



## Les besoins en tests moléculaires pour les patients français atteints d'un cancer

---

Décembre 2022





## Les besoins en tests moléculaires pour les patients français atteints d'un cancer

---

### Partie 1: présentation de l'environnement



# Sommaire

---

- 1 Introduction sur la médecine de précision**
- 2 Financement des tests moléculaires en France**
- 3 Initiatives récentes**
- 4 Iniquités d'accès aux tests en France**

# Sommaire

---

- 1 Introduction sur la médecine de précision**
- 2 Financement des tests diagnostiques en France**
- 3 Initiatives récentes**
- 4 Iniquités d'accès aux tests en France**

# Introduction aux tests moléculaires en oncologie

**Les progrès récents en oncologie ont permis l'identification de nombreux biomarqueurs moléculaires qui constituent des marqueurs diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques ayant une place clé dans la prise en charge des tumeurs.**

Les tests moléculaires ont pour objectif **d'identifier d'éventuelles anomalies génétiques** afin d'adapter la prise en charge des patients et notamment la prescription de thérapies ciblées selon les caractéristiques moléculaires de chaque tumeur. Parmi leurs applications, il est possible de citer :

**Diagnostic et caractérisation des cancers pour optimiser le parcours de soins :** évaluation du potentiel évolutif et optimisation de la prise en charge avec des traitements de routine ou innovants.

**Prédiction d'un risque : dépistage de personnes porteuses d'altérations génétiques** les exposant à une augmentation du risque de développer un cancer (*surveillance renforcée pour dépister des tumeurs à un stade très précoce et/ou des mesures prophylactiques pour éviter l'apparition d'un cancer<sup>1</sup>, etc.*).

**Orientation et/ou choix de la stratégie de traitement :** prescription d'une thérapie ciblée, etc.



**En fonction de l'objectif recherché, différents types de tests existent :**

**Génétique constitutionnelle :** étude du **patrimoine génétique**

Diagnostic des maladies génétiques ; réalisation de tests prédictifs (ex : risque élevé de développer un cancer du sein BRCA1/2) ; réalisation de tests pharmacogénétiques pour prédire la réponse à un médicament.

**Génétique somatique (non héréditaire) :** détection des mutations spécifiques à la tumeur via une **analyse du génome des cellules cancéreuses** afin de prédire la réponse à un traitement ciblé.



Le nombre de biomarqueurs utilisés en pratique courante en oncologie s'accroît rapidement et de manière concomitante au développement clinique de nouvelles thérapies ciblées. La **prescription** de certains traitements de médecine de précision est ainsi **conditionnée** à l'identification de la présence d'anomalies moléculaires spécifiques. Cependant, l'accès aux tests génétiques est aujourd'hui un **enjeu majeur** pour de nombreux patients en raison d'un accès difficile à ces tests, ce qui peut **impacter indirectement la prescription de thérapies ciblées**.

Sources : Société européenne d'oncologie médicale ; Mosele, F., 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." *Annals of Oncology* 31.11 (2020): 1491-1505.; Rapport de la Ligue contre le cancer et Unicancer; Inserm (2017) Tests génétiques: A quoi servent-ils ? ; Ducreux, M., & Amiel, P. (2022). Accès aux tests génétiques en oncologie. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 206(3), 433-439



# Sommaire

---

1 Introduction sur la médecine de précision

2 **Financement des tests moléculaires en France**

3 Initiatives récentes

4 Iniquités d'accès aux tests en France

# Les voies de financement des tests moléculaires en France

**Plusieurs dispositifs permettant de financer des tests moléculaires sont actuellement déployés en France. En fonction du degré d'innovation et des preuves disponibles, la prise en charge sera pérenne ou transitoire. Avec une multitude de dispositifs et des durées de processus longues, le système global est complexe pour les acteurs**

Voie de financement	Description	Scope	Type de financement	Durée de financement	Durée du processus
<b>Liste des actes et prestations (LAP)</b>	Liste composée de trois nomenclatures : la classification commune des actes médicaux (CCAM), la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) et la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Les tests compagnons sont pris en charge via la LAP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Inscription <b>d'actes nouveaux</b> sur la base de données cliniques (rapport bénéfices/risques)</li> <li>› Réévaluation d'actes d'usage courant</li> </ul>	100% AMO	<b>Pérenne</b>	<b>Extrêmement long</b> : 3-5 ans en moyenne ( <i>experts</i> )
<b>Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN)</b>	Prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie, conditionnée à la réalisation d'un recueil prospectif et comparatif de données pour valider l'efficacité clinique et l'utilité clinique et médico-économique.	<b>Innovation avec recueil de données nécessaires</b>	financé MERRI G03 (actuellement cotation seulement indicative)	<b>Transitoire</b> : 3 ans maximum en théorie	<b>7 mois</b> : Dépôt des dossiers en septembre de l'année N et inscription à la liste en année N+1
<b>Liste complémentaire (LC)</b>	Liste complémentaire d'actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie pris en charge transitoirement avant évaluation par la HAS.	<b>Actes reliquats sans recueil de données nécessaires</b>	financé MERRI G03 (actuellement cotation seulement indicative)	<b>Transitoire</b> (en théorie reliquat absorbé en 2018)	NA ( <i>plus d'inscription possible depuis 2015</i> )
<b>Forfait Innovation (FI)</b>	Prise en charge dérogatoire de technologies innovantes susceptibles de présenter un bénéfice clinique ou médico-économique.	<b>Innovation avec recueil de données nécessaires</b>	<b>Partiel ou total</b> du dispositif et de l'étude	<b>Transitoire</b> : durée maximale de prise en charge de 2 ans	De 155 jours (si dossier complet) à 255 jours
<b>Plan France Médecine Génomique (PFMG 2025)</b>	Plan piloté par AVIESAN ayant pour objectif de faire émerger une filière médicale et industrielle nationale en médecine génomique et d'exporter ce savoir-faire : 12 appels à projets sont attendus sur 5 ans, à compter de 2016.	Financement de plateformes de génomique	Accompagnement dans le cadre d'un AAP	<b>Transitoire</b> : Projets financés pour 5 ans	Variable selon les projets

Sources : Ethique & Cancer (Mars 2021) Avis n° 39. Accès aux tests génétiques en oncologie : lever les obstacles ; Roche Pro. (Mai 2021). Le financement des tests de séquençage de l'ADN ; MSP (Mars 2022); Médecine France génomique 2025



# La liste des actes et prestations (LAP)

**Le remboursement par l'AMO de tout acte ou service effectué par un professionnel de santé pour des soins ambulatoires dépend de son inscription sur la LAP.**



## Ce qu'il faut retenir

### Principes :

La LAP est composée de trois nomenclatures rassemblant des actes pris en charge par l'AMO :

- › la **classification commune des actes médicaux** (CCAM) : actes médicaux (médecins, chirurgiens-dentistes et sage-femmes) ;
- › La **nomenclature des actes de biologie médicale** (NABM) : actes de biologie ;
- › La **nomenclature générale des actes professionnels** (NGAP) : actes médicaux.

Depuis la création de la CCAM en 2005, la NGAP reste en vigueur pour les actes médicaux cliniques et les actes des chirurgiens-dentistes, des sage-femmes et des auxiliaires médicaux. Les examens sont remboursés sous un **nom d'acte associé à un prix**.

### Critères d'éligibilité :

- › L'intérêt **diagnostique ou thérapeutique** de l'acte : sécurité, niveau d'efficacité, effets indésirables ou risques liés à sa pratique ; place dans la stratégie de prise en charge des pathologies concernées.
- › L'intérêt de **santé publique** attendu : impact sur la santé de la population en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie ; capacité à répondre à un besoin thérapeutique non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie ; impact sur le système de soins et sur les politiques et programmes de santé publique.

### Porteurs :

- › **UNCAM** ou **organismes extérieurs** (sociétés savantes ou professionnels de santé, etc.).

## Délais réglementaires

### HAS : Evaluation médicale

- › Pas de délai si saisine directe demande, priorisation, inscription programme de travail année N+1)
- › 6 mois si saisine UNOCAM renouvelable 1 fois

### UNOCAM : Décision du Conseil

- › 21 jours si ASA I ou II
- › 6 mois autrement

### UNCAM : Collège des Directeurs

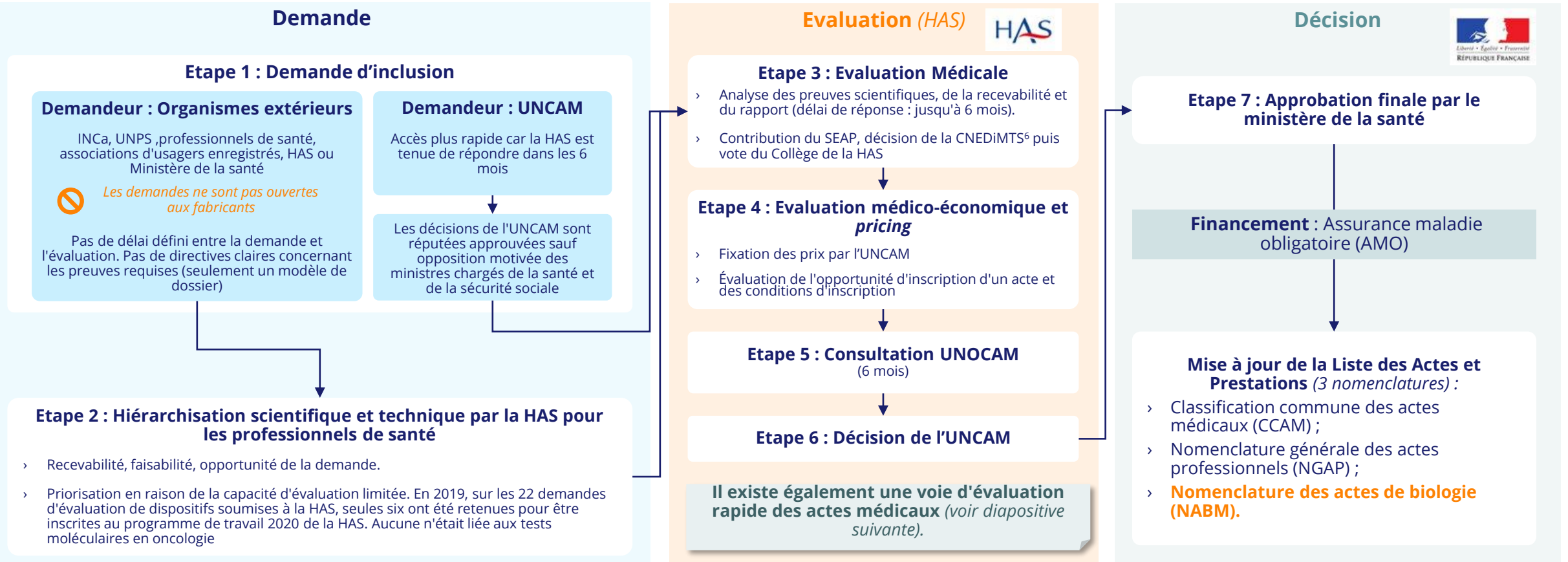
- › 15 jours si ASA I ou II
- › 45 jours autrement

## Exemple

- › **Tarification** : en janvier 2019, la HAS a donné un avis **défavorable** pour l'enregistrement des signatures génomiques : *Oncotype Dx*, *MammaPrint*, *Endopredict* et *Prosigna* dans le cancer du sein précoce. Bien qu'elle ait identifié des populations pour lesquelles les signatures génomiques seraient utiles, la HAS a évalué que les **données étaient insuffisantes** et a souligné la nécessité de poursuivre la recherche clinique visant à valider l'**utilité clinique des signatures génomiques dans la population d'intérêt** en France ;
- › **Délais d'évaluation** : pour la recherche de quantification du gène de fusion BCR-ABL : la HAS a donné un avis positif en **novembre 2017** ; cependant, la publication officielle du journal officiel dans le NABM a eu lieu en **mars 2021**.

# Liste des actes et prestations (LAP)

**Les industriels ne sont pas en mesure de déposer des demandes d'inscription de nouveaux actes. La HAS est l'organisme en charge de l'évaluation de ces demandes.**



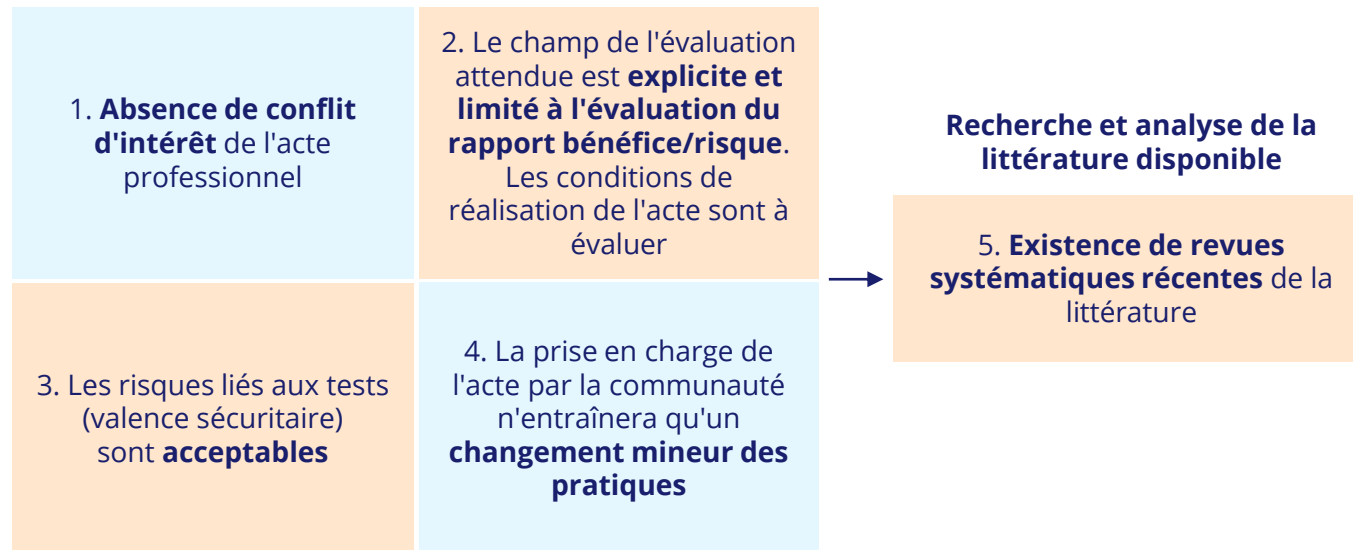
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie ; UNOCAM : Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie ; INCa : Institut national du cancer ; UNPS : Union nationale des professionnels de santé ; SEAP : Service d'évaluation des actes médicaux ; CNEDiMTS : Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé.

# Focus sur la procédure d'évaluation rapide des actes professionnels

Les évaluations rapides sont préparées par le service d'évaluation des actes professionnels (SEAP) et présentées au Collège de la HAS pour discussion et validation. Cette procédure d'évaluation rapide répond aux mêmes exigences de qualité que celle de la méthode générale.

## Processus de sélection pour une approche d'évaluation rapide

### Analyse de la procédure



Une **évaluation rapide** (6 mois en moyenne contre 12 mois pour une évaluation standard) : durée entre la publication de la feuille de route et la publication du rapport final d'évaluation sur le site de la HAS.



La méthode d'évaluation générale sera mise en œuvre si :

- > Un élément des critères ne peut être satisfait
- > Des complexités apparaissent au cours de l'évaluation rapide

5 critères à respecter

Note : Concernant la valence sécuritaire : la valence doit être connue a priori et l'acte ne doit pas présenter d'effets indésirables majeurs propres ou indirects. Source : HAS (2018). Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre.

# Test compagnon

**La HAS a publié en 2014 un guide méthodologique relatif à la définition et aux modalités d'évaluation d'un test compagnon. Cependant, depuis sa publication, seuls deux tests diagnostiques ont bénéficié de cette voie.**



## Ce qu'il faut retenir

### Principes :

- › La HAS définit un test compagnon comme un **test permettant d'identifier la population susceptible de bénéficier ou de profiter le plus d'un médicament**, en termes d'efficacité ou de sécurité ;
- › Une annexe dédiée permet de demander lors de la l'évaluation du traitement d'évaluer également l'acte/la technique permettant d'identifier la population éligible (annexe non liée à un test spécifique);
- › Cela implique une collaboration étroite anticipée entre le partenaire thérapeutique et le partenaire diagnostic mais les industriels se heurtent notamment au décalage entre la durée du développement du test et celle du développement du médicament.

### Critères d'éligibilité :

- › L'évaluation prend en compte 3 éléments :
  1. Validité **analytique** ;
  2. Validité **clinique** ;
  3. **Utilité clinique** impliquant une démonstration .
- › Après avoir reçu une évaluation positive de la HAS, le prix sera déterminé par la CNAM, puis la procédure devra être enregistrée dans la LAP.

### Porteurs :

- › Fabricant qui commercialise le test ;
- › Possibilité d'association avec le fabricant qui fournit le médicament.

*HRD : Homologous recombination deficiency. Sources : HAS (2014). Test méthodologique: Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation: HAS (2022) Détection d'altérations du gène RET par la technique de séquençage nouvelle génération (NGS) : cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde - Synthèse*

## Délais réglementaires

- › 120 jours

## Exemple

- › Le 07/07/2022, la HAS a publié un avis favorable au remboursement du **test compagnon de détermination du statut de déficience de la voie de recombinaison homologue (HRD) pour les patientes présentant un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif séreux** et pour lesquelles la détermination du statut HRD permet l'orientation vers un traitement par inhibiteur de PARP si ce traitement dispose de la mention explicite du biomarqueur « déficience de la voie de recombinaison homologue » dans son autorisation de mise sur le marché.
- › Le 21/07/2022, la HAS a émis un avis favorable au remboursement de « **l'acte de détection d'altérations du gène RET par technique de séquençage nouvelle génération dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde, en vue de la prescription de spécialités appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène RET.**

# Test compagnon

**Le guide « Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation » de la HAS propose une voie de financement pour les tests moléculaires en France. Cependant, cette voie est encore peu utilisée par les entreprises (information, coordination entreprises médicament-diagnostic, circuits et délais associés à préciser)**

## Demande

### Etape 1 : Dépôt d'un dossier

- › Dépôt par la structure qui commercialise le test, éventuellement complété par l'industriel qui fournit le médicament.

Critères pour déposer un dossier :

- › Le dépôt du test compagnon devrait être **synchrone** au dépôt de dossier du traitement pour permettre une évaluation **conjointe** du test et du traitement ;
- › Le test compagnon doit permettre de sélectionner les patients susceptibles de recevoir les bénéfices d'une thérapie ciblée via l'identification d'un marqueur prédictif.

Les exigences en matière de réglementation et de preuves pour les tests compagnons en France manquent de clarté.

Dans le cadre du test HRD, l'évaluation n'a pas été synchrone : le traitement a été évalué en premier puis pour le test.

## Evaluation

### Etape 2 : Evaluation du dossier



- › L'évaluation par la HAS est basée sur la validité analytique, la validité clinique et l'utilité clinique ;
- › Les volumes de prescription, la population cible, les comparateurs et la place du test dans la stratégie thérapeutique sont également pris en compte ;
- › Données concernant le test : selon la HAS, seul un design de type "marker by treatment interaction" peut démontrer les trois conditions de l'utilité clinique d'un test diagnostique ;
- › Il n'existe pas d'attentes spécifiques en termes d'évaluation économique.

⊘ Il n'y a pas d'information concernant les délais d'évaluation. Cependant, comme elle est concomitante à celle du médicament, les délais sont probablement proches

### Etape 3 : Fixation du prix

- › Fixation du prix par l'UNCAM
- › Consultation de l'UNOCAM

## Décision

### Etape 4: Décision



- › Le ministère de la santé (DGOS) décide des conditions de prise en charge (durée, nombre de patients, centres autorisés)

**Financement** : Assurance Maladie Obligatoire (AMO)

**Mise à jour de la Liste des Actes et Prestations (LAP)**

# Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN)

**En 2015, dans le cadre d'actions en faveur du soutien à l'innovation en santé, la DGOS a mis en place un dispositif dédié à la biologie médicale et à l'anatomocytopathologie innovantes : le RIHN.**



## Ce qu'il faut retenir

### Principes :

- › En 2012, la DGOS a initié une refonte du Référentiel de Montpellier, créé en 2009<sup>1</sup>. Ainsi, depuis 2015, le RIHN permet de financer **transitoirement des actes innovants de biologie médicale** et d'**anatomocytopathologie** dont les preuves sont **insuffisantes** pour une inscription sur la LAP ;
- › Les actes inscrits au RIHN peuvent être pris en charge à titre temporaire, s'ils sont prescrits par un **médecin exerçant dans un établissement de santé** (public ou privé), dans le cadre de la l'enveloppe MERRI G03 ;
- › En théorie, une procédure de mise à jour annuelle du RIHN existe. Trois cas co-existent :
  - Inscription sur le RIHN pendant 3 ans jusqu'à ce que la décision finale de prise en charge soit prise par la HAS sur la base de preuves suffisantes ;
  - Renouvellement de l'inscription au RIHN pour 2 années supplémentaires si la collecte de données est toujours en cours ;
  - Retrait du RIHN s'il n'y a pas de collecte de données en cours.

