

ACCES AUX TESTS GENETIQUES EN ONCOLOGIE : LEVER LES OBSTACLES

Les tests génétiques en oncologie permettent, dans de nombreux cancers, de déterminer pour chaque malade la stratégie thérapeutique optimale. L'accès des établissements – et *in fine* des malades – à ces tests se heurte actuellement à des obstacles principalement liés à des modes de financement devenus obsolètes. Ces obstacles créent des inégalités d'accès qui se concrétisent en pertes de chances thérapeutiques. Cette situation, inacceptable sur le plan éthique et d'ailleurs injustifiable sur le plan médico-économique, appelle de manière urgente des mesures de réforme du dispositif de prise en charge des tests génétiques en oncologie.

SAISINE. — *Ces dernières décennies, les progrès technologiques et scientifiques ont permis l'identification de biomarqueurs moléculaires et de signatures génomiques en oncologie qui constituent des marqueurs diagnostiques, pronostiques (risque d'évolution du cancer), prédictifs (de la réponse à un traitement) et/ou de surveillance (maladie résiduelle, résistance, récurrence) pour la prise en charge des patients atteints de cancer. Certains de ces marqueurs sont par ailleurs associés à une prédisposition à la survenue de différents cancers. Des tests génétiques spécifiques existent pour identifier et caractériser ces marqueurs, par différentes techniques. Ces tests sont de plus en plus nombreux et sont en constante évolution sur le plan technologique et scientifique.*

Pour les oncologues, ces tests génétiques sont aujourd'hui indispensables pour le diagnostic, la classification, le choix des traitements et le suivi des patients. Ils sont le fondement de la médecine de précision visant à donner le traitement le plus adapté à chaque malade en fonction des caractéristiques génétiques de sa tumeur. La prescription de différents médicaments de thérapie ciblée repose en particulier sur l'identification de marqueurs spécifiques par ces tests.

Des remontées de terrain font cependant état de difficultés croissantes dans l'accès à ces tests génétiques en oncologie, en raison de l'organisation de leur financement par les pouvoirs publics. Dans son avis n°21 de janvier 2013, le Comité éthique et cancer avait déjà alerté sur les problèmes d'accès à l'un de ces tests¹. Ces difficultés ont conduit la Ligue nationale contre le cancer et Unicancer à élaborer un état des lieux de la situation, assorti de propositions. Le Comité éthique et cancer s'est dans le même temps autosaisi pour déterminer les conséquences de cette situation sur le plan éthique tant pour les professionnels de santé que pour les patients atteints d'un cancer.

¹ Comité éthique et cancer, « De l'équité d'accès et d'information aux tests génomiques : le cas du test prédictif Oncotype DX dans les cancers du sein », avis n°21, 15 janvier 2013. [En ligne](#).

AVIS. — En oncologie, les tests génétiques permettent d'identifier des biomarqueurs moléculaires et des signatures génomiques caractéristiques du type de cancer affectant un malade. Ils sont aujourd'hui couramment utilisés pour déterminer la stratégie thérapeutique optimale pour chaque malade en particulier et pour anticiper et évaluer la réponse aux traitements. La technologie de ces tests s'intègre dans le cadre de ce qu'on appelle la « médecine de précision » ou la « médecine personnalisée » en cancérologie. L'arrivée des techniques de séquençage à haut débit dites « NGS » (*Next Generation Sequencing pour « séquençage nouvelle génération »*) a constitué un progrès considérable. Les technologies NGS permettent d'analyser un panel défini de gènes – de quelques dizaines à plusieurs centaines – ou des régions entières du génome, voire le génome complet. Elles ouvrent la possibilité de rechercher simultanément un plus grand nombre de biomarqueurs et sur un plus grand nombre d'échantillons dans des délais rapides, conduisant à des économies de temps, de tissus et de réactifs, et finalement de coût.

