HAL
open science

Accès aux tests génétiques en oncologie

Michel Ducreux, Philippe Amiel

To cite this version:

Michel Ducreux, Philippe Amiel. Accès aux tests génétiques en oncologie. Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie, 2022, 32. hal-03965248

HAL Id: hal-03965248

https://hal.science/hal-03965248v1

Submitted on 31 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Loi de bioéthique du 2 août 2021 Quel impact sur nos vies ?

Regards croisés juridique, médical, éthique

Michel Ducreux
Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Inserm U1279, Villejuif France

Philippe Amiel
Inserm, Université Paris Cité, U1123 « ECEVE »

Accès aux tests génétiques en oncologie*

Résumé

L'accès aux tests génétiques dans le domaine de la cancérologie prend de plus en plus d'importance au fur et à mesure des découvertes de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique. Il a ainsi été possible de démontrer que des cancers fréquents dont le diagnostic reposait essentiellement sur la localisation anatomique et l'examen anatomopathologique étaient en fait une collection de maladies plus rares définies par des altérations moléculaires. Ces altérations de type mutations, amplification, ou fusion nécessitent le recours à des outils sophistiqués tels que le *next generation sequencing* (NGS). Au-delà d'une caractérisation meilleure des maladies, cette analyse moléculaire permet la définition de cibles accessibles à des médicaments spécifiques ce qui constitue la base de la médecine personnalisée en cancérologie. Même si l'évaluation clinique des certaines molécules n'a pas toujours été couronnée de succès, l'amélioration de la survie des patients ayant un cancer du poumon par exemple confirme tout le bien-fondé de ce concept. Le problème est donc maintenant l'accès à ces tests qui ne sont pas pris en charge par des mécanismes précis efficaces comme le sont les molécules onéreuses ou les dispositifs implantables ce qui aboutit à des inégalités de prise en charge des cancers sur le territoire français posant un véritable problème éthique.

Abstract

Access to genetic testing in the field of cancer is becoming increasingly important as discoveries are made in basic, translational, and clinical research. It has thus been possible to demonstrate that common cancers whose diagnosis was based essentially on anatomical location and anatomical pathology in the past, were in fact a collection of rare diseases defined by molecular alterations. These alterations, such as mutations, amplification, or fusion, require the use of sophisticated tools such as Next Generation Sequencing (NGS). Beyond a better characterisation of diseases, this molecular analysis allows the definition of targets accessible to specific drugs, which constitutes the basis of personalised medicine in cancerology. Even if the clinical evaluation of certain molecules has not always been successful, the improved survival of lung cancer patients, for example, confirms the validity of this concept. The problem is now access to these tests, which are not covered by effective specific mechanisms as are expensive molecules or implantable devices, which leads to inequalities in the treatment of cancers on French territory, posing a real ethical problem.

La problématique de l'accès aux tests génétiques en cancérologie est nationale. Elle a déjà fait et fait encore l'objet de multiples démarches afin que les autorités de santé prennent la pleine mesure de cette transformation

* Ducreux M., Amiel P. *Accès aux tests génétiques en oncologie*. Bull Acad Natl Med 2022 ;206 :433-9. Doi : 10.1016/j.banm.2022.01.021.

majeure de la prise en charge des patients en cancérologie. Le problème, en particulier dans ses aspects financiers, dépasse le champ de la cancérologie. L'une de ces démarches a été réalisée sous l'égide du regretté Pr Axel Kahn alors qu'il était président de la Ligue nationale contre le cancer. Il confia la réalisation d'une mission spécifique sur le sujet au Pr Dominique Stoppa-Lyonnet au sein d'un groupe mixte incluant des représentants de différentes structures universitaires et du groupe Unicancer **(tableau 1)**. Cette mission a rédigé un document d'excellente qualité qui fait état de manière précise de la problématique en particulier en ce qui concerne la mise en œuvre de ces tests au niveau des différentes structures ; elle décrit dans le détail leur absence de financement pérenne[2]. On s'intéresse ici au versant plus éthique de la question de l'accès aux tests génétiques, dans la suite d'un avis récent du Comité éthique et cancer[3].

