



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

### RAPPORT

# Activité du séquençage haut débit ciblé (panels ciblés) en génétique constitutionnelle postnatale 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

<b>Titre</b>	<b>Activité du séquençage haut débit ciblé (panels ciblés) en génétique constitutionnelle postnatale financée dans le cadre du RIHN</b> Programme des évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé
<b>Méthode de travail</b>	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.
<b>Objectif(s)</b>	Objectif : <ul style="list-style-type: none"><li>– 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</li></ul>
<b>Cibles concernées</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Institutions publiques</li><li>– Plateformes hospitalières de génétique moléculaire</li><li>– Groupes privés de laboratoires de biologie moléculaire</li><li>– Organismes professionnels concernés par des pathologies relevant la génétique constitutionnelle</li><li>– Patients atteints des maladies génétiques constitutionnelles</li></ul>
<b>Demandeur</b>	Autosaisine de la Haute Autorité de santé dans le cadre de la demande d'évaluation du RIHN par la DGOS
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS), service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)
<b>Pilotage du projet</b>	Florent AMSALLEM, Wafa ELACHI et Eunice LOW (chefs de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP), sous la direction de Nadia SQUALLI (adjointe au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef de service) et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante, SEAP)
<b>Auteurs</b>	Florent AMSALLEM, Wafa ELACHI et Eunice LOW (chefs de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP), sous la direction de Nadia SQUALLI (adjointe au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef de service) et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante, SEAP)
<b>Conflits d'intérêts</b>	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.
<b>Validation</b>	Version du 21 juin 2023
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	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](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 – juin 2023 – ISBN :

# Sommaire

<b>Sommaire</b>	<b>3</b>
<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
1.1. Saisine de la DGOS	5
1.2. Objectif	6
1.3. Périmètre des évaluations à mener	6
<b>2. Regroupements des situations cliniques déclarées</b>	<b>7</b>
2.1. Critères et leurs descriptions ou composantes	7
2.2. Regroupement des situations cliniques des maladies rares	8
2.3. Regroupement des situations cliniques du domaine de l'onco-génétique	8
<b>3. Elaboration d'une priorisation provisoire des actes à évaluer</b>	<b>9</b>
3.1. Critères de priorisation de groupes	9
3.2. Priorisation des groupes en pharmacogénétique	10
3.3. Priorisation des groupes en oncogénétique	10
3.4. Priorisation des groupes pour les maladies rares	10
<b>4. Consultation des parties prenantes et des institutions publiques de santé sur les actes à évaluer par la HAS</b>	<b>12</b>
4.1. Réunion des parties prenantes du 06 juin 2023 (domaines de pharmacogénétique et d'oncogénétique)	12
4.1.1. Discussion	13
4.1.1.1. Commentaires généraux	13
4.1.2. Discussion sur les regroupements proposés	15
4.1.2.1. En pharmacogénétique	15
4.1.2.2. Des cancers du sein, du pancréas, de la prostate et de l'ovaire	15
4.1.2.3. Entre CNP/sociétés savantes et plateformes	15
4.1.3. Discussion sur le critère de hiérarchisation	16
4.1.4. Propositions des parties prenantes sur les futures situations cliniques à évaluer en priorité	16
4.2. Réunion des parties prenantes du 09 juin 2023 (domaines de maladies rares)	17
4.2.1. Modalité de la consultation	18
4.2.2. Présentation de la demande aux parties prenantes	18
4.2.3. Discussion	18
4.2.3.1. Commentaires généraux	18
4.2.4. Discussion sur les regroupements proposés	20
4.2.4.1. Discussion sur l'évaluation des groupes de situations cliniques constitués par la HAS	20

4.2.4.2.	Discussion sur le regroupement des maladies osseuses constitutionnelles (G048)	20
4.2.4.3.	Discussion sur les groupes « Cardiomyopathies héréditaires » (G030) et les « Troubles du rythme cardiaque héréditaires » (G031)	21
4.2.4.4.	Discussion sur le regroupement des situations cliniques rapportées par FILNEMUS	21
4.2.4.5.	Discussion sur le groupe « Infertilité masculine due à une azoospermie obstructive d'origine génétique » (G059)	21
4.2.4.6.	NeuroSphinx	21
4.2.4.7.	Discussion sur les regroupements de situations cliniques entre filières de santé et plateformes	21
4.2.5.	Discussion sur les critères de hiérarchisation	21
4.2.5.1.	Discussion sur le critère de gravité	21
4.2.5.2.	Discussion sur le critère d'utilité clinique	22
4.2.6.	Conclusions	22
<b>5.</b>	<b>Priorisation finale</b>	<b>23</b>
5.1.	Pour les domaines de pharmacogénétique et d'oncogénétique	23
5.2.	Pour les domaines de maladies rares	24
<b>6.</b>	<b>Programme d'évaluations</b>	<b>27</b>
	<b>Participants</b>	<b>30</b>
	<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>32</b>

# 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 constitutionnelle postnatale.**

Le séquençage haut débit ciblé en génétique constitutionnelle postnatale est inscrit au sein du RIHN, sous trois libellés (voir Tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1. Acte de NGS ciblé en génétique constitutionnelle postnatale inscrit au RIHN.

Liste	Code acte hors nomenclatures	Libellé de l'acte
<b>14-3 Détection du génome humain</b>		
<b>14-3-2 Génétique constitutionnelle postnatale</b>		
RIHN	N350	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index)
RIHN	N351	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)
RIHN	N352	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)

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

Compte tenu de l'imprécision des libellés<sup>1</sup> 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 constitutionnelle postnatale, en soins courants. Pour participer à cette enquête, ont été sollicités des organismes professionnels (Conseils nationaux professionnels (CNP), sociétés savantes et les 23 filières de santé maladies rares.

<sup>1</sup> 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.

## 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 constitutionnelle postnatale** (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 constitutionnelle postnatale concerneront :

- les panels de gènes ciblés quelle que soit la taille des panels ;
- l'utilisation du séquençage haut débit ciblé en génétique constitutionnelle postnatale ;
- 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, la pertinence du séquençage haut débit ciblé dans le cadre du soin courant et la composition pertinente du panel de gènes 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. Regroupements des situations cliniques déclarées

L'analyse des situations cliniques rapportées a permis d'identifier trois principaux domaines d'utilisation des tests NGS en génétique constitutionnelle postnatale : i) les **maladies rares**, ii) la **pharmacogénétique** et iii) l'**oncogénétique** :

- pour les maladies rares, 262 situations cliniques ont été déclarées ;
- en pharmacogénétique, 5 situations cliniques ont été déclarées ;
- en oncogénétique, 26 situations cliniques ont été déclarées.

Afin de réaliser des évaluations communes pour les situations cliniques similaires, la HAS a procédé à un regroupement des situations selon des critères prédéfinis qui ont été validés par les membres de la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) de la HAS.

Les critères pour les domaines de maladies rares ainsi que pour le domaine d'oncogénétique sont décrits dans la partie 2.1. Pour les cinq situations cliniques qui relèvent de la pharmacogénétique, il a été estimé qu'il n'y avait pas de regroupement à effectuer.

### 2.1. Critères et leurs descriptions ou composantes

Le Tableau 2 montre les différents critères que la HAS a utilisé pour regrouper les situations cliniques déclarées.

**Tableau 2. Critères utilisés par la HAS pour les regroupements de situations cliniques pour des actes de séquençage haut débit en génétique constitutionnelle postnatale.**

Critères		Description/Composantes
1	Regroupements proposés par les structures dans les questionnaires*	Exemple : les situations cliniques rapportées par la filière FIREENDO ont été regroupées sur la base de la classification proposée par la filière.
2	Même pathologie	a) Une même pathologie rapportée par des structures différentes. b) Une même pathologie avec appellations différentes. c) Un groupe de situations au même phénotype.
3	Même groupe de pathologies	Selon la description clinique dans les questionnaires et/ou : a) la classification Orphanet ; b) la Banque nationale de données maladies rares (BNMR) ; c) le thésaurus d'indications de l'Agence de la biomédecine (ABM).
4	Panel de gènes similaire	a) Panel de gènes identique ou, b) « <i>Core panel</i> » (idéalement validé par la littérature fournie).
5	Bibliographie fournie commune	Existence d'une bibliographie identique déclarée dans le questionnaire ou de références communes.
6	Prise en charge similaire	Une prise en charge similaire entre les situations cliniques (par exemple selon la liste d'ALD 30).
7	Activité	a) Volumes (identiques ou superposables). b) Centres (un ou plusieurs en communs).
8	Autres réponses dans les questionnaires	Précisions issues des réponses des structures permettant de regrouper certaines situations cliniques.

