



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT

Activité du séquençage haut débit ciblé (panels ciblés) en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN

Programme des évaluations des
actes de séquençage haut débit
ciblé

Validé par le Collège le 21 juin 2023

Descriptif de la publication

Titre	Activité du séquençage haut débit ciblé (panels ciblés) en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN Programme des évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé
Méthode de travail	L'enquête de pratique auprès des structures de biologie moléculaire a permis à la HAS avec la participation des parties prenantes et institutions publiques de santé concernées par le sujet à définir l'ordre de priorisation des évaluations qui seront menées par la HAS.
Objectif(s)	Objectif : <ul style="list-style-type: none">– Définir l'ordre de priorisation des évaluations des actes de séquençage haut débit en recueillant à titre collectif le point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé concernées par le sujet
Cibles concernées	<ul style="list-style-type: none">– Institutions publiques– Plateformes hospitalières de biologie moléculaire des cancers soutenues par l'INCa– Groupes privés de laboratoires de biologie moléculaire et cabinets d'anatomocytopathologie– Organismes professionnels concernés par la génétique somatique des cancers– Patients atteints de cancers et associations de patients
Demandeur	Autosaisine de la Haute Autorité de Santé dans le cadre de la demande d'évaluation du RIHN par la DGOS
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS), service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Marie DACLIN, Melissa HACHEM 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 Suzie DALOUR (assistante, SEAP)
Auteurs	Marie DACLIN, Melissa HACHEM 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 Suzie DALOUR (assistante, SEAP).
Conflits d'intérêts	La priorisation des actes à évaluer ne nécessite pas de déclaration de conflits d'intérêts, la consultation externe étant basée sur un recueil du point de vue collectif des instances professionnelles concernées.
Validation	Version du 21 juin 2023
Actualisation	
Autres formats	Les illustrations ont été réalisées à l'aide du logiciel BIORENDER.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – juin 2023 – ISBN :

Sommaire

Sommaire 3

1. Contexte	4
1.1. Saisine de la DGOS	4
1.2. Objectif	5
1.3. Périmètre des évaluations à mener	5
2. Elaboration d'une priorisation provisoire des actes à évaluer	6
3. Consultation des parties prenantes et des institutions publiques de santé sur les actes à évaluer par la HAS	7
3.1. Modalité de la consultation	8
3.2. Présentation de la demande aux parties prenantes	8
3.3. Discussion	8
3.3.1. Commentaires généraux	8
3.3.2. Points à prendre en compte pour les évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers	9
3.3.3. Propositions des parties prenantes sur les futures situations cliniques à évaluer en priorité	10
3.3.3.1. Regroupement de situations cliniques	10
5. Priorisation finale	11
6. Programme d'évaluations	14
Abréviations et acronymes	15

1. Contexte

1.1. Saisine de la DGOS

La Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et le ministère de la Santé et de la prévention en 2021 afin de procéder à l'évaluation des actes les plus coûteux de biologie médicale ou d'anatomopathologie figurant sur la liste du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN).

Cette saisine concerne notamment deux domaines :

- La détection du génome infectieux :
 1. Les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex (tout type d'agent infectieux) et TAAN simplex (agent d'origine fongique ou parasitaire).
- La détection du génome humain :
 1. Le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique constitutionnelle postnatale ;
 2. Le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers.

Actuellement, ces examens sont pris en charge financièrement par la Mission Enseignement Recherche Référence et Innovation (MERRI) G03 *via* leur inscription sur le RIHN.

Ce document concerne uniquement le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers.

Le séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers est inscrit au sein du RIHN, sous trois libellés (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1. Acte de NGS ciblé en génétique somatique des cancers inscrit au RIHN

Liste	Code acte hors Nomenclatures	Libellé de l'acte
14-3- Détection du génome humain		
14-3-2-Génétique somatique des cancers		
RIHN	N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb
RIHN	N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb
RIHN	N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb

Kb : kilobase ; NGS : Next Generation Sequencing ; RIHN : référentiel des actes innovants hors nomenclature.

