HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

GUIDE METHODOLOGIQUE

Principes d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé (panels de gènes) en génétique somatique des cancers

5 juillet 2024

Sommaire

1. Contexte 3

2. Définition des critères d'inclusion d'une altération moléculaire au sein du panel de gènes remboursable 6

3. Modalités d'actualisation du panel de gènes remboursable 12

Références bibliographiques 14

1. Contexte

- Les présents principes d'évaluation s'appliquent aux évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé (panel de gènes) inscrits au Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN) pour la génétique somatique des cancers.
- Ces principes d'évaluation définissent, pour chaque indication/groupe d'indications :
  - les modalités de primo-évaluation permettant notamment d'établir la composition initiale pertinente d'un panel de gènes remboursable ;
  - une procédure dynamique d'actualisation de la composition des panels de gènes remboursés précédemment définis.

Saisine

Un cycle pluriannuel d'évaluations a été engagé par la Haute autorité de santé (HAS) 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** de panels de gènes actuellement inscrits dans le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)[1]. Il est rappelé que le **RIHN permet une prise en charge conditionnelle, dérogatoire et transitoire d'actes innovants de biologie médicale ou d'anatomocytopathologie**.

Conformément à la législation en vigueur[2], la HAS procède à l'évaluation de ces actes en vue, en cas d'avis favorable, du transfert de leur financement transitoire vers une prise en charge financière pérenne de droit commun par l'Assurance maladie, via l'inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et/ou à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Le rôle de la HAS n'est pas de définir la composition de panels de gènes utilisables dans une indication donnée quel que soit l'objectif de cette utilisation (la HAS ne délivre pas « d'autorisations de pratique » d'actes professionnels), mais de **définir uniquement la composition pertinente de panels de gènes utilisables en soins courant et donc remboursables** (cf. infra). Ainsi, la HAS ne se positionnera pas ici sur les utilisations relevant du champ de la recherche (hors champ des missions de la HAS), ou de l'innovation (hors champ de la présente saisine et relevant d'autres missions de la HAS, cf. infra).

Objectifs des principes d'évaluation : permettre une évaluation scientifiquement robuste et rapide pour des actes pertinents et dynamiques en soins courants (actes remboursables)

Les présents principes d'évaluation détaillent les critères et modalités d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers en vue de leur remboursement.

Il s'agit ici de permettre pour la première fois le remboursement d'une technologie innovante de biologie médicale et d'anatomocytopathologie : le séquençage haut débit ciblé, et ce de manière très large puisque de très nombreuses situations cliniques seront considérées. Nous parlons donc ici de « primo-évaluation » de ces actes.

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

[2] Articles L.162-1-7 et L.162-1-24 du code de la sécurité sociale.

La formalisation des présents principes d'évaluation s'est avérée nécessaire compte tenu du contexte particulier de ces évaluations qui présentent des spécificités à prendre en considération, mais toujours dans le respect des valeurs fondamentales de la HAS : rigueur scientifique, transparence et indépendance. L'objectif est d'assurer des décisions lisibles, reproductibles, équitables et cohérentes.

Ainsi, s'agissant d'une technologie innovante, les patients et professionnels de santé attendent de pouvoir **accéder rapidement à ces innovations**, impliquant donc des **modalités d'évaluation rapides** ;

Par ailleurs, eu égard à la grande quantité d'évaluations à mener, il convient de disposer d'une méthode d'évaluation qui puisse être mobilisée à l'identique d'une évaluation à une autre afin de garantir la reproductibilité des évaluations et leurs réalisations par vague successives, dans le cadre d'une procédure simplifiée.

Cette méthode se doit également d'être **scientifiquement robuste et adaptée aux fonctions du test revendiquées** (**diagnostique, pronostique, et prédictive**, cf. Infra). Les principes d'évaluations explicitent ainsi les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivis par la HAS lors de l'analyse critiques des faits publiés et de leur prise en compte dans ses évaluations, au regard du contexte médical en soins courants.