	Critères	Description/Composantes
9	Consultation des membres de la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives	A l'issue de la consultation des membres de la commission, en complément des critères précédents, d'autres regroupements ont été faits tenant compte des pré-indications du Plan France Médecine Génomique (PFMG). Par ailleurs, il a été proposé de distinguer les tumeurs endocrines bénignes (champ maladies rares) des tumeurs malignes (champ oncogénétique).

## 2.2. Regroupement des situations cliniques des maladies rares

Afin d'arriver à une élaboration d'une priorisation provisoire des actes à évaluer, deux étapes ont été réalisées, selon les critères décrits dans les parties 2.1 et 3.1.

La première étape a consisté à regrouper les 262 situations. 79 groupes de maladies rares ont été identifiés et proposés pour l'étape suivante (élaboration d'une priorisation provisoire des actes à évaluer), décrite dans la partie 3.

## 2.3. Regroupement des situations cliniques du domaine de l'oncogénétique

Afin d'arriver à une élaboration d'une priorisation provisoire des actes à évaluer, deux étapes ont été réalisées, selon les critères décrits dans les parties 2.1 et 3.1.

La première étape a consisté à regrouper les 26 différentes situations cliniques selon le type de cancer. Quatre groupes de tumeurs solides et hémopathies malignes ont été identifiés (cancers du sein, du pancréas, de la prostate et de l'ovaire, cancers digestifs/colorectal, tumeurs endocrines malignes et cancers hématologiques).

### 3. Elaboration d'une priorisation provisoire des actes à évaluer

La HAS a donc traité chaque domaine séparément pour établir 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 méthode a permis de proposer aux parties prenantes une liste provisoire de 88 groupes d'évaluation, dont 79 groupes de maladies rares, 5 groupes en pharmacogénétique et 4 groupes en oncogénétique par ordre prioritaire.

#### 3.1. Critères de priorisation de groupes

Concernant les groupes qui relèvent de la pharmacogénétique et de l'oncogénétique, afin de hiérarchiser les évaluations à mener et se focaliser sur les situations cliniques les plus urgentes à évaluer, la HAS a considéré que le seul critère pertinent à retenir est le volume d'actes annuels réalisés. Les autres critères adoptés pour la thématique maladies rares (gravité, utilité clinique et bibliographie disponible, décrit ci-dessous) ne permettent pas de discriminer les situations les unes par rapport aux autres du fait qu'ils sont remplis pour l'ensemble des situations. La description de ce critère figure dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Critère de priorisation permettant la hiérarchisation des groupes dans les domaines de la pharmacogénétique et de l'oncogénétique.

Critères		Description/Composantes
1	Volumes d'actes réalisés	Les volumes utilisés correspondent au nombre moyen de patients ayant effectivement bénéficié par an d'un séquençage à haut débit (NGS) par panel de gènes dans le groupe de situations cliniques au niveau national. Il s'agit du critère principal de priorisation qui a permis de proposer un premier niveau de hiérarchisation obtenu à partir de paramètres mesurables (moyennes et écart-types de la distribution des nombres d'actes). Le volume d'actes étant par ailleurs un indicateur indirect de la prévalence de ces maladies rares dans la population, ce critère est jugé prépondérant.

Concernant les groupes qui traitent des maladies rares, afin de réaliser des évaluations communes pour les situations cliniques similaires, la HAS a procédé à un regroupement des situations cliniques selon des critères prédéfinis qui ont été validés par les membres de la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) de la HAS. La description de ces critères figure dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Critères de priorisation permettant la hiérarchisation des groupes dans le domaine des maladies rares.

Critères		Description/Composantes
1	Volumes d'actes réalisés	Les volumes utilisés correspondent au nombre moyen de patients ayant effectivement bénéficié par an d'un séquençage haut débit (NGS) par panel de gènes dans le groupe de situations cliniques en France. Il s'agit du critère principal de priorisation qui a permis de proposer un premier niveau de hiérarchisation obtenu à partir de paramètres mesurables (moyennes et écart-types de la distribution des nombres d'actes). Le volume d'actes étant par ailleurs un indicateur indirect de la prévalence

	Critères	Description/Composantes
		des maladies rares dans la population, ce critère est donc prépondérant. Les groupes ont ainsi été classés par volumes décroissants.
2	Utilité clinique potentielle : a) Prise en charge médico-chirurgicale spécifique disponible b) Prise en charge globale médicale, paramédicale, médico-sociale disponible	L'utilité clinique potentielle suggérée par les réponses aux questionnaires a été choisie comme deuxième critère le plus important. Ce critère comprend deux composantes qui sont affectées d'un coefficient de pondération. La composante « disponibilité de traitements médicamenteux et/ou chirurgicaux » a été pondérée à 2 pour refléter son importance relative par rapport à la composante de « prise en charge globale médicale », pondérée à 1.
3	Bibliographie : Niveau de preuve de la littérature scientifique fournie (stratégie diagnostique formalisée, utilité clinique suggérée)	La littérature scientifique disponible est le troisième critère considéré pour prioriser les évaluations. En effet, la disponibilité de littérature scientifique est un indicateur de faisabilité des évaluations à mener.
4	Gravité de la maladie : a) Affections de longue durées (ALD) b) Dépistage néonatal	Un test NGS qui détecte une maladie rare (grave) peut permettre une intervention précoce, ce qui peut améliorer la prise en charge et la survie du patient. La HAS a donc pris en compte ce critère pour établir la hiérarchisation. Le caractère de gravité est accordé aux maladies rares : a) inscrites sur la liste ALD 30 ou ; b) bénéficiant d'un dépistage néonatal.

### 3.2. Priorisation des groupes en pharmacogénétique

Cette priorisation provisoire a été réalisée en une seule étape, compte tenu du fait du faible nombre (n=5) de situations cliniques (grands groupes) rapportées en pharmacogénétique.

Cette étape a consisté à classer les situations cliniques déclarées par ordre de volume (décroissant).

### 3.3. Priorisation des groupes en oncogénétique

Cette priorisation provisoire a été réalisée en deux étapes, selon les critères décrits dans les parties 2.1 et 3.1.

Pour arriver à la priorisation provisoire, ceci a consisté à classer les groupes regroupés selon les critères de regroupement (décrits au point 2.3) par ordre (décroissant) de volume.

### 3.4. Priorisation des groupes pour les maladies rares

Cette priorisation provisoire a été réalisée en trois étapes.

Cette étape se compose de deux phases :

1. Identification des critères de priorisation.

Cette étape a consisté à identifier des critères pour définir l'ordre de priorité selon lequel les évaluations seront menées par la HAS en se focalisant sur les situations cliniques les plus urgentes.

La HAS a défini quatre critères pour prioriser les groupes de situations cliniques ; ces critères ont été validés par la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) le 21 février 2023.

## 2. Méthode de hiérarchisation.

La HAS a classé les quatre critères selon un ordre de priorité (le volume d'actes étant le plus prioritaire) et a appliqué une méthode de hiérarchisation séquentielle.

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

Les organismes professionnels et les associations de patients et usagers concernés ont été sollicités en tant que partie prenante ou institutions publiques de santé au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (JORF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5). Ils 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 HAS<sup>2</sup>.

En pratique, il a été adressé à leurs responsables la liste des actes provisoires 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 envoyés le 15 mai 2023.