### Critères d'éligibilité :

- › Prise en charge conditionnée à la collecte de **données prospectives et comparatives** permettant de valider l'**efficacité** clinique et l'**utilité clinique** et **médico-économique** des procédures **innovantes**. Ces données faciliteront son évaluation ultérieure par la HAS, en vue de sa prise en charge par la collectivité, que ce soit en ville (NABM, CCAM) ou à l'hôpital.

### Porteurs :

- › Établissements de santé
- › Structures financées par l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) des établissements de santé dont les missions impliquent le développement et la validation d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie.

## Délais réglementaires

- › L'actualisation de la liste RIHN est initiée en septembre pour une période de **6 mois** :
  - › Dépôt de dossier de **septembre** de chaque année ;
  - › Evaluation et prise de décision en **mars**.
- › Aucune demande n'a été traitée depuis plus de trois ans.

## Exemple

- › **Plusieurs codes permettant de coder des actes relatifs à des tests moléculaires, notamment du NGS :**
  - › N452 : Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb
  - › N453 : Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb
  - › N454 : Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb

1. Le Référentiel de Montpellier (encore appelé « Liste de Montpellier ») avait pour but de répartir les financements entre les établissements, en fonction de la nature et du volume d'actes produits et non plus seulement sur une base historique.. Sources : MSP (mars 2022). Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN); Instruction DGOS/PF4 no 2015-258 du 31 juillet 2015 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature éligibles au financement au titre de la MERRI G03; HAS (2020) Forfait innovation : dépôt de dossier de demande de prise en charge dérogatoire pour un produit innovant.



# Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN)

**Les actes inscrits au RIHN sont pris en charge à titre temporaire, et sont couverts par la dotation MERRI G03.**

## Demande

### Etape 1 : Dépôt d'un dossier en septembre

Dépôt possible par :

- › Les établissements de santé
- › Les établissements de santé financés par l'ONDAM dont les missions impliquent le développement et la validation d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie.

**⊘ Les fabricants, les sociétés scientifiques et les professionnels de santé ne sont pas autorisés à postuler.**

### Critères pour déposer un dossier:

- › Eligibilité du type de technologie concernée au regard des catégories de technologies de santé éligibles au forfait innovation : dispositifs médicaux (DM), dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DIV) ou actes professionnels ;
- › Démonstration du caractère innovant de la technologie (selon l'art R.165-63 du CSS) ;
- › Démonstration de la pertinence de l'étude clinique ou médico-économique proposée par le demandeur (selon R.165-64 du CSS).

**⊘ Les exigences en matière de preuves ne sont pas précisées**

## Evaluation entrée



### Etape 2 : Evaluation du dossier

- › **La DGOS effectue l'appel à candidature** (via dépôt lettre d'intention)
- › **L'évaluation scientifique par une sous-commission d'experts** (organisation DGOS, ATIH)

- › En théorie, les demandes d'inscription sur la liste ont lieu en septembre et la liste actualisée est publiée en mars de l'année suivante.

**⊘ Aucune demande n'a été traitée depuis au moins 2 ans**

## Décision pour entrée



### Etape 3 : Décision

- › Ministère de la Santé (DGOS) : Effectue l'appel à candidatures et est responsable de la mise à jour de la liste RIHN

**Financement : MERRI G03**

*Issues d'un sous-objectif de l'ONDAM (MIGAC)*

**Mise à jour de la Liste RIHN au mois de mars par l'ATIH**

## Evaluation pour sortie



### Etape 4 : Evaluation recueil données

- › HAS
- › Décision: sortie RIHN pour inscription LAP, prolongation dans RIHN, radiation

# Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN) : limites observées

*Le RIHN permet le remboursement transitoire d'actes innovants conditionné à la collecte de données contribuant à l'évaluation ultérieure en vue d'une demande de financement permanent dans le cadre de la LAP. Cependant depuis sa création, le RIHN est soumis à des limites de fonctionnement qui n'ont jamais permis d'utiliser pleinement ce dispositif.*



## Limites liées à la structuration de la liste

- › **Manque d'évolution de la liste** : peu d'ajouts de codes (par ex., un seul nouveau code créé depuis 2018) et aucun retrait ou transfert vers les autres listes n'a été effectué ces dernières années.

Année	2018	2019	2020	2021
Nombre de DIV remboursés via le RIHN	237	237	238	238

- › **Dépôt de dossier complexe** : les fabricants ne sont pas autorisés à remplir une demande ; les demandes n'ont pas été autorisées en 2021
- › **Le calendrier théorique annuel** est peu adapté à la fluidité du processus
- › Les déclarations et les pratiques au sein des établissements ne sont pas **homogènes en l'absence d'un suivi de bonnes pratiques**
- › **Difficulté de** financement pour le recueil de données



## Limites liées au type de financement

- › Du fait d'un nombre croissant d'actes réalisés, le **remboursement** des actes listés dans le RIHN n'est que **partiel** par rapport à la cotation indiquée car il s'appuie sur une enveloppe fermée:

Année	2018	2019
Budget annuel RIHN/LC fixé par le ministère de la santé	380,10M€	380,10M€
Montants déclarés par les établissements de santé	RIHN: 300M€ LC: 370M€	RIHN: 407M€ LC: 388M€

- › L'évolution des coûts des tests n'est pas aujourd'hui prise en compte dans les cotations du RIHN et de la LC, limitant l'objectivation du taux de prise en charge réel de cette activité.
- › **Décalage entre la prescription des actes (année n) et le remboursement (année n+1)** qui n'est pas en faveur d'une augmentation d'activité d'une année sur l'autre, indépendamment du besoin médical.
- › La mise en place de la **facturation au prescripteur** crée un système désincitatif vis-à-vis de la sous-traitance et de l'accès aux tests pour les patients (l'effecteur facture l'acte l'année N et le prescripteur est remboursé potentiellement partiellement l'année N+1)
- › Les systèmes de **cotation** n'ont pas été réévalués depuis leur création ; ils sont donc devenus **obsolètes**.



# Liste complémentaire (LC)

**La liste complémentaire des actes susceptibles de faire l'objet d'une prise en charge de droit commun par la collectivité a été mise en place en 2015. Cette liste fermée, indépendante du RIHN est destinée à disparaître**



## Ce qu'il faut retenir

### Principes :

- › En 2015, les actes hors nomenclatures inscrits sur la liste de Montpellier qui n'ont pas été évalués comme innovants mais néanmoins utiles ont été inscrits dans la **liste complémentaire** en attendant leur évaluation puis leur inscription dans la LAP. Le nombre important d'actes dans la LC (>400) et la vitesse d'évaluation n'ont pas permis de faire disparaître cette liste, 7 années après sa constitution.
- › Dans l'attente de leur évaluation, ces actes sont également financés par la **MERRI G03**, détournant les crédits de cette enveloppe de leur mission de financement de l'innovation
- › L'actualisation de la LC est réalisée de la manière suivante :
  - › Prise en charge de droit commun par la collectivité (ville ou hôpital) suite à une évaluation favorable de la HAS ;
  - › Radiation simple suite à une évaluation défavorable de la HAS / refus de prise en charge par la collectivité ;
  - › Mise en évidence de la non pertinence de son inscription au sein de la LC, après analyse de la HAS, de la DGOS ou de la CNAMTS.
- › La LC a pour unique vocation la gestion du stock d'actes historiques jusqu'à épuisement de ce dernier. Il n'y a donc d'inclusion de nouveaux actes en son sein de la liste

### Critères d'éligibilité :

- › Actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie **hors nomenclature issus de la liste de Montpellier** ;
- › Susceptibles de faire l'objet d'une **évaluation par la HAS** au vu de de **leur niveau suffisant de validation clinique** estimé par les sociétés savantes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie.

### Porteurs :

- › Établissements de santé
- › Structures financées par l'ONDAM des établissements de santé dont les missions impliquent le développement et la validation d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie.

## Délais réglementaires

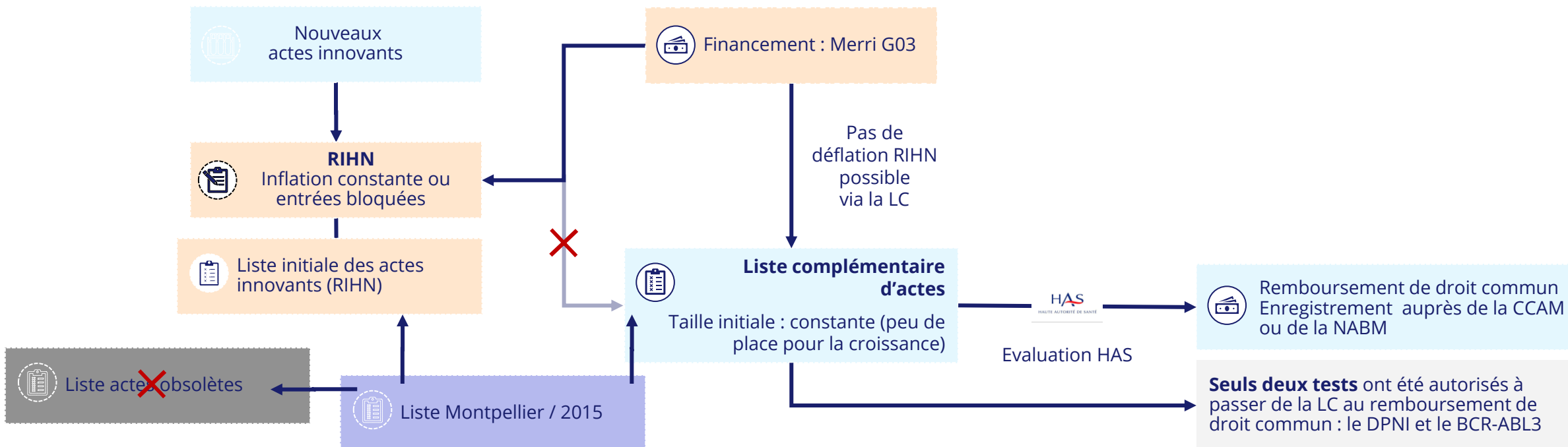
- › Sans objet : pas d'inclusion de nouveaux actes car la liste complémentaire est fermée.

## Exemple

- › La liste comprend au total plus de 400 actes.
- › **Code N318** : Recherche de réarrangements génomiques ciblés par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA).
- › **Code N407** : Recherche ou quantification du transcrit de fusion BCR-ABL1 par RT-PCR.

# Liste complémentaire (LC)

Créée en juillet 2015, la LC ne correspond pas à un dispositif pérenne par nature étant donné qu'il a été initialement créé pour financer les actes hors nomenclatures non innovants en attente d'une évaluation. La situation au début de l'année 2022 est représentée ci-dessous :



## La liste complémentaire d'actes (LC)

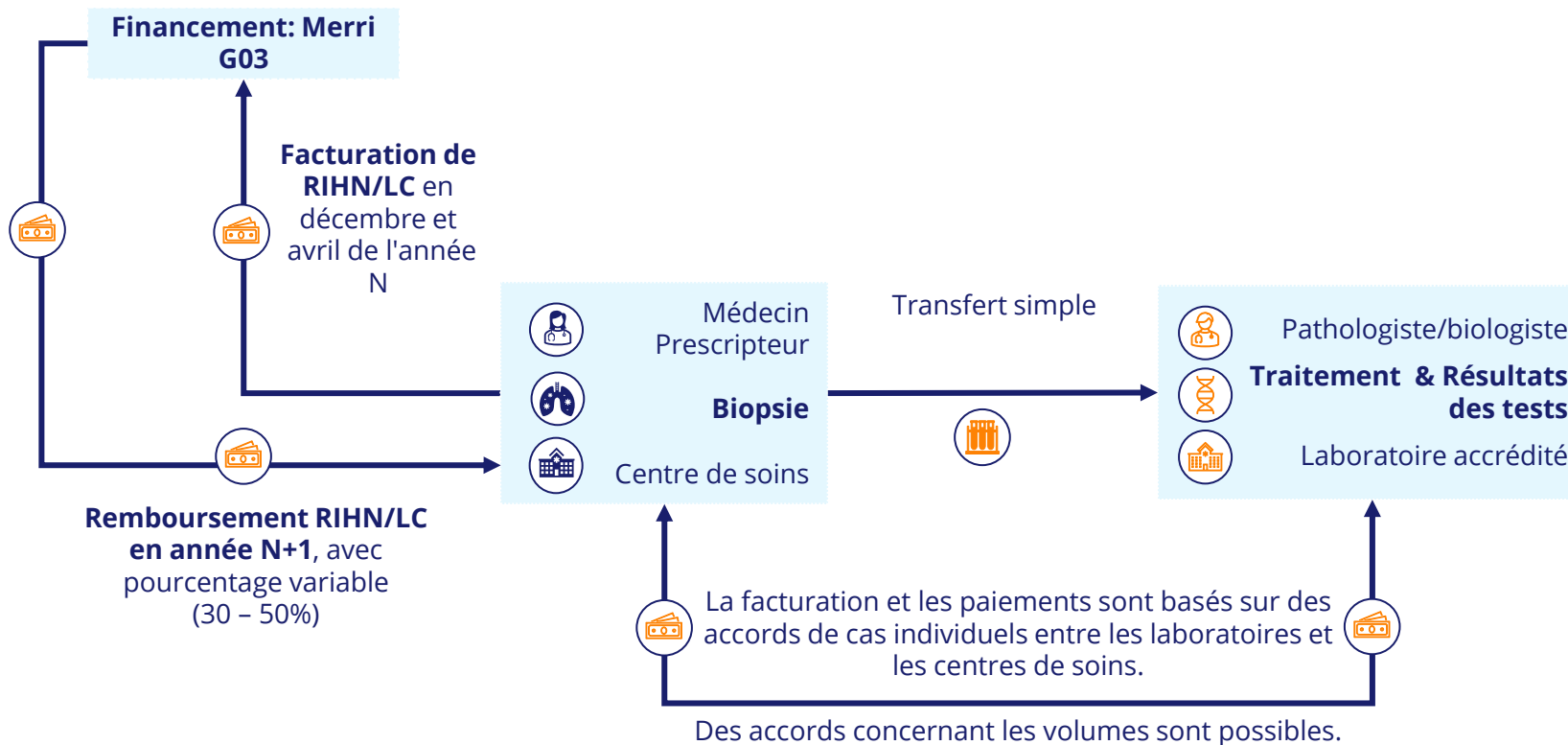
- › Indépendante du RIHN et n'a pas vocation à être alimentée par des actes qui en sont issus ;
- › Utilisée pour les actes qui ne sont pas encore inclus dans la CCAM ou la NABM mais dont la faisabilité technique et la validation clinique ne sont plus remises en question

- › Actes qui sont en attente d'évaluation pour être financés dans le droit commun ;
- › Ces actes sont financés par une enveloppe fermée commune au RIHN.

Sources : Instruction n° DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anatomie pathologique hors nomenclature éligibles à un financement au titre de la MERRI G03.

# Liste complémentaire et RIHN : focus sur les flux de financement

Les flux de fonds et les circuits de prescription sont complexes, avec un décalage d'un an entre la facturation et le remboursement.



La dotation **globale RIHN en 2022 est augmentée de 20 M€** par rapport à l'activité de 2021.

Le **taux de remboursement est alors à 51% de la cotation définie en 2015.**

Les laboratoires privés couvrent les coûts de main-d'œuvre, les dépenses fonctionnelles et d'investissement des revenus basés sur le remboursement des tests. Ces flux sont financés de manière indépendante dans le secteur public, créant une iniquité entre les secteurs public et privé.

Sources : MSP (mars 2022). Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN); Instruction DGOS/PF4 no 2015-258 du 31 juillet 2015 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature éligibles au financement au titre de la MERRI G03; HAS (2020) Forfait innovation : dépôt de dossier de demande de prise en charge dérogatoire pour un produit innovant.

# Forfait innovation

**Le forfait innovation combine une prise en charge précoce, transitoire et dérogatoire des DM et des actes innovants, conditionnée à la réalisation d'études cliniques et éventuellement médico-économiques permettant de fournir les données manquantes.**



## Ce qu'il faut retenir

### Principes :

- › Prise en charge **dérogatoire** par l'Assurance Maladie de technologies (dont le diagnostic) **innovantes susceptibles de présenter un bénéfice clinique ou médico-économique** mais pour lesquelles les données disponibles ne sont pas suffisantes pour proposer une prise en charge par la collectivité ;
- › Conditionnée à la **réalisation d'une étude clinique ou médico-économique** : approche de validation de la technique avec une approche de diffusion très contrôlée (centres, patients, calendrier) ;
- › Durée **limitée** (durée optimale : 2 ans) ;
- › Demande d'inscription sur la LPPR ou la LAP dans un délai maximal d'un an après la fin de l'étude ;
- › Financement (partiel ou total) du dispositif **et** de l'étude clinique ou médico-économique ;
- › Le forfait innovation est financé par le fond pour la modernisation et l'investissement en santé (FMIS).

### Critères d'éligibilité :

- › Caractère **innovant** :
  - › Caractère de nouveauté autre qu'une simple évolution technique ;
  - › Phase précoce de diffusion ;
  - › Caractérisation des risques pour le patient ;
  - › Capacité à répondre à un besoin médical pertinent/réduire les dépenses de santé
- › **Pertinence de l'étude clinique ou médico-économique** proposée par le demandeur
- › **Pas d'obligation de marquage CE**

### Porteurs :

- › Distributeur, fabricant, conseil national professionnel (pour un acte professionnel) ;
- › Possibilité d'association avec une entreprise assurant une prestation de service ou avec un établissement de santé.

## Délais réglementaires

- › **155 jours** si dossier complet
- › **255 jours** si documents manquants et observations

## Exemple

- › Très peu de demandes ont bénéficié d'un forfait innovation : entre 2015 et 2020, 29 dossiers ont été soumis à la HAS. Aujourd'hui, 14 technologies bénéficient d'un forfait innovation.
- › **Oncogramme** : Prise en charge dérogatoire du dispositif médical de diagnostic *in vitro* ONCOGRAMME en décembre 2019. Ce test fonctionnel a une indication diagnostique dans le cancer colorectal métastatique non opérable d'emblée. Il permet de personnaliser les protocoles de chimiothérapies associées ou non à une thérapie ciblée. C'est un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) réservé aux seules chimiothérapies conventionnelles.

Sources : G\_NIUS. Le Forfait Innovation; MSP (2022). Le forfait innovation.

# Forfait Innovation

**Le forfait innovation est une prise en charge dérogatoire partielle ou totale par l'AM du DM conditionnée à la réalisation d'une étude clinique ou médico-économique par le demandeur afin de confirmer le bénéfice important de cette nouvelle technologie pour la santé.**

## Demande

### Etape 1 : Dépôt d'un dossier

- › Le Conseil national professionnel (CNP) pour une procédure ;
- › Un fabricant ou un distributeur de DM ou de DM-DIV ;

#### Critères pour déposer un dossier :

- › Démontrer le caractère **innovant** des technologies de santé :  
*L'innovation peut se traduire par le degré de nouveauté, niveau de diffusion et de caractérisation des risques pour le patient et la capacité potentielle à répondre significativement à un besoin médical pertinent ou à réduire significativement les dépenses de santé.*

- › La **pertinence de l'étude clinique ou médico-économique** proposée par le demandeur .