Tableau 1 : groupe de travail de la Ligue Nationale Contre le Cancer / Unicancer

Dr Jérôme Barrière, Oncologue médical, Polyclinique Saint-Jean, Cagnes sur Mer
Amandine Courtin, Chargée de mission Plaidoyer Société et Politiques de Santé. Ligue nationale contre le cancer
Pr Michel Ducreux, Gustave Roussy, INSERM U1279, Université Paris Sud, Comité Ethique et Cancer
Emmanuel Jammes, Délégué de la Mission Société et Politiques de Santé. Ligue nationale contre le cancer
Dr Catherine Noguès, Institut Paoli-Calmettes, Présidente du Groupe Génétique et Cancer, Unicancer
Pr Frédérique Penault-LLorca, Centre Jean Perrin, Université de Clermont-Auvergne, présidente déléguée d'Unicancer
Iris Pauporté, Déléguée à la Recherche, Ligue nationale contre le cancer
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet (rapporteur), Institut Curie, Université de Paris, INSERM U830, administratrice de la Ligue nationale contre le cancer
Dr Dominique Vaur, Centre François Baclesse, Bureau du Groupe Génétique et Cancer, Unicancer
Pr Jean-Paul Vernant, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, administrateur de la Ligue nationale contre le cancer

Remerciements : Lisa Golmard (Institut Curie) pour la liste des indications et gènes de prédisposition aux cancers (tableau 2)

1. L'évolution de la cancérologie : l'apport de la biologie moléculaire

Il y a vingt ans les cancers étaient traités essentiellement selon leur histologie, la localisation de la tumeur primitive et leur taille. À cette époque, il n'existait pratiquement aucun marqueur biologique de cancer ni aucune caractérisation spécifique du cancer en dehors des caractéristiques anatomopathologiques. Par ailleurs, il n'existait pour traiter les malades qu'une liste limitée de médicaments qui appartenaient tous à la grande classe des anti-mitotiques, autrement appelés « chimiothérapies ». Les traitements des cancers reposaient tous, soit sur l'éradication espérée de la maladie cancéreuse (essentiellement par la chirurgie), soit par un effet différentiel de destruction des cellules cancéreuses plus important que la destruction du tissu sain par la radiothérapie pour les tumeurs localisées et la chimiothérapie pour les tumeurs plus évoluées. En vingt ans, ce paysage thérapeutique s'est considérablement modifié avec la mise sur le marché de nouvelles molécules de chimiothérapie mais bien plus encore de nouveaux agents thérapeutiques tels que les thérapies ciblées, et plus récemment des médicaments n'agissant plus sur les cellules tumorales mais sur les capacités de défense du malade atteint de cancer (l'immunothérapie). Il y a ainsi environ 200 options médicamenteuses supplémentaires de traitement à ce jour. Au début des années 2000, l'essor des thérapies ciblées considéré comme une révolution a fait couler beaucoup d'encre. Il a été l'objet de déclarations très optimistes de la part des journaux internationaux qui ont pu parler, à l'époque, de « *miracle pill* » (pillule miracle)

2 - Ligue nationale contre le cancer/Unicancer, *Accès aux tests génétiques en oncologie*. Février 2021.

3 - Comité éthique et cancer., « Accès aux tests génétiques en oncologie : lever les obstacles », avis n° 39, 16 avril 2021. https://www.ethique-cancer.fr/avis/avis-ndeg39.

ou afficher des slogans accrocheurs tels que « This drug is for you! ». Mais il ne s'agissait que d'un premier pas, car combattre un mécanisme d'activation de la cellule cancéreuse nécessite d'abord de le mette en évidence chez un patient donné. Et il faut encore prouver que le mécanisme en question joue un rôle majeur dans le développement du cancer avant de commencer les études cliniques de médicaments ciblant cette anomalie. C'est justement pour permettre, après l'identification d'un mécanisme impliqué dans le développement du cancer susceptible de répondre à un traitement adapté à cette anomalie, que des analyses de biologie moléculaire doivent être réalisées. Des expériences de caractérisation moléculaire de cohortes de cancers « tout venant » ont d'ailleurs permis de montrer que ces anomalies étaient présentes sur des gènes dits « d'intérêt » avec des profils variables en fonction du type de cancer. Une de ces premières études, publiée en 2014, a montré qu'en séquençant systématiquement la tumeur des 5 000 cas de cancers de toutes origines, il était possible de trouver 26 % de cibles potentiellement « actionnables » par un traitement spécifique déjà disponible[4].