Puis, le point de vue collectif des parties prenantes concernées par le sujet a été recueilli sur la priorisation provisoire lors de deux réunions qui ont été organisées le 06 juin 2023 (pour les domaines de pharmacogénétique et d'oncogénétique) et le 09 juin 2023 (pour le domaine des maladies rares).

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 d'adopter au cours des discussions une approche transversale de santé publique vis-à-vis de l'ensemble des situations cliniques pour faire émerger celles dont la démarche d'évaluation leur apparaît comme prioritaire.

### 4.1. Réunion des parties prenantes du 06 juin 2023 (domaines de pharmacogénétique et d'oncogénétique)

Ont participé, pour les professionnels de santé :

- le CNP de biologie médicale (CNPBM) ;
- le CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP GCCM) ;
- le CNP d'oncologie ;
- l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) ;
- le Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx) ;
- le Groupe génétique et cancer (GGC) ;
- le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO).

Pour les associations de patients et d'usagers, a participé :

- la Ligue contre le cancer.

Pour les institutions publiques en santé, ont participé :

- la Caisse nationale d'assurance maladie ;

<sup>2</sup> [c 2014\\_0115\\_adoption\\_procedure\\_parties\\_prenantes.pdf \(has-sante.fr\)](#).

- l'Institut national du cancer.

A été sollicitée mais n'a pas participé à cette réunion de la HAS :

- l'Agence de la biomédecine.

### 4.1.1. Discussion

#### 4.1.1.1. Commentaires généraux

Les points suivants ont été abordés :

#### → 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 aura vocation à être inscrit sur la NABM et/ou sur la CCAM ;
- quand le service attendu était insuffisant (pas d'intérêt médical prouvé), l'acte n'aura pas vocation à être inscrit sur la NABM et/ou la CCAM et sera probablement désinscrit du RIHN ;
- quand le service attendu était incertain (incapacité à conclure), l'acte pourrait rester sur le RIHN sur une période déterminée le temps que des données complémentaires soient collectées.

**A noter que tous les actes NGS, toutes situations cliniques confondues, continueront à être remboursés dans le cadre du RIHN tant que l'évaluation n'a pas été réalisée et qu'un avis quant à leur prise en charge par l'Assurance maladie n'a pas été rendu par la HAS.**

#### → Temps nécessaire pour évaluer l'ensemble des situations cliniques concernée par la priorisation et la capacité d'évaluation en matière de nombre de dossiers.

La HAS a précisé que la durée de chaque évaluation est dépendante des données robustes disponibles. A ce stade, la HAS prévoit des temps d'évaluation d'au moins six mois pour chaque groupe de situations cliniques à évaluer. Les évaluations seront commencées trois par trois aussitôt après la hiérarchisation validée par le Collège de la HAS, dans le respect de l'ordre établi.

#### → Absence au sein de la hiérarchisation proposée de certaines situations cliniques d'oncogénétique pour lesquelles le NGS est utilisé en soins courants. Est citée en particulier l'indication de prédisposition héréditaire aux cancers du rein pour laquelle les parties prenantes indiquent une utilisation en soins courants depuis plusieurs années.

La HAS a expliqué que ces situations au nombre de cinq n'ont pas été intégrées dans la hiérarchisation proposée car le chapitre 2 du questionnaire qui recueille ces éléments n'a pas été complété pendant l'enquête de pratique par les structures sollicitées. Ainsi, au vu de la méthode de hiérarchisation utilisée, en l'absence d'information concernant notamment les panels de gènes séquencés et les volumes annuels de réalisation, la HAS n'a pas pu tenir compte de ces situations cliniques.

#### → Formulation des futurs libellés. Les parties prenantes ont demandé si celle-ci serait spécifique à un panel de gènes, et s'il était prévu que sa description soit évolutive en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. Les parties prenantes ont suggéré de ne pas trop restreindre les libellés car les panels sont périodiquement actualisés par les représentants des spécialités concernées.

La HAS a rappelé qu'afin d'évaluer l'intérêt médical d'un acte, son périmètre devait être défini précisément notamment en matière de panel de gènes impliqué, de situations cliniques concernées et de la

ou des finalité(s) clinique(s) visée(s). Tous ces éléments sont repris dans les conclusions des évaluations de la HAS.

A noter que la forme finale des libellés NABM/CCAM est décidée par l'UNCAM qui se base en général sur les conclusions de la HAS. Ces libellés seront en conséquence plus précis que ceux du RIHN.

En ce qui concerne l'évolutivité potentielle des libellés du NGS, la HAS prévoit de mettre en place un groupe de travail composé d'experts des domaines concernés pour mener avec la HAS une réflexion sur ce sujet et définir une méthode tenant compte à la fois de l'évolution des panels et des indications associées au fur et à mesure de l'avancée des connaissances scientifiques.

- **Sollicitation des experts et gestion des éventuels conflits d'intérêts.** La HAS a encouragé les parties prenantes à consulter le guide de déontologie de la HAS (actualisé en mars 2023). Ce guide a été partagé au cours de la réunion.

La HAS a précisé que les experts sollicités pour cette réunion de priorisation pourront être sollicités en tant qu'expert dans le cadre des évaluations qui viendront, s'ils n'exercent pas de fonctions exécutives au sein du bureau d'un CNP. Les représentants des CNP seront sollicités quant à eux pour exprimer le point de vue à titre collectif de leur structure dans un second temps. Par ailleurs, la HAS a précisé que les membres du bureau des sociétés savantes pourront quant à eux intervenir en tant qu'expert.

- **Positionnement de la saisine RIHN par rapport au Plan France Médecine Génomique (PFMG).**

La HAS a indiqué que l'évaluation des panels de gènes est une étape préalable à l'évaluation des actes de séquençage à très haut débit (*Whole Genome Sequencing* et *Whole Exome Sequencing*). En effet, les panels de gènes constituent un des comparateurs à considérer pour évaluer ces techniques. La HAS étant impliquée dans le PFMG, elle a vocation à évaluer à terme le séquençage génomique à très haut débit chez les patients qui en bénéficient dans leur parcours de soins dans le cadre des pré-indications du PFMG.

- **Méthode d'évaluation des panels de gènes par la HAS.**

La HAS a précisé, pour donner suite à une remarque de la représentante de l'association de patients/usagers, que la méthode utilisée serait classiquement basée sur une revue de la littérature disponible ainsi que des consultations d'experts et parties prenantes.

- **Utilisation des panels de gènes en pharmacogénétique.**

Les parties prenantes ont précisé que les panels de gènes en pharmacogénétique étaient utilisés soit en pré-thérapeutique pour adapter les doses, soit en post-thérapeutique lors de l'apparition d'un événement indésirable inattendu ou encore lors d'un bilan de résistance thérapeutique. De plus, les parties prenantes ont indiqué qu'il existe d'autres techniques qui sont utilisées en soins courants pour adapter les thérapeutiques (ex. analyses sanguines).

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

- l'utilisation des données d'activité de l'INCa ;
- l'importance d'impliquer les représentants nationaux des spécialités médicales concernées en amont des évaluations pour cadrer les sujets.

- **Articulation entre les avis de la HAS sur les médicaments associés aux tests génétiques (ex. tests compagnons) et les avis propres aux tests pour faciliter l'accès des patients aux médicaments.**

En réponse à un commentaire de la représentante de l'association de patients/usagers, la HAS a indiqué qu'avec la création récente de la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag), une procédure d'évaluation conjointe des médicaments et des tests compagnons associés a été mise en place en 2023. Pour un test compagnon donné, deux avis de la HAS seront rendus ensemble : un avis de la Commission de la transparence (CT) sur le médicament, et un avis du Collège (après avis consultatif de la CEDiag) sur le test compagnon. La démonstration de l'utilité clinique du médicament sert de prérequis à la démonstration de l'intérêt du test compagnon associé.

## 4.1.2. Discussion sur les regroupements proposés

### 4.1.2.1. En pharmacogénétique

Les parties prenantes ont expliqué avoir raisonné en pathologie médicamenteuse, ce qui a conduit à des regroupements de situations qui ne présentaient pas les mêmes signes cliniques mais pour lesquelles étaient utilisés des panels de gènes (*core panels*) communs à plusieurs pathologies (ex. panel utile pour le traitement du cancer mais également peut concerner d'autres situations comme les antalgiques).