*A noter que des données préliminaires indiquant que le DM pourrait apporter un bénéfice important pour la santé de réduire les dépenses de santé sont à fournir*

Pas d'obligation de marquage CE pour utiliser le dispositif comme accélérateur afin de produire les preuves manquantes

## Evaluation



### Etape 2 : Evaluation du dossier

- › Eligibilité (caractère innovant et pertinence du protocole clinique) ;
- › Données disponibles concernant l'efficacité et la sécurité ;
- › Existence de lacunes concernant les preuves cliniques et économiques requises, empêchant une adoption plus large de la technologie en France.

## Décision



### Etape 3 : Décision

- › Le ministère de la santé (DGOS) décide des conditions de prise en charge (durée, nombre de patients, centres autorisés)

#### Financement : Gouvernement

- › Financement de la technologie et des soins associés à son utilisation : pour les patients de l'étude et pour une cohorte additionnelle afin d'éviter une rupture d'accès jusqu'à la prise en charge de droit commun ;
- › Son montant est défini pour chaque technologie éligible après analyse du budget prévisionnel établi par le demandeur . Il peut être, selon la technologie, partiel ou total.

⊘ Coût de l'étude clinique à la charge du promoteur.

# Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025)

**Le PFMG 2025 propose des appels à projet pour financer des plateformes à visée diagnostique et de suivi thérapeutique.**



## Ce qu'il faut retenir

### Principes :

- › Dans le cadre de la mise en œuvre du PFMG 2025, le ministère chargé de la santé a lancé en 2016 un **appel à projets** pour sélectionner des projets, proposant :
  - › La mise en œuvre d'une **plateforme de séquençage à très haut débit** intégrant l'acquisition des équipements ;
  - › Une **organisation pilote** permettant le séquençage à très haut débit à visée sanitaire pour un **grand nombre de patients** ;
  - › Un projet **d'évaluation médico-économique** de l'organisation proposée.

### Critères d'éligibilité :

- › Les critères de sélection des dossiers requièrent notamment que les organisations doivent concourir à la **structuration du parcours de soins** des patients dont la prise en charge requiert un séquençage à très haut débit à débit sanitaire.

### Porteurs :

- › Un ou plusieurs **établissements de santé coordonnés** ou un **groupement de coopération sanitaire**. Tout partenariat public ou privé est encouragé.

## Calendrier prévisionnel

- › Deux plateformes ont été sélectionnées dans le cadre d'appel à projets de 2016
- › D'autres plateformes pourraient à terme être sélectionnées sous condition des résultats des projets d'évaluation médico-économiques associés aux deux premières plateformes

## Exemple

- › Les financements alloués aux plateformes SEQOIA et AURAGEN – 200 à 300M€ - permettent leur mise en œuvre opérationnelle et la réalisation des examens de séquençage pendant 5 ans ;
- › Ces deux plateformes feront ensuite l'objet d'une évaluation approfondie, pour mesurer leur apport aux parcours de soin en vue d'une généralisation.

Sources : INSTRUCTION N° DGOS/PF4/DGS/DSS/2016/391 du 19 décembre 2016 relative à un appel à projets pour la mise en œuvre et l'évaluation de projets pilotes de plateformes de séquençage très haut débit à visée sanitaire ; MSP (mars 2022) Médecine France génomique 2025

# Aperçu des principaux avantages et limites des principales voies de financement des tests moléculaires en France

Les 4 principales voies d'accès pour les tests moléculaires sont présentées ci-dessous. Que ce soit pour le processus classique d'inscription sur la LAP ou pour d'autres voies d'accès, aucune n'est rapide, claire et prévisible ou adaptée aux tests moléculaires.

	Avantages	Limites
LAP	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Financement <b>stable et permanent</b> ;</li> <li>› Plusieurs actions en cours du côté du Ministère de la santé et de la HAS pour accélérer l'évaluation des tests (création d'une commission, recrutement de chefs de projets, etc.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Manque de lisibilité du processus ;</li> <li>› Aucune approche de <b>tarification basée sur la valeur</b> n'est utilisée ;</li> <li>› Parcours <b>long</b> (jusqu'à 5 ans) et capacité d'évaluation limitée ;</li> <li>› La HAS <b>auto-saisit</b> les dispositifs à évaluer ;</li> <li>› Restrictions des demandes à <b>certaines organismes externes</b> seulement ;</li> <li>› Pas de mécanisme de prise en charge pour certains tests relativement coûteux qui dépassent les montants des GHS.</li> </ul>
RIHN	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Financement temporaire <b>permettant la collecte de preuves</b> complémentaires pour des tests qualifiés d'innovants ;</li> <li>› <b>Reconnaissance de la nature innovante</b> du test / de l'acte ;</li> <li>› Vise à avoir un <b>processus d'inclusion de l'innovation plus rapide</b> que la LAP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Enveloppe fermée et <b>remboursement partiel</b> : le reste étant à la charge des établissements de santé prescripteur un an après ;</li> <li>› Les <b>fabricants ne sont pas en mesure de soumettre des demandes</b> ;</li> <li>› <b>Pas d'évolution de la liste</b> : difficulté à soumettre au LAP (aucune sortie du RIHN) et liste fermée depuis 2 ans (pas de nouvelles entrées) ; ne prend pas en considération l'évolution de l'activité de biologie moléculaire, ni de l'évolution du coût réel des tests ;</li> <li>› Manque de détails sur les données à collecter.</li> </ul>
Forfait Innovation	<ul style="list-style-type: none"> <li>› <b>Reconnaissance du caractère innovant</b> ;</li> <li>› Pour les produits très innovants, le marquage CE n'est pas obligatoire ;</li> <li>› Confirmation de la qualité d'une étude ;</li> <li>› Permet le <b>financement partiel ou total de l'étude</b> dans certains cas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Les fabricants ne sont pas en mesure de soumettre des demandes ;</li> <li>› Ces dernières années, très <b>peu de demandes ont bénéficié d'un forfait d'innovation</b>.</li> </ul>
LC	<ul style="list-style-type: none"> <li>› <b>Reconnaissance du caractère innovant</b> ;</li> <li>› Financement permettant la <b>prise en charge précoce</b> mais transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomopathologie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Liste <b>transitoire</b> créée en 2015 ;</li> <li>› Pas d'inclusion de nouveaux actes malgré les progrès récents en termes de tests moléculaires en oncologie ;</li> <li>› Depuis la création de la LC, seuls deux tests innovants ont été autorisés à passer de la LC au remboursement de droit commun.</li> </ul>

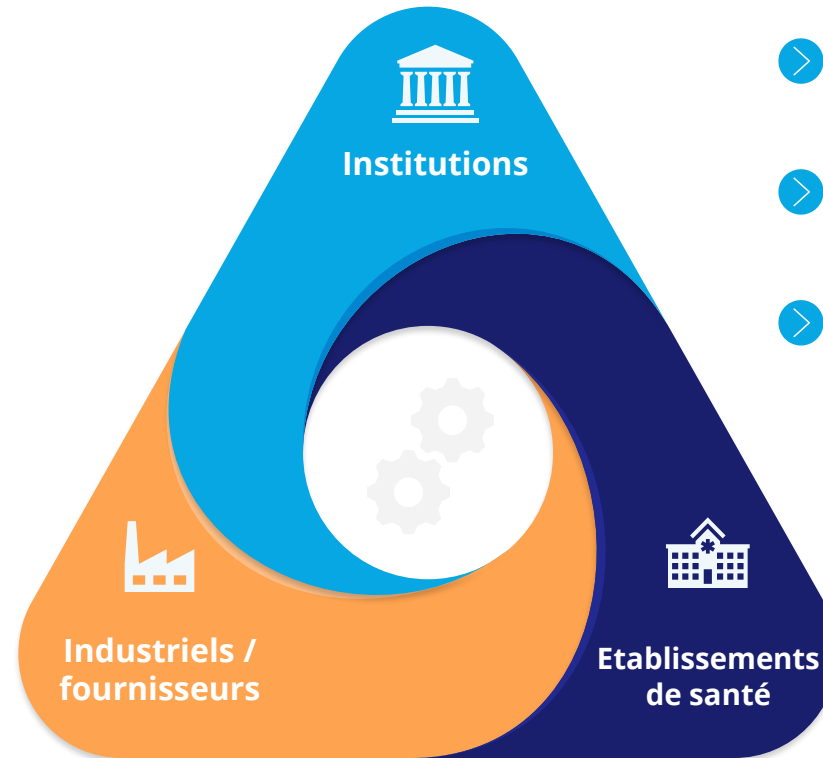
Sources : Ducreux, M., & Amiel, P. (2022). Accès aux tests génétiques en oncologie. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 206(3), 433-439.; HAS (2021) Définition des conditions de réalisation des tests de détection des mutations activatrices de l'EGFR et des mutations BRAF, NRAS, et KRAS



# Résumé des principaux défis de financement des tests moléculaires

*Les limites identifiées précédemment jouent parfois un rôle indirect dans les défis persistants que rencontrent l'ensemble des acteurs de l'écosystème français :*

- Pas de possibilité de soumission de dossier
- Contraintes spécifiques au diagnostic au cours du développement clinique, à l'origine d'un décalage avec le développement du médicament
- Peu de visibilité sur les processus d'évaluation et les attentes des autorités



- Forte dynamique d'arrivée sur le marché de nouvelles techniques, mais le niveau de preuves cliniques n'est pas toujours suffisant
- Ressources humaines et financières insuffisantes
- Absence de données en vie réelle
- Pour le RIHN, décalage entre le tarif demandé par l'établissement effecteur et le remboursement obtenu par le prescripteur
- Absence de financement/financement limité pour certains tests liés à la prescription de thérapies ciblées prises en charge par la collectivité
- Forte dynamique d'arrivée sur le marché de thérapies ciblées et des marqueurs associés, nécessitant un effort de formation



# Sommaire

---

- 1 Introduction sur la médecine de précision
- 2 Les voies de financement des tests diagnostiques en France
- 3 **Evolutions organisationnelles récentes**
- 4 Iniquités d'accès aux tests en France

# Evolution des politiques publiques concernant les tests moléculaires

*Les difficultés d'accès à un financement évoquées en amont ont mené à une forte mobilisation de l'ensemble des acteurs du secteur (SIDIV, INCa, acteurs académiques, etc.) pour faire évoluer le système. Malheureusement, et malgré l'accélération des annonces faites par le gouvernement depuis 2021, peu d'actions concrètes ont été observées et les financements demeurent inadaptés.*



Sources : Médecine France génomique 2025 ; IGAS/IGÉSR. Évaluation du troisième Plan cancer (2014—2019). IGAS/IGÉSR; 2020 ; Cela va également dans le sens du rapport du Sénat de 2018 et du document rédigé pour la Ligue nationale contre le cancer/Unicancer, en 2021; La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 ; Association française de cancérologie (AFC), Union nationale hospitalière privée de cancérologie (UNHPC), Fédération des établissements hospitaliers et d'aide à la personne privés solidaires (Fehap), Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CnPath), AP-HP, groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO), Groupe génétique et cancer (GGC) d'Unicancer, Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE), Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMP) et Fédération de l'hospitalisation privée (FHP) ; Comité éthique et cancer ; Avis n°39 – mars 2021 – Version 8 – 12/05/2021 ; Conseil stratégique des industries de santé (29 Juin 2021) ; Plan Innovation Santé 2030 ; Présentation de la stratégie Innovation santé 2030 par le président de la République ; SIDIV (2021) Face aux défis en santé, les 6 propositions des industriels du diagnostic in vitro Manifeste du SIDIV pour coécrire les parcours de santé de demain

# Actions mises en œuvre (1/3)

*Depuis 2020, de multiples actions ont été déployées par différentes parties prenantes dénonçant les limites du système actuel de financement des tests moléculaires. Les objectifs de ces actions, correspondent et répondent aux principales limites du système.*

1

## Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025 et création du RIHN (2015)

Sur 10 ans (jusqu'en 2025), les objectifs du PFMG 2025 sont :

- › Préparer à l'intégration de la médecine génomique dans le parcours de soins courant et la prise en charge des pathologies notamment en proposant un modèle médico-économique, sur le long terme, intégrant la prise en charge par l'Assurance maladie et le développement d'une filière industrielle pour soutenir une telle initiative ;
- › Garantir l'accès à la médecine génomique aux patients ;
- › Placer la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine personnalisée via la médecine génomique ;
- › Évaluer les enjeux associés en matière d'innovation, de valorisation et de développement économique, en prenant en compte les aspects technologiques, la gestion des grandes données et les implications éthiques.

**Création du système RIHN**

2

## Rapport IGAS/IGER : Evaluation du 3ème plan cancer (2020)

**Objectif : Améliorer le manque de lisibilité des lignes directrices.**

Ce rapport propose de :

- › Disposer de guides de prescription ;
- › Modifier les modalités de régulation du RIHN en supprimant la règle du « prescripteur payeur », en définissant des référentiels de prescriptions et en assurant des contrôles de façon à sortir du système d'enveloppe fermée à montant constant.

3

## Rapport d'Unicancer et de la Ligue contre le Cancer : Accès aux tests génétiques en oncologie (2021)

**Objectif : Améliorer le manque d'accessibilité aux tests.**

Huit actions ont été présentées pour améliorer l'accessibilité aux tests génétiques en oncologie notamment :

- › Actualiser la liste des tests inscrits aux dispositifs RIHN-LC ;
- › Envisager un financement spécifique pour les tests compagnons ;
- › Réviser le système de cotation des tests moléculaires.

Sources : Médecine France génomique 2025 ; IGAS/IGÉSR. Évaluation du troisième Plan cancer (2014—2019). IGAS/IGÉSR ; 2020 ; Unicancer, Ligue contre le Cancer. Accès aux tests génétiques (février 2021);

## Actions mises en œuvre (2/3)

*Depuis 2020, de multiples actions ont été déployées par différentes parties prenantes dénonçant les limites du système actuel de financement des tests moléculaires. Les objectifs de ces actions, correspondent et répondent aux principales limites du système.*

### 4 Avis du Comité d’Ethique et Cancer : "Accès aux tests génétiques en oncologie : lever les obstacles« (2021)

**Objectif : Accroître la visibilité des circuits de financement des tests génétiques.**

Recommandation de revoir les circuits de financement qui déterminent l'accès aux tests génétiques et de renforcer la collecte et le partage des données.

**Cet avis du Comité d’Ethique et Cancer** souligne que le **système de financement** des tests est dysfonctionnel et manque aux principes de :

- › **Bienfaisance** : impossibilité de déployer des thérapies ciblées sans tests diagnostiques ;
- › **Non-malfaisance** : par manque de tests diagnostiques, des traitements évitables sont dispensés ;
- › **Justice** : existence de profondes iniquités d'accès (selon les possibilités financières de l'établissement où il est pris en charge, le patient pourrait ne pas avoir accès aux tests diagnostiques) ;
- › **Respect des personnes dans leur autonomie** : les patients n'ont pas le choix ou même la possibilité de consentir à un acte déterminant de leur prise en charge future car l'option du test génétique n'est pas présentée.

### 5 Plan Innovation santé 2030 (2021)

**Objectif : S'attaquer aux restrictions d'accessibilité.**

Publication du plan Innovation 2030 en réponse au CSIS 2021

Rapport de la Commission française des affaires sociales sur l'innovation en santé → Proposition de déblocage des restrictions de prise en charge des tests génétiques en oncologie.

Lors de la présentation de la stratégie innovation, 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* ».



Cf. diapo 30

Sources : Comité éthique et cancer ; Avis n°39 – mars 2021 – Version 8 – 12/05/2021 ; Conseil stratégique des industries de santé (29 Juin 2021) ; Plan Innovation Santé 2030 ; Présentation de la stratégie innovation santé 2030 par le président de la République.

## Actions mises en œuvre pour remédier aux limites identifiées (3/3)

*Depuis 2020, de multiples actions ont été déployées par différentes parties prenantes dénonçant les limites du système actuel de financement des tests moléculaires. Les objectifs de ces actions, correspondent et répondent aux principales limites du système.*

6

### Lettre du Ministre de la Santé à la HAS (2021)



#### Objectif : Permettre l'évolution de la liste RIHN

Lettre du Ministre de la Santé à la HAS effectuée en 2021 : évaluation de 7 actes de biologie médicale durant le 1er semestre 2022 et 7 autres d'ici fin 2022.

7

### Actions notables en 2022

#### Objectif : Amélioration de l'accessibilité des tests

- › Proposition de loi relative à l'innovation en santé ;  Cf. diapo 31
- › Annonce de la HAS de la **création d'une nouvelle commission en charge de l'évaluation des procédures de diagnostic/pronostic prédictives**. Pour cela, un comité préfigurateur va être mis en place afin de cadrer les missions de la future commission, à commencer par ses méthodes d'évaluation ;  Cf. diapo 32
- › Le Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro (SIDIV) demande un accès précoce des patients à l'innovation diagnostique via un **Manifeste pour coécrire les parcours de santé de demain** ;
- › Dans le cadre du **plan France 2030**, le gouvernement a décidé de mobiliser 7,5 milliards d'euros pour le secteur de la santé, dont 170 millions faire émerger les dispositifs médicaux et de diagnostic in vitro de demain. Ce plan d'action a pour objectif de réindustrialiser la France dans le secteur des industries de la santé et accélérer l'émergence de leaders français au niveau européen et international ;
- › Ouverture de la campagne 2022 de la HAS pour les demandes d'évaluation des dispositifs .

*Sources : SIDIV (2021) Face aux défis en santé, les 6 propositions des industriels du diagnostic in vitro Manifeste du SIDIV pour coécrire les parcours de santé de demain*

# Malgré ces réformes les tests moléculaires restent confrontés à des défis

*Bien que les principales parties prenantes aient souligné les limites du système français de financement des tests diagnostiques et les mesures suggérées pour y remédier, des problèmes importants de complexité, de lisibilité, d'opportunité et de prévisibilité du système subsistent.*

## Plan Innovation Santé 2030 : Points clés

Un thème (sur un total de sept) consacré à l'accès au marché, couvrant tous les produits de santé, y compris le diagnostique : Garantir un accès équitable aux soins de santé pour les patients, accélérer et simplifier l'accès au marché pour les innovations.



- > Parmi toutes les mesures annoncées par le CSIS, le thème concernant l'accès au marché et les diagnostics est le seul pour lequel **aucun investissement financier n'est prévu pour le soutenir**.
- > L'Objectif National des Dépenses de Santé (ONDAM) a un **objectif de 2,4 % uniquement pour la prise en charge de l'ensemble des médicaments et dispositifs médicaux sans mention de la place tenue par le diagnostic**. Il est fort probable que cet objectif de croissance soit porté par les médicaments et les dispositifs médicaux, compte tenu des réformes déjà engagées.

Une mesure du thème 4 porte spécifiquement sur le diagnostique :

" Réforme du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) : dépôt possible par les industriels, augmentation des moyens de la HAS, création d'un contrat d'objectif partagé, procédure de sortie encadrée et prévisible, réduction des délais. "



- > Malgré les difficultés liées à la lisibilité et à la complexité des processus d'accès au marché pour les diagnostics, **seul un amendement du RIHN a été proposé. Un amendement global du système d'évaluation des diagnostics** aurait un impact plus fort pour l'industrie et les patients.
- > **Aucune mention de délais spécifiques ou de financement pour l'amendement du RIHN** (même après contact avec le ministère de la Santé, aucune information détaillée n'a été fournie).
- > **La mise en œuvre de l'amendement RIHN n'a pas été discutée publiquement** par Agnès Pannier-Runacher (Ministre de l'Industrie), ce qui démontre le manque de priorité accordée aux diagnostics par les représentants politiques français et l'absence d'action en conséquence.

Sources : CSIS : Conseil stratégique des industries de santé, une plateforme de dialogue entre les pouvoirs publics français et les industries de santé ; Une analyse d'Alira Health

# Proposition de loi relative à l'innovation en santé

**Cette proposition de loi émanant du Parlement a été adoptée le 23 février 2022. Elle pourrait réduire les inégalités d'accès aux tests génétiques en oncologie.**

La proposition de loi relative à l'innovation en santé a été adoptée le 23 février 2022 par le Sénat et est actuellement en lecture à l'Assemblée nationale. Cette proposition de loi révisé les modalités d'évaluation éthique des recherches en santé et pourrait faciliter l'accès aux tests génétiques. Ainsi, il est notamment prévu :

## Loi relative à l'innovation en santé : points clés

## Dispositions

**Développer la recherche en santé**  
Chapitre 2 "Promouvoir le développement de la recherche dans le domaine de la médecine personnalisée"



L'article 12 propose d'améliorer « la qualité des soins, notamment par le développement de la médecine personnalisée, définie comme **l'adaptation des actions de prévention et des stratégies diagnostiques et thérapeutiques aux spécificités, notamment génétiques et épigénétiques**, du patient et de la maladie, et en considérant, le cas échéant, les données relatives à l'exposome du patient. »

**Promouvoir l'accès des patients à l'innovation**



L'article 14 indique que l'agence régionale de santé (ARS) devra mettre en place et financer « un **forfait de caractérisation des cancers** pour tout nouveau cancer diagnostiqué chez un patient et en cas de rechute ou de récurrence d'un cancer antérieur. »  
Ce forfait couvrira le « **financement de la recherche de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou théranostiques**, en fonction des besoins identifiés par le médecin prescripteur. »

Source : Proposition de loi n° 5114, adoptée par le Sénat, relative à l'innovation en santé, enregistrée à la Présidence de l'Assemblée nationale le 23 février 2022.