Compte-tenu de l'imprécision des libellés¹ de ces actes du RIHN ne permettant pas de connaître le périmètre de l'évaluation de ces actes, la HAS a tout d'abord réalisé une enquête de pratique afin de connaître la pratique actuelle du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers, en soins courants. Pour participer à cette enquête, ont été sollicités des organismes professionnels (Conseils Nationaux Professionnels (CNP), des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des

¹ Formulations génériques ne précisant ni les gènes analysés, ni les altérations recherchées, ni les indications. Seules sont précisées les longueurs des gènes séquencés, en kilobases

cancers labellisées par l'Institut national du cancer (INCa) et des groupes privés de laboratoires de biologie médicale et de cabinets d'anatomocytopathologie.

1.2. Objectif

Dans un deuxième temps, en fonction des réponses apportées par les structures sollicitées lors de l'enquête de pratique, la HAS, avec la participation des parties prenantes et institutions publiques de santé concernées, a défini **l'ordre de priorisation des évaluations qui seront menées par la HAS afin d'établir le programme d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers** (objet du présent document).

1.3. Périmètre des évaluations à mener

En accord avec le périmètre de la saisine adressée par la DGOS, les évaluations des actes en génétique somatique des cancers concerneront :

- les panels de gènes ciblés quel que soit la taille des panels ;
- l'utilisation du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers hors constitutionnel ;
- l'utilisation du séquençage haut débit ciblé dans le cadre des soins courants en dehors de la recherche clinique et de l'innovation.

Le séquençage très haut débit (séquençage du génome entier (WGS) ou de l'exome entier (WES) qui sont l'objet du Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025 ne seront pas évalués dans le cadre de la présente saisine de la DGOS.

Les évaluations à mener se fonderont sur l'analyse critique de la littérature et sur la position des professionnels de santé et de patients/usagers. Elles auront pour but de déterminer, pour chaque indication, dans quels cancers, la pertinence du séquençage haut débit ciblé dans le cadre du soin courant et la composition pertinente du panel de gène remboursable par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.

A la suite des évaluations, les conclusions de la HAS seront donc transmises à l'UNCAM qui pourra alors inscrire ces examens sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et sur la classification commune des actes médicaux (CCAM).

2. Elaboration d'une priorisation provisoire des actes à évaluer

En premier lieu, la HAS a proposé une liste provisoire des actes à évaluer par ordre prioritaire. Cette priorisation provisoire s'est basée sur les réponses de l'enquête de pratique.

Cette priorisation provisoire a été réalisée en trois étapes.

La **première étape a consisté** à regrouper les cancers similaires. 42 groupes de tumeurs solides et hémopathies malignes ont été identifiés.

La **deuxième étape** de la priorisation provisoire était basée sur **10 critères** :

1. le nombre de réponses rapportées par groupe de cancer ;
2. les recommandations bibliographiques renseignées par les structures ;
3. l'absence de technique ciblée existante pour la recherche de mutation génétique avant le NGS ;
4. la substitution des techniques ciblées existantes par le NGS ;
5. l'ancienneté de l'utilisation du NGS par les structures ;
6. le volume d'activité déclarée par les structures ;
7. l'homogénéité des panels de gènes séquencés ;
8. l'incidence élevée ;
9. le pronostic défavorable ou intermédiaire du cancer ;
10. l'existence d'une thérapie ciblée qui requiert la détection d'une anomalie génétique.

Les données sur l'incidence et la mortalité par cancers ont été obtenues à partir des rapports de Santé publique France² et de l'INCa³. L'existence ou non d'une thérapie ciblée qui requiert la détection d'une anomalie génétique a été obtenue à partir des données transmises par le LEEM.