Pour le volet de pharmacogénétique, les parties prenantes ont estimé que les regroupements étaient pertinents.

### 4.1.2.2. Des cancers du sein, du pancréas, de la prostate et de l'ovaire

Plusieurs parties prenantes ont exprimé leurs réserves sur le regroupement dans un même groupe des cancers du sein, du pancréas, de la prostate et de l'ovaire. Le caractère héréditaire étant aujourd'hui avéré pour les cancers du sein et de l'ovaire alors que les données scientifiques actuelles ne permettent pas d'établir ce fait avec certitude pour ce qui concerne la prostate et le pancréas.

Les parties prenantes ont ainsi proposé de distinguer les cancers du sein et de l'ovaire (intégrant à la fois des démarches thérapeutique et diagnostique) des cancers de la prostate et du pancréas incluant uniquement une démarche diagnostique (eu égard à la difficulté de distinguer pour ces deux pathologies les volumes d'actes réalisés à visée diagnostique de ceux recherchant des prédispositions héréditaires).

La HAS a précisé que les tests de génétique constitutionnelle dont la finalité est thérapeutique ou diagnostique seront traités dans le même temps que le volet d'oncologie somatique conformément aux préconisations des parties prenantes interrogées en janvier 2023<sup>3</sup>. Pour la partie génétique constitutionnelle dont la finalité est la recherche des prédispositions héréditaires, il a été proposé d'initier le travail par le premier groupe (ovaire, sein) le temps pour les acteurs de terrain de préciser les panels pour le deuxième groupe (prostate, pancréas).

### 4.1.2.3. Entre CNP/sociétés savantes et plateformes

Plusieurs CNP et sociétés savantes ont indiqué que le rôle de leur organisme était de centraliser les informations relatives à l'activité entrant dans le champ de leur spécialité médicale. Ils ont ainsi été étonnés de voir que certains CNP et sociétés savantes avaient indiqué des situations cliniques rapportées par des plateformes. Elles ont appelé la HAS à une vigilance particulière quant aux volumes retenus pour la hiérarchisation.

<sup>3</sup> Sollicitées dans le cadre de la priorisation des actes de NGS d'oncologie somatique.

La HAS a précisé que les volumes considérés sont bien les volumes rapportés par les CNP et sociétés savantes.

### 4.1.3. Discussion sur le critère de hiérarchisation

Le critère de volume annuel d'actes a été estimé pertinent par les structures présentes. Elles ont toutefois précisé que les volumes retenus pour la hiérarchisation sont sous-estimés et qu'ils ne reflètent pas la pratique courante actuelle.

La HAS a indiqué avoir utilisé les volumes d'activité de l'INCa tels que rapportés par les structures qui ont répondu aux questionnaires. La HAS a invité les CNP et sociétés savantes à préciser ces volumes courant du mois de juin 2023. La HAS a sollicité de son côté l'INCa et l'ABM pour recueillir, dans la mesure du possible, les dernières données disponibles.

La représentante de l'INCa a précisé que les données disponibles à ce jour ne permettaient pas de distinguer l'utilisation des panels de gènes selon leurs finalités cliniques : thérapeutique ou diagnostique, mais qu'il était prévu que les futurs rapports fassent cette distinction. L'INCa a ainsi proposé à la HAS de lui transmettre des données d'activité mais a indiqué ne pas disposer de données spécifiques à l'indication de prédisposition aux cancers de la prostate et du pancréas.

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

Pour rappel, les évaluations seront conduites par la HAS trois par trois.

#### ➔ Pour le domaine de la pharmacogénétique.

Les parties prenantes ont estimé que la hiérarchie proposée par la HAS pour ce volet est pertinente. Ils ont précisé qu'il existe pour la pharmacogénétique un *core panel*<sup>4</sup> (c-à-d une liste de gènes et régions séquencées communes à l'ensemble des situations cliniques rapportées pour lesquelles une modification génétique peut conduire à une modification thérapeutique). Ce *core panel* est consensuel au niveau national et sa composition initiale a été déterminée entre 2017 et 2019 avec une prévision de mise à jour/évaluation à échéances régulières. Les parties prenantes ont indiqué que sa composition sera revue entre décembre 2023 et janvier 2024.

#### ➔ Pour le domaine de l'oncogénétique.

La HAS a proposé de commencer l'évaluation du séquençage haut débit par les cancers du sein et de l'ovaire puis par les cancers digestifs. Les parties prenantes ont considéré que les cancers du sein et de l'ovaire sont fréquents, qu'ils sont pris en charge dans de nombreux établissements de santé sur le territoire, et qu'ils disposent de traitements ciblant spécifiquement les altérations moléculaires.

Concernant les autres groupes de situations cliniques du volet d'oncogénétique, les parties prenantes ont estimé que la priorisation devait être reprise en intégrant les groupes de situations cliniques qui n'avaient pas été pris en compte initialement dans la hiérarchisation. Au sein des groupes non retenus, les parties prenantes ont indiqué comme étant prioritaire les trois indications suivantes : a) la prédisposition héréditaire aux cancers du rein, b) la prédisposition héréditaire au mélanome malin et autres cancers cutanés et c) les autres tumeurs rares.

Afin de mettre à jour la hiérarchisation proposée, la HAS a proposé aux parties prenantes de lui transmettre avant fin juin 2023, pour chacun des groupes cités ci-dessus :

<sup>4</sup> Une partie prenante a parlé de « gènes actionnables » (*Actionable Pharmacogenetic Variants*).

- la composition des panels validés ;
- une estimation du volume d'activité annuel.

Selon les données recueillies avant le 03 juillet 2023, la HAS a réalisé une nouvelle proposition de hiérarchisation sur la première quinzaine du mois de juillet qu'elle a soumis pour avis à la CEDIAG. Par ailleurs, la HAS a informé les parties prenantes que la hiérarchisation du volet de génétique constitutionnelle sera publiée dans les prochaines semaines après validation par le Collège de la HAS et que certains groupes rapportés dans les deux volets (somatique et constitutionnel) seront traités en parallèle. Les parties prenantes ont été d'accord avec cette proposition.

## 4.2. Réunion des parties prenantes du 09 juin 2023 (domaines de maladies rares)

Ont participé, pour les professionnels de santé :

- le CNP de biologie médicale (CNPBM) ;
- le CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP GCCM) ;
- le CNP d'oncologie ;
- l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) ;
- l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF).

Ont participé, pour les filières de santé maladies rares :

- AnDDI-Rares, anomalies du développement déficience intellectuelle de causes rares ;
- BRAIN-TEAM, maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central ;
- CARDIOGEN, maladies cardiaques héréditaires ou rares ;
- DéfiScience, maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle ;
- FAVA-MULTI, maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique ;
- FILFOIE, maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant ;
- FILNEMUS, maladies neuromusculaires ;
- FILSLAN, sclérose latérale amyotrophique ;
- FIMARAD, maladies dermatologiques rares ;
- FIMATHO, maladies rares abdomino-thoraciques ;
- FIRENDO, maladies rares endocriniennes ;
- G2M, maladies héréditaires du métabolisme ;
- MARIH, maladies rares immuno-hématologiques ;
- MCGRE, maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse ;
- MhémO, maladies hémorragiques constitutionnelles ;
- MUCO-CFTR, mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR ;
- NeuroSphinx, malformations pelviennes et médullaires rares avec atteintes sphinctériennes et/ou neurologiques ;
- ORKiD, maladies rénales rares ;
- OSCAR, maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage ;
- RESPFIL, maladies respiratoires rares ;
- SENSGENE, maladies rares sensorielles.

Pour les associations de patients et d'usagers, a participé :

- l'Alliance des maladies rares.

Pour les institutions publiques en santé, ont participé :

- la Caisse nationale d'assurance maladie ;
- l'Agence de la biomédecine.