Pour complexifier la situation, les anomalies moléculaires observées en cas de cancer ne se limitent pas à la simple mutation d'un gène (ou de plusieurs de manière séquentielle au fur et à mesure de l'évolution d'un processus d'abord bénin, puis progressivement de plus en plus malin comme, par exemple, dans le cadre de la cancérogenèse colique) qui est l'anomalie la plus connue. En effet, ces analyses moléculaires du cancer nécessitent de mettre en évidence d'autres types d'anomalies, qu'il s'agisse d'une augmentation du nombre de copies du gène (amplification d'HER2 dans 20 % des cas de cancer du sein, par exemple) ou d'une fusion de certains gènes (fusions FGFR dans le cancer des voies biliaires intra-hépatiques, par exemple). Ce type d'approche va bien au-delà de la recherche et d'une connaissance « entomologique » des cancers qui a déjà un intérêt important pour mieux comprendre et classifier les maladies. Ce profilage moléculaire est à la base même du concept de médecine personnalisée et permet déjà de définir des marqueurs qui ont une valeur pronostique sur la maladie (mutation de BRAF dans le cancer du côlon, synonyme d'une survie en stade métastatique inférieure[5], des marqueurs prédictifs d'une résistance à certaines molécules (par exemple mutation RAS en cas de cancer du côlon responsable d'une inefficacité des anti EGFR[6] et enfin, potentiellement, des marqueurs qui seraient prédictifs de la survenue plus fréquente d'effets secondaires.

La mise en évidence de ces anomalies biologiques a profondément changé la physionomie globale de la cancérologie. Ainsi en 1996 il existait trois types de cancer du poumon : des cancers épidermoïdes, des adénocarcinomes, ou des cancers du poumon à petites cellules, soit trois catégories définies par des anomalies anatomopathologiques. Vingt ans plus tard, le diagnostic précis d'adénocarcinome du poumon nécessite une recherche d'anomalies au niveau d'au moins huit gènes d'intérêt. La réalisation isolée de chacun de ces tests étant extrêmement consommatrice de temps avant la décision thérapeutique et de ressource mises en œuvre de manière itérative, il est évident que des techniques globales telles que le *next generation sequencing* (NGS) — une ensemble de technologies de séquençage à très haut débit – sont parfaitement adaptées à cette situation comme elles le sont pour d'autres types de cancers. La segmentation en sous-types était également connue depuis longtemps en cas de cancer du sein en utilisant des outils moins couteux et moins sophistiqués comme, par exemple, le statut hormonal ; mais même dans cette situation l'arrivée de la caractérisation biologique moléculaire aboutit à transformer des cancers relativement fréquents en une collection de cancers rares.

La description biologique des cancers n'est encore qu'une étape et il faut ensuite réaliser des études cliniques, car les situations complexes d'interconnexion de multiples voies d'activation sont très fréquentes, expliquant des échecs successifs constatés après ces envolées initiales trop optimistes. Un exemple de ce type est l'utilisation des médicaments de type anti-RAF, en présence d'une mutation spécifique de type BRF V600E : ces molécules sont très actives en monothérapie en cas de mélanome[7] et pas du tout en cas de cancer du côlon[8].

4 - MacConaill LE, Garcia E, Shivdasani P, Ducar M, Adusumilli R, Breneiser M, et al. *Prospective enterprise-level molecular genotyping of a cohort of cancer patients*. J Mol Diagn. nov 2014;16(6):660-72.

5 - Ducreux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, Smolenschi C, Hollebecque A, Dartigues P, et al. *Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer*. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1758835919856494.

6 - Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile J-F, et al. *KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer*. Cancer Res. 15 avr 2006;66(8):3992-5.

7 - Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. N Engl J Med. 30 juin 2011;364(26):2507-16.

8 - Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. *Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer*. J Clin Oncol. 1 déc 2015;33(34):4032-8.