Il est rappelé que le rôle de la HAS dans l'évaluation des actes est de **permettre le remboursement d'actes pertinents : c'est-à-dire le bon acte, au bon moment, au bon patient**. Il s'agit donc ici d'identifier pour chaque indication (« le bon patient »), la composition pertinente du panel de gènes à séquencer (« le bon acte »), et sa place dans la stratégie de prise en charge et notamment quand séquencer ce panel de gènes (« au bon moment »). L'évaluation de la pertinence d'un acte ne peut donc être réalisée que par indication (ou parfois par groupe d'indications) car un acte peut être pertinent pour une indication mais pas pour une autre. Il est par ailleurs essentiel de bien rappeler la distinction entre la possibilité technique de réaliser un acte et la pertinence à réaliser cet acte. Ces deux notions ne sont en effet pas totalement superposables. En effet, ce n'est pas parce qu'il est désormais techniquement possible de réaliser un acte que cela sera pertinent pour la prise en charge du patient, notamment en regards des autres technologies existantes. A titre d'exemple, il est aujourd'hui techniquement possible de réaliser des IRM corps entier, mais il n'est pas pertinent de faire des IRM corps entier pour une gonalgie, là où seule une IRM du genou est pertinente. De même, il est techniquement possible de phénotyper l'ensemble des sous populations lymphocytaires, macrophagiques, dendritiques par cytométrie en flux lors du suivi des patients infectés par le VIH. Mais le suivi pertinent des patients et de leur réponse au traitement repose aujourd'hui sur le nombre de lymphocyte T CD4+ et la charge virale VIH. D'autres exemples de phénotypage par cytométrie en flux sont également rencontrés en hématologie. Dans le cas présent, il est désormais techniquement possible de séquencer un nombre très important (parfois des centaines) d'altérations géniques simultanément. Mais seront-elles toutes pertinentes à séquencer (et donc à intégrer dans un panel) pour une indication ou un groupe d'indication donnée ? Les évaluations à mener devront répondre systématiquement à cette question.

Par corolaire, cette exigence de pertinence de l'acte nécessite que la composition de la totalité du **panel remboursable** soit validée dans une indication. Il ne sera donc pas envisageable de proposer

des formulations de panel de gènes remboursables trop génériques ou partielles[3] (par exemple formulations du type « *le panel doit contenir au moins les gènes suivants…* »). Pour les mêmes raisons, il ne sera pas possible de proposer de **panels remboursables** multi-pathologiques lors des premières vagues d'évaluation, tant que l'identification des altérations moléculaires pertinentes n'aura pas été faite pour l'ensemble des indications envisagées dans le panel multi-pathologiques.

Comme évoqué précédemment, l'objectif des évaluations menées par la HAS est de permettre le remboursement en droit commun (inscription aux nomenclatures) du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers. Il s'agit donc ici de permettre une prise en charge pérenne d'actes **dans le cadre du soin courant**, cadre qui est d'ailleurs intrinsèquement lié à la notion de pertinence évoquée plus haut. Il ne s'agit donc pas ici de permettre la prise en charge par la collectivité d'actes étant encore du domaine de la recherche (fondamentale, translationnelle, clinique) ou de l'innovation. **Les évaluations à mener devront donc permettre de s'assurer que les actes sont suffisamment validés pour être éligibles au soin courant et qu'ils ne sont donc plus du domaine de la recherche ou de l'innovation**. En effet, même si la frontière entre recherche et soin courant est parfois ténue et qu'il est essentiel que l'on puisse la franchir de manière fluide, maintenir cette frontière reste essentiel, notamment en matière de protection et d'information des patients tout particulièrement face à une technologie pas encore validée. Il est ainsi précisé que l'utilisation de panels de gènes dans le cadre de la sélection de patients pour inclusion dans des essais cliniques relève de la recherche clinique et non du soin courant.

Autre conséquence du cadre de soin courant, la nécessité que les résultats de l'examen soient interprétés, validés et transmis au prescripteur puis au patient, conformément à la règlementation en vigueur (phase post-analytique d'un examen de biologie médicale). Par conséquent, seuls les altérations moléculaires **séquencées ET analysées** peuvent faire l'objet d'un remboursement en droit commun.

La question des réinterprétations n'est pour le moment pas abordée dans cette première version des principes d'évaluation, compte tenu de travaux complémentaires préparatoires à mener.

Enfin, l'ensemble de ces travaux n'aura d'intérêt que s'il est **évolutif et dynamique**. En effet, les connaissances scientifiques et les modalités thérapeutiques évoluent très rapidement, rendant nécessaire l'actualisation périodique et dynamique des évaluations menées et tout particulièrement concernant les indications et la composition des panels de gènes remboursables. C'est pourquoi, en parallèle des modalités de primo-évaluation, la HAS a également développé **une procédure fluide, dynamique et simplifiée d'actualisation des panels de gènes** (compositions et indications), présentée dans la deuxième partie du présent document. Afin que cette procédure soit parfaitement fonctionnelle, la HAS s'est assurée de l'articulation avec la procédure de primo-évaluation et avec les autres procédures qui seront en lien avec la procédure d'actualisation : celles du RIHN et celle des demandes de remboursements de médicaments et de leurs tests compagnons (cf.infra).

Ces principes ont vocation à être actualisés, notamment afin de prendre en compte les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles.