Ont été sollicités mais n'ont pas désigné de représentants pour assister à la réunion de priorisation :

- FAI<sup>2</sup>R, maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares ;
- TETECO, maladies rares de la tête, du cou et des dents.

### 4.2.1. Modalité de la consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que partie prenante 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 HAS<sup>5</sup>. En pratique, il a été adressé à leurs responsables la liste des actes provisoires 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 envoyés le 15 mai 2023.

### 4.2.2. 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 d'adopter au cours des discussions une approche transversale de santé publique vis-à-vis de l'ensemble des situations cliniques pour faire émerger celles dont la démarche d'évaluation leur apparaît comme prioritaire.

### 4.2.3. Discussion

#### 4.2.3.1. Commentaires généraux

Les points suivants ont été abordés :

- ➔ **Méthode d'évaluation des panels de gènes et temps nécessaire pour évaluer l'ensemble des situations cliniques.**

La HAS a indiqué que la méthode utilisée serait classiquement basée sur une revue de la littérature disponible ainsi que sur des consultations d'experts et de parties prenantes.

La HAS a précisé que la durée de chaque évaluation dépend de la robustesse des données disponibles. La HAS prévoit en général une durée minimale de six mois pour une évaluation d'acte professionnel. Toutefois, au regard de la possibilité d'évaluer un panel de gènes pour plusieurs situations cliniques à la fois, cette durée pourrait être réduite.

Au regard du nombre conséquent de situations cliniques à évaluer, une réflexion sera par ailleurs menée au sein de la HAS afin d'identifier des méthodes permettant d'optimiser le processus d'évaluation.

<sup>5</sup> [c 2014 0115 adoption procedure parties prenantes.pdf \(has-sante.fr\)](#)

Concernant le calendrier d'évaluation, il est prévu, après validation de la hiérarchisation par le Collège de la HAS, de mener un rythme de trois évaluations simultanées de trois groupes de situations cliniques. En respectant ce calendrier, l'ensemble des situations cliniques devrait être évalué sur une durée totale de trois ans.

### → Devenir des actes.

Après évaluation des actes par la HAS, trois cas de figure peuvent se présenter : (a) si le service attendu est estimé suffisant (c'est-à-dire que la HAS estime que l'intérêt médical de l'acte est prouvé), l'acte aura vocation à être inscrit sur la NABM et/ou sur la CCAM ; (b) si le service attendu est insuffisant (pas d'intérêt médical prouvé), l'acte n'aura pas vocation à être inscrit sur la NABM et/ou la CCAM et sera probablement désinscrit du RIHN et (c) quand le service attendu est incertain (incapacité à conclure), il pourra être envisagé que l'acte soit proposé pour rester sur le RIHN pendant une période déterminée afin de recueillir de manière prospective et comparative des données complémentaires pour valider l'utilité clinique de cet acte.

**A noter que tous les actes NGS, toutes situations cliniques confondues, continueront à être remboursés dans le cadre du RIHN tant que l'évaluation n'a pas été réalisée et qu'un avis quant à leur prise en charge par l'Assurance maladie n'a pas été rendu par la HAS.**

Les représentants des parties prenantes ont indiqué que les connaissances scientifiques dans ce domaine évoluent très rapidement et que la restriction de la formulation du libellé à un panel de gènes donné n'est pas pertinente au regard de l'actualisation périodique des panels.

La HAS a précisé que :

1. la forme finale des libellés est décidée par l'UNCAM mais en général cette dernière suit les conclusions de la HAS. Les conclusions de la HAS précisent de manière générale le périmètre d'évaluation (en l'occurrence pour les tests NGS : panel de gènes, situations cliniques, finalité(s) clinique(s)) ;
2. consciente du caractère évolutif des tests NGS en génétique constitutionnelle, la HAS prévoit de mener une réflexion sur cette question en sollicitant un groupe d'experts des domaines concernés afin de définir les modalités de prise en charge évolutives des panels et des indications qui y sont associées au fur et à mesure de l'avancée des connaissances scientifiques. Les experts du groupe pourront ainsi être sollicités en fonction des sujets d'évaluation. A cette fin, la HAS sollicitera les représentants des CNP en septembre 2023 pour proposer une liste d'experts susceptibles d'être intéressés par le sujet.

La HAS indique qu'un second groupe d'experts sera mis en place et travaillera quant à lui sur la définition des conditions de réalisation des panels de gènes ; il s'agira de définir, en cohérence avec les textes réglementaires, les conditions de prescription des tests ainsi que les étapes allant du pré-analytique au post-analytique (modalités d'interprétation, formalisation des comptes-rendus). L'Agence de la biomédecine sera sollicitée pour participer à ce second groupe de réflexion.

### → Concernant la sollicitation des experts et la gestion des éventuels conflits d'intérêts.

La HAS a encouragé les représentants des parties prenantes participant à la réunion à consulter le guide de déontologie<sup>6</sup> de la HAS. Elle a précisé que les représentants des parties prenantes qui ont participé à la réunion de priorisation pourront être sollicités à titre d'expert dans le cadre des évaluations, que s'ils n'ont aucune fonction exécutive au sein du bureau d'un CNP. En revanche, les membres du bureau des sociétés savantes pourront quant à eux intervenir en tant qu'expert. Enfin, la HAS a

<sup>6</sup> Ce guide a été partagé au cours de la réunion.

indiqué que si certains experts d'un domaine donné se retrouvent en situation de conflit d'intérêts, la HAS se réservera la possibilité de les auditionner de manière individuelle.

➔ **Concernant le périmètre de la saisine.**

Les parties prenantes ont souhaité savoir si une évaluation de l'intérêt de l'utilisation des tests de panels de gènes par NGS chez les apparentés ou les conjoints sera menée.

La HAS a indiqué que l'objet de la saisine porte uniquement sur l'évaluation de ces tests chez les cas index.

➔ **Positionnement de la saisine RIHN par rapport au Plan France Médecine Génomique (PFMG).**

La HAS a indiqué que l'évaluation des tests de panels de gènes par NGS est une étape préalable à celle des actes de séquençage du génome ou de l'exome « *Whole Genome Sequencing (WGS)* et de *Whole Exome Sequencing (WES)* », qui sont actuellement pris en charge dans des pré-indications définies par le PFMG. En effet, les panels de gènes constituent un des comparateurs à considérer pour évaluer les techniques de WGS et WES.

➔ **Place dans la stratégie diagnostique des tests de panels de gènes par NGS.**

Certaines parties prenantes ont indiqué que l'utilisation du séquençage très haut débit du génome et de l'exome va dans les prochaines années remplacer l'utilisation des tests de panels de gènes par NGS. Cette évolution évoque un « changement de paradigme » dans l'utilisation des tests de génétique.

D'autres parties prenantes ont considéré qu'il n'est pas possible de faire une généralité quant à l'intérêt des tests de panels de gènes et ont estimé que les analyses ciblées sont nécessaires et suffisantes dans plusieurs contextes cliniques notamment en raison de la rapidité d'obtention des résultats.

Ainsi, dans le cadre de l'évaluation diagnostique des tests de panels de gènes, il est nécessaire de considérer les rendements diagnostiques, les délais de rendu et la notion d'urgence diagnostique.

La HAS rappelle que les gènes d'intérêt quelle que soit la technique utilisée doivent être identiques et le travail d'évaluation devra permettre de les définir pour l'ensemble du territoire national.

#### **4.2.4. Discussion sur les regroupements proposés**

##### **4.2.4.1. Discussion sur l'évaluation des groupes de situations cliniques constitués par la HAS**

La HAS a indiqué que les regroupements ont été construits sur la base d'un périmètre commun (existence d'une bibliographie commune et/ou contextes cliniques et experts à mobiliser similaires).

L'évaluation déterminera au sein de chaque groupe un ou plusieurs panels de gènes à considérer selon les situations cliniques qui s'y rapportent.

##### **4.2.4.2. Discussion sur le regroupement des maladies osseuses constitutionnelles (G048)**

Une représentante de la filière OSCAR considère que les nombreuses situations cliniques au sein d'un unique groupe appelé « Maladies osseuses constitutionnelles » ne sont pas pertinentes et qu'il convient de les diviser en sous-groupes de situations cliniques.