# Proposition de la HAS : Création d'une nouvelle commission d'évaluation des technologies diagnostiques

## Contexte

- › Le nombre de technologies **diagnostiques, pronostiques ou prédictives** (médicaments, dispositifs médicaux) à évaluer augmente considérablement.
- › Ce secteur est à l'origine d'un nombre croissant d'innovations avec l'essor de la biologie moléculaire en microbiologie, le **séquençage à très haut débit en génétique/oncogénétique**, le développement des **tests compagnons**, les nouveaux radiotraceurs ou les nouvelles modalités de radiologie impliquant l'intelligence artificielle.
- › Afin de prendre en compte toutes les spécificités à considérer pour ces technologies, la HAS a annoncé **vouloir créer une commission spécialisée dans l'évaluation de ces technologies**.

## Fonctionnement

La HAS a constitué un comité préfigurateur en vue de la création d'une nouvelle commission en charge de l'évaluation des technologies diagnostiques. Ce comité est composé de 16 personnes (professionnels de santé, méthodologistes et patients/usagers) et est présidé par un membre du Collège de la HAS.

## Objectif

L'objectif du comité est d'aider à préparer les avis et les décisions du Collège, ainsi que les avis des commissions (CT et CNEDiMTS, inter-commissions), entourant l'évaluation des technologies à visée diagnostique, pronostique ou prédictive, incluant :

- › Les **actes** (imagerie, biologie médicale, médecine nucléaire, anatomocytopathologie, etc.) ;
- › Les médicaments (radiopharmaceutiques, agents de contraste, etc.) ;
- › Les dispositifs médicaux à usage individuel (autotests, etc.).

Le comité aura également la charge de rédiger les guides méthodologiques sur l'évaluation des technologies de diagnostic, de pronostic et de prédiction.

## Calendrier

- › La fin de processus de candidature aurait du se terminer le 7 juin 2022 (pas d'information disponible à ce jour) ;
- › La première réunion aurait du avoir lieu en juillet 2022 puis se déroulera mensuellement à partir de septembre 2022 sur une demi-journée ou une journée complète au sein de la HAS ou en ligne.

### Commissions

CT

CNEDiMTS

**Nouvelle  
Commission**

CEESP

### Services opérationnels

SEM

SED

SEAP

SEESP

Recrutement de 4 agents



# Sommaire

---

- 1 Introduction sur la médecine de précision
- 2 Les voies de financement des tests diagnostiques en France
- 3 Evolutions organisationnelles récentes
- 4 **Iniquités d'accès aux tests en France**

# Actions prévues pour prévenir l'iniquité d'accès aux tests diagnostiques

A ce jour, les **données permettant de décrire la situation actuelle en termes d'accès aux soins moléculaires en France sont limitées**. Si des améliorations du maillage territoriale ont permis d'améliorer l'accès aux soins depuis ces dernières années, les experts évoquent néanmoins d'importantes iniquités d'accès à ces tests, sans pouvoir les chiffrer. Ce constat met en évidence le besoin d'avoir des données récentes afin de pouvoir faire un état des lieux exhaustif de la situation en France.

Bien que des données complémentaires soient nécessaires pour confirmer et appuyer ces constats, des premières pistes pouvant expliquer ces iniquités sont identifiables :

- › **Variabilité des profils des patients**, notamment d'un point de vue socio-économique ;
- › Une **offre de soins** (professionnels de santé, établissements de santé) **pouvant différer fortement** d'un territoire à l'autre ;
- › La **typologie des cancers et les traitements à disposition** des patients.

Dans ce cadre, et depuis ces 10 dernières années, les organismes publics émettent des recommandations et publient des stratégies et plans afin de pallier ces défis nationaux et européens. En voici 3 exemples concrets :

## Plan

## Axes prioritaires

## Mesures d'intérêt

### Evaluation du 3<sup>ème</sup> Plan cancer 2014-2019

- › Recherche
- › Observation
- › Prévention
- › Dépistage

#### › Soins

- › Vivre pendant et après le cancer
- › Démocratie en santé
- › Priorité Enfants, adolescents, jeunes adultes
- › Priorité Réduction des inégalités
- › Ressources du plan cancer 3
- › Gouvernance du plan cancer 3



### Les modalités actuelles de financement des actes innovants empêchent d'accéder à certaines prises en charge avec un accroissement des inégalités d'accès

La mission d'inspection IGAS/IGÉSR indique que le système d'enveloppe fermée n'est pas adapté au développement de l'innovation et les modalités de mise en œuvre pèsent sur l'accès à des examens indispensables au développement de la médecine de précision avec des inégalités territoriales. Elle précise également que les établissements qui effectuent une activité nouvelle correspondant à la réalisation d'actes nouvellement inscrits sur le RIHN ou développant une activité dans ce domaine sont également pénalisés, la dotation étant réalisée pour une partie importante sur celle de l'année précédente. Elle préconise donc de :

- › **Modifier les modalités de régulation du RIHN en supprimant la règle du « prescripteur payeur », en définissant des référentiels de prescriptions et en assurant des contrôles de façon à sortir du système d'enveloppe fermée à montant constant tel qu'il existe depuis 2015.**
- › Mettre en œuvre un système de suivi spécifique du type de ce qui a été préconisé dans le rapport Polton sur le suivi en vie réel des médicaments.

# Actions prévues pour prévenir l'iniquité d'accès aux tests diagnostiques

## Plan

## Axes prioritaires

## Mesures d'intérêt

Stratégie  
décennale de  
lutte contre les  
cancers  
2021-2030

- › Améliorer la prévention, primaire comme secondaire
- › **Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des patients**
- › Lutter contre les cancers de mauvais pronostic chez l'adulte et chez l'enfant
- › S'assurer que les progrès en matière de lutte contre les cancers bénéficient à tous.



## Faciliter l'accès des personnes aux innovations diagnostiques et thérapeutiques

### Objectifs

- › Faciliter le recours adapté aux innovations diagnostiques et thérapeutiques afin d'en offrir le bénéfice à plus de personnes tout en garantissant la soutenabilité du système.
- › Cet enjeu concerne aussi bien les cancers des adultes que les cancers pédiatriques.

### Éléments constitutifs de l'action

- › Améliorer l'accès à la biologie moléculaire par une évolution du modèle de financement des tests innovants de biologie moléculaire, associant un suivi en vie réelle et une évaluation à trois ans (*action II.3.1*)
- › Développer et soutenir l'extension des tests, multi omiques, réalisés par les plateformes de biologie moléculaire (*action II.3.2*)
- › Rendre la médecine de précision accessible à tous et aider au consentement éclairé (*action II.3.3*) Encourager l'innovation en diagnostic et en thérapies médicales notamment ciblées, radiothérapie, chirurgie, techniques interventionnelles sous imagerie (*action II.3.4*)
- › Accompagner les professionnels de santé par une diffusion plus efficace des stratégies thérapeutiques innovantes (formation, recommandations, outils) (*action II.3.5*)

# Actions prévues pour prévenir l'iniquité d'accès aux tests diagnostiques

## Plan

## Axes prioritaires

## Mesures d'intérêt

### Plan européen pour vaincre le cancer

- › La prévention grâce à des mesures portant sur les principaux facteurs de risque
- › La détection précoce du cancer grâce à l'amélioration de l'accès et de la qualité des diagnostics
- › Le **diagnostic et le traitement** grâce à des mesures visant à mettre en place des soins mieux intégrés et plus globaux et à remédier à l'inégalité d'accès à des soins et des médicaments de qualité
- › Améliorer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer et des personnes ayant survécu au cancer



### Initiatives phares en matière de soins contre le cancer

- › Constituer un réseau européen reliant les centres intégrés de cancérologie nationaux reconnus dans chaque État membre afin d'améliorer l'accès à un diagnostic et à des soins de qualité élevée – 2021-2025.
- › **Lancer une initiative «Diagnostic et traitement du cancer pour tous» afin d'améliorer l'accès au diagnostic et au traitement innovants du cancer – 2021-2025.**
- › Lancer UNCAN.eu afin de contribuer à repérer les personnes qui présentent un risque élevé de développer des cancers courants – 2021-2025.

### Autres mesures

- › Mettre en place un partenariat sur la médecine personnalisée – 2023.
- › Élaborer une feuille de route pour une prévention personnalisée – 2023-2025.
- › Lancer le projet «Génomique pour la santé publique» afin d'aider les États membres à tirer le meilleur parti de l'évolution rapide de la génomique – 2021-2025.
- › Lancer un nouveau projet utilisant le calcul à haute performance pour tester rapidement les molécules existantes et de nouvelles combinaisons médicamenteuses – 2023-2025.
- › Accompagner les chercheurs travaillant sur des traitements personnalisés contre le cancer au moyen d'un soutien adapté et de nouvelles plateformes numériques – 2021-2027.
- › Soutenir les projets collaboratifs sur le diagnostic et le traitement du cancer grâce au calcul à haute performance et à l'IA – 2021-2027.

### Diagnostic et traitement du cancer pour tous

Cette initiative vise à : « améliorer l'accès à des diagnostics et des traitements innovants du cancer. Elle utilisera la technologie du «séquençage de nouvelle génération» pour établir des profils génétiques rapides et efficaces des cellules tumorales, ce qui permettra aux centres de cancérologie de partager les profils cancéreux et de recourir aux mêmes approches diagnostiques et thérapeutiques, ou à des méthodes similaires, pour des patients présentant des profils cancéreux comparables.

À terme, cette initiative contribuera à optimiser le diagnostic et le traitement du cancer et à réduire les inégalités d'accès à la médecine personnalisée dans les soins du cancer, pour le plus grand avantage des patients. »

Source : Plan européen pour vaincre le cancer: une nouvelle approche européenne de la prévention, du traitement et des soins (février 2021).



## Les besoins en tests moléculaires pour les patients français atteints d'un cancer

---

### Partie 2 - Besoin actuel en France



# Sommaire

---

- 1 **Présentation de la méthodologie**
- 2 **Résultat des analyses**


## Sommaire

---

**1** Présentation de la méthodologie

**2** Résultat des analyses

# Présentation générale de la méthodologie appliquée

 **Objectifs du chantier** : Objectiver le besoin théorique actuel en termes de tests moléculaires en oncologie en France

## Méthodologie

	Thérapies et tests diagnostiques	Prise en charge par la collectivité	Population cible	Calcul du besoin
<b>1</b>	<p><b>Liste des thérapies anticancéreuses dont l'utilisation est associée à un acte de biologie moléculaire</b></p> <p>Identifier l'ensemble des thérapies mises à disposition des patients français pour lesquelles un acte de biologie moléculaire (<i>diagnostic, ciblage, suivi</i>) est nécessaire.</p> <p><u>Scope</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Traitements ayant une AMM et remboursés de façon pérenne en France / en accès précoce ;</li> <li>› Biomarqueurs déterminants l'accès à une thérapie ciblée.</li> </ul>	<p><b>2</b></p> <p><b>Identification du niveau de prise en charge actuel par la collectivité pour les tests précédemment identifiés</b></p> <p>Pour <b>chacun des tests diagnostiques précédemment identifiés</b>, rechercher de l'existence d'un code dans les nomenclatures existantes (RIHN, NABM, etc.) pour identifier le niveau de prise en charge.</p> <p>Chaque test sera classé selon son type financement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› <b>Couverture complète</b> (ex : code disponible dans la LAP)</li> <li>› <b>Couverture partielle</b> (ex : code RIHN/LC)</li> <li>› <b>Pas de prise en charge</b> (non retrouvé dans les nomenclatures)</li> <li>› <b>Cas particuliers</b> (prise en charge transitoire par un laboratoire, etc.)</li> </ul>	<p><b>3</b></p> <p><b>Evaluation de la population éligible à la réalisation d'un test moléculaire</b></p> <p>Pour <b>chacun des tests précédemment identifiés</b>, identifier la population cible incidente éligible à la réalisation de ce test en France.</p>	<p><b>4</b></p> <p><b>Estimation du besoin théorique et de son niveau de couverture :</b></p> <div style="text-align: center;"> <p>1 <b>Thérapies et tests</b></p> <p>×</p> <p>2 <b>Niveau de prise en charge</b></p> <p>×</p> <p>3 <b>Population cible</b></p> <p>↓</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>› <b>Besoin en termes de diagnostic</b> : estimation du nombre d'actes de biologie à réaliser chaque année ;</li> <li>› <b>Part du besoin couvert</b> : % d'actes de biologie avec une couverture complète ;</li> <li>› <b>Part du besoin non couvert</b> : % d'actes de biologie avec une couverture partielle ou non couvert ;</li> </ul>
<b>Actions</b>				
<b>Sources</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› <b>INCa</b> : Liste des tests de génétique, des biomarqueurs associés à des syndromes pour chaque sous-type de cancer ;</li> <li>› <b>Recommandations</b> : INCa, ESMO, NCCN</li> <li>› <b>HAS</b> : Avis de la Commission de la Transparence (CT) portant sur le droit commun et accès précoce (AAP)</li> <li>› Autres : ANSM (AAC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Ameli.fr (nomenclatures et codages) ;</li> <li>› Ministère de la santé (RIHN, liste complémentaire) ;</li> <li>› HAS (tests compagnons, forfait innovation).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› HAS : Avis de la CT</li> </ul>	



# Etape 1 : constitution d'une liste des thérapies anticancéreuses dont l'utilisation est associée à un acte de biologie moléculaire (1/2)

## Méthodologie appliquée pour l'étape 1

- A** Analyse des recommandations INCa, ESMO et NCCN pour identifier l'ensemble des thérapies recommandées en oncologie pour lesquelles la prescription nécessite la réalisation d'un test de biologie moléculaire
- B** Pour chaque thérapie identifiée, le **sous-type de cancer** concerné par l'indication ainsi que le **marqueur associé** sont renseignés (que la présence ou à l'absence du biomarqueur soit requise)
- C** Sélection des thérapies ayant une AMM et **remboursées de façon pérenne en France** ainsi que des **thérapies en accès précoce uniquement**
- D** Ajout de **l'indication exacte** de chaque thérapie afin d'en préciser les différentes utilisations

## Sources

Recommandations INCa, ESMO, NCCN

HAS (avis CT)

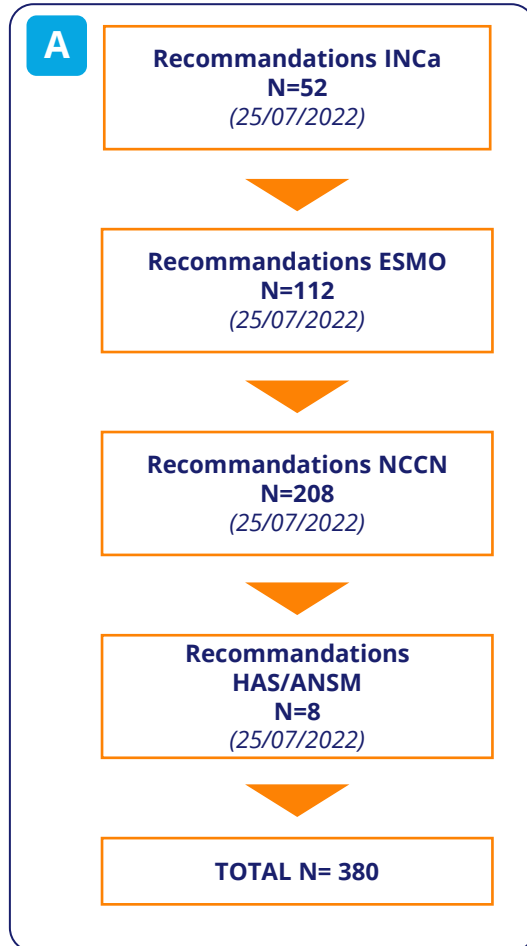
### Limites identifiées



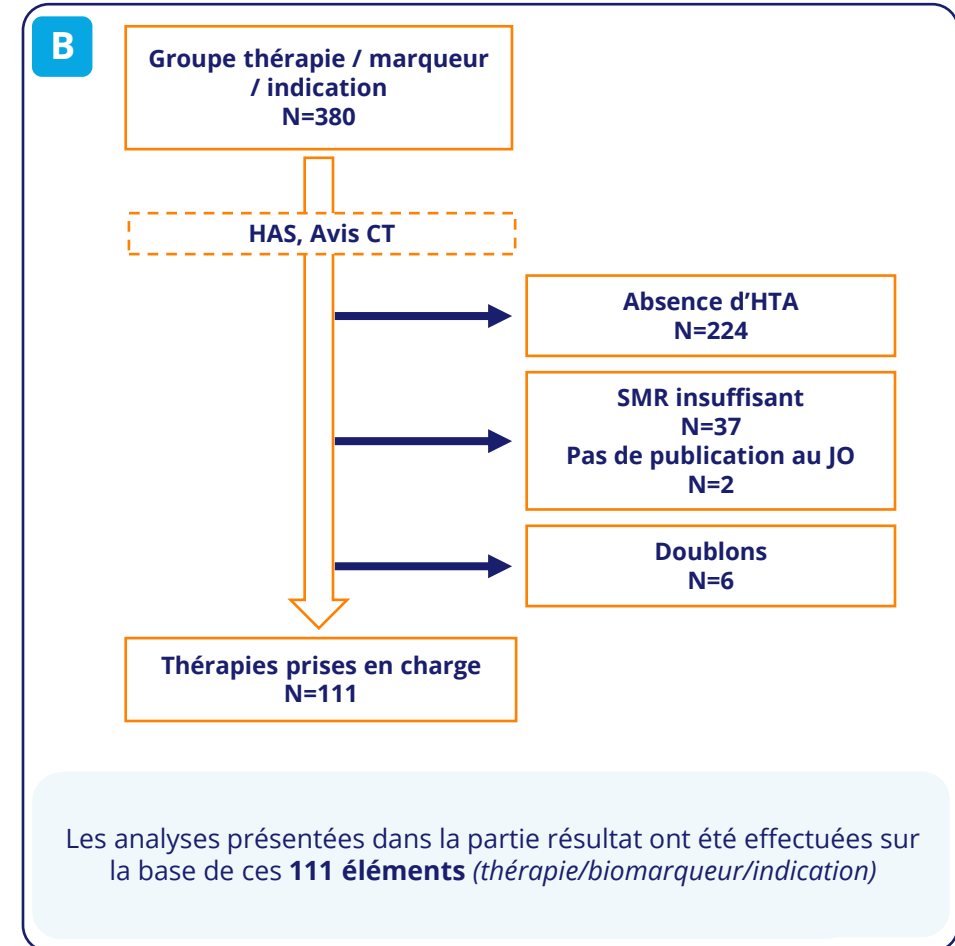
- > Certaines recommandations de l'INCa datent de 2010/2012, et peuvent alors être considérées comme obsolètes au regard de l'évolution récente des prises en charge de certains cancers ;
- > Diversité des sources, et notamment utilisation des guidelines américaines, pouvant mettre l'accent sur des recommandations non-appliquées en France.

# Etape 1 : constitution d'une liste des thérapies anticancéreuses dont l'utilisation est associée à un acte de biologie moléculaire (2/2)

Une recherche exhaustive des thérapies ciblées recommandées aux niveaux français, européen et américain a été effectuée. Le nombre N correspond à un groupe thérapie / marqueur / indication unique.