La **troisième étape** de la priorisation a consisté à mettre un score de 1 ou 0 sur chaque critère pour chacune des tumeurs solides ou hémopathies malignes. Par exemple, si le volume d'activité pour un type de cancer était supérieur ou égal à la médiane du volume d'activité pour l'ensemble des cancers, ce cancer obtenait un score de 1. Le seuil établi pour avoir un score de 1 ou 0 pour les critères 1,5,6,7 et 8 était défini sur la médiane de l'ensemble des réponses qui ont été rapportées par les structures.

Chaque groupe de cancer avait un score compris entre 0 et 10. Par exemple, si pour un cancer 8 critères sur 10 étaient remplis, ce cancer obtenait un score final de 80%. Cette méthode a permis de proposer aux parties prenantes une liste provisoire de 42 tumeurs solides et hémopathies malignes par ordre prioritaire.

² [Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim \(santepubliquefrance.fr\)](#)

³ [Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Synthèse des résultats : tumeurs solides et hé-mopathies malignes \(santepubliquefrance.fr\)](#)

3. Consultation des parties prenantes et des institutions publiques de santé sur les actes à évaluer par la HAS

Le point de vue collectif sur la priorisation provisoire des organismes professionnels et des associations de patients et usagers concernés par le sujet a été recueilli, en tant que partie prenante ou institutions publiques de santé lors d'une réunion qui a été organisé le 27 janvier 2023.

Ont ainsi été sollicités, pour les professionnels de santé :

- le CNP de biologie médicale ;
- le CNP de chirurgie viscérale et digestive ;
- le CNP de dermatologie et vénéréologie ;
- le CNP d'endocrinologie, diabétologie, nutrition ;
- le CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire
- le CNP de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale ;
- le CNP d'hématologie comprenant notamment :
 - le Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes ;
 - la Société Française d'hématologie ;
- le CNP d'hépatogastroentérologie ;
- le CNP de Neurologie ;
- le CNP d'oncologie ;
- le CNP d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale ;
- le CNP des pathologistes ;
- le CNP de pneumologie ;
- le CNP d'urologie ;
- la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent.

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

- la Ligue contre le cancer.

Pour les institutions publiques en santé, ont été consultées :

- la Caisse nationale d'assurance maladie
- l'Institut national du cancer

Six CNP suivants n'ont pas répondu à la sollicitation de la HAS :

- le CNP de médecine interne ;
- le CNP de gériatrie ;
- le CNP de pédiatrie ;
- le CNP de chirurgie de l'enfant et de l'adolescent ;
- le CNP de neurochirurgie ;
- le CNP de santé publique.

3.1. Modalité de la consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que parties prenantes ou institutions publiques de santé au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5). Elles devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette consultation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁴. En pratique, il a été adressé à leurs responsables la liste des actes provisoire à évaluer qui était basée sur les réponses de l'enquête de pratique, ainsi que la méthodologie utilisée pour la priorisation. Les courriels de demande de participation à la réunion de hiérarchisation ont été envoyée le 15 décembre 2022.

3.2. Présentation de la demande aux parties prenantes

Le but de cette consultation était de recueillir le point de vue à titre collectif des parties prenantes sur la priorisation provisoire proposée par la HAS afin de la discuter, le cas échéant la modifier, en vue de la finaliser.

La HAS a demandé à chaque partie prenante ou institution publique de santé d'adopter une approche transversale de santé publique vis-à-vis de l'ensemble des cancers pour faire émerger celles dont la démarche d'évaluation leur apparaît comme prioritaire.

3.3. Discussion

3.3.1. Commentaires généraux

Les points suivants ont été abordés :

- ➔ Le devenir des actes après les évaluations de la HAS

La HAS a déjà évalué des actes du RIHN. A la suite de ces évaluations, trois cas de figure se sont présentés en fonction des conclusions de la HAS :

- quand le service attendu était suffisant (c'est-à-dire que la HAS avait estimé que l'intérêt médical de l'acte était prouvé), l'acte a été inscrit sur la NABM et/ou sur la CCAM ;
- quand le service attendu était insuffisant (pas d'intérêt médical prouvé), l'acte n'a pas été inscrit sur la NABM et/ou la CCAM et il a été désinscrit du RIHN ;
- quand le service attendu était incertain (incapacité à conclure), l'acte concerné reste sur le RIHN.