#### 4.2.4.3. Discussion sur les groupes « Cardiomyopathies héréditaires » (G030) et les « Troubles du rythme cardiaque héréditaires » (G031)

Un représentant de la filière CARDIOGEN a indiqué qu'il souhaite préciser les situations cliniques concernées par le groupe des « Cardiomyopathies héréditaires ».

Par ailleurs, le représentant a indiqué qu'il existe des points communs sur le plan clinique entre les groupes G030 et G031 et a estimé qu'il serait judicieux de les évaluer dans le même groupe.

#### 4.2.4.4. Discussion sur le regroupement des situations cliniques rapportées par FILNEMUS

La filière a indiqué que les situations cliniques déclarées peuvent être organisées en trois sous-groupes. Elle transmettra à la HAS les informations qui y sont relatives.

#### 4.2.4.5. Discussion sur le groupe « Infertilité masculine due à une azoospermie obstructive d'origine génétique » (G059)

Les parties prenantes ont indiqué que les situations cliniques faisant référence à la mucoviscidose doivent être retirées de ce groupe.

La HAS adaptera les regroupements par voie de conséquence.

#### 4.2.4.6. NeuroSphinx

La filière n'a pas proposé de panels spécifiques car les gènes étudiés sont répartis dans plusieurs panels déclarés par d'autres structures. Un panel spécifique est en cours d'élaboration.

#### 4.2.4.7. Discussion sur les regroupements de situations cliniques entre filières de santé et plateformes

Certaines filières ont indiqué que leur rôle a consisté à centraliser les informations relatives à l'activité entrant dans leur champ de compétences. Ainsi, seules les situations cliniques indiquées par leurs filières et les volumes qui s'y rapportent doivent être inclus dans les groupes constitués.

La HAS a précisé que les volumes considérés sont ceux qui ont été rapportés dans les questionnaires par les filières.

### 4.2.5. Discussion sur les critères de hiérarchisation

La méthode de hiérarchisation utilisée par la HAS a été estimée pertinente par les structures présentes. Certaines structures émettent toutefois des réserves sur l'appréciation des critères de gravité et d'utilité clinique.

#### 4.2.5.1. Discussion sur le critère de gravité

Plusieurs parties prenantes ont exprimé leurs réserves sur l'utilisation de critères d'appréciation de la gravité des situations cliniques (SC) rapportées dans l'enquête (ALD et dépistage néonatal).

La HAS est consciente de la difficulté à apprécier le degré de gravité d'une maladie donnée et à hiérarchiser les SC entre elles, en particulier dans un contexte où l'ensemble des SC sont considérées comme graves. Aussi, afin d'avoir une approche la plus objective possible, la HAS s'est basée sur les critères de gravité adoptés par le ministère/l'assurance maladie. Ces critères ont été validés par la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) de la HAS le 21 février 2023.

Certaines parties prenantes ont mentionné que la gravité doit être appréciée lorsque qu'il existe un recours au diagnostic prénatal (DPN) et au diagnostic pré-implantatoire.

L'ABM a proposé à la HAS de lui transmettre des données d'activité sur le DPN pour ces cinq dernières années.

#### 4.2.5.2. Discussion sur le critère d'utilité clinique

Certaines parties prenantes ont estimé que l'utilisation du critère d'utilité clinique est discutable notamment du fait du regroupement des situations cliniques car les groupes constitués incluent des situations cliniques pour lesquelles l'utilité clinique des tests de panels de gènes par NGS est très variable.

Les représentants de la filière ORKiD ont estimé que, pour les néphropathies, l'utilité clinique est majeure.

La HAS s'est basée sur les questionnaires pour apprécier ce critère.

#### 4.2.6. Conclusions

La HAS a proposé aux parties prenantes de faire part de leurs propositions de modification ou remarques éventuelles au plus tard le 3 juillet 2023.

Selon les données recueillies, la HAS proposera aux structures ayant participé à cette réunion une nouvelle hiérarchisation des situations cliniques au mois de juillet 2023. Les parties prenantes ont été informées que cette nouvelle hiérarchisation sera examinée par la CEDIAG le 18 juillet 2023 et qu'elle sera ensuite soumise à la validation du Collège de la HAS.

Par ailleurs, la HAS a informé les parties prenantes que la hiérarchisation du volet de génétique constitutionnelle sera publiée dans les prochaines semaines après validation par le Collège de la HAS. Les parties prenantes ont également été informées que certains groupes rapportés dans les deux volets (somatique et constitutionnel) seront traités en parallèle.

## 5. Priorisation finale

### 5.1. Pour les domaines de pharmacogénétique et d'oncogénétique

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 5 et Tableau 6 ci-dessous).

La réunion avec les parties prenantes a mené à reconsidérer le classement de certaines pathologies, à en regrouper quelques-unes ainsi qu'à en créer d'autres.

**Tableau 5. Hiérarchisation des actes à évaluer en génétique constitutionnelle postnatale pour le domaine de pharmacogénétique à la suite de la réunion avec les parties prenantes.**

Rang d'évaluation	Groupes
1	Pharmacogénétique des traitements d'oncologie et des soins de supports : – dans les leucémies aiguës – dans les tumeurs malignes solides
2	Pharmacogénétique des traitements immunomodulateurs, immunosuppresseurs et anti-infectieux
3	Pharmacogénétique des traitements de neuropsychiatrie
4	Pharmacogénétique des traitements à visée cardiovasculaire (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants)
5	Pharmacogénétique de l'éliglustat (traitement de la maladie de Gaucher de type 1)

**Tableau 6. Hiérarchisation des actes à évaluer en génétique constitutionnelle postnatale pour le domaine d'oncogénétique à la suite de la réunion avec les parties prenantes.**

Rang d'évaluation	Groupes
1	Cancers du sein, du pancréas, de la prostate et de l'ovaire (indications théranostiques) Prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire
2	Prédisposition héréditaire aux cancers digestifs
3	Prédisposition héréditaire aux tumeurs endocrines malignes (néoplasies endocriniennes multiples, phéochromocytome, paragangliomes, adénomes hypophysaires)
4	Autres tumeurs rares (syndrome de Li-Fraumeni, DICER1, maladie de Cowden (PTEN <i>hamartoma tumor syndrome</i> ), syndrome de Gorlin, rétinoblastomes, néphroblastomes, tumeurs stromales digestives...)
5	Prédisposition héréditaire aux cancers du rein
6	Prédisposition héréditaire au mélanome malin et autres cancers cutanés
7	Prédisposition héréditaire aux tumeurs du système nerveux central (cérébrales et médullaires)
8	Prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes familiales
9	Maladies cassantes (maladie de Fanconi, Bloom, ataxie-télangiectasie et syndromes apparentés)

La hiérarchisation finale pour ces deux domaines a été validée par le Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) le 18 juillet 2023 et par le Collège de la HAS le 11 octobre 2023.

## 5.2. Pour les domaines de maladies rares

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 7 ci-dessous).

La réunion avec les parties prenantes a mené à reconsidérer le classement de certaines pathologies, à en regrouper quelques-unes ainsi qu'à en créer d'autres.

Tableau 7. Hiérarchisation des actes à évaluer en génétique constitutionnelle postnatale pour le domaine des maladies rares à la suite de la réunion avec les parties prenantes.