Ces tests génétiques permettent aussi d'identifier des cancers pour lesquels une chimiothérapie pourra être évitée. Pour les cancers du sein, on estime ainsi que 10 000 chimiothérapies par an (pour environ 54 000 cas de cancer du sein par an) pourraient être évitées sur la base de ces tests, comme le relevait déjà l'avis n° 21 du Comité éthique et cancer² en 2013.

Le mode de financement actuel des tests génétiques en oncologie

Soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du ministère de la Santé, il existe en France depuis 2006 un réseau de 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers, réparties sur tout le territoire. Ces « plateformes haut débit » régionales ont mission de réaliser les tests de génétique moléculaire pour l'ensemble des malades quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge (public et privé). Elles ont notamment la charge de rechercher les biomarqueurs moléculaires associés aux 35 thérapies ciblées actuellement disponibles³. Depuis 2015, ces plateformes déploient les techniques de NGS et elles ont contribué à assurer le transfert de ces technologies pour le diagnostic. Jusqu'en 2016, leur financement était assuré dans le cadre d'une dotation globale reconduite annuellement.

En 2015, par la voie d'une instruction⁴, la DGOS a instauré un financement à l'activité de ces plateformes et a inscrit les tests génétiques en oncologie dans le « référentiel des actes

² Comité éthique et cancer, avis n° 21, *précité*.

³ Les thérapies « ciblées » s'attaquent à des molécules présentes dans les cellules cancéreuses ou à leur surface, caractéristiques de certains cancers.

⁴ 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.

innovants hors nomenclature » (RIHN). Ce dispositif vise à assurer le financement de l'ensemble des actes de biologie et d'anatomopathologie innovants, normalement de façon provisoire (pour une durée de trois ans, pouvant être prolongée de deux années supplémentaires), dans l'attente de leur évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS) et de leur éventuelle inscription à la nomenclature des actes pris en charge par l'Assurance Maladie. L'inscription des tests de génétique en oncologie dans le RIHN a permis à l'ensemble des laboratoires de biologie médicale et d'anatomopathologie de les réaliser, qu'ils soient publics ou privés, l'activité de ces laboratoires venant compléter celle des plateformes labélisées par l'INCa.

En parallèle, il existe un autre dispositif, la « liste complémentaire » (LC), sur laquelle sont inscrits des tests validés par la HAS mais qui sont dans l'attente d'une décision de remboursement par l'Assurance Maladie.

Le RIHN et la LC font l'objet d'un financement de 380 millions d'euros annuel, global pour tous les actes innovants de biologie et non évolutif (financement par « enveloppe fermée »). Ce financement ne tient ainsi pas compte de l'augmentation constante de l'activité pour les tests génétiques en oncologie.

La situation devient mécaniquement critique du fait que, comme le constatent la Ligue nationale contre le cancer et Unicancer dans un rapport commun⁵, très peu de tests génétiques en oncologie sortent du RIHN ou de la LC, faute d'évaluations par les autorités de santé ou en l'absence de décisions concernant la prise en charge par l'Assurance Maladie.

En outre, en 2018, dans une nouvelle instruction⁶, la DGOS a modifié les modalités de financement des actes conduisant dans les faits à ce que les établissements prescripteurs des actes inscrits au RIHN ou à la LC ne soient plus remboursés que d'environ la moitié du coût de ces actes, induisant pour ces établissements un reste à charge très conséquent.

Des conséquences préjudiciables

Dans le rapport précité, la Ligue nationale contre le cancer et Unicancer pointent toute une série de conséquences préjudiciables liées aux modalités actuelles de financement de ces tests. Ces conséquences sont principalement :

- Une non-soutenabilité financière pour les établissements de soins qui prescrivent et/ou réalisent les tests génétiques en oncologie, compte tenu du reste à charge qui pèse sur leur budget propre ;

⁵ Accès aux tests génétiques en oncologie. Ligue nationale contre le cancer/Unicancer, février 2021.