A noter qu'avant cette étape, les actes restent sur le RIHN. Les participants ont souligné l'importance majeure de maintenir une enveloppe budgétaire pour financer la biologie innovante.

- ➔ Le temps nécessaire pour évaluer l'ensemble des situations cliniques concernées par la priorisation et la capacité d'évaluation en matière de nombre de dossiers.

⁴ [c 2014 0115 adoption_procedure_parties_prenantes.pdf \(has-sante.fr\)](#)

La HAS a précisé que la durée de chaque évaluation est dépendante des données robustes disponibles. Une évaluation classique nécessite 6 à 12 mois.

- Il a été souligné que certaines situations cliniques (rares) pour lesquelles le NGS est utilisé en soin courant ne figuraient pas dans la hiérarchisation proposée.

Ces situations n'ont pas été renseignées par les répondants à l'enquête de pratique. Il a été signalé que les professionnels peuvent demander des évaluations à la HAS chaque année, via leur CNP.

- Il a été demandé si la formulation des futurs libellés serait, d'une part, spécifique d'un organe et/ou d'un type de gène, et/ou d'un stade clinique, et d'autre part, évolutive en fonction de l'actualisation des données. Il a été suggéré de ne pas trop restreindre les libellés portant sur les tumeurs solides.

Afin d'évaluer l'intérêt médical d'un acte, la HAS se doit de définir son périmètre (panel de gènes, situation clinique, finalité(s) clinique(s)) et ces précisions seront reprises dans les conclusions des évaluations. A noter que la forme finale des libellés est décidée par l'Uncam et que les libellés de la NABM/CCAM sont plus précis que ceux du RIHN. En ce qui concerne les libellés pour le séquençage haut débit ciblé, la HAS tiendra compte du caractère évolutif du domaine.

- Le positionnement de la saisine RIHN par rapport au PFMG

La HAS a indiqué que le périmètre de la saisine était limité aux libellés N452-N453-N454. Cependant, les évaluations pourront s'intéresser à des panels de gènes qui au total auront une longueur supérieure à 500 kb.

Les actes de séquençage très haut débit pris en compte dans les pré-indications du PFMG ne seront donc pas évalués dans ce cadre. A noter que la HAS est impliquée dans le PFMG, ce qui permet de s'assurer que toutes les techniques suivent les différentes étapes de développement avec un financement adéquat : recherche fondamentale / clinique et soins courants.

3.3.2. Points à prendre en compte pour les évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers

Les parties prenantes ont souligné plusieurs points à prendre en compte au cours des futures évaluations de la HAS :

- l'utilisation des recommandations de l'INCa ;
- la précision du stade clinique de la maladie dans les indications du séquençage haut débit ciblé, notamment en hématologie, la définition des conditions de réalisation du NGS, l'importance des réunions de concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge des patients ;
- l'intérêt diagnostique du séquençage haut débit ciblé dans la prise en charge des patients ;
- l'existence d'un traitement quelle que soit sa nature (à savoir médicamenteux et non-médicamenteux), qui requiert la détection d'une anomalie moléculaire ;
- l'utilisation des classifications moléculaires telle que ESCAT⁵.

⁵ The ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT); Mateo *et al.*, 2018 et Mosele *et al.*, 2020.

3.3.3. Propositions des parties prenantes sur les futures situations cliniques à évaluer en priorité

Compte tenu de son organisation, la HAS conduira ces évaluations par vagues successives, en traitant les sujets trois par trois.