2. Le NGS, outil indispensable de la médecine de précision

Le *next generation sequencing* ou NGS est une technique apparue dans les années 2005 et qui dans les années 2020 est devenue la référence pour les analyses de biologie moléculaire. Le principe de ce test est que chaque copie d'ADN, sélectionnée ou non, est clonée puis séquencée séparément et analysée par des moyens informatiques en comparaison aux séquences de référence. La NGS comporte ainsi quatre étapes : préparation d'une base de références ; séquençage ; analyse en bio-informatique ; et enfin compte-rendu clinique. L'ensemble permet de mettre en évidence une liste de variants. Cet outil peut être utilisé de façon différente en fonction du contexte. En ce qui concerne la pratique cancérologique quotidienne, la plupart des équipes font appel à des « panels composés » de gènes d'intérêt. Ces panels sont plus ou moins larges en fonction, d'une part, du coût et, d'autre part, du type de cancer incriminé. La plupart des équipes utilisent des panels à nombre moyen de gènes (une trentaine environ), mais certains panels peuvent monter jusqu'à 400 gènes, – ce qui reste encore très loin des capacités maximales de la technique. Ces panels permettent d'orienter le diagnostic (voire de de déterminer, dans certaines pathologies), et permettent l'analyse de gènes impliqués dans les formes génétiques des cancers. Une analyse plus puissante a pour nom le *whole exome sequencing* (WES). Elle consiste à analyser toutes les parties de l'ADN appelées « exons » qui par transcription vont aboutir à la synthèse d'une protéine. Ce type d'analyse est réservé à des situations de recherche clinique ou « translationnelle ». Enfin il existe des techniques permettant le séquençage de l'ensemble du génome comportant à la fois les exons et les introns, c'est-à-dire l'analyse de toute la séquence d'ADN de la cellule : *whole genome sequencing* (WGS). Il s'agit d'un processus long pris en charge à l'heure actuelle par le programme « France Médecine Génomique 2025 » à des fins de recherche fondamentale. En ce qui concerne les panels de gènes d'intérêt du cancer déjà évoqués, ceux-ci peuvent être réalisés par des laboratoires académiques mais sont également disponibles dans le commerce auprès de certains fournisseurs de ce type d'expertise (FoundationOne®, Caris Molecular Intelligence®, Oncomine V3®). Qu'ils soient réalisés par des acteurs académiques ou industriels, ces panels évoluent en fonction du temps et en fonction des découvertes plus fondamentales du rôle d'un nouveau gène ou d'une nouvelle voie d'activation de la cancérogenèse.

Sur un plan scientifique, médical, technique et éthique, le problème qui se pose est celui de l'accès à ces tests qui reste très variable d'un centre à l'autre, fonction du type et du lieu de prise en charge sur le territoire français. Il existe une grande hétérogénéité dans le pourcentage de réalisation de ces tests provenant du niveau de technicité requis et du coût. On sait par exemple que la recherche de l'expression de PDL1 qui ne nécessite qu'une technique de routine d'anatomopathologie est réalisée dans près de 60 % des cas de cancers du poumon, de même que la recherche en biologie moléculaire d'une mutation de RAS dans le cancer du côlon (exigence ancienne pour prescrire des anti-EGFR). Mais, comme cela a été évoqué, le nombre de tests pour caractériser une tumeur augmente rapidement et il est inopérant – et potentiellement plus coûteux – de procéder étape par étape en commençant par la recherche de la mutation sur un gène, en passant au suivant si la mutation la plus fréquente n'est pas observée, etc. D'où la simplification potentielle et l'augmentation de qualité de gestion de l'indication de traitement du malade que représente les outils modernes et puissants tels que le NGS. Malheureusement cette réalité – pourtant aussi économique que scientifique – n'est pas reconnue par les financeurs. En présence d'un prélèvement qui nécessite ce type d'analyse, le laboratoire local, s'il n'en a pas l'expertise a la possibilité de l'adresser à un laboratoire référent qui pourra réaliser ce test plus sophistiqué, mais qui devra le facturer au laboratoire qui lui a adressé le prélèvement. Cela entraîne un surcoût pour les établissements, qui représente un frein au développement de tests *nécessaires*. Il est évidemment hors de question de laisser réaliser sans retenue tous les tests possibles pour toutes les tumeurs, mais de plus en plus d'oncologues considèrent en 2022, qu'il faudrait que toutes les tumeurs soient séquencées d'une façon ou d'une autre avant décision thérapeutique. Afin de rationaliser ces analyses et d'éviter une expansion incontrôlée des demandes, la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) a défini des critères qui évaluent l'intérêt de ces différents tests et les classent (classification ESCAT) en : « prêts pour un usage de routine », « encore soumis à investigations », « cibles hypothétiques » et « situation encore à développer »[9].