[3] Rappelons, comme précisé plus haut, que nous parlons bien ici uniquement du panel remboursable, en accord avec le champ de la saisine.

2. Définition des critères d'inclusion d'une altération moléculaire au sein du panel de gènes remboursable

Comme précédemment évoqué, les enjeux de cycle pluriannuel d'évaluations sont notamment de déterminer les altérations moléculaires pertinentes à analyser par séquençage haut débit ciblé et à intégrer dans le panel de gènes remboursable.

Selon le rapport de l'Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux québécois (INESSS)[4], le choix des altérations moléculaires pertinente à inclure dans le panel à rechercher par la technique de NGS doit prendre en compte :

- d'une part du niveau de **preuve d'actionnabilité des altérations moléculaires** (intrinsèquement lié à ces dernières et qui peut donc être objectivé au niveau international) ;
- et d'autre part du **statut d'approbation réglementaire des thérapies ciblant** ces altérations moléculaires, et **donc dépend du contexte national** (1).

En complément des éléments soulignés par l'INESSS, il convient également de **préciser la place dans la stratégie de prise en charge du panel de gènes** : Le panel doit-il être réalisé lors du bilan initial ? Lorsqu'une thérapie ciblée est envisagée ? Après échec d'un traitement ? Par ailleurs, en cas de positionnement multiple dans la stratégie de prise en charge la composition du panel est-elle fixe ou évolue-t-elle en fonction des situations (apparition de résistance au traitement par exemple.

A cet effet, pour déterminer la composition pertinente du panel de gènes remboursable par séquençage haut débit ciblé, **la HAS a considéré de prendre en considération dans ses évaluations l'ensemble des éléments suivants** :

- **La ou les classifications des altérations moléculaires**

La HAS a retenu prioritairement la classification des altérations moléculaires **ESCAT[5]** de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) car :

- elle est fondée sur les niveaux de preuve clinique et préclinique d'actionnabilité et **applicable dans tous les pays d'Europe** (2),
- elle est utilisée par les professionnels de santé dans la pratique courante (d'après l'enquête de pratique conduite par la HAS).

En l'absence de score de classification ESCAT disponible (par exemple, pour les hémopathies malignes, ou en cas de valence diagnostique ou pronostic), les classifications des variants d'oncologie somatique : **OncoKB**™ [6] aux Etats-Unis (3) (de préférence) ou **TOPOGRAPH**[7] en Australie (4) (à défaut) pourront être utilisées. Ainsi, en cas de valences diagnostiques ou pronostique, la classification OncoKB™ pourra être utilisée. Par ailleurs, d'autres classifications pourront également être prises en compte si nécessaire (celles de l'OMS par exemple).

La HAS considère que pour être éligible au panel de gènes remboursable, une altération génique doit être de Tier I ou de niveau I selon les scores ESCAT ou à défaut, OncoKB™ ou

[4] Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques, rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes

[5] ESMO Scale of Clinical Actionability of molecular Target

[6] OncoKB™ : base de données de classification des variants somatiques américaine élaborée par le Memorial Sloan Kettering Cancer Center [lien] (3)

[7] TOPOGRAPH : base de données de classification des variants somatiques australienne [lien] (4)

TOPOGRAPH. En effet, les altérations moléculaires de niveau I ou Tier I correspondent à des cibles thérapeutiques utilisables en pratique courante selon ces classifications ou à des biomarqueurs reconnus comme étant requis dans le diagnostic de l'indication considérée.
Il est également précisé que les altérations moléculaires à valence prédictive pouvant être considérées pour le remboursement peuvent être de deux ordres :

- être prédictive de l'efficacité du traitement (stratification des patients susceptibles de bénéficier du médicament associé, mutations de résistance limitant l'efficacité du traitement) ;
- être prédictive d'effets indésirables du traitement (identification des patients susceptibles de présenter un risque d'effets indésirables,).

- **L'analyse critique de la littérature**

En complément des classifications précédemment mentionnées, la HAS prend en considération les résultats d'une analyse critique de la littérature plus ou moins ciblée afin de déterminer la composition du panel de gènes remboursables.

L'analyse critique de la littérature porte principalement sur les recommandations professionnelles disponibles, complétée le cas échéant par une analyse des performances diagnostiques du panel comparativement à d'autres techniques (séquençage Sanger, PCR…) si cela s'avère nécessaire. Dans ce cas, l'analyse critique de la littérature pourra permettre de statuer sur un usage préférentiel du séquençage haut débit ciblé vis-à-vis des autres techniques.

L'analyse critique doit être en majoritairement consensuelle pour la préconisation de la recherche d'altération moléculaire par séquençage haut débit ciblé dans l'indication considérée.