En prenant en considération une approche transversale de santé publique, les parties prenantes ont proposé que chaque vague puisse évaluer un cancer fréquent, un cancer rare et/ou pédiatrique et une hémopathie maligne. En effet, l'importance de maintenir le champ de l'oncologie pédiatrique à part a été soulignée. En effet, les circuits et les décisions thérapeutiques sont très différents et la composante d'oncologie pédiatrique doit donc impérativement être individualisée. Par ailleurs, comme mentionné ci-dessus, il convient de ne pas pénaliser les tumeurs rares du fait de leur faible incidence.

Les parties prenantes ont souligné l'importance de conduire l'ensemble de ces évaluations le plus rapidement possible afin de limiter toute perte de chance pour les patients.

3.3.3.1. Regroupement de situations cliniques

Les parties prenantes ont identifié différentes situations cliniques qu'il serait pertinent de regrouper au sein d'évaluations communes, à savoir :

- les sarcomes, les GIST et les tumeurs desmoïdes ;
- le regroupement de l'ensemble des cancers ORL : incluant le cancer des glandes salivaires (dont le diagnostic est confirmé par le NGS et conditionne la prise en charge), et le cancer nasosinusien ;
- le regroupement des tumeurs neuro-oncologiques : gliomes, méningiomes, médulloblastomes et tumeurs cérébrales (quitte à indiquer la stratification au sein de l'évaluation elle-même).
- les cancers pouvant être traités par des inhibiteurs de PARP disposant d'une AMM : le cancer de l'ovaire, du sein, de la prostate et du pancréas ;
- le regroupement des hémopathies lymphoïdes matures : Les lymphomes, lymphome non Hodgkinien B ou T et les syndromes lymphoprolifératifs T, NK ou B (hors leucémie lymphoïde chronique) ;
- le regroupement des hémopathies myéloïdes rares : mastocytose, VEXAS ;
- les leucémies myéloïdes chroniques et les mutations de résistance aux ITK ;
- l'errance diagnostique avec suspicion d'hémopathies et l'hématopoïèse clonale.

Plusieurs CNP étaient d'accord avec cette proposition de regroupement. Ils ont fait remarquer que ce sujet pouvait porter également sur la génétique constitutionnelle, qui sera donc à traiter le cas échéant en parallèle de la génétique somatique.

En ce qui concerne le cancer de l'ovaire, les parties prenantes ont suggéré également de prendre en compte les actes (notamment le statut de déficience de la voie de recombinaison homologue⁶) déjà évalués par la HAS et en cours d'inscription.

Le carcinome de primitif inconnu (CAPI) a été jugé hors champ d'évaluation. Il a été en effet précisé que pour ce cancer, la technique de séquençage relève du champ du PFMG. Pour autant, il a été souligné l'importance du séquençage pour avoir une réorientation diagnostique dans cette situation clinique dont la prise en charge est difficile.

⁶ Avis n°2022.0041/AC/SEAP du 7 juillet 2022.

5. Priorisation finale

À la suite de la consultation des parties prenantes, la HAS a réalisé une mise à jour de la priorisation des actes à évaluer en considérant leurs points de vue (voir tableau 2 ci-dessous).

La réunion avec les parties prenantes a mené à reconsidérer le classement de certaines entités nosologiques, à en regrouper quelques-unes ainsi qu'à en créer d'autres. Ces situations cliniques sont classées par ordre de priorité décroissante et comportent chacune trois évaluations.