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

3. Quelques exemples de mise en œuvre de ces tests

Il faut rappeler que la non-accessibilité à ces tests a d'ores et déjà des conséquences majeures qu'il est facile d'illustrer. La première concerne la durée de survie des patients, car il a clairement été démontré que l'utilisation adaptée et ciblée de nouvelles thérapies, par exemple dans le cancer du poumon, améliorait la survie des patients. Les progrès thérapeutiques réalisés dans cette pathologie reposent essentiellement sur la détermination de cibles qui, lorsqu'elles sont présentes, ont un tel effet sur le développement du cancer que leur blocage permet de ralentir voire de stopper complètement son évolution pendant des mois, voire des années[10]. En outre, sans le développement des tests dits « compagnons »[11], certaines molécules actives dans un sous-groupe de patients restreint auraient pu voir leur mise sur le marché menacée alors qu'elles apportent un bénéfice majeur à ce petit pourcentage de patients. Le crizotinib par exemple ne donne que 10 % de réponses sur une population non sélectionnée de cancers du poumon alors que le taux de réponse atteint 90 % en cas de mise en évidence d'une mutation ALK et qu'il a ensuite été démontré que dans cette population spécifique le crizotinib était plus efficace que l'ancien traitement standard à base de chimiothérapie[12]. Lors de la commercialisation de ce médicament, le coût du produit (qui est élevé) a été prise en charge par le système de santé, mais pas le coût du test permettant de sélectionner les patients qui ont de grandes chances de répondre au traitement. Ce paradoxe est difficile à justifier. Dans un autre exemple de maladie fréquente qu'est le cancer du côlon, la mise en évidence d'une mutation RAS signifie qu'une classe de médicaments coûteux, les anti-EGFR, ne vont avoir aucune efficacité dans le traitement de ces patients. Autrement dit, le coût du test est largement compensé par l'économie d'un traitement inutile et de ses toxicités pour le patient, et celle du coût financier direct pour la communauté en rapport avec une prescription inutile.

Il est possible de multiplier les exemples, y compris en cancérologie digestive où la médecine de précision a pourtant eu du mal à s'Imposer. Dans les tumeurs des voies biliaires intra-hépatiques, qui sont rares mais graves, il a été montré que des anomalies de type fusion FGFR pouvaient être observées dans 20 % des cas environ[13] La sensibilité de ces formes particulières de tumeurs à des anti FGFR est importante et prouvée[14] **(figure 1)**, à tel point qu'un médicament oral, le pémigatinib, a eu une autorisation de mise sur le marché et est d'ores et déjà disponible en pharmacie hospitalière. Malheureusement, là encore rien n'est prévu pour permettre un accès large aux tests permettant de mettre en évidence cette anomalie qui n'est pas si rare. Un exemple « transtumoral » encore plus criant concerne la présence des fusions du gène NTRK (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) et l'efficacité des médicaments spécifiquement dédiés au traitement de ces fusions. Il s'agit d'un exemple caricatural car ces fusions sont extrêmement fréquentes dans les cancers extrêmement rares comme le carcinome sécrétant mammaire, certains cancers salivaires (le carcinome sécrétant salivaire, analogue du carcinome sécrétant mammaire) chez l'adulte, le fibrosarcome infantile et le néphrome mésoblastique congénital chez l'enfant. Ces tumeurs présentent des fréquences de mutations qui sont parfois proches de 100 %. Elles ne représentent cependant qu'une infime minorité de tous les cancers que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. En revanche dans pratiquement tous les autres cancers y compris les plus fréquents, il est possible d'observer ce type de fusion mais avec des taux cette fois faibles : moins de 1 % des cas pour le cancer du poumon et du côlon, entre 1 et 10 % pour le cancer papillaire de la thyroïde[15]. Deux médicaments ont été approuvés dans cette indication, le larotrectinib et l'entrectinib à la suite d'études montrant des taux de réponses comprise entre 57 et 80 % dont 7 à 15 % de réponses complètes chez des

