S. Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020. Rapport d'activité. Boulogne-Billancourt: INCA; 2023.  
[https://www.e-cancer.fr/content/download/462674/7005399/file/Rapport\\_activite\\_des\\_plateformes\\_g%C3%A9n%C3%A9tiques.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/462674/7005399/file/Rapport_activite_des_plateformes_g%C3%A9n%C3%A9tiques.pdf)
9. Quinquenel A, Guieze R. Physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique [13-013-B-20]. EMC- Hématologie 2021;32(4).  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984\(21\)88372-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984(21)88372-7)
10. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, *et al.* A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48(1):198-206.
11. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219-34.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745-60.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
13. Zalcberg I, D'Andrea MG, Monteiro L, Pimenta G, Xisto B. Multidisciplinary diagnostics of chronic lymphocytic leukemia: European Research Initiative on CLL - ERIC recommendations. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020;42(3):269-74.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2019.07.006>
14. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, *et al.* Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the French CLL study group (FILO). *HemaSphere* 2020;4(5):e473.  
<http://dx.doi.org/10.1097/hs9.0000000000000473>
15. World Health Organization, Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours, revised 4th edition. Geneva: WHO; 2017.  
<https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>
16. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, *et al.* Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343(26):1910-6.  
<http://dx.doi.org/10.1056/nejm200012283432602>
17. Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S. Importance of genetics in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev* 2011;25(3):131-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.02.002>
18. French Innovative Leukemia Organization. Recommandations de prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique Actualisation des algorithmes de traitement. Tours: FILO; 2023.  
<https://www.filo-leucemie.org/upload/files/texte%20algorithmes%20mars%202023%20def.pdf>
19. National Cancer Institute. Chronic lymphocytic leukemia Treatment (PDQ®)— Health professional version [En ligne]. Bethesda: NIH; 2023.  
<https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cil-treatment-pdq>
20. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, *et al.* Prospective evaluation of clonal evolution

during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4634-41.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.06.9492>

21. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutiérrez-Abril J, Martín-Subero JI, *et al.* Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia [Update available]. *Nature* 2015;526(7574):519-24.

<http://dx.doi.org/10.1038/nature14666>

22. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, *et al.* Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* 2015;526(7574):525-30.

<http://dx.doi.org/10.1038/nature15395>

23. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia* 2007;21(12):2442-51.

<http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404935>

24. Sutton LA, Hadzidimitriou A, Baliakas P, Agathangelidis A, Langerak AW, Stilgenbauer S, *et al.* Immunoglobulin genes in chronic lymphocytic leukemia: key to understanding the disease and improving risk stratification. *Haematologica* 2017;102(6):968-71.

<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.165605>

25. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, *et al.* TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4473-9.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.27.8762>

26. Rossi D, Cerri M, Deambroggi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, *et al.* The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):995-1004.

<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-08-1630>

27. Malcikova J, Smardova J, Rocnova L, Tichy B, Kuglik P, Vranova V, *et al.* Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Blood* 2009;114(26):5307-14.

<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-07-234708>

28. Zainuddin N, Murray F, Kanduri M, Gunnarsson R, Smedby KE, Enblad G, *et al.* TP53 Mutations are infrequent in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2011;35(2):272-4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2010.08.023>

29. Dicker F, Herholz H, Schnittger S, Nakao A, Patten N, Wu L, *et al.* The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia* 2009;23(1):117-24.

<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.274>

30. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Stratégies de classification et de stratification des

variants somatiques. Rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Québec: INESSS; 2022.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie\\_medicale/INESSS\\_Stratification\\_variants\\_EC.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Stratification_variants_EC.pdf)

31. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31(11):1491-505.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>

32. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Welcome to OncoKB™. MSK's precision oncology knowledge base [En ligne]. New York: MSKCC; 2023.

<https://www.oncokb.org/>

33. Garvan Institute of Medical Research, Australian Genomic Cancer Medicine Program. TOPOGRAPH (Therapy-Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anti-cancer PHarmaceuticals) knowledge base [En ligne]. Darlinghurst: Omico; 2023.

<https://topograph.info/tiers.php>

34. Sedlarikova L, Petrackova A, Papajik T, Turcsanyi P, Kriegova E. Resistance-associated mutations in chronic lymphocytic leukemia patients treated with novel agents. *Front Oncol* 2020;10:894.

<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00894>

35. Lama TG, Kyung D, O'Brien S. Mechanisms of ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia and alternative treatment strategies. *Expert Rev Hematol* 2020;13(8):871-83.

<http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2020.1797482>

36. Kreuzberger N, Damen JA, Trivella M, Estcourt LJ, Aldin A, Umlauff L, *et al.* Prognostic models for newly-diagnosed chronic lymphocytic leukaemia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;Issue 7:CD012022.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012022.pub2>

37. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, *et al.* Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014;11(10):e1001744.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001744>

38. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, *et al.* PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med* 2019;170(1):51-8.