Confirmation de la prise en charge des thérapies identifiées (prise en charge pérenne ou accès précoce)



# Etape 2 : identification du niveau de prise en charge actuelle par la collectivité pour les tests précédemment identifiés

## Méthodologie appliquée pour l'étape 2

A

Détermination des **techniques de biologie moléculaire préférentiellement utilisées** pour chacun des marqueurs recherchés, et pour chaque indication, en se basant sur les recommandations, le taux de prise en charge, et le coût de chaque technique (le taux de prise en charge et le coût le plus avantageux sont choisis)

B

**Caractérisation du niveau de prise en charge** de la technique en France pour chacun des tests de biologie moléculaire identifiés :

**Totale : LAP** (dont les tests compagnons)

**Partielle : RIHN, LC**

**Absente : pas de prise en charge identifiée**

C

Pour chaque test dont la prise en charge est identifiée, le **code LAP, RHIN, et/ou LC** sont renseignés

## Sources

**Recommandations INCa, ESMO, NCCN**

**Ameli.fr** (nomenclatures et codages), **Ministère de la santé** (RIHN, liste complémentaire), **HAS** (tests compagnons, forfait innovation), **Cartographies des ressources en biologie moléculaire onco-occitanie**

## Limites identifiées



- › Tous les actes ne sont pas liés à un code spécifique (manque de spécificité des codes)
- › Le choix de la **technique utilisée peut dépendre du laboratoire en charge de l'analyse**. Dans certains cas, des niveaux de prise en charge différents ont été identifiés pour une même technique.

## Etape 3 : évaluation de la population éligible à la réalisation d'un test moléculaire

### Méthodologie appliquée pour l'étape 3

### Sources

A

Recherche de la **population incidente nécessitant la réalisation d'un test** pour chacun des groupes thérapie / marqueur / indication

B

Indication des estimations basses et hautes de ces populations pour chaque groupe thérapie / marqueur / indication, et calcul de la **population moyenne**

C

Afin de ne pas comptabiliser la réalisation de certains tests en double, lorsque plusieurs thérapies ont une indication identique, **il a été considéré que le patient n'a été testé qu'une seule fois pour le marqueur concerné**

HAS (avis CT)

#### **Exemple :**

Dans le CBNPC avancé, le biomarqueur ALK doit être testé pour 5 thérapies différentes (alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib). La population éligible estimée pour ce test s'échelonne entre 17 631 et 20 697 patients en fonction des avis CT.

Nous formulons donc l'hypothèse qu'en moyenne, 19 455 tests pour détecter ALK sont effectués chaque année chez les patients atteints de CBNPC avancé. Cette estimation est ensuite additionnée avec celle obtenue pour les autres sous-types de cancers du poumon.

#### Limites identifiées



- › Dans les avis CT, la **population cible du traitement peut varier d'un traitement à l'autre pour une même indication**. Cela représente un biais potentiel lors du renseignement de la taille des populations :
  - › Utilisation de **moyennes de populations afin** d'obtenir un nombre de test par marqueur ;
  - › En cas de données trop anciennes (2012 par ex.), les données récentes sont priorisées.
- › **Informations non disponibles** dans certains avis CT et certaines pathologies (cancer neurologique par exemple) ;
- › Cette approche permet de calculer le nombre de test à réaliser chez les patients incidents, mais le nombre de tests réalisés lors du suivi n'est pas mesuré.

## Etape 4 : estimation du besoin théorique et de son niveau de couverture

### Méthodologie appliquée pour l'étape 4

### Sources

Croisement des données précédemment acquises :

Groupes thérapies /  
marqueur / indication

Taux de couverture

Estimation de la population  
éligible

Recommandations INCa, ESMO, NCCN

Analyses générales des niveaux de prise en charge des tests associés à une thérapie ciblée, ainsi que pour chaque type de cancer

### Limites identifiées



- > Absence de données concernant le **nombre de tests réellement effectués** chaque année, ne permettant aucune comparaison avec les résultats obtenus dans cette étude ;
- > La population éligible estimée est le fruit de **plusieurs approximations successives**, pouvant conduire à son imprécision.

# Sommaire

---

1 Présentation de la méthodologie

2 **Résultat des analyses**

## Résultat des analyses



### Aperçu général

- ❖ Thérapies considérées
- ❖ Biomarqueurs considérés



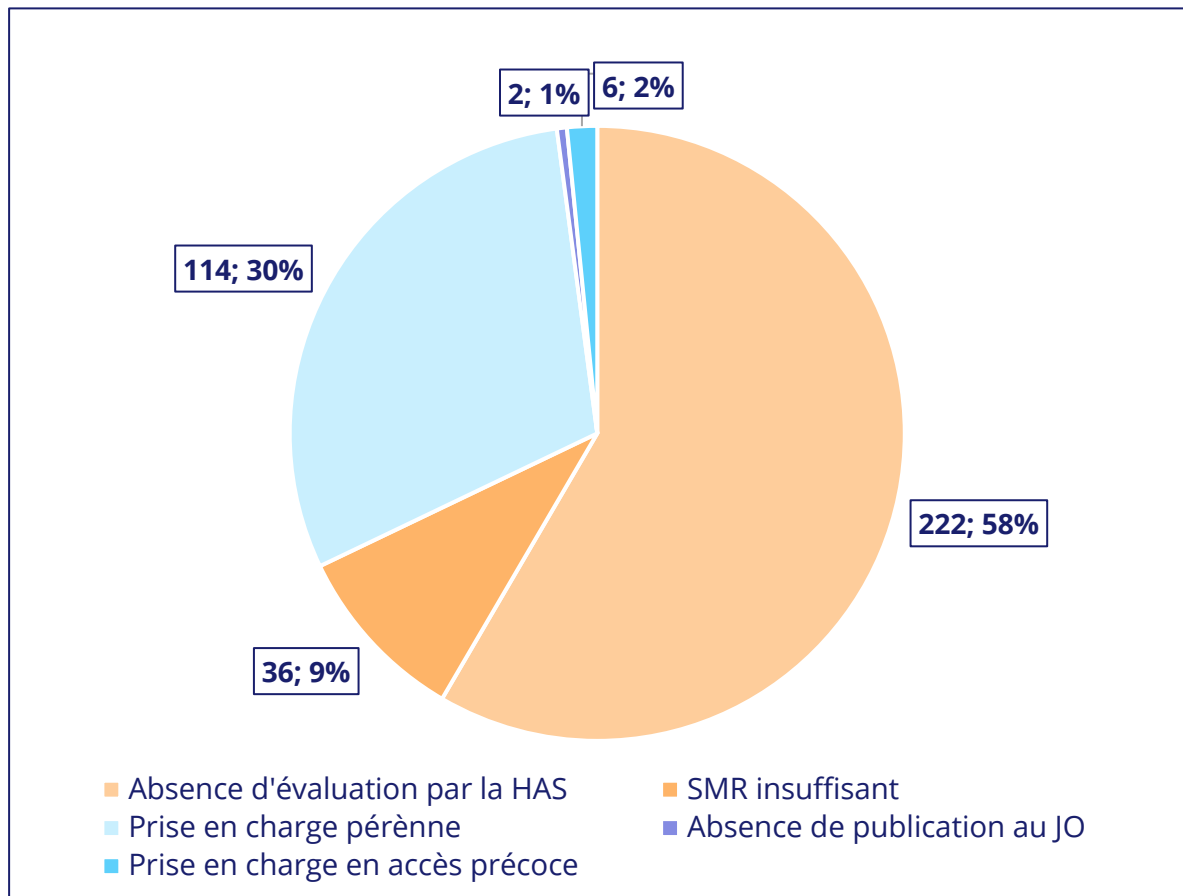
### Besoin en termes de tests moléculaires



### Couverture du besoin



## Une grande partie des thérapies ciblées associées à la recherche d'un marqueur retrouvées dans les recommandations ne bénéficient pas encore d'une prise en charge par la collectivité en France



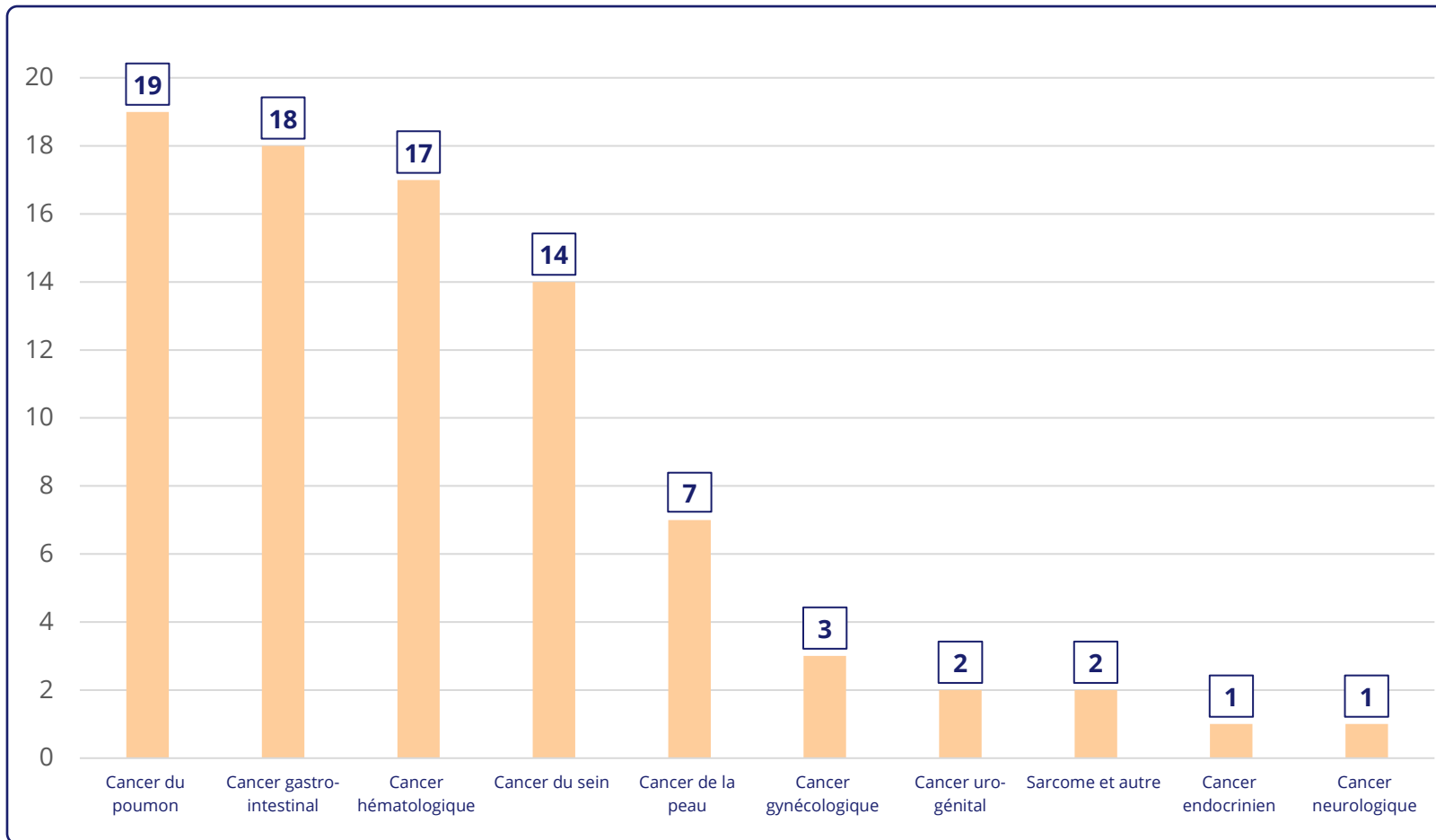
**Répartition des thérapies ciblées selon leur type de prise en charge**  
(Nombre de combinaisons thérapie / marqueur / indication intégrées à l'analyse = 380)

### Commentaires

- › L'analyse des recommandations (INCa, ESMO, NCCN) a permis d'identifier un total de **380 combinaisons thérapie / marqueur / indication**. Cela représente **128 thérapies** distinctes dans 108 indications différentes.
- › Parmi les thérapies identifiées, **66% ont été évaluées par la Commission de Transparence** dans au moins une indication à ce jour.
- › **Parmi les thérapies évaluées\*** (n=84) :
  - › **8% ont obtenu un SMR insuffisant (n=10),**
  - › **92% bénéficient d'une prise en charge en France** (prise en charge pérenne ou accès précoce, n=72), représentant un total de **111 combinaisons**.
- › Finalement, les **111 combinaisons identifiées** constituent la base de travail pour **les analyses présentées dans les slides suivantes**.

\* Les résultats présentés ne peuvent être sommés étant donné qu'une même thérapie peut être remboursée dans une première indication et non remboursée dans une seconde indication.

## La majorité des thérapies ciblées identifiées dans cette analyse concernent les cancers hématologiques, du poumon, GIST et du sein



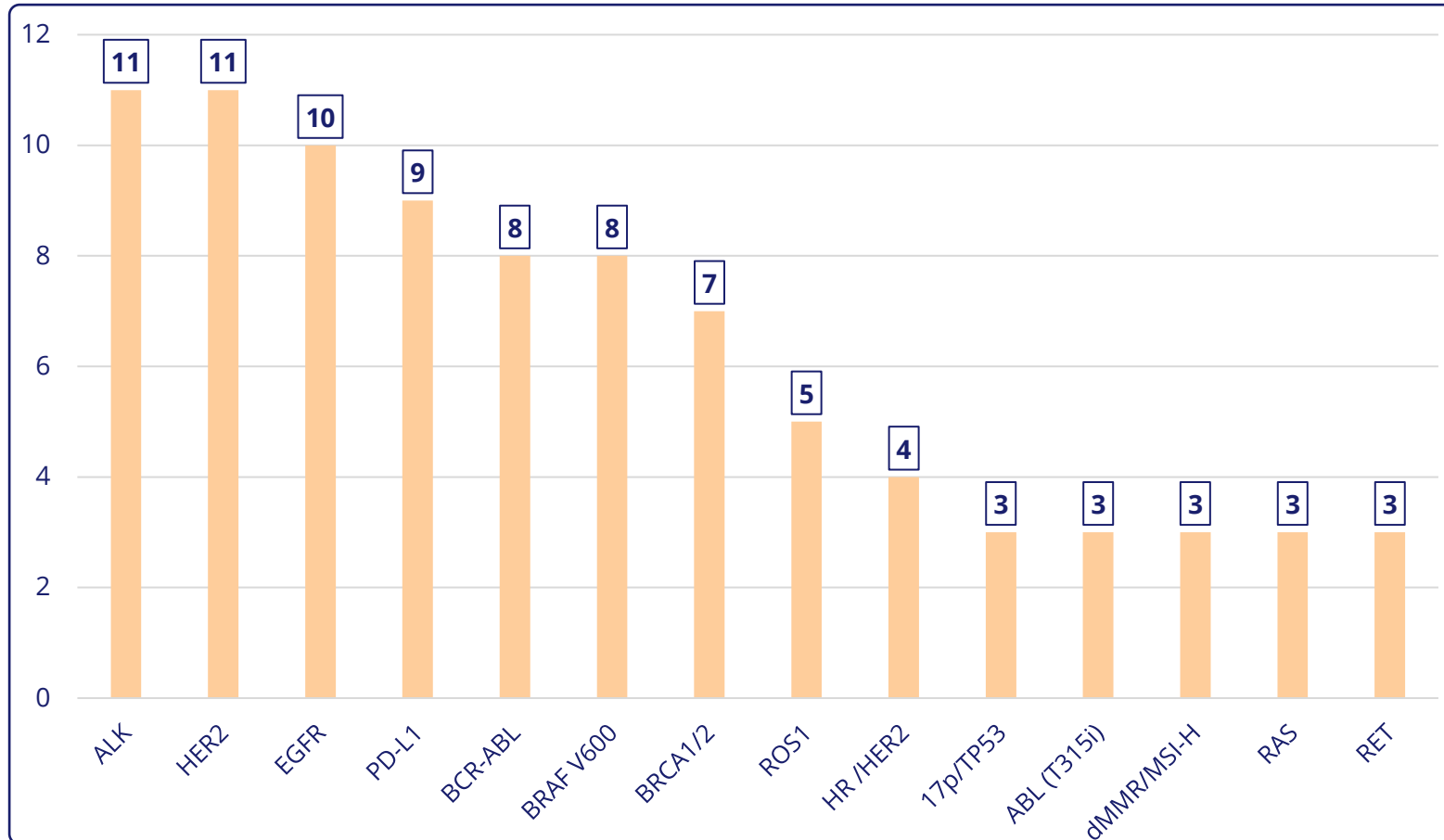
Nombre de thérapies ciblées distinctes identifiées au cours de l'analyse, selon le type de cancer  
(nombre de thérapies = 72)

### Commentaires\*

- › Les 111 combinaisons thérapie / marqueur / indication sélectionnées représentent un total de **72 thérapies ciblées différentes actuellement à disposition des patients français**.
- › Avec près de 20 thérapies ciblées différentes, les cancers **gastro-intestinaux et les cancers pulmonaires** représentent les catégories les plus retrouvées de cette analyse. Les **cancers hématologiques** ainsi que les cancers du **sein** sont également particulièrement concernés.

\* Les résultats obtenus ne peuvent pas être sommés étant donné qu'une même thérapie peut être retrouvée dans plusieurs indications.

## La majorité des marqueurs identifiés au cours de l'analyse sont associés à plusieurs thérapies ciblées



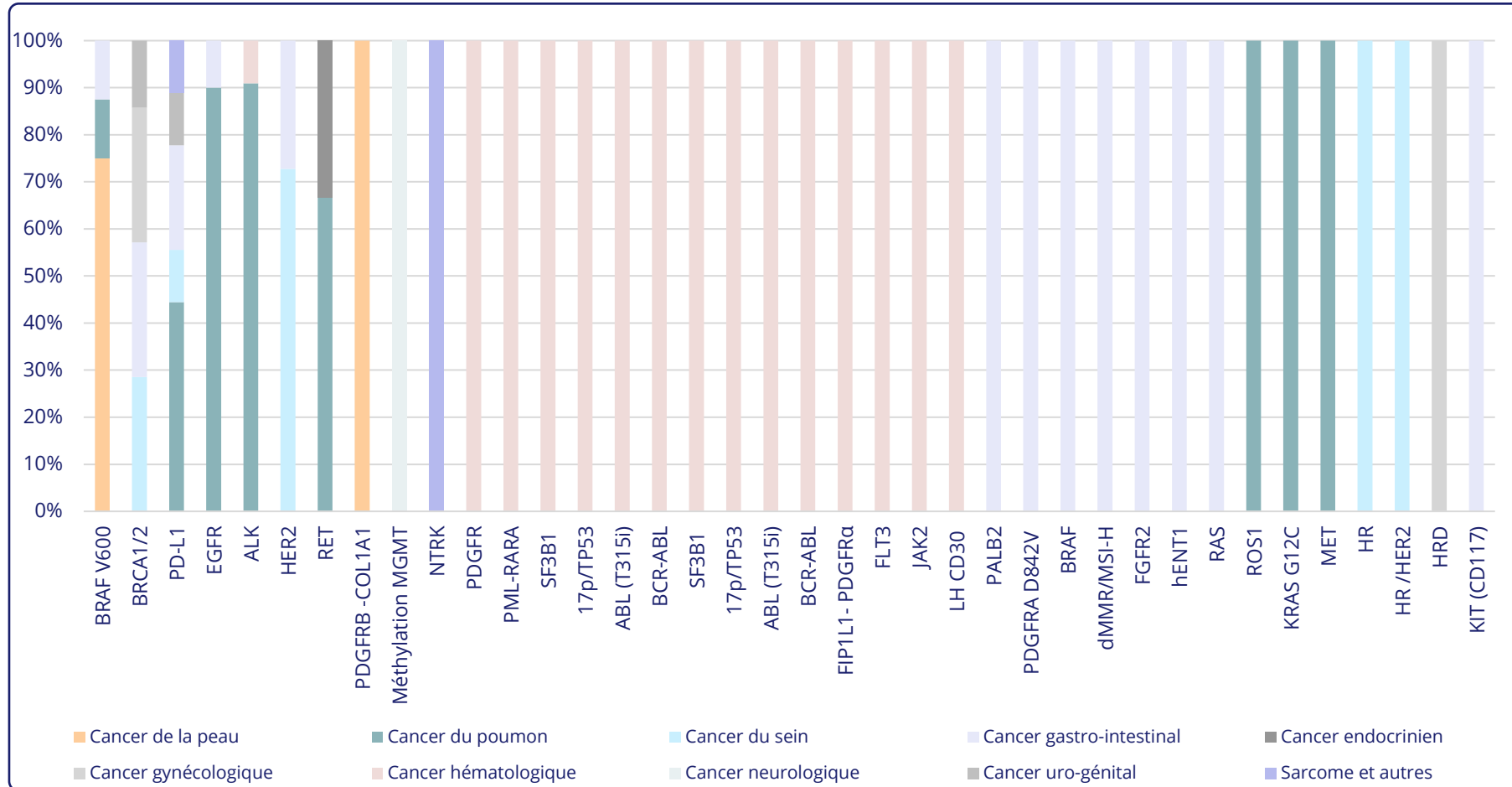
Nombre de combinaison thérapie / indication distinctes associées aux marqueurs les plus fréquemment retrouvés (top 14)  
(nombre de combinaisons = 111)

### Commentaires\*

- › **ALK, HER2 et EGFR** sont les 3 marqueurs les plus fréquemment retrouvés au cours de l'analyse
- › Exemple : le marqueur HER2 est ciblé par 11 combinaisons thérapies / indications différentes. En effet, HER2 est un marqueur exprimé dans un large éventail de tissus normaux et surexprimée dans divers types de tumeurs, notamment certains cancers du sein. Il constitue ainsi une cible de choix déjà bien établie pour les thérapies antitumorales. En oncologie, peu de thérapie ont été ciblées avec autant d'ampleur et de succès pour des traitements antitumoraux <sup>1,2</sup>

\* Les résultats obtenus ne peuvent pas être sommés étant donné qu'un même marqueur peut être associé à plusieurs thérapies et plusieurs associations.