10 - Gambardella V, Tarazona N, Cejalvo JM, Lombardi P, Huerta M, Roselló S, et al. *Personalized Medicine: Recent Progress in Cancer Therapy*. Cancers (Basel). 19 avr 2020;12(4):E1009.

11 - Test compagnon : « test diagnostic permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. » (HAS, 2014).

12 - Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. *Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer*. N Engl J Med. 20 juin 2013;368(25):2385-94.

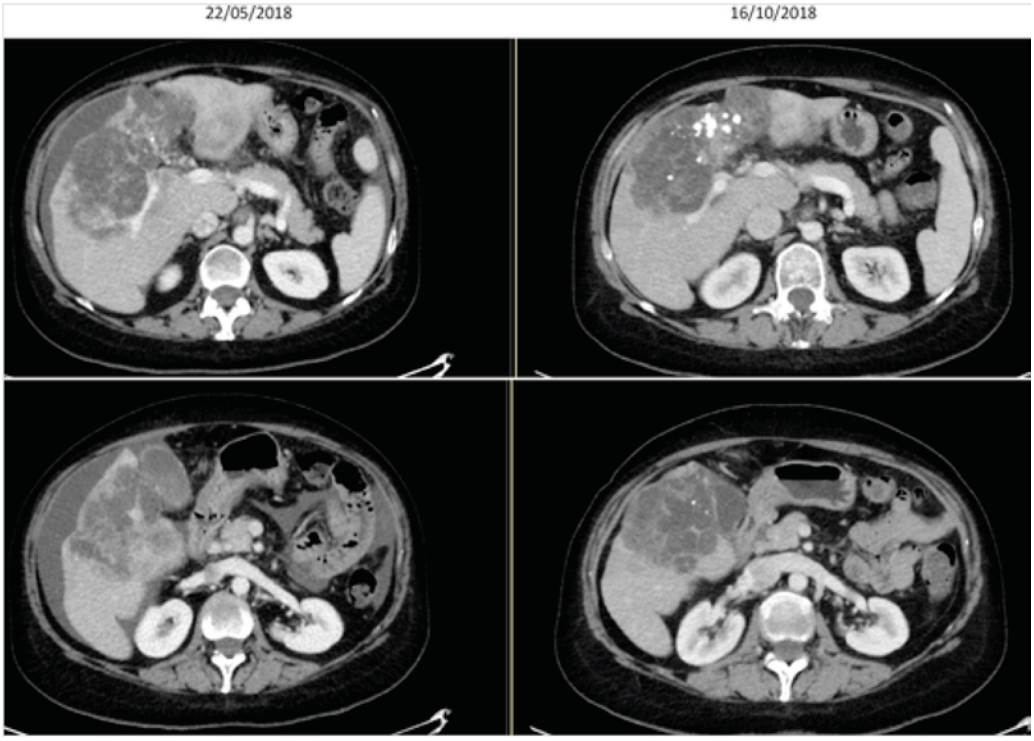
13 - Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. *Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma*. Ann Oncol. sept 2021;32(9):1111-26.

14 - Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfeld C, Borad MJ, et al. *Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma*. J Clin Oncol. 20 janv 2018;36(3):276-82.

15 - Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. *NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls*. Mod Pathol. janv 2020;33(1):38-46.

patients réfractaires aux traitements conventionnels[16,17]. Le spectre des tumeurs traitées dans ces études est très large, 15 types tumoraux étant représentés dans les essais évaluant le larotrectinib[14].