Elle permet également de préciser l'indication du test en matière de population cible (adultes, enfants par exemple) et de place dans la stratégie de prise en charge du panel de gènes :

- en première intention lors du bilan initial ;
- ou préalablement à l'initiation d'une thérapie ciblant l'une des altérations moléculaires présente dans le panel ;
- ou après un traitement si ce dernier se révèle être en échec ;
- ou pour contre-indiquer un traitement ou adapter sa posologie en fonction d'effet indésirables liés à la présence d'une altération moléculaire…

A noter qu'un panel de gènes remboursable peut comporter plusieurs altérations différentes présentant des fonctions différentes (diagnostiques, pronostiques ou prédictives) et ce, pertinentes à des places différentes dans la stratégie de prise en charge (par exemple, altérations pertinentes pour le diagnostic différentes d'altérations pertinentes pour la caractérisation de résistances au traitement). L'analyse critique de la littérature, et plus particulièrement l'analyse des recommandations professionnelles, permettra également de préciser ces situations.

- **Les avis de la Commission de la transparence (CT) de la HAS en vue du remboursement de droit commun**

En cas d'altération moléculaire présentant une fonction prédictive (finalité de guidage thérapeutique), il convient également de valider l'utilité clinique de la détection de l'altération moléculaire, à savoir l'impact sur la prise en charge du patient (et plus particulièrement sur son état de santé). Nous sommes donc ici dans le cas d'un test compagnon dont la validation de l'utilité clinique repose sur la validation du médicament associé dans la population stratifiée par le test, conformément au guide

méthodologique HAS sur les tests compagnons[8]. Rappelons que pour considérer un test comme compagnon, il suffit que l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) mentionne le biomarqueur (ici l'altération génique) cible du test.

Quelle évaluation prendre en considération pour appréciation la validation du médicament associé au test ? Conformément à la position de l'INESSS, il convient de prendre en considération le statut local d'approbation réglementaire du médicament associé. En France, deux options principales peuvent être envisagées : l'évaluation par l'EMA du bénéfice/risque du médicament via l'AMM en vue de sa commercialisation ou l'évaluation par la CT du Service Médical Rendu (SMR) / Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) en vue de son remboursement.

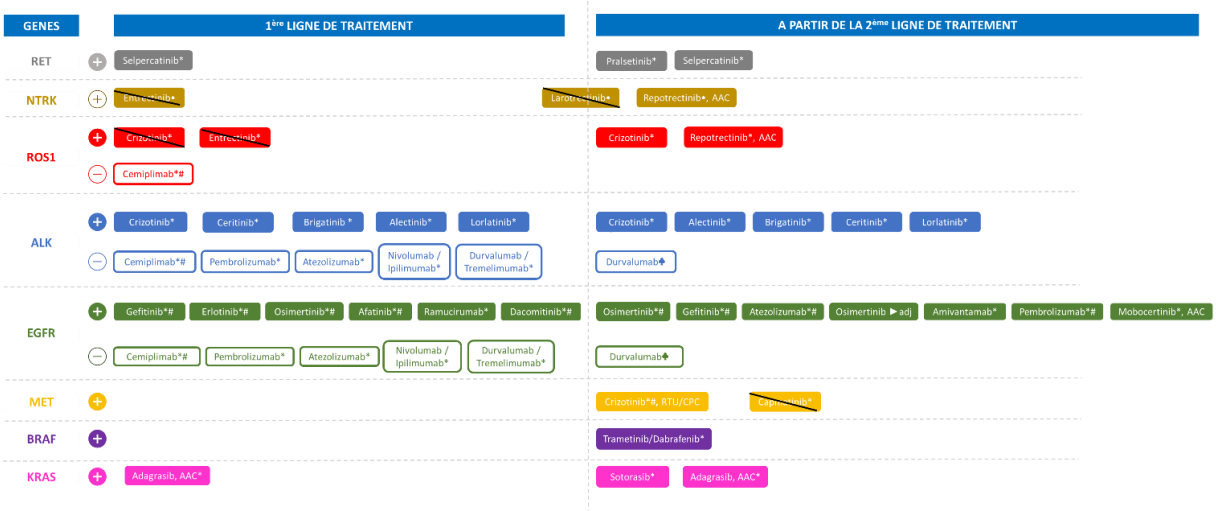
Etant donné que l'objectif de l'évaluation des panels de gènes est de permettre leur remboursement, il apparait plus rationnel et cohérent de prendre en considération l'évaluation du médicament également réalisée en vue de son remboursement (et donc l'évaluation par CT), tout particulièrement si l'on prend en considération l'évaluation de la pertinence du médicament et du test qui nécessite une appréciation comparative vis-à-vis des autres comparateurs cliniquement pertinents.