## A ce jour, la majorité des biomarqueurs est recherchée dans un seul type de cancers

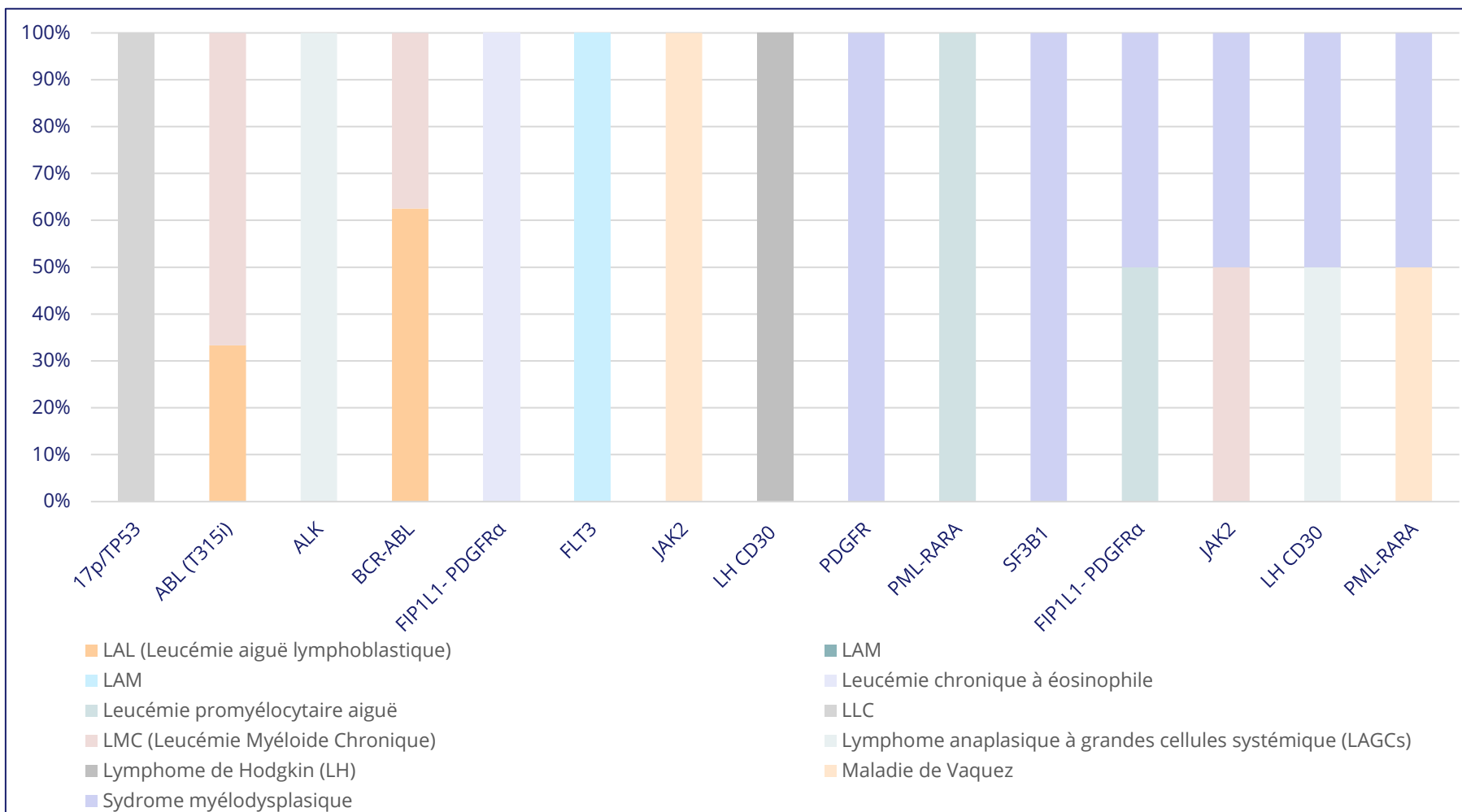


### Commentaires

- Alors que certains marqueurs ne sont recherchés que pour une seule localisation (ex : MET, ROS1 dans le cancer du poumon, HRD dans le cancer de l'ovaire, etc.), d'autres peuvent être recherchés dans une multitude de cancers (ex : BRAF ; PD-L1 etc.) appuyant ainsi la logique de développement de la médecine personnalisée.
- Les spécificités liées aux cancers hématologiques sont présentées dans la slide suivante.

**Pourcentage de cancers en fonction du type de biomarqueur ciblé**  
(nombre de combinaisons thérapie / marqueur / indication intégrées à l'analyse = 111)

## En hématologie, la plupart des marqueurs retrouvés dans l'analyse sont spécifiques à un sous-type de cancers



### Commentaires

- › Peu de marqueurs identifiés au cours de l'analyse sont transverses à plusieurs cancers hématologiques (ex : ABL (T315i) et BCR-ABL), et la majorité sont spécifiques d'une seule pathologie (ex: 17p/TP53 dans la LLC ou JAK2 dans la LAM).

## Résultat des analyses



Aperçu général

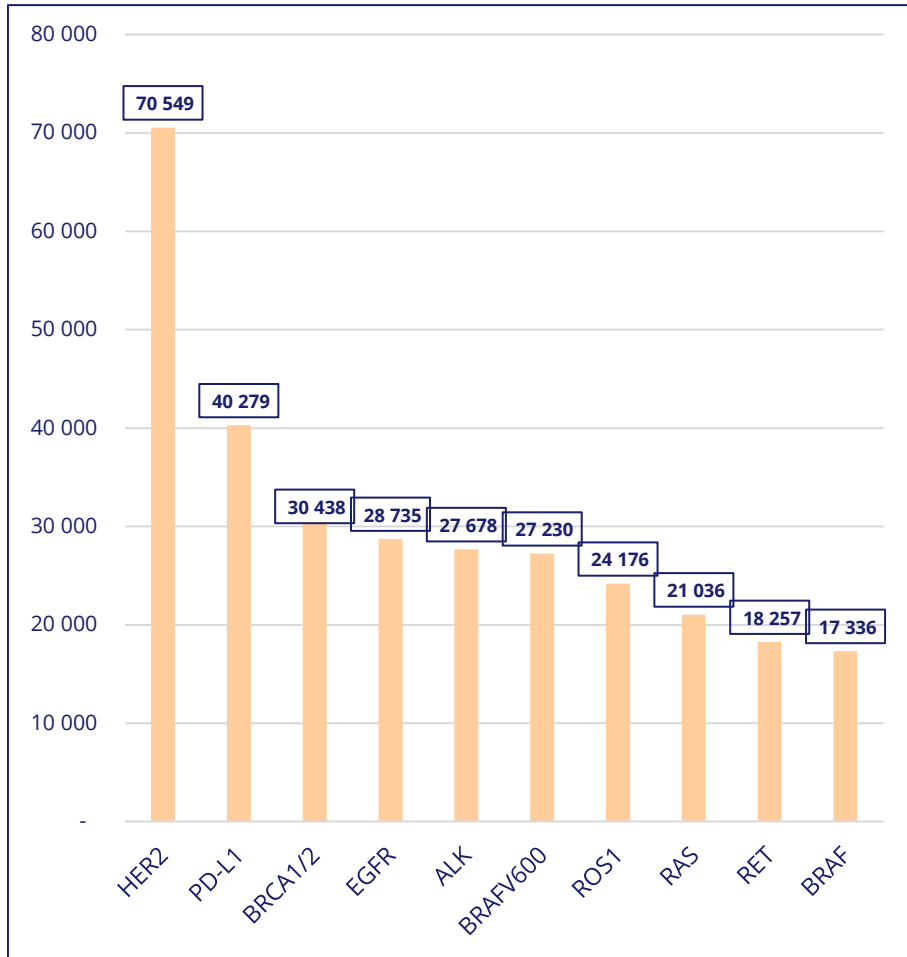


Besoin en termes  
de tests  
moléculaires

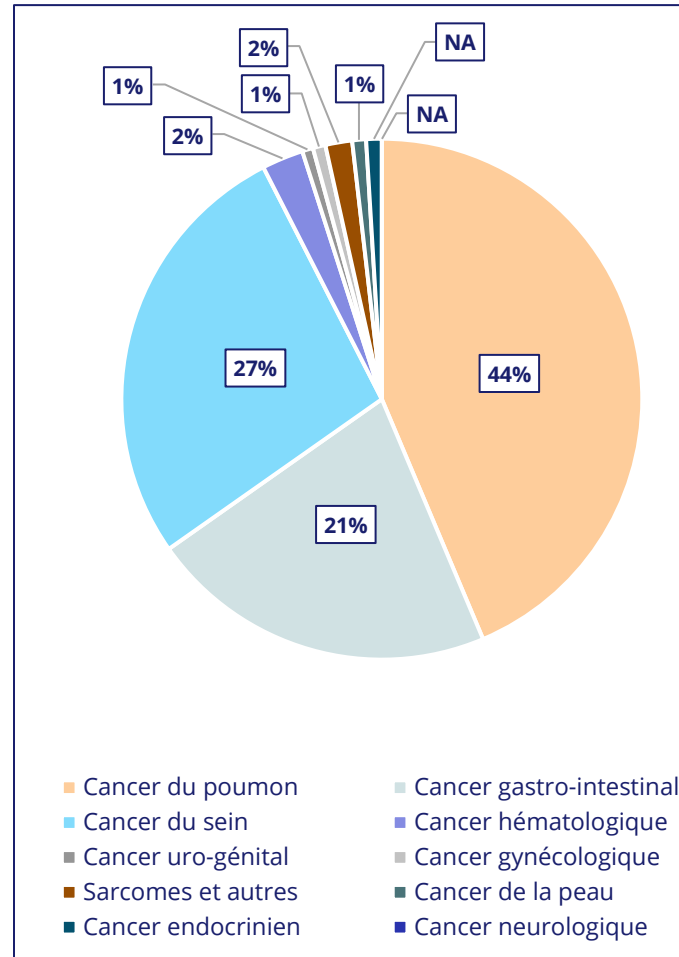


Couverture du  
besoin

## HER2 et PD-L1 correspondent aux marqueurs pour lesquels le besoin en tests semble le plus important aujourd'hui en France, en prévision de la prescription d'une thérapie ciblée



Nombre de marqueurs à rechercher annuellement, par marqueur (top 10)  
(N= 373 750 marqueurs)

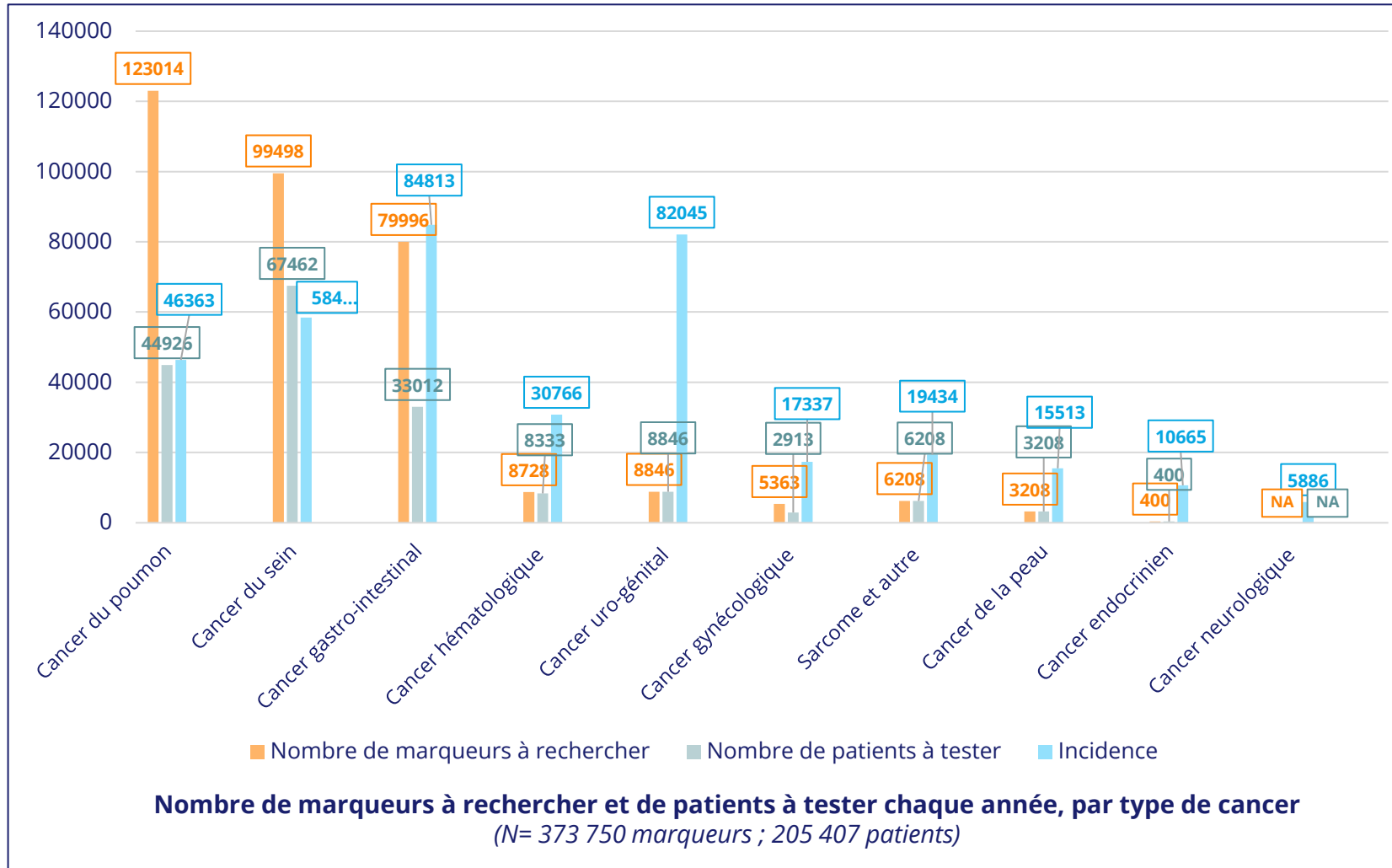


Répartition du nombre de marqueurs à rechercher annuellement, par type de cancer  
(N=373 750 marqueurs)

### Commentaires

- › Tous cancers confondus, on estime à environ 375 000 le nombre de marqueurs différents à rechercher chaque année en prévision d'un traitement par thérapie ciblée.
- › Il est important de noter que le nombre de patients concerné par ces tests est inférieur au volume de marqueurs, étant donné que plusieurs marqueurs peuvent être recherchés au cours de la même analyse (ex : NGS).
- › **HER2 et PD-L1** correspondent aux marqueurs pour lesquels le besoin annuel en tests est le plus important. A eux deux, ils représentent **près de 30% de l'ensemble des marqueurs à rechercher** chaque année.
- › Ces marqueurs sont retrouvés en premières positions étant donné qu'il s'agit de **cibles de nombreuses thérapies ciblées couramment utilisées dans les protocoles en oncologie<sup>1</sup>** (cancer du poumon et du sein notamment).

## Les cancers du poumon, du sein et gastro-intestinaux se démarquent en termes de nombre de marqueurs à chercher chaque année. Il s'agit principalement de cancers solides de forte incidence.



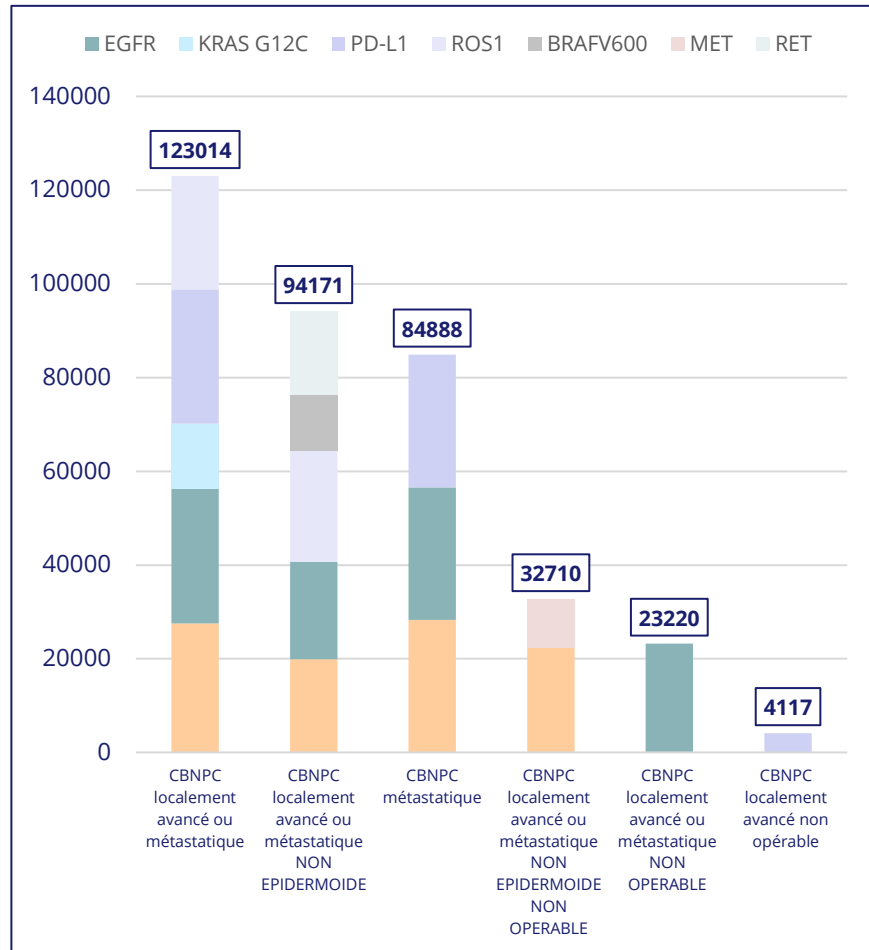
### Commentaires

- › Le **nombre total de patients** concernés chaque année est de plus de **205 000**.
- › Le **cancer du poumon** représente la **majorité des marqueurs à rechercher** chaque année, avec quasiment **un tiers des marqueurs (32%)**.
- › Le cancer du sein **arrive en 2<sup>ème</sup> position (27%)** et **rassemble la majorité des patients (33%)** nécessitant la réalisation d'un test en vue de la prescription d'une thérapie ciblée
- › Par manque de données certains cancers apparaissent comme sont sous représentés dans l'analyse, mais leur poids est probablement plus important.