Tableau 2. Hiérarchisation des actes à évaluer en génétique somatique des cancers à la suite de la réunion avec les parties prenantes

GROUPES		ARGUMENTS DE PRIORISATION FOURNIS PAR LES PARTIES PRENANTES
I	Cancer du poumon (biopsie solide)	<ul style="list-style-type: none"> * Cancer fréquent * Existence de traitements prescrits en fonction des altérations moléculaires * Enjeu important du test pour une prise en charge équitable des patients, sur l'ensemble des établissements de santé du territoire
	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	<ul style="list-style-type: none"> * Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique) * Intérêt diagnostique
	Leucémie lymphoïde chronique	<ul style="list-style-type: none"> * Cancer fréquent en hématologie * Prise en charge ambulatoire (en ville) assez fréquente * Intérêt théranostique * Littérature disponible
II	Cancer du poumon (biopsie liquide)	<ul style="list-style-type: none"> * Cancer fréquent * Existence de traitements prescrits en fonction des altérations moléculaires * Enjeu important du test pour une prise en charge équitable des patients, sur l'ensemble des établissements de santé du territoire
	Sarcomes	<ul style="list-style-type: none"> * Evaluation groupée : portant sur plusieurs types de sarcomes * Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique) * Intérêt diagnostique
	Myélome Multiple	<ul style="list-style-type: none"> * Cancer fréquent en hématologie (incidence à 3 600 cas/an) * Population concernée : y compris des populations vulnérables (personnes âgées) * Intérêts pronostique et théranostique * Littérature disponible
III	Cancers pouvant être traités par des inhibiteurs de PARP (cancers de l'ovaire, du sein, du pancréas et de la prostate)	<ul style="list-style-type: none"> * Evaluation groupée * Intérêts diagnostique et théranostique * Volets de génétique somatique et constitutionnelle à prendre en compte conjointement

	Cholangiocarcinome	<ul style="list-style-type: none"> * Même si cancer peu fréquent * Pronostic défavorable * Intérêts diagnostique et thérapeutique * Existence de traitements prescrits en fonction des altérations moléculaires
	Syndrome myélodysplasique	<ul style="list-style-type: none"> * Cancer fréquent en hématologie * Population concernée : population âgée * Intérêts diagnostique et pronostique * Existence de thérapies ciblées * Littérature disponible
IV	Cancer de l'endomètre	<ul style="list-style-type: none"> * Cancer fréquent * Intérêts thérapeutique et diagnostique (classification histo-moléculaire établie sur la base du NGS, essentielle à la prise en charge)
	Tumeurs neuro-oncologiques (dont les glioblastomes, les gliomes, les médulloblastomes et les méningiomes)	<ul style="list-style-type: none"> * Evaluation groupée * Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)
	Leucémie aigüe myéloïde	<ul style="list-style-type: none"> * Situation jugée comme prioritaire par le GBMHM et le CNP d'hématologie * Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)
V	Mélanome	<ul style="list-style-type: none"> * Intérêts thérapeutique et pronostique
	Cancer colorectal	<ul style="list-style-type: none"> * Cancer fréquent * Intérêts pronostique et théranostique important pour certains sous-types * Existence de traitements prescrits en fonction des altérations moléculaires pouvant être détectées par d'autres techniques que le NGS
	Néoplasie myéloproliférative (thrombocytémie essentielle, polyglobulie de Vaquez, Myélofibrose primitive)	-
VI	Cancer de la thyroïde ou cancer thyroïdien localement avancé	<ul style="list-style-type: none"> * Intérêt diagnostique pour certains nodules thyroïdiens dont la cytologie est indéterminée * Intérêt diagnostique pour certains cancers indifférenciés * Intérêt théranostique : existence de traitements (thérapies ciblées) prescrits en fonction des altérations moléculaires * Enjeu important du test pour une prise en charge équitable des patients, sur l'ensemble des établissements de santé du territoire * Littérature et référentiel disponible
	Neuroblastome	<ul style="list-style-type: none"> * Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)
	Hémopathies lymphoïdes matures (lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien B ou T, syndromes lymphoprolifératifs T, NK ou B (hors LLC))	<ul style="list-style-type: none"> * Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)