Cela permet également de garantir :

- une cohérence entre les avis HAS portant sur le médicament et sur le test associé ;
- que le médicament et le test associé sont tous deux suffisamment validés pour prétendre à une utilisation et un remboursement en soins courant.

C'est pourquoi, en complément des classifications des altérations moléculaires et de l'analyse critique de la littérature, **la HAS prend également en considération les avis de la Commission de la Transparence (CT) en vue du remboursement de droit commun du (des) médicament(s) ciblant l'altération moléculaire susceptible d'intégrer le panel de gènes remboursables.** Cette intégration pourra être envisagée si **au moins un avis de la CT est favorable.** La recherche du gène ou du panel de gènes sera alors préconisée dans la même population que celle sur laquelle porte l'avis favorable de la CT de la HAS.

Au-delà de l'avis sur le test, cela permettra également de cartographier l'ensemble des médicaments remboursés associés aux altérations moléculaires intégrées dans le panel (cf. Figure 1 pour le cancer bronchique non à petites cellules).



[8] Haute Autorité de Santé - Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation (has-sante.fr)

Figure 1. Exemple de cartographies des avis de la Commission de la transparence et des décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM relatifs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules

Critères d'inclusion d'une altération moléculaire au sein du panel de gènes remboursable

Au total, pour qu'une altération moléculaire puisse intégrer le panel de gènes remboursables pour le séquençage haut débit ciblé, elle doit satisfaire les critères cumulatifs suivants :

- **Critère 1 : disposer d'un score Tier I ou de niveau I selon les classifications ESCAT ou à défaut, OncoKB™ ou TOPOGRAPH dans l'indication ;**
- **Critère 2 : être consensuellement préconisée dans l'indication d'après l'analyse critique de la littérature, avec définition précise de sa place dans la stratégie de prise en charge ;**
- **Critère 3 : disposer d'au moins un avis favorable de la Commission de la Transparence en vue du remboursement de droit commun du (des) médicament(s) ciblant l'altération moléculaire susceptible d'intégrer le panel de gènes remboursables.**

A l'issue de l'évaluation, la HAS définit la composition du panel de gènes remboursable par le droit commun ainsi que sa place dans la stratégie de prise en charge pour l'indication considérée (cf. figure 2).