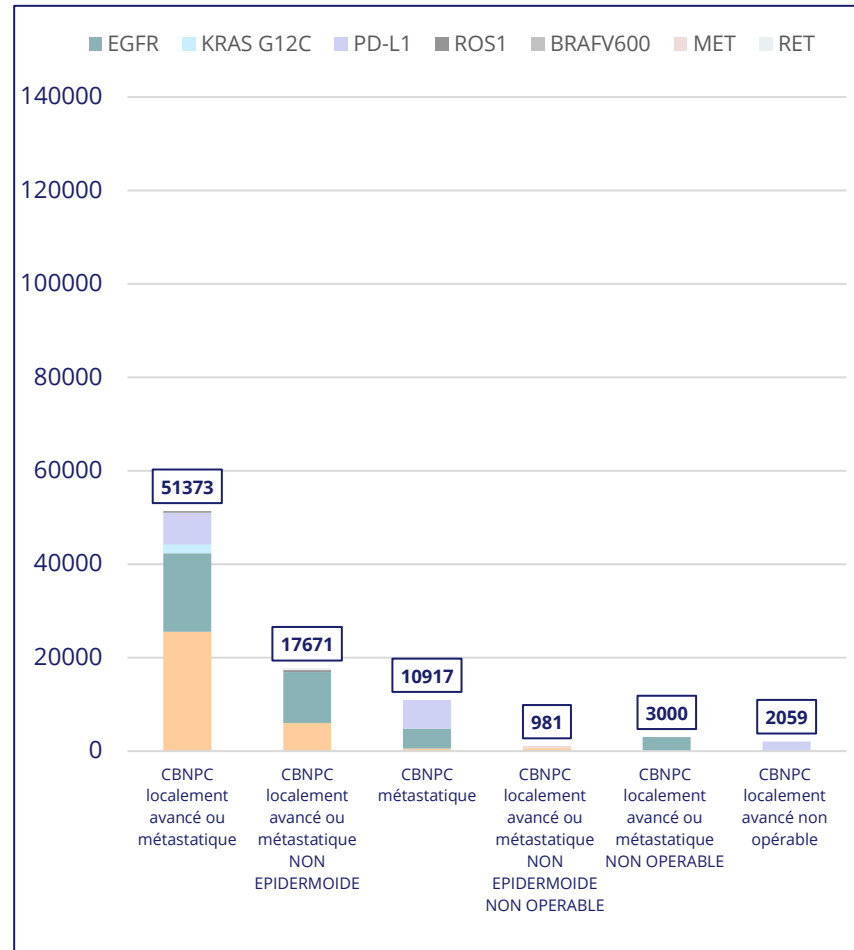
\* Dans cette analyse, le nombre de patients à tester correspond au nombre de patients pour lesquels un test serait nécessaire en vue de la prescription de l'une des thérapies ciblées identifiées dans l'analyse.



# Le CBNPC représente le type de cancer pour lequel le besoin en tests moléculaires est le plus important avec près de 125 000 marqueurs différents à rechercher chaque année



Nombre de marqueurs à rechercher chaque année selon le sous-type de cancer du poumon  
(N = 123 014)



Population cible théorique des thérapies ciblées analysées, par sous-type de cancer du poumon  
(N = 86 001)

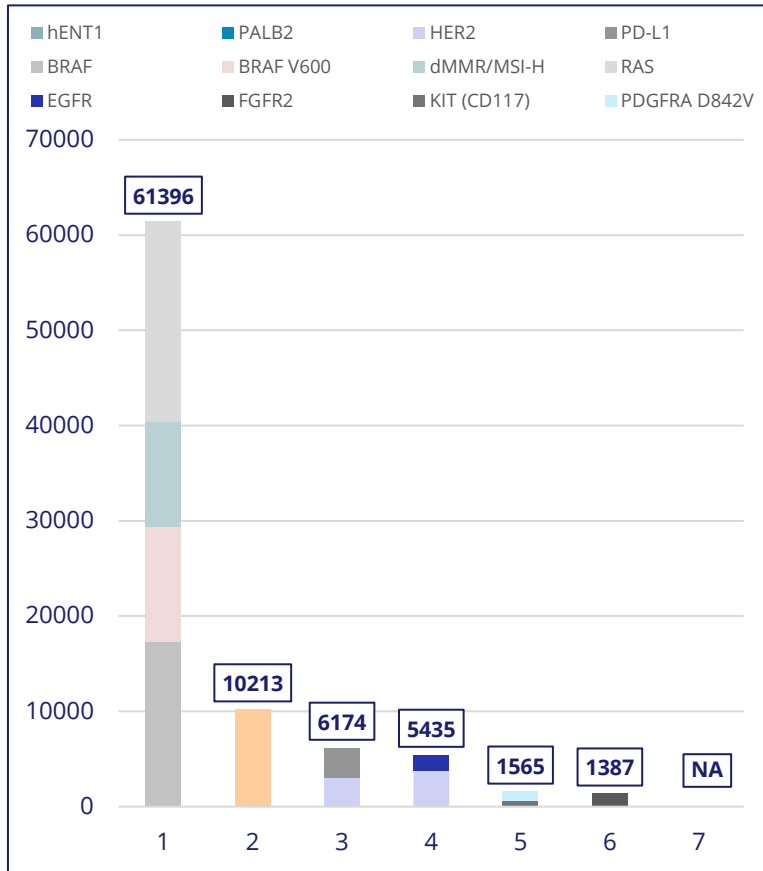
## Commentaires

- › On estime à environ 125 000 le nombre de marqueurs à rechercher dans les cancers du poumon chaque année en vue de la prescription d'une thérapie ciblée. Le nombre de tests à réaliser est probablement inférieur étant donné que plusieurs marqueurs peuvent être recherchés au cours d'une même analyse (ex : NGS).
- › Seul le **cancer bronchique non à petite cellule** a été retrouvé au cours de l'analyse.

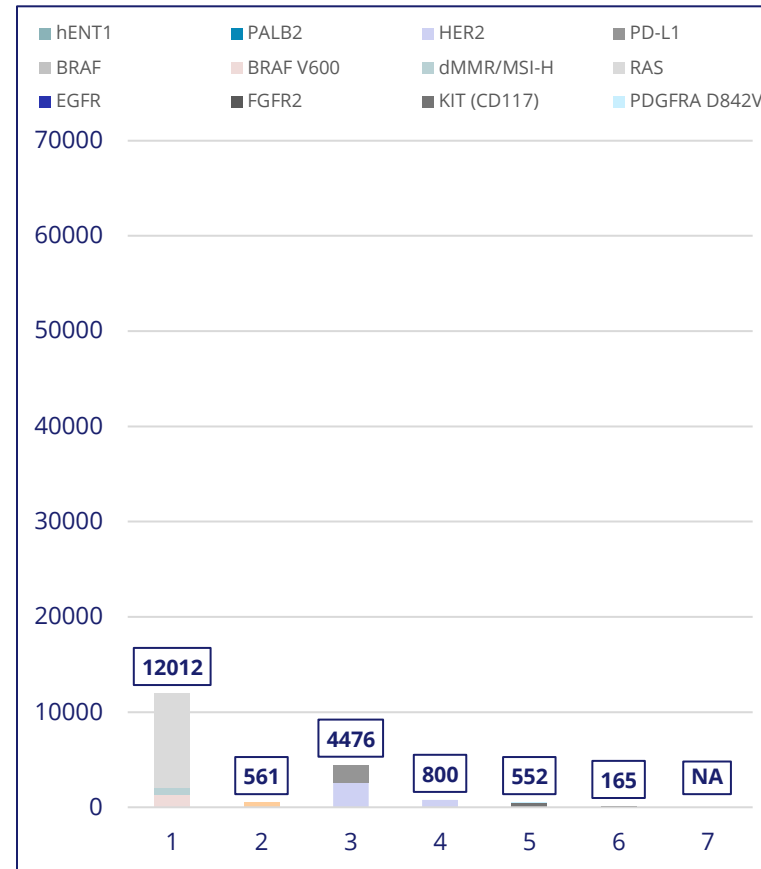
\*A noter que pour le CBNPC métastatique les valeurs devraient être inférieures à celles des CBNPC loc. av. ou métastatique. Cette discordance s'explique par l'absence de certaines données de population.

\*\* Les données présentées dans ces graphiques ne peuvent pas être sommées étant donné qu'un même marqueur peut être retrouvé dans 2 colonnes.

## Le besoin en tests moléculaires dans les cancers gastro-intestinaux est principalement déterminé par le cancer colorectal pour les marqueurs BRAFV600, dMMR/MSI-H et RAS



Nombre de marqueurs à rechercher chaque année selon le sous-type de cancer gastro-intestinal  
(N = 86 170)



Population cible théorique des thérapies ciblées analysées, par sous-type de cancer gastro-intestinal  
(N = 37 133)

### Commentaires\*

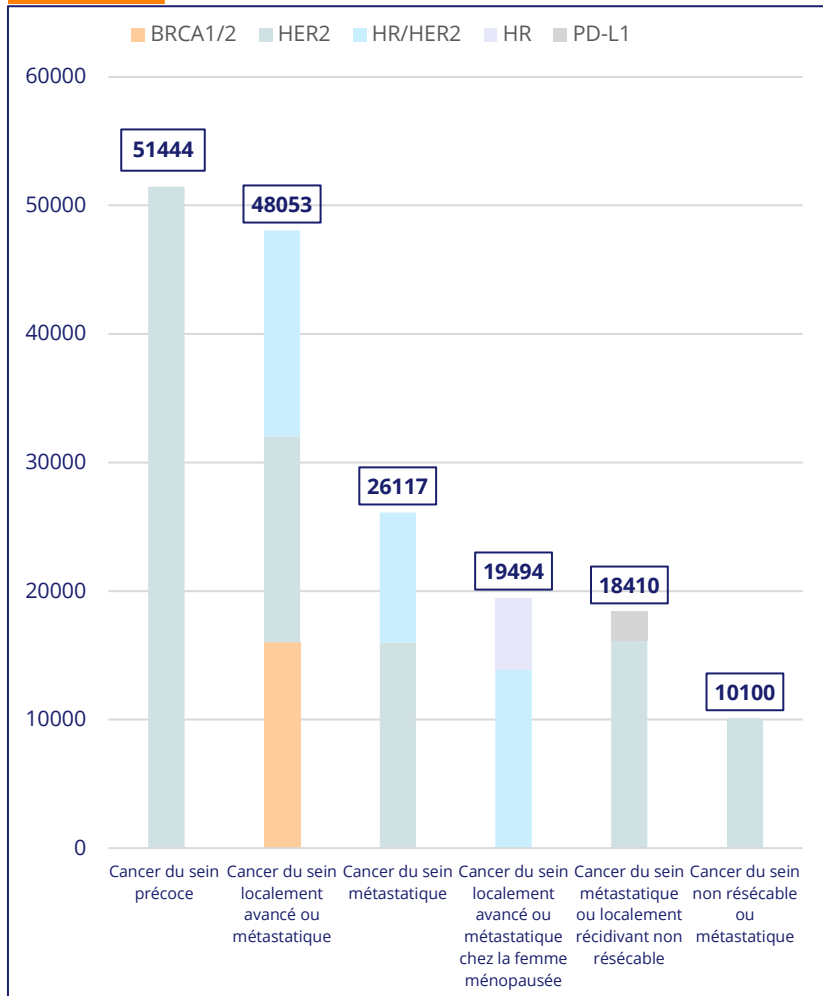
- › Au total, on estime à environ 86 000 le nombre de marqueurs à rechercher dans les cancers gastro-intestinaux chaque année en vue de la prescription d'une **thérapie ciblée**. Le nombre de tests à réaliser est inférieur étant donné que plusieurs marqueurs peuvent être recherchés au cours de la même analyse.
- › Le principal cancer concerné par la recherche de marqueurs est le **cancer colorectal métastatique** avec **BRAFV600, dMMR/MSI-H et RAS**. Les volumes de marqueurs à rechercher pour les autres cancers sont beaucoup plus limités.

\*A noter que certaines données de population sont manquantes, tel que pour le cancer de l'œsophage (7)

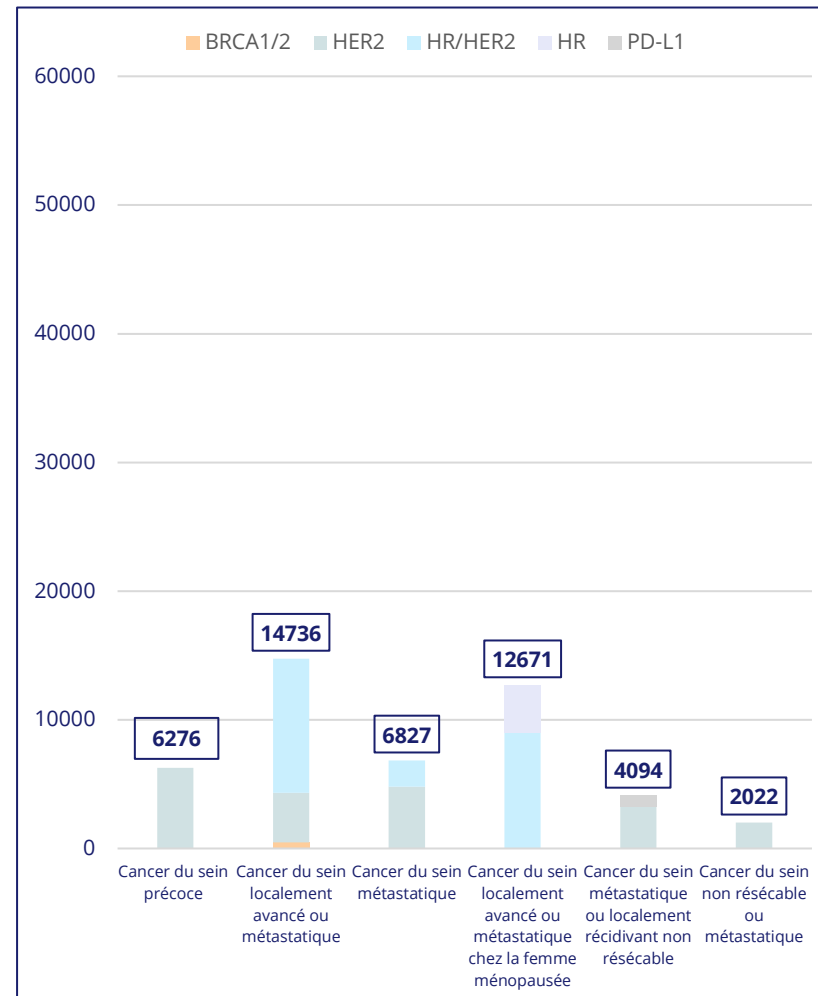
\*\* Les données présentées dans ces graphiques ne peuvent pas être sommées étant donné qu'un même marqueur peut être retrouvé dans 2 colonnes.

1. Cancer colorectal métastatique ; 2. Adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique; 3. Adénocarcinome de la jonction œsogastrique, Adénocarcinome de l'œsophage avancé ou métastatique; 4. Cancer gastrique, Adénocarcinome de la jonction œsogastrique;; 5. GIST; 6. Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique; 7. Cancer de l'œsophage, Adénocarcinome de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique

## Dans le cancer du sein, le besoin en tests moléculaires porte en majorité sur le marqueur HER2 (présence, absence ou surexpression), commun à l'ensemble des indications



Nombre de marqueurs à rechercher chaque année selon le sous-type de cancer du sein  
(N = 173 619)



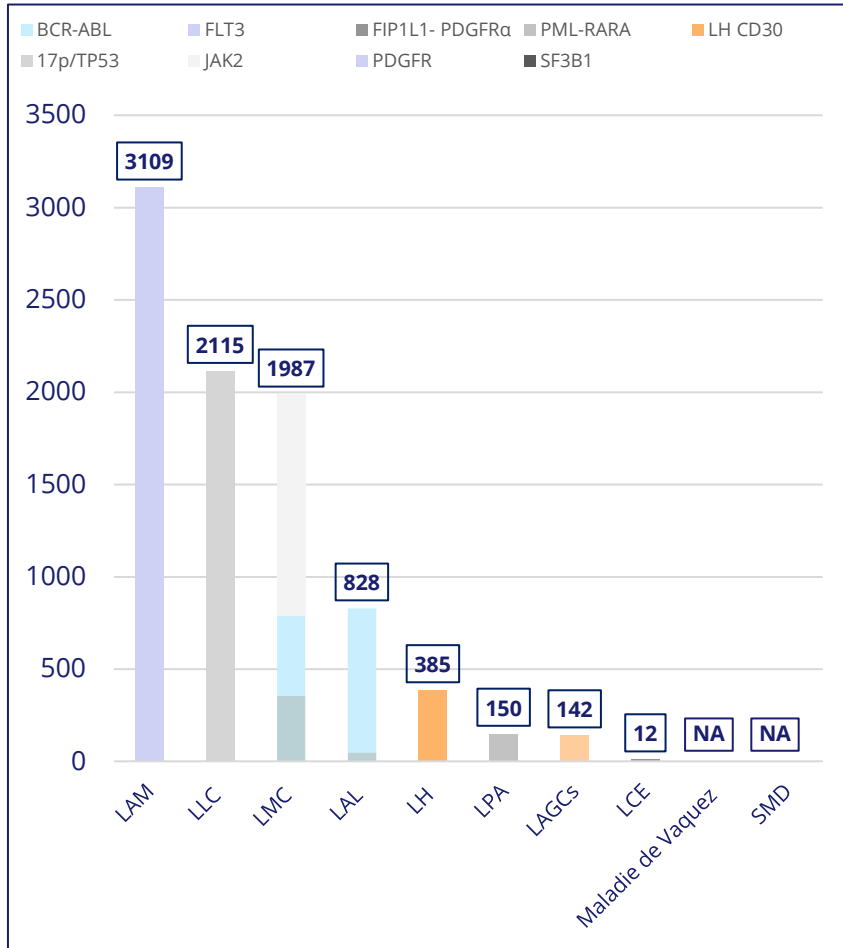
Population cible théorique des thérapies ciblées analysées, par sous-type de cancer du sein  
(N = 46 627)

### Commentaires\*

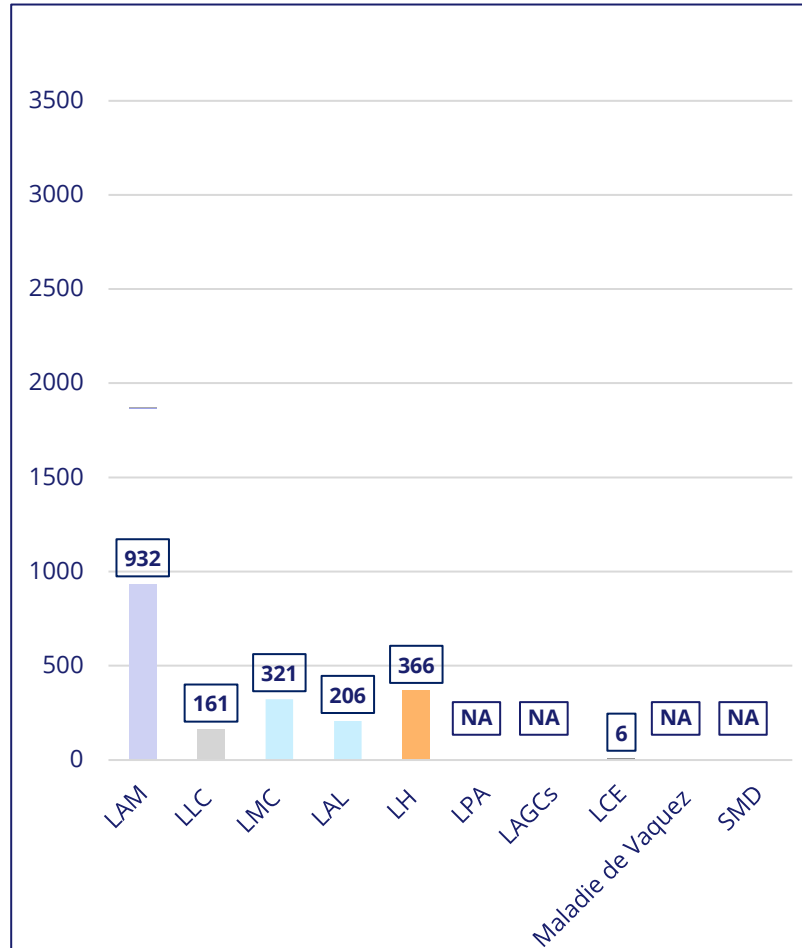
- › Au total, on estime à environ 170 000 le nombre de marqueurs à rechercher dans les cancers du sein chaque année en vue de la prescription d'une thérapie ciblée. Le nombre de tests à réaliser est inférieur étant donné que plusieurs marqueurs peuvent être recherchés au cours de la même analyse.
- › Le **principal marqueur concerné est HER2** qui est recherché dans **tous les sous-types de cancer du sein**.