Figure 1 : *Traitement d'un patient ayant une tumeur intra-hépatique biliaire (cholangiocarcinome intra-hépatique) par anti-FGFR alors qu'il avait été démontré que la tumeur présentait une fusion FGFR : excellente réponse à cette thérapeutique. (Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Ann Oncol. sept 2021;32(9):1111-26.)*



4. Une carence qui devrait s'aggraver encore avec l'avènement des biopsies liquides

La situation de carence est d'autant plus dommageable que le recours à l'utilisation du tissu et donc des biopsies invasives devrait, dans l'avenir, être un peu moins fréquent car des techniques de mise en évidence de ces anomalies sur de l'ADN tumoral circulant ont été proposées. Dans le futur, il pourrait donc être utile et possible de déterminer les différentes anomalies évoquées simplement à partir d'une prise de sang. Cette possibilité ouvre en plus des perspectives prometteuses de suivi de la maladie aboutissant cependant, d'un simple point de vue financier, à la multiplication des tests et donc des coûts. De nombreuses études évaluent l'évolution quantitative et qualitative de cet ADN circulant et pourraient permettre des changements plus précoces de ligne de traitement en fonction des anomalies détectées. Il a d'ailleurs déjà été mis en évidence, en cas cancer du côlon métastasé, que le traitement par anti-EGFR de cancers non mutés RAS pouvait exercer une pression de sélection sur la population tumorale faisant apparaître dans l'ADN circulant des cellules mutées pour RAS en même temps qu'apparaissait une résistance à ces traitements. La poursuite du suivi de la population tumorale majoritaire permettait de retrouver une efficacité des anti-EGFR quand la population majoritaire détectée sur prélèvement sanguin retrouvait sa situation RAS non mutée originelle[18].

16 - Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. *Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials*. Lancet Oncol. avr 2020;21(4):531-40.

17 - Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. *Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials*. Lancet Oncol. févr 2020;21(2):271 82.

18 - Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. *Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial*. JAMA Oncol. 1 mars 2019;5(3):343-50.

5. Une économie profondément inéthique face à une nécessité médicale incontestable

Le coût du soin en cancérologie est tel qu'il nécessite une prise en charge spécifique allant au-delà de la simple tarification à l'activité. Cette prise en charge spécifique existe pour les molécules dites « onéreuses », inscrites sur une liste spéciale et qui font l'objet d'un remboursement par les organismes d'assurance maladie en sus du financement à l'activité. Un dispositif similaire existe pour la prise en charge du coût de matériels implantables tels que les prothèses. En revanche, il n'existe pas de financement de ce type pour ces tests génétiques indispensables. Leur financement s'opère en effet, encore à l'heure actuelle, hors assurance maladie (« hors nomenclature » des actes remboursables) par deux dispositifs qui s'avèrent de plus en plus inadaptés et qui génèrent des inégalités d'accès insupportables pour les malades. Le premier est l'inscription des tests génétiques dans le « référentiel des actes innovants hors nomenclature » (RIHN), mis en place par le ministère de la santé en 2015. Le RIHN pourvoit, en principe, au financement des tests financement comme à celui de l'ensemble des actes de biologie et d'anatomopathologie innovants. Cette inscription est, normalement, provisoire (pour une durée de trois ans, pouvant être prolongée de deux années supplémentaires), dans l'attente d'une évaluation par la HAS. Ces tests peuvent également être inscrits en « liste complémentaire » (LC) dans l'attente, cette fois, d'une décision de remboursement par l'assurance maladie. Mais dans tous les cas, l'enveloppe de financement est « fermée », c'est-à-dire qu'elle est fixe (et non pas proportionnelle au nombre de tests réalisés). Et elle évolue très peu dans son montant (380 millions d'euros à l'heure actuelle). En pratique, le flux des actes inscrits au RIHN ou à la LC est bloqué : les actes inscrits sur ces listes n'en sortent pas ; ce qui devait constituer un dispositif de sas fonctionne comme une oubliette, et les moyens, ne suivant pas l'évolution scientifique et de coût, diminuent. En tout état de cause, cette enveloppe ne finance que 50 % du coût réel des tests, le reste étant à la charge des établissements de santé.

Les conséquences de cette organisation sont éminemment préjudiciables pour les malades : le reste à charge qui pèse sur le budget propre des établissements est une incitation négative qui se répercute clairement sur le volume de prescription de tests ; certains centres sont conduits à ne plus les autoriser. D'où des situations d'inégalité d'accès majeures pour les malades.