⁶ Instruction n° DGOS/PF4/DSS/1A/2018/101 du 16 avril 2018 relative aux actes de biologie médicale et d'anatomopathologie hors nomenclatures éligibles au financement au titre de la mission d'intérêt général d'enseignement, de recherche, de rôle de référence et d'innovation G03, aux règles de facturation de ces actes et aux modalités de délégation associées.

- Une diminution globale des prescriptions de tests⁷ en raison du coût pour les établissements ;
- Une inégalité dans l'accès aux tests en fonction de l'établissement de soins, certains d'entre eux n'autorisant plus la prescription de ces tests en raison de leur coût.

La plupart de ces constats sont également exposés dans un rapport commun de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et de l'Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche (IGÉSR) portant sur l'évaluation du troisième Plan cancer⁸. Les auteurs de ce rapport indiquent notamment que « *les modalités actuelles de financement des actes innovants empêchent d'accéder à certaines prises en charge avec un accroissement des inégalités* »⁹.

Questions éthiques

Les constats établis par les rapports communs, d'une part de la Ligue et d'Unicancer et d'autre part de l'IGAS et de l'IGÉSR, convergent pour établir que le dispositif actuel qui a pour effet de limiter l'accès aux tests génétiques en oncologie ne satisfait pas aux exigences des principes fondamentaux de l'éthique en matière de santé que sont la *bienfaisance* et la *justice*.

La bienfaisance est cette notion listée dans les *Principes de l'éthique biomédicale* de Beauchamp et Childress¹⁰, qui réfère à la double idée de « bien faire » et « faire le bien »¹¹. Les obstacles administrativo-économiques à l'accès aux tests génétiques validés scientifiquement et dont l'utilité dans la pratique clinique est avérée créent, pour les malades, des pertes de chances de recevoir le traitement optimal qui leur est dû. Cette situation, gravement dommageable, n'est pas acceptable éthiquement. Elle est, à vrai dire, à l'exact l'opposé du dispositif « bienfaisant » que les établissements, les professionnels de santé et les malades sont en droit d'attendre.

Bien plus, l'administration d'une chimiothérapie pour traiter un cancer du sein, qu'on aurait pu éviter sur la base d'un de ces tests génétiques, contrevient gravement à l'impératif de non-malfaisance qui est sans doute le principe d'éthique médicale le plus assuré (« *Primum*

⁷ « Dès 2019 sur l'activité 2018, les plateformes de génétique tumorale ont constaté une diminution de leur activité de 20 à 30% selon les tests », indique ainsi le rapport Ligue nationale contre le cancer/Unicancer.

⁸ Évaluation du troisième Plan cancer (2014-2019), IGAS/IGÉSR, juillet 2020. [En ligne.](#)

⁹ *Ibid.*, p. 200.

¹⁰ Beauchamp, Tom et J. Childress, *Les Principes de l'éthique biomédicale*, Paris, Belles-Lettres, 2008-2020 (traduction de la cinquième édition, 2001 ; les versions de l'ouvrage en anglais s'échelonnent de 1979 à 2019). On consultera avec profit l'ouvrage de Jean-Marc Mouillie, *L'éthique du préférable partageable : lecture du principisme*, Paris, Les Belles Lettres, 2019, sur les notions et la portée du principisme (ou principlisme) en éthique.

¹¹ Le terme « bienfaisance », dans ce contexte, est un calque de l'anglais « *beneficence* » qui n'incorpore pas – contrairement au mot « bienfaisance » – l'idée d'un exercice de la charité.

non nocere », « d'abord ne pas nuire »¹²). Délétères pour les malades, ces chimiothérapies « pour rien » sont par ailleurs injustifiables sur le plan médico-économique si l'on compare le coût d'un test et celui d'une chimiothérapie, et, au-delà, le poids économique et humain des séquelles du traitement.

À ce défaut de bienfaisance et, dans certains cas, à cette malfaisance objective, le dispositif actuel ajoute une dimension d'iniquité qui le rend encore plus insupportable