VII	Cancers ORL	<ul style="list-style-type: none"> * Plusieurs cancers concernés : principalement le cancer des glandes salivaires mais aussi le cancer naso-sinusien * Evaluation groupée * Intérêts diagnostique, thérapeutique, pronostique et théranostique * Pas d'alternative au NGS * Référentiel en cours de publication
	Cancer de la vessie	-
	Leucémie aigüe lymphoblastique	* Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)
VIII	Tumeurs épidermoïdes	
	Hémopathies myéloïdes rares (mastocytose, vexas...)	* Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)
	Cancer du thymus	-
IX	Leucémie myéloïde chronique (dont mutations de résistance aux ITK)	* Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)
	Errance diagnostique avec suspicion d'hémopathie, hémato-poïèse clonale	* Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)
	Aplasie médullaire	* Population concernée : y compris des populations vulnérables (pédiatrique)

La hiérarchisation finale a été validée par le Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) le 13 juin 2023 et par le collège de la HAS le 26 juin 2023.

6. Programme d'évaluations

Au total, sur la base de l'enquête de pratique réalisée et grâce aux consultations réalisées auprès des parties prenantes et institutions concernés, la HAS a pu prioriser l'ensemble des situations cliniques à évaluer permettant ainsi d'établir le programme d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers. Ce dernier est donc organisé par vagues successives de 3 évaluations portant sur un cancer solide fréquent, un cancer solide rare et/ou pédiatrique et une hémopathie maligne (Tableau 3).

Tableau 3. Hiérarchisation des actes à évaluer en génétique somatique des cancers à la suite de la réunion avec les parties prenantes

Vagues	Indications					
1 ^{ère} Vague		Cancer du poumon (biopsie solide)		Tumeurs stromales gastro-intestinales		Leucémie lymphoïde chronique
2 ^{ème} Vague		Cancer du poumon (biopsie liquide)		Sarcomes		Myélome Multiple
3 ^{ème} Vague		Inhibiteurs de PARP (cancers de l'ovaire, du sein, du pancréas et de la prostate)		Cholangiocarcinome		Syndrome myélodysplasique
4 ^{ème} Vague		Cancer de l'endomètre		Tumeurs neuro-oncologiques		Leucémie aigüe myéloïde
5 ^{ème} Vague		Mélanome		Cancer colorectal		Néoplasie myéloproliférative
6 ^{ème} Vague		Cancer de la thyroïde ou cancer thyroïdien localement avancé		Neuroblastome		Hémopathies lymphoïdes matures (hors LLC)
7 ^{ème} Vague		Cancers ORL		Cancer de la vessie		Leucémie aigüe lymphoblastique
8 ^{ème} Vague		Tumeurs épidermoïdes		Hémopathies myéloïdes rares (mastocytose, vexas...)		Cancer du thymus
9 ^{ème} Vague		Leucémie myéloïde chronique		Errance diagnostique avec suspicion d'hémopathie, hématoïèse clonale		Aplasie médullaire

Pour rappel tous les actes présents sur la liste de priorisation resteront dans le RIHN tant que les évaluations ne seront pas terminées.

Par ailleurs, eu égard à la grande quantité d'évaluations à mener, la HAS a établi une méthode d'évaluation spécifique aux actes de séquençage haut débit en génétique somatique des cancers qui sera mobilisé à l'identique d'une évaluation à une autre à une autre afin de garantir la reproductibilité des évaluations et leurs réalisations par vague successives.

Abréviations et acronymes

CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEDiag	Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives
CT	Commission de Transparence
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
GBMHM	Groupe de Biologie Moléculaire et des Hémopathies Malignes
GFCO	Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique
HAS	Haute Autorité de Santé
INCa	Institut National du Cancer
LEEM	Les entreprises du Médicament
LAP	Liste des actes et prestations
NABM	Nomenclature des actes de biologie médical
NGS	Next Generation Sequencing
PFMG	Plan France Médecine Génomique
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
SEAP	Service d'évaluation des actes professionnels
SEM	Service d'évaluation du médicament
TAAN	Techniques d'amplification des acides nucléiques
WES	Wide Exome Sequencing
WGS	Wide Genome Sequencing

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