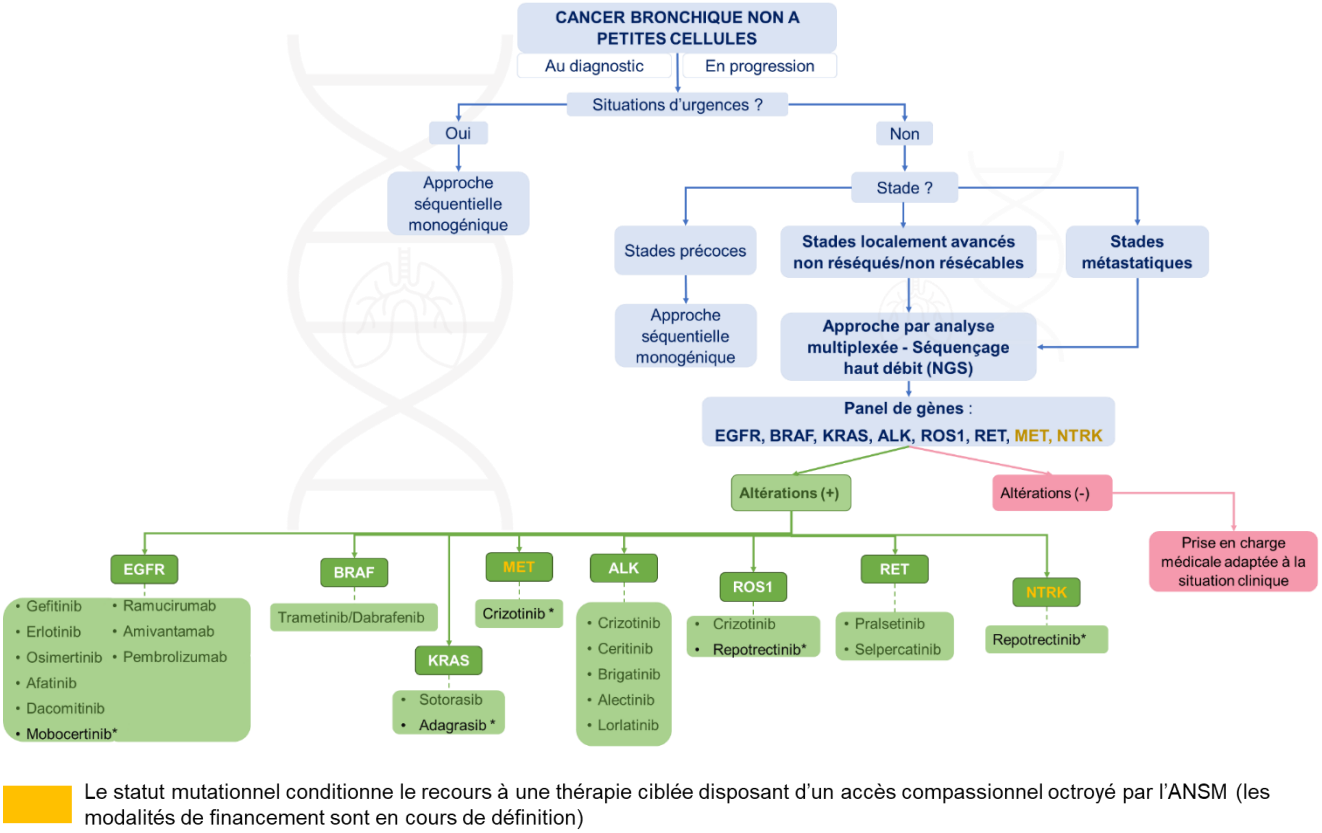


Figure 2. Exemple de définition du panel de gènes remboursable et sa place dans la stratégie de prise en charge dans le cancer bronchique non à petites cellules.

NB1 : Les stratégie présentées dans le cadre de ces évaluations n'ont pas vocation à présenter l'exhaustivité des examens requis dans la prise en charge (il ne s'agit pas ici d'un travail de

recommandation professionnelle) mais uniquement ceux nécessaires au bon positionnement du panel de gènes remboursable dans cette stratégie de prise en charge.

NB 2 : Lorsque cela s'avère pertinent, l'avis de la HAS précise le type d'acides nucléiques à séquencer (ADN et/ou ARN), compte tenu des conséquences possible en matière de tarification de l'acte.

Cas des tests associés à des médicaments en accès précoce

Les évaluations menées dans le cadre de la saisine pluriannuelle de la DGOS sur les actes de séquençage haut débit ciblé n'intègreront pas les altérations moléculaires associés à des médicaments en accès précoce. En effet, depuis le 01 avril 2024 et conformément au 2° de l'article R. 162-122 du code de la sécurité sociale, **la prise en charge financière d'actes innovants de biologie médicale et/ou d'anatomocytopathologie associés à des médicaments en accès précoce est assurée via le financement du RIHN et non via les financements de droit communs**.

Par corolaire, cela signifie qu'il sera possible pour une indication donnée, de disposer en même temps:

- D'une part d'un panel d'altération moléculaires remboursables financé en droit commun par l'assurance, car suffisamment validé (cf. supra) ;
- D'autre part d'altérations complémentaires dont la validation reste incomplète (cf. figure 3, par exemple recommandations ESCAT Tiers I mais absence d'avis favorable de la CT ou avis favorable de la HAS en faveur d'un accès précoce du médicament associé) pouvant être financées via le RIHN (si ces altérations moléculaires et leurs indications sont expressément inscrites au RIHN).