N°	GROUPES	Nb SC <sup>7</sup>	STRUCTURE(S)
GR027	Cardiomyopathies héréditaires	2	CARDIOGEN
GR039	Maladie héréditaire du métabolisme	23	G2M
GR044	Maladies osseuses constitutionnelles	6	OSCAR, CH Versailles
GR055	Myopathies et autres atteintes du muscle squelettique et de la jonction neuromusculaire	13	FILNEMUS
GR028	Troubles du rythme cardiaque héréditaires	8	CARDIOGEN
GR029	Maladies auto-inflammatoires et auto-immunes rares	1	FAI2R
GR056	Maladies mitochondriales	2	FILNEMUS
GR002	Déficiences intellectuelles syndromiques ou non syndromiques	9	AnDDI-Rares et DéfiScience
GR053	Mucoviscidose et affections liées à CFTR	7	MUCO-CFTR, CH Versailles, CH Poissy
GR049	Néphropathie tubulaire génétique	3	ORKID, NeuroSphinx
GR068	Diabètes et hyperinsulinisme	5	FIRENDO, G2M
GR046	Maladies respiratoires rares	8	RespiFIL, MUCO-CFTR, NeuroSphinx
GR032	Hyperlipidémie rare	6	G2M, FIRENDO, CH Nîmes
GR045	Pathologies rares du métabolisme phospho-calcique ou de la minéralisation dentaire	6	OSCAR, FIRENDO
GR062	Infertilité masculine (hors CFTR)	13	FIRENDO, RESPIFIL, MUCO-CFTR, CH Poissy
GR069	Tumeurs endocrines bénignes	3	FIRENDO
GR016	Ataxies héréditaires, dystonies et autres anomalies de mouvement héréditaires	9	BRAIN-TEAM, AnDDI-Rares et DéfiScience
GR015	Maladie génétique rétinienne rare	2	BRAIN-TEAM, SENSGENE
GR041	Déficits immunitaires héréditaires et neutropénies chroniques	9	MARIH
GR043	Pathologies de l'hémostase	2	MHEMO

<sup>7</sup> Nombre de situations cliniques déclarées dans les retours issus de l'enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023, regroupées selon les critères établis par la HAS (cf. partie 2.1).

N°	GROUPES	Nb SC <sup>7</sup>	STRUCTURE(S)
GR006	Néphropathies kystiques	3	AnDDI-Rares et DéfiScience, ORKiD
GR042	Maladies constitutionnelles du globule rouge	7	MCGRE
GR001	Epilepsies	4	AnDDI-Rares et DéfiScience
GR057	Maladie de Charcot-Marie-Tooth et désordres apparentés (HSAN et dHMN)	1	FILNEMUS
GR009	Syndrome de Marfan et maladies associées	3	AnDDI-Rares et DéfiScience, FAVA-Multi
GR014	Sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence fronto-temporale	3	BRAIN-TEAM, FILSLAN, CH Nîmes
GR024	Syndrome d'Ehlers-Danlos	4	FAVA-Multi, OSCAR
GR005	Surdités non syndromiques et syndromiques	2	AnDDI-Rares et DéfiScience, SENSGENE, FIRENDO
GR036	Obésité rare	1	CRM PRADORT
GR050	Néphropathies indéterminées avec insuffisance rénale	1	ORKiD
GR034	Pancréatite héréditaire et idiopathique	2	MUCO-CFTR, CHI de Poissy-St Germain en laye
GR020	Leuco-encéphalopathies vasculaires	2	BRAIN-TEAM
GR010	Troubles du spectre autistique	2	AnDDI-Rares et DéfiScience, CH Nîmes
GR047	Anomalie du développement du rein et des voies urinaires, syndromique et non syndromique	4	ORKiD, NeuroSphinx
GR037	Pathologies sévères du foie à révélation pédiatrique et formes moins sévères	8	FILFOIE
GR013	Affection psychiatrique à composante neurodéveloppementale	1	AnDDI-Rares et DéfiScience
GR007	Malformations cérébrales	3	AnDDI-Rares et DéfiScience
GR025	Maladie de Rendu-Osler et syndrome de malformation capillaire et malformation artérioveineuse (CM-AVM)	1	FAVA-Multi
GR059	Variations du développement génital	2	FIRENDO
GR066	Hypogonadismes hypogonadotropes	2	FIRENDO
GR065	Déficits hypophysaires syndromiques et non syndromiques	3	FIRENDO
GR048	Néphropathie glomérulaire génétique	2	ORKiD
GR064	Maladies thyroïdiennes	5	FIRENDO
GR031	Anomalies du développement oculaire isolée ou syndromique/ Cataracte congénitale isolées ou syndromique/ Dystrophie cornéenne héréditaire isolée ou syndromique	1	SENSGENE

N°	GROUPES	Nb SC <sup>7</sup>	STRUCTURE(S)
GR004	Malformations sans déficience intellectuelle	3	AnDDI-Rares et DéfiScience, OSCAR
GR018	Paraplégie spastique héréditaire	3	BRAIN-TEAM
GR063	Infertilité féminine	10	FIRENDO, CH Poissy
GR040	Thrombophilie héréditaire rare	2	GFHT
GR017	Démence fronto-temporale	2	BRAIN-TEAM
GR054	Entéropathies congénitales du jeune enfant	1	FIMATHO
GR051	Maladies liées à une dysrégulation du système du complément	2	ORKiD
GR003	Malformations cardiaques congénitales	3	AnDDI-Rares et DéfiScience, CARDIOGEN
GR026	Pseudoxanthome élastique et maladies artérielles calcifiantes	1	FAVA-Multi
GR067	Syndrome de restriction de croissance fœtale et postnatale	3	FIRENDO
GR038	Maladie métabolique hépatique rare	2	FILFOIE
GR058	Hyperthermie maligne de l'anesthésie	1	FILNEMUS
GR060	Maladie génétique rare des surrénales	4	FIRENDO
GR061	Puberté précoce	3	FIRENDO
GR021	Leucodystrophie	3	BRAIN-TEAM
GR022	Dysplasies et malformations vasculaires cérébrales	2	BRAIN-TEAM
GR008	Syndromes avec croissance excessive	4	AnDDI-Rares et DéfiScience, FIRENDO, OSCAR
GR011	Mosaïque cutanée	1	AnDDI-Rares et DéfiScience
GR019	Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer	2	BRAIN-TEAM
GR030	Albinisme	1	SENSGENE
GR023	Maladie d'Alzheimer du sujet jeune (<65 ans)	1	BRAIN-TEAM
GR035	Syndrome de retard de croissance liées aux anomalies du gène SHOX	4	FIRENDO, CHI de Poissy-St Germain en laye
GR052	Anomalie du tube neural	1	NeuroSphinx
GR012	Neurocristopathies	1	AnDDI-Rares et DéfiScience, NeuroSphinx
GR033	Recherche de facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse	1	CH Nîmes

La hiérarchisation finale pour le domaine des maladies rares a été validée par le Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) le 18 juillet 2023 et par le Collège de la HAS le 11 octobre 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 concernées, 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 constitutionnelle postnatale dans les domaines des maladies rares, de la pharmacogénétique et de l'oncogénétique. Ce dernier est donc organisé en vagues successives de trois évaluations.

Les figures 1, 2, 3 et 4 présentent les vagues d'évaluations pour 2025 à 2027.

VAGUES	INDICATION CLINIQUES		
	MALADIE RARE 1	MALADIE RARE 2	PHARMACOGÉNÉTIQUE
1ère Vague	 <b>Cardiomyopathies constitutionnelles</b>	 <b>Aminoacidopathies</b>	 <b>Leucémies aiguës et soins de supports</b>
2ème Vague	 <b>Maladies osseuses constitutionnelles</b>	 <b>Hyperferritinémies génétiques</b>	 <b>Tumeurs malignes solides</b>
3ème Vague	 <b>Myopathies et autres atteintes du muscle squelettique et de la jonction neuromusculaire</b>	 <b>Autres maladies héréditaires du métabolisme</b>	 <b>Traitements immunomodulateurs, immunosuppresseurs et anti-infectieux</b>
4ème Vague	N/A	N/A	 <b>Traitement par Eliglustat</b> <b>Traitements de neuropsychiatrie</b>

Figure 1. Hiérarchisation des actes à évaluer en 2025 en génétique constitutionnelle à la suite de la réunion avec les parties prenantes et la DGOS.