<http://dx.doi.org/10.7326/m18-1376>

39. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Shanafelt TD. The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2019;60(7):1644-9.

<http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2018.1543882>

40. Rizzuto A, Pirrera A, Gigliotta E, Mancuso S, Vullo C, Camarda GM, *et al.* Molecular-biology-driven frontline treatment for chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Mol Sci* 2023;24(12). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24129930>
41. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based therapy as upfront treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): a systematic review and network meta-analysis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2021;21(4):216-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cml.2020.10.012>
42. Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes. Place du séquençage à haut débit (SHD) dans la prise en charge des hémopathies malignes en 2022. Paris: GBMHM; 2022. [https://www.gbmhm.fr/wp-content/uploads/2022/09/Recommandations-GBMHM\\_SHD.pdf](https://www.gbmhm.fr/wp-content/uploads/2022/09/Recommandations-GBMHM_SHD.pdf)
43. Sujobert P, Le Bris Y, de Leval L, Gros A, Merlio JP, Pastoret C, *et al.* The need for a consensus next-generation sequencing panel for mature lymphoid malignancies. *Hemasphere* 2019;3(1):e169. <http://dx.doi.org/10.1097/hs9.000000000000169>
44. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, *et al.* Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018;182(3):344-59. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15460>
45. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, *et al.* Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2022;197(5):544-57. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18075>
46. Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K, Błoński J, Wołowicz D, Roliński J, *et al.* Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Acta Haematol Pol* 2021;52(5):455-82. <http://dx.doi.org/10.5603/AHP.A2021.0087>
47. Cancer Care Alberta, Owen C, Peters A, Puckrin R, Shafey M, Tilley D. Chronic lymphocytic leukemia. clinical practice guideline LYHE-007 – Version 9. Effective date: July 2023. Edmonton: Alberta Health Services; 2023.
48. Anderson MA, Bennett R, Badoux X, Best G, Chia N, Cochrane T, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia Australasian consensus practice statement. *Intern Med J* 2023;53(9):1678-91. <http://dx.doi.org/10.1111/imj.16207>
49. Stephens DM. NCCN guidelines update: chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. *JNCCN* 2023;21(55):563-6. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2023.5007>
50. Quinquenel A, Fornecker LM, Letestu R, Ysebaert L, Fleury C, Lazarian G, *et al.* Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in a real-life CLL cohort still on ibrutinib after 3 years: a FILO group study. *Blood* 2019;134(7):641-4. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019000854>
51. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, Herman SE, Tian X, Maric I, *et al.* Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;129(11):1469-79. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-06-719294>
52. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, *et al.* BTK (C481S)-Mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35(13):1437-43. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.70.2282>
53. Jones D, Woyach JA, Zhao W, Caruthers S, Tu H, Coleman J, *et al.* PLCG2 C2 domain mutations co-occur with BTK and PLCG2 resistance mutations in chronic lymphocytic leukemia undergoing ibrutinib treatment. *Leukemia* 2017;31(7):1645-7. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.110>
54. Blombery P, Anderson MA, Gong J, Thijssen R, Birkinshaw RW, Thompson E, *et al.* Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2018;132(Supplement 1):LBA-7-LBA-. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-120761>
55. Cancer Care Alberta, Owen C, Peters A, Puckrin R, Shafey M, Tilley D. Chronic lymphocytic leukemia. clinical practice guideline LYHE-007 – Version 8. Effective date: February, 2023. Edmonton: Alberta Health Services; 2023. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>

# Participants

---

## Expertise ponctuelle

- Docteur Marguerite VIGNON, hématologue, Hôpital Cochin, 75014 PARIS.

## Parties prenantes (organismes professionnels et association de patients et d'usagers) consultées pour donner leur point de vue collectif

- **Organismes professionnels :**
  - CNP d'hématologie :
    - *French Innovative Leukemia Organization* ;
    - Société française d'hématologie ;
  - CNP de biologie médicale (CNPBM) ;
  - CNP des pathologistes (CNPath) ;
- **Usagers du système de santé :**
  - Association ELLyE.

## Institution publique en santé :

- Institut National du cancer (INCA)

## Remerciements

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

# Abréviations et acronymes

---

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CNP	Conseil national professionnel
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CT	Commission de la Transparence
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
ESCAT	<i>ESMO Scale of clinical actionability for molecular targets</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridation</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
INCa	Institut national du cancer
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LAP	Liste des actes et prestations
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
MA	Méta-analyse
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
RBP	Recommandations de bonnes pratiques
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
RS	Revue systématique
SHD	Séquençage à haut débit

---

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

---