\* Les données présentées dans ces graphiques ne peuvent pas être sommées étant donné qu'un même marqueur peut être retrouvé dans 2 colonnes.

## Les différences observées au sein des sous types de cancers hématologiques impliquent souvent la recherche d'un biomarqueur propre à chaque pathologie



Nombre de marqueurs à chercher chaque année selon le sous-type de cancer hématologique  
(N = 8 729)



Population cible théorique des thérapies ciblées analysées, par sous-type de cancer hématologique  
(N = 1 995)

### Commentaires\*

- › Au total, on estime à environ 9 000 le nombre de marqueurs à rechercher dans les cancers hématologiques chaque année en vue de la prescription d'une thérapie ciblée. Le nombre de tests à réaliser est inférieur étant donné que plusieurs marqueurs peuvent être recherchés au cours de la même analyse.
- › En raison de la diversité des pathologies retrouvées dans les cancers hématologiques, il existe une grande hétérogénéité des marqueurs qui sont souvent spécifiques à une maladie.

\*A noter que certaines données de population sont manquantes, notamment en ce qui concerne la maladie de Vaquez, la LPA, le LAGCs et le syndrome myélodysplasique.

\*\* Les données présentées dans ces graphiques ne peuvent pas être sommées étant donné qu'un même marqueur peut être retrouvé dans 2 colonnes.

## Résultat des analyses



Aperçu général

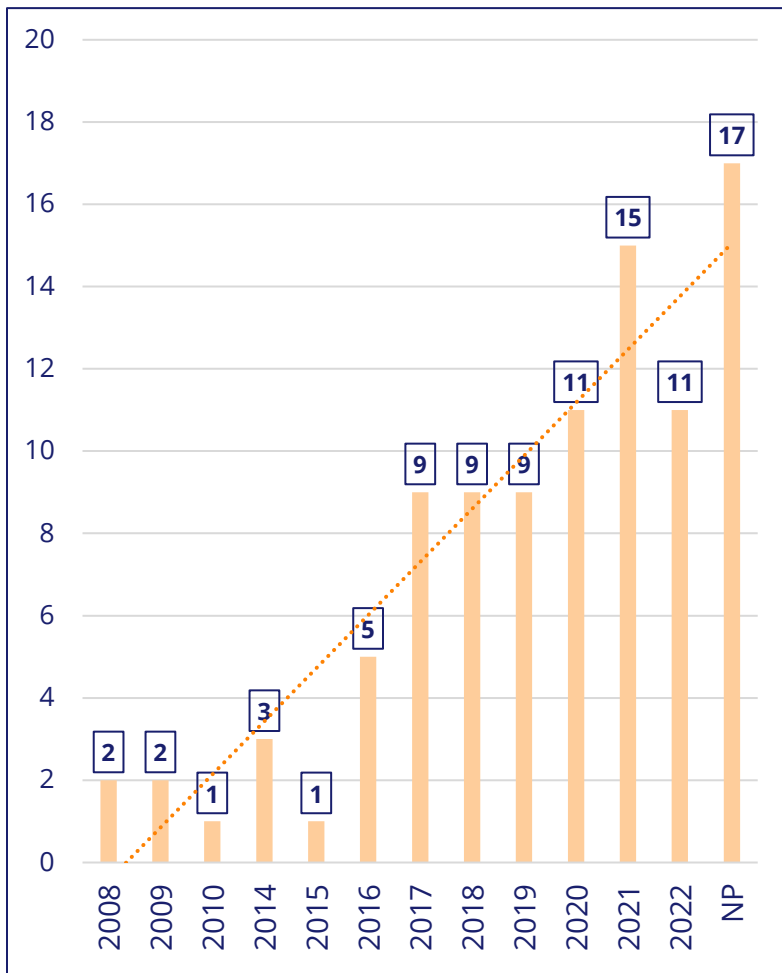


Besoin en termes  
de tests  
moléculaires

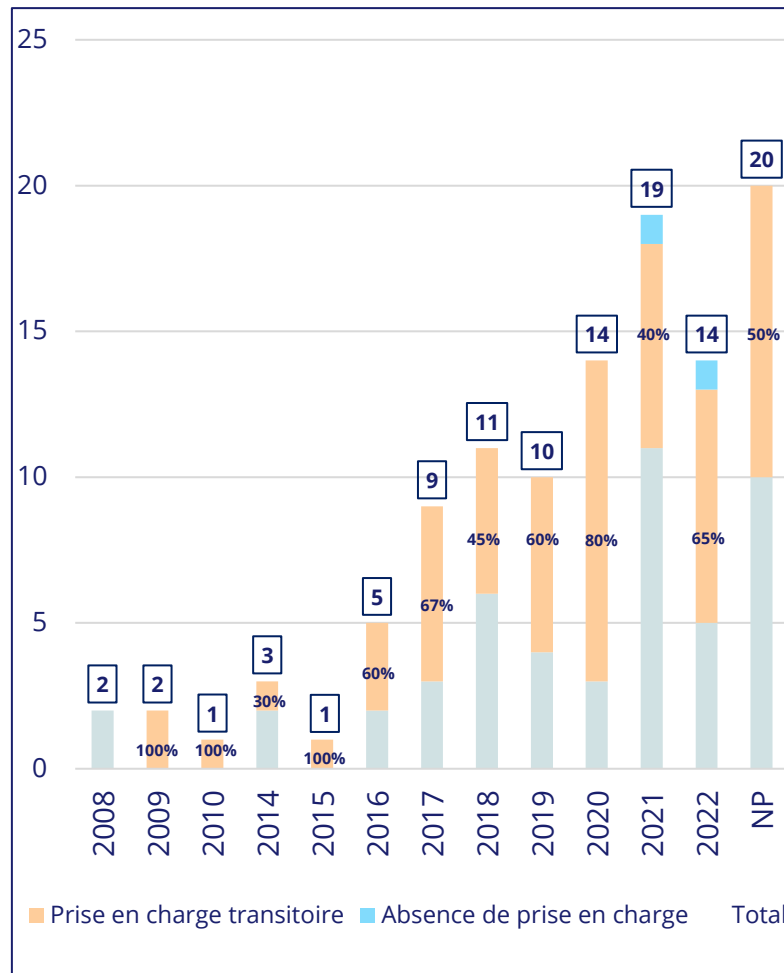


Couverture du  
besoin

Depuis 2008, le nombre de thérapies ciblées disponibles a fortement augmenté, mais une partie des tests nécessaires à la recherche des marqueurs auxquels ces thérapies sont associées ne sont pas pris en charge de manière pérenne par la collectivité



Nombre de thérapies ciblées mises à disposition dans de nouvelles indications en France, par année



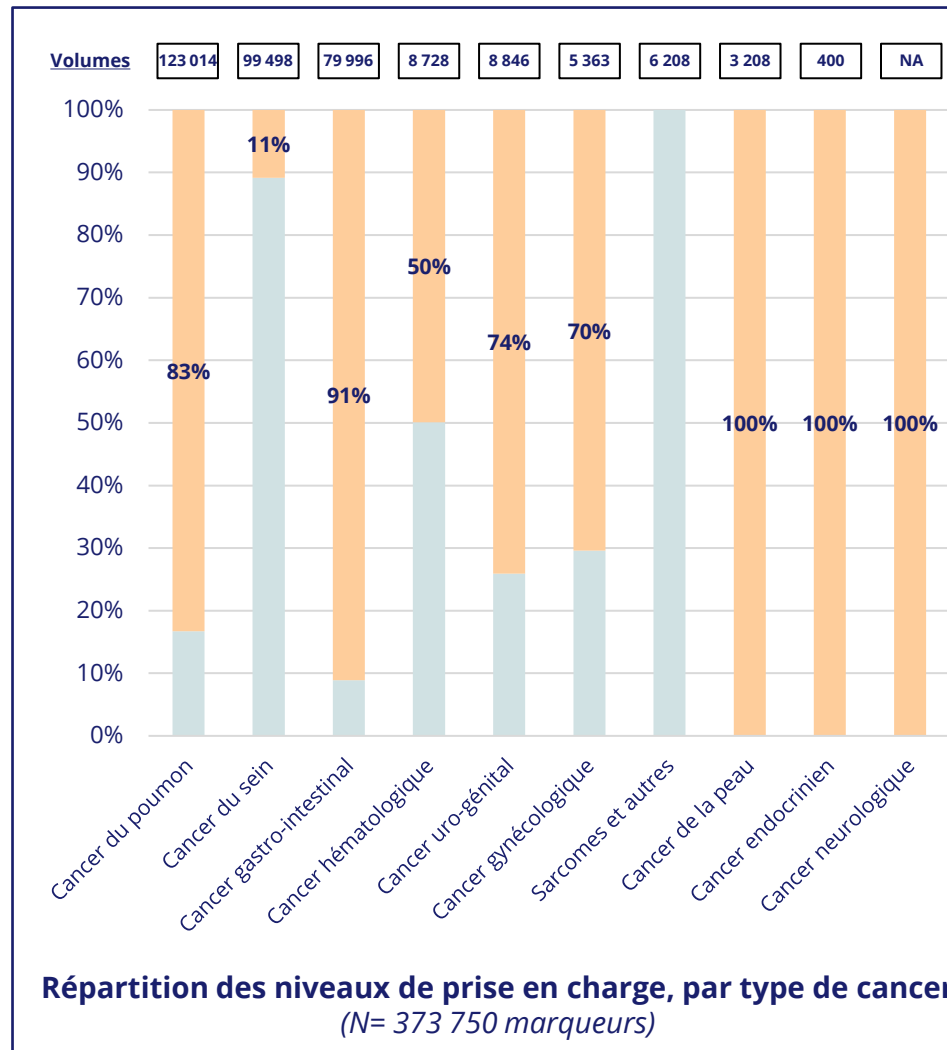
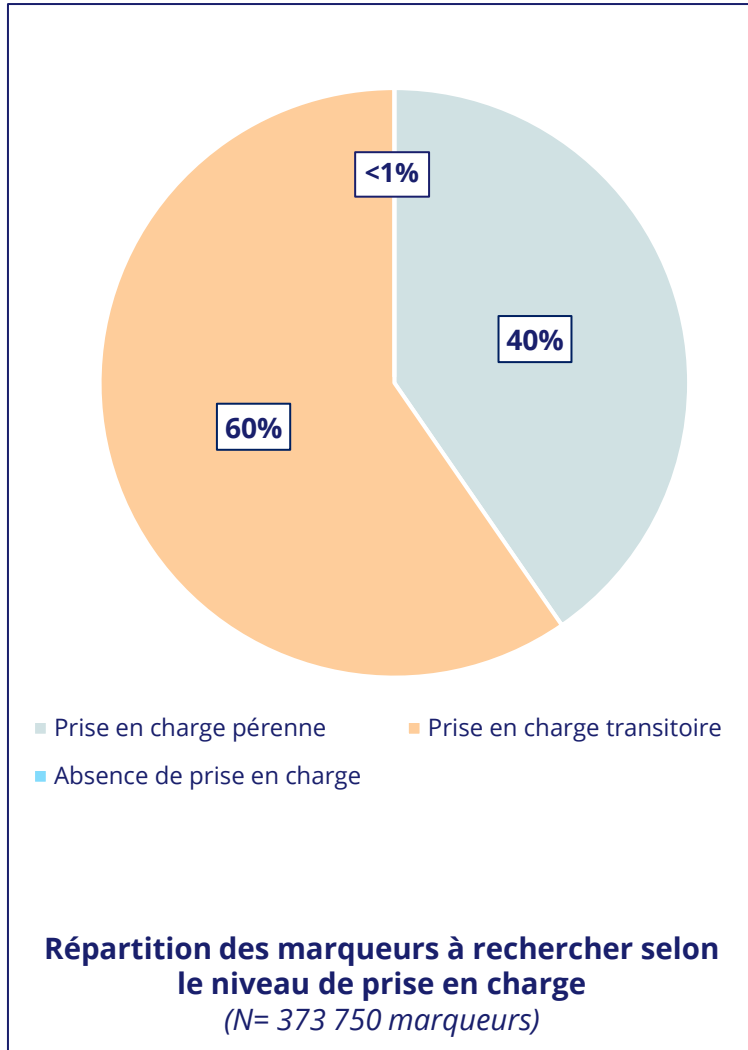
Répartition du nombre de marqueur, selon l'année de mise à disposition de la thérapie et le niveau de prise en charge (N=111)

### Commentaires

- Entre 2008 et 2021, on observe une **augmentation quasi-exponentielle** du nombre de **thérapies ciblées** mises à disposition des patients français (prise en charge pérenne et accès précoce).
- Pour moins de la moitié (44%) des indications concernées par l'analyse, la **recherche du biomarqueur n'est pas prise en charge de manière pérenne** par la collectivité. En effet, une grande partie des actes nécessaires à la recherche de ces biomarqueurs sont encore inscrits au RIHN ou à la liste complémentaire.
- Au vu des guidelines européennes et américaines, **la probabilité que cette dynamique se poursuive dans les prochaines années est très forte.**

\* Pour rappel, les thérapies considérées dans cette analyse correspondent aux thérapies ciblées ayant obtenu un SMR suffisant, qui ont été publiées au JO ou dont le prix est en cours de négociation.

**Seuls 40% des actes permettant la recherche d'un marqueur associé à une thérapie ciblée sont actuellement financés de manière pérenne par la collectivité. Il est nécessaire que ce pourcentage augmente rapidement dans le but de renforcer l'accès à la médecine personnalisée**

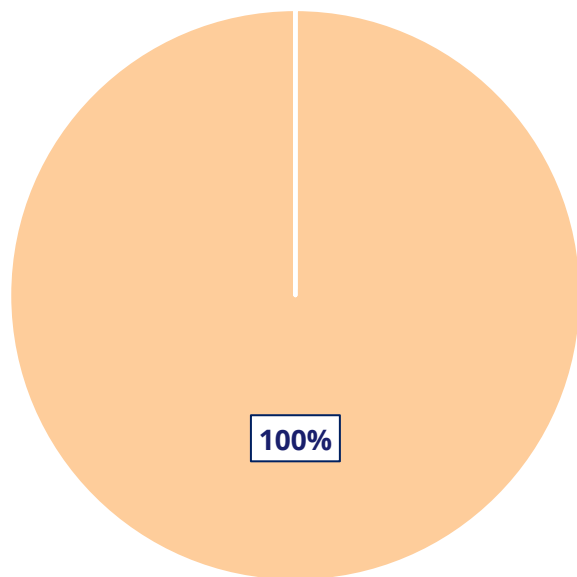


### Commentaires

- › Au total, on estime que la recherche de 99% des marqueurs identifiés dans cette analyse sont pris en charge de manière pérenne ou transitoire. **Pour 60%, cette prise en charge va être partielle** (RIHN ou liste complémentaire) contre **40% pour une prise en charge complète** (LAP).
- › Alors que les besoins en tests dans le **cancer du poumon** sont importants, **plus de 80% d'entre eux sont pris en charge de manière transitoire** aujourd'hui.
- › Au contraire, la situation est **plus favorable dans le cancer du sein** avec près de **90% des actes permettant la recherche d'un marqueur** associé à une thérapie ciblée qui sont aujourd'hui financés de **manière pérenne**.

## Plus de la moitié des actes nécessaires à la prescription de thérapies ciblée financées de manière pérenne par le droit commun ne bénéficient pas à ce jour d'une prise en charge durable et complète

### Focus « Thérapies en accès précoce »

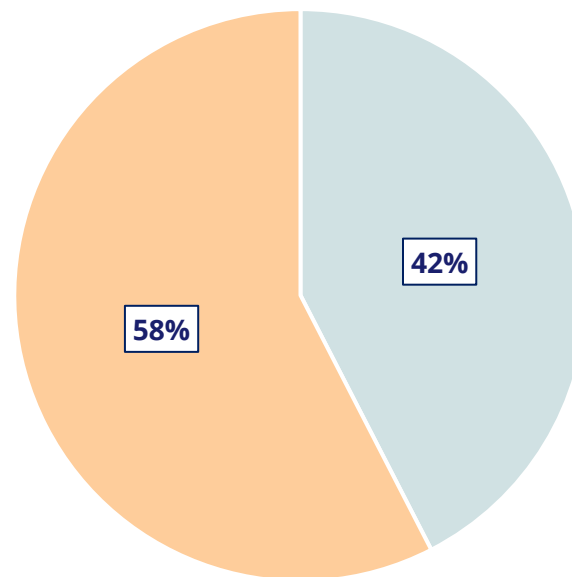


■ Prise en charge pérenne ■ Prise en charge transitoire

**Modalités de prise en charge des tests associés thérapies disponibles en accès précoce selon le niveau de prise en charge**

(N= 3 282 marqueurs)

### Focus « Thérapies en accès pérenne »



■ Prise en charge pérenne ■ Prise en charge transitoire

**Répartition des marqueurs à rechercher des thérapies disponibles en accès pérenne selon le niveau de prise en charge**

(N= 229 230 marqueurs)

### Commentaires

- › A ce jour, **aucun des actes nécessaires à la recherche d'un marqueur associé à une thérapie ciblée en accès précoce n'est pris en charge de manière pérenne.**
- › Pour les thérapies ciblées bénéficiant d'un financement pérenne, plus de la moitié des actes permettant la recherche de marqueurs nécessaires à la prescription de la thérapie ne sont pas pris en charge de manière durable, créant un **risque d'inégalités d'accès pour les patients.**



# Acronymes partie 1

AAP : Appel à projet  
AM : Assurance Maladie  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
AMO : Assurance Maladie Obligatoire  
ARS : Agence régionale de santé  
Art. : Article  
ASA : Amélioration du Service Attendu  
ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation  
CCAM: classification commune des actes médicaux  
CGP : *Comprehensive Genomic Profiling*  
CE : Conformité Européenne  
CHU: Centre Hospitalo-Universitaire  
CLCC : Centres de lutte contre le cancer  
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie  
CNEDiMITS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé  
CNP : Conseil National Professionnel  
CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé  
CSS: Code de la Sécurité Sociale  
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins  
DIV : Diagnostic In Vitro  
DM : Dispositif Médical  
DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques  
EGFR : *Epithelial Growth Factor Receptor*  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HRD : *Homologous recombination deficiency*  
INCa : Institut National Du Cancer

LAP : Liste des Actes et Prestations  
LC : Liste complémentaire  
LFSS: Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
LPP : Liste des produits et Prestations  
MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation  
MSS : Ministère des Solidarités et de la Santé  
MSP : Ministère de la Santé et de la Prévention  
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie médicale  
NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels  
NGS : Séquençage Nouvelle Génération  
ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie  
PFGM 2025 : Plan France Médecine Génomique 2025  
RIHN : Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature  
SA : Service Attendu  
SEAP : Service Évaluation des Actes Professionnels  
SIDIV : Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro  
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie  
UNOCAM : Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie  
UNPS : Union Nationale des Professionnels de Santé  
WES : Séquençage « *Whole Exome* »

## Acronymes partie 2

AAC	Autorisation Accès Précoce
AC	Accès Compassionnel
CT	Commission de la Transparence
ESMO	European Society of Medical Oncology (Société européenne d'oncologie médicale)
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization (Hybridation in situ par fluorescence)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment (évaluation de technologie de santé)
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
LAGCs	Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoïde
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LAP	Liste des Actes et Prestations
LC	Liste Complémentaire
LCE	Leucémie Chronique à Eosinophiles
LH	Lymphome de Hodgkin
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LPA	Leucémie Promyélocytaire Aiguë
MSR	Methylation-specific PCR
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (réseau national de lutte contre le cancer)
NGS	Séquençage Nouvelle Génération
PCR	Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne par polymérase)
RIHN	Référentiel des Actes Innovants Hors Nomenclature
RT-PCR	Reverse Transcriptase PCR (Transcriptase inverse PCR)
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SMRi	Service médical rendu insuffisant

## Remerciements

---

Pr. Pascal Pujol (CLCC Montpellier)  
Pr. Jean-Pierre Delord (CLCC Toulouse)  
Pr. Jean-Christophe Sabourin (CHU Poitiers)

Pr. Dominique Stoppa-Lyonnet (Institut Curie)  
Pr. Frédérique Pénault-Llorca (CLCC Clermont-Ferrand)

Les équipes d'Unicancer  
Le SIDIV  
L'équipe d'Alira Health  
Les membres du Comité Cancer du Leem