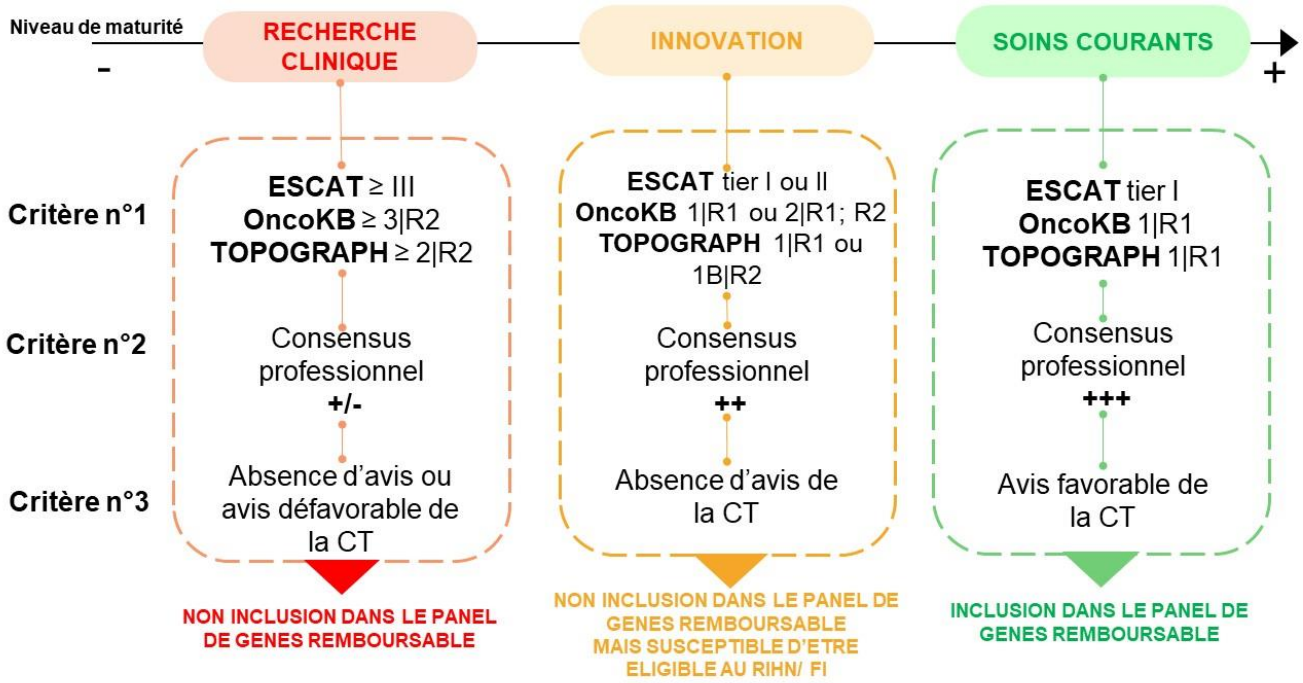


Figure 3 ; critères d'inclusion d'une altération moléculaire au sein d'un panel de gènes remboursables

NB : l'objectif du présent document est de définir les conditions d'accès au droit commun. Ainsi les critères proposés dans la figure 3 pour le RIHN sont présentés ici uniquement à titre illustratif et ne sont donc pas exhaustifs. Ils feront l'objet d'un document dédié ultérieurement.

Cas des tests associés à des médicaments en accès compassionnel

A ce jour, les modalités de prise en charge des tests associés à des médicaments en accès compassionnel n'ont pas encore été déterminées. Des échanges sont en cours avec les institutions concernées afin de déterminer si cette prise en charge doit se faire :

- Par l'industriel commercialisant le médicament ;
- Par un dispositif de financement *ad hoc* ;
- Par une extension du RIHN, de manière similaire à la prise en charge des tests associés à des médicaments en accès précoce ;
- Par le droit commun. Notons que cette dernière option pourrait s'avérer problématique car orthogonale aux exigences robustes de validation et génératrice de confusion et de complexité sur les modalités de financement des tests tout au long du continuum recherche-innovation-soins courants des tests.

Dans l'attente du positionnement sur le financement des tests associés des médicaments sous accès compassionnel (et plus particulièrement pour savoir si ces tests entrent ou non dans le périmètre du présent cycle d'évaluation), si l'un de ces tests s'avère disposer d'un score Tier I ou de niveau I selon les classifications ESCAT ou à défaut, OncoKB™ ou TOPOGRAPH dans l'indication, et est consensuellement préconisé par l'analyse critique de la littérature, alors il sera mentionné dans l'avis de la HAS, indépendamment du panel de gènes remboursables.

3. Modalités d'actualisation du panel de gènes remboursable

L'évolution très rapide des connaissances scientifiques et médicales nécessite la mise en place d'une procédure dynamique et simplifiée d'actualisation des panels de gènes remboursables établis lors de l'évaluation initiale de la HAS afin d'optimiser la prise en charge des patients.

L'actualisation par ajout ou retrait d'altération génique du panel remboursable établi lors de l'évaluation initiale effectuée par la HAS sera effectuée selon les mêmes critères cumulatifs retenus pour la primo-évaluation, à savoir :

- les classifications des altérations moléculaires somatiques ,
- les conclusions de l'analyse critique de la littérature ;
- et les avis de la CT sur le remboursement de droit commun des thérapies ciblées concernées en cas d'altération prédictive.