VAGUES	INDICATION CLINIQUES		
	MALADIE RARE 1	MALADIE RARE 2	PHARMACOGÉNÉTIQUE (PGx) / ONCOGÉNÉTIQUE (OGx) / MALADIE RARE 3 (MR)
5ème Vague	Troubles du rythme cardiaque héréditaires	Maladies auto inflammatoires et auto-immunes rares	Traitements à visée cardiovasculaire (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants) (PGx)
6ème Vague	Maladies mitochondriales	Déficiences Intellectuelles syndromiques ou non syndromiques	Prédilection héréditaire aux cancers du sein, de l'ovaire, de pancréas et de la prostate (OGx)
7ème Vague	Mucoviscidose et affections liées à CFTR	Néphropathies tubulaires génétiques	Prédilection héréditaire aux cancers digestifs (OGx)
8ème Vague	Diabètes et hyperinsulinisme	Maladies respiratoires rares	Prédilection héréditaire aux tumeurs endocrines malignes (OGx)
9ème Vague	Hyperlipidémie rare	Pathologies rares du métabolisme phosphocalcique ou de la minéralisation dentaire	Infertilité masculine (MR)
10ème Vague	Tumeurs endocrines bénignes	Ataxies héréditaires, dystonies et autres anomalies de mouvement héréditaires	Maladies génétiques rétiniennes rares (MR)
11ème Vague	Déficiences immunitaires héréditaires et neutropénies chroniques	Pathologies de l'hémostasie	Néphropathies kystiques (MR)
12ème Vague	Maladies constitutionnelles du globule rouge	Epilepsies	Maladie de Charcot-Marie-Tooth et désordres apparentés (HSAN et dHMN) (MR)

Figure 2. Hiérarchisation des actes à évaluer en 2026 en génétique constitutionnelle à la suite de la réunion avec les parties prenantes et la DGOS.

VAGUES	INDICATION CLINIQUES		
	MALADIE RARE 1	MALADIE RARE 2	ONCOGÉNÉTIQUE (OGx) / MALADIE RARE 3 (MR)
13ème Vague	Syndrome de Marfan et maladies associées	Sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence fronto-temporale	Prédilections héréditaires à d'autres tumeurs rares (OGx)
14ème Vague	Syndrome d'Ehlers-Danlos	Surdités non syndromiques et syndromiques	Prédilection héréditaire aux cancers du rein (OGx)
15ème Vague	Obésités rares	Néphropathies indéterminées avec insuffisance rénale	Prédilection héréditaire au mélanome malin et autres cancers cutanés (OGx)
16ème Vague	Pancréatite héréditaire et idiopathique	Leuco-encéphalopathies vasculaires	Prédilection héréditaire aux hémopathies malignes familiales (OGx)
17ème Vague	Troubles du spectre autistique	Anomalie du développement du rein et des voies urinaires, syndromique et non syndromique	Prédilection héréditaire aux maladies cassantes (OGx)
18ème Vague	Pathologies sévères du foie à révélation pédiatrique et formes moins sévères	Affection psychiatrique à composante neuro-développementale	Malformations cérébrales (MR)
19ème Vague	Maladie de Rendu-Osler et Syndrome de malformation capillaire et malformation artério-veineuse	Variations du développement génital	Hypogonadismes hypogonadotropes (MR)
20ème Vague	Déficiences hypophysaires syndromiques et non syndromiques	Néphropathie glomérulaire génétique	Maladies thyroïdiennes (MR)

Figure 3. Hiérarchisation des actes à évaluer en 2027 en génétique constitutionnelle à la suite de la réunion avec les parties prenantes et la DGOS (1/2).

VAGUES	INDICATION CLINIQUES		
	MALADIE RARE 1	MALADIE RARE 2	MALADIE RARE 3
21ème Vague	 Anomalies du développement oculaire isolée ou syndromique/ Cataracte congénitale isolées ou syndromique/ Dystrophie cornéenne héréditaire isolée ou syndromique	 Malformations sans déficience intellectuelle	 Paraplégie spastique héréditaire
22ème Vague	 Infertilité féminine	 Thrombophilie héréditaire rare	 Démence fronto-temporale
23ème Vague	 Entéropathies congénitales du jeune enfant	 Maladies liées à une dysrégulation du système du complément	 Malformations cardiaques congénitales
24ème Vague	 Pseudoxanthome élastique et maladies artérielles calcifiantes	 Syndrome de restriction de croissance fœtale et post-natale	 Maladie métabolique hépatique rare
25ème Vague	 Hyperthermie maligne de l'anesthésie	 Maladies génétiques rares des surrénales	 Puberté précoce
26ème Vague	 Leucodystrophie	 Dysplasies et malformations vasculaires cérébrales	 Syndromes avec croissance excessive
27ème Vague	 Mosaique cutanée	 Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer	 Albinisme
28ème Vague	 Maladie d'Alzheimer du sujet jeune (<65 ans)	 Syndrome de retard de croissance liées aux anomalies du gène SHOX	 Anomalie du tube neural
29ème Vague	 Neurocristopathies	 Recherche de facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse	N/A

Figure 4. Hiérarchisation des actes à évaluer en 2027 en génétique constitutionnelle à la suite de la réunion avec les parties prenantes et la DGOS (2/2).

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 constitutionnelle postnatale, qui sera mobilisée à l'identique d'une évaluation à une autre afin de garantir la reproductibilité des évaluations et leurs réalisations par vagues successives.

# Participants

---

## Conseils nationaux professionnels

### Pour les domaines d'oncogénétique et de pharmacogénétique

- CNP de biologie médicale (CNPBM)
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP GCCM)
- CNP d'oncologie
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM)
- Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx)
- Groupe génétique et cancer (GGC)
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO)

### Pour le domaine des maladies rares

- CNP de biologie médicale (CNPBM)
- NP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP GCCM)
- CNP d'oncologie
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM)
- Association des cytogénétiiciens de langue française (ACLF)

### Filières de santé maladies rares

- AnDDI-Rares, anomalies du développement déficience intellectuelle de causes rares
- BRAIN-TEAM, maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central
- CARDIOGEN, maladies cardiaques héréditaires ou rares
- DéfiScience, maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle
- FAI<sup>2</sup>R, maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares
- FAVA-MULTI, maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique
- FILFOIE, maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant
- FILNEMUS, maladies neuromusculaires
- FILSLAN, sclérose latérale amyotrophique
- FIMARAD, maladies dermatologiques rares
- FIMATHO, maladies rares abdomino-thoraciques
- FIRENDO, maladies rares endocriniennes
- G2M, maladies héréditaires du métabolisme
- MARIH, maladies rares immuno-hématologiques
- MCGRE, maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse
- MHEMO, maladies hémorragiques constitutionnelles
- MUCO-CFTR, mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR
- NeuroSphinx-GBS, complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares
- ORKiD, maladies rénales rares

- OSCAR, maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage
- RESPIFIL, maladies respiratoires rares
- SENSGENE, maladies rares sensorielles
- TETECOUCO, maladies rares de la tête, du cou et des dents

### **Associations de patients et d'usagers**

- Ligue contre le cancer
- Alliance maladies rares

### **Institutions publiques en santé**

- Caisse nationale d'assurance maladie
- Institut national du cancer
- Agence de la biomédecine

## **Remerciements**

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

# Abréviations et acronymes

---

<b>CCAM</b>	Classification commune des actes médicaux
<b>CEDiag</b>	Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives
<b>CNP</b>	Conseil national professionnel
<b>CT</b>	Commission de Transparence
<b>DGOS</b>	Direction générale de l'offre de soins
<b>GFCO</b>	Groupe francophone de cytogénomique oncologique
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>INCa</b>	Institut national du cancer
<b>LEEM</b>	Les entreprises du médicament
<b>LAP</b>	Liste des actes et prestations
<b>NABM</b>	Nomenclature des actes de biologie médical
<b>NGS</b>	<i>Next Generation Sequencing</i>
<b>PFMG</b>	Plan France Médecine Génomique
<b>RIHN</b>	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
<b>SEAP</b>	Service d'évaluation des actes professionnels
<b>TAAN</b>	Techniques d'amplification des acides nucléiques
<b>WES</b>	<i>Wide Exome Sequencing</i>
<b>WGS</b>	<i>Wide Genome Sequencing</i>

---

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

---