Cette situation a été signalée par les rapports convergents des inspections générales des ministères concernés (affaires sociales, éducation et recherche)[19] de la Ligue nationale contre le cancer et d'Unicancer[1], du Sénat[20], du Conseil stratégique des industries de santé 2021 et du plan Innovation santé 2030 qu'il a inspiré[21]. Le président de la République a annoncé qu'il avait « décidé de desserrer la contrainte financière dans ce domaine et faciliter l'accès à ce qu'on appelle la liste en sus et le RIHN »[22]. Sans résultat pour le moment.

Le Comité éthique et cancer s'était déjà prononcé sur le sujet des inégalités d'accès aux tests génétiques en 2013 à l'occasion d'un avis sur l'accès aux tests génétiques dans le cancer du sein, qui permettent d'éviter le traitement inutile de milliers de femmes tous les ans[23]. Comme cela était prévisible la nécessité des tests génétiques en oncologie n'a fait que croître, mais force est de constater que les dispositifs de financement restent tout à fait insuffisants. Ce qui conduit à une situation qui contrevient aujourd'hui gravement à l'éthique comme le Comité éthique et cancer le développe dans son avis topique n° 39 du 12 mai 2021[24].

19 - IGAS/ IGÉSR Évaluation du troisième Plan cancer (2014-2019), IGAS/IGÉSR, juillet 2020.

20 - Daudigny Y, Deroche C, Guillotin V. *Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale (1) de la commission des affaires sociales (2) sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé*, Sénat n° 569 (enregistré 13 juin 2018). En ligne : http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html.

21 - Plan Innovation santé 2030, mesure 4, p. 25. En ligne : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/12/sante_innov30.pdf.

22 - Présentation de la stratégie innovation santé 2030 par le président de la République, 29 juin 2021. En ligne : https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/06/29/faire-de-la-france-la-1ere-nation-europeenne-innovante-et-souveraine-en-sante.

23 - Comité éthique et cancer. *De l'équité d'accès et d'information aux tests génomiques : le cas du test prédictif Oncotype DX dans les cancers du sein*, avis n°21, 15 janvier 2013. En ligne : https://www.ethique-cancer.fr/avis/avis-ndeg21-0.

24 - Comité éthique et cancer, « Accès aux tests génétiques en oncologie : lever les obstacles », *op. cit.*

En l'état actuel des choses, constate le comité, le système dysfonctionnel de financement des tests manque :

1°) Au principe de *bienfaisance* : des thérapies ciblées sont impossibles à mettre en œuvre faute de tests diagnostiques ;

2°) Au principe de *non-malfaisance* : faute de tests, des traitements évitables ne sont pas évités ;

3°) Au principe de *justice* : la situation crée de profondes inéquités d'accès (selon les possibilités financières de l'établissement où il est pris en charge, le malade aura ou pas accès à des tests) ;

4°) au principe de *respect des personnes* dans leur autonomie : il n'est laissé aucun choix aux malades de consentir ou pas à un acte déterminant de leur prise en charge future, dont, le cas échéant, on ne leur présente même pas la possibilité.

Ce sont, en d'autres termes, les quatre principes clés de l'éthique en matière biomédicale[25] qui sont enfreints d'un seul geste par ce dysfonctionnement d'un système de financement inapproprié.

On pourra faire observer que ces manquements à l'éthique paraissent constituer également des manquements aux règles de droit en matière de santé : « *Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés* », dit le Code de la santé publique (CSP) à l'article L1110-5 ; injonction redoublée par le code de déontologie à l'article 32, consacré à la « qualité des soins » : « (...) *le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science* » (article R4127-32 CSP).

Sans doute les acteurs concernés – oncologues, établissements, patients et leurs représentants – doivent-ils continuer d'exercer non plus seulement leur vigilance, mais leur action *politique* (au sens le plus large) pour faire évoluer la situation et réduire cet incompréhensible dysfonctionnement.

Philippe Amiel & Michel Ducreux

25 - Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 8e édition. New York: Oxford University Press, USA; 2019. 512 p.