Conditions d'ajout d'une nouvelle altération moléculaire au panel de gènes remboursable

Une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable pour **introduire une nouvelle altération moléculaire** pourra être adressée à la HAS si **les 3 critères suivants sont réunis** :

- **Critère n°1 : l'attribution d'un score de Tier I de classification ESCAT** à une altération moléculaire, ou score de Tier/niveau 1 dans les bases de données de classification des variants somatiques OncoKB™ ou TOPOGRAPH) ;
- **Critère n°2** : en cas de finalité thérapeutique, **la publication d'un avis favorable de la CT en vue du remboursement de droit commun d'un médicament** associée à cette altération ;
- **Critère n°3 : la publication de recommandations professionnelles** (françaises, européennes, nord-américaines ou australiennes) **précisant la place dans la stratégie de prise en charge du test.**

Conditions de retrait d'une altération moléculaire du panel de gènes remboursable

Une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable **pour retirer une altération moléculaire** pourra être adressée à la HAS si **au moins un des critères suivants est rencontré** :

- **Critère n°1 : la modification du score de classification ESCAT d'un gène pour un Tier correspondant à un niveau de preuve inférieur à I**, quelle que soit la finalité : diagnostique, pronostique ou thérapeutique (ou à défaut score de Tier/niveau correspondant à un niveau de preuve inférieur à 1 dans les bases de données de classification des variants somatiques OncoKB™ ou TOPOGRAPH en cas d'altérations diagnostiques ou pronostiques) ;
- **Critère n°2** : En cas de finalité thérapeutique : **la publication d'un avis défavorable de la CT en vue du remboursement pérenne du traitement associé** (à la suite d'une réévaluation du traitement) ;
- **Critère n°3 : la publication de recommandations professionnelles** (françaises, européennes) **retirant explicitement la recherche de l'altération moléculaire de la stratégie de prise en charge**

Dans les deux cas (ajout ou retrait d'altérations moléculaires), la HAS procèdera à la vérification des éléments transmis et les complètera par une analyse critique ciblée de la littérature associée à la

consultation de parties prenantes (et d'experts le cas échéant), et ce afin de statuer sur la pertinence de cette ajout/retrait d'altérations moléculaires (évaluation du service attendu/rendu de ces altérations).

NB : lorsqu'une altération est associée à plusieurs traitements dans la même indication, le retrait ne sera envisagé que si l'ensemble des traitements associés font l'objet d'un nouvel avis défavorable.

Comment solliciter la HAS pour une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable ?

Il existe plusieurs canaux qui permettront aux professionnels de santé, via leurs Conseils Nationaux Professionnels (CNP), et aux exploitants industriels (pour le test ou pour le médicament associé) de solliciter la HAS pour une demande d'actualisation de la composition du panel de gènes remboursable:

- Le dépôt, par les CNP ou les exploitant d'une demande d'évaluation d'acte professionnel dans le cadre des campagnes annuelles, conformément à la législation (article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale) et à la procédure en vigueur[9] ;
- Le dépôt, par les exploitants industriels, d'une demande conjointe de remboursement d'un médicament et de son acte de détection de l'altération moléculaire associé auprès de la HAS (dépôt du dossier de demande de remboursement du médicament auprès de la CT intégrant l'annexe « test compagnon »)[10].

Par ailleurs, si le test de détection d'une nouvelle altération moléculaire par séquençage haut débit ciblé est inscrit au RIHN, la pertinence d'intégrer celle-ci au sein du panel de gènes remboursable sera automatiquement évaluée par la HAS en sortie de RIHN, conformément à la législation en vigueur (articles L.162-1-24 et R.162-128 du code de la sécurité sociale).

Enfin, la HAS pourra également s'autosaisir de l'actualisation de la composition d'un panel de gènes remboursable si cette actualisation a été proposée par la HAS au sein d'autres de ses travaux (évaluations de technologies de santé, recommandations professionnelles).

Evolution des nomenclatures (NABM/CCAM) à la suite des avis HAS d'actualisation d'un panel de gènes remboursable.

Il est rappelé que l'évolution des nomenclatures à la suite des avis de la HAS incombe à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) selon la législation en vigueur (article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale) et à des procédures qui lui sont propres.

[9] Haute Autorité de Santé - Déposer un dossier d'évaluation d'acte professionnel (has-sante.fr)

[10] Haute Autorité de Santé - Déposer un dossier d'évaluation d'un médicament (has-sante.fr)

Références bibliographiques

1. 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

2. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO scale for clinical actionability of molecular targets (ESCAT). Ann Oncol 2018;29(9):1895-902. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy263

3. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, *et al.* OncoKB: a precision oncology knowledge base. JCO Precision Oncology 2017;(1):1-16. http://dx.doi.org/10.1200/PO.17.00011

4. Lin FP, Thavaneswaran S, Grady JP, Ballinger M, Kansara M, Oakes SR, *et al.* Criteria-based curation of a therapy-focused compendium to support treatment recommendations in precision oncology. NPJ Precis Oncol 2021;5(1):58. http://dx.doi.org/10.1038/s41698-021-00194-z

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-santé.fr

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – juillet 2024 – ISBN :
© Haute Autorité de santé – juillet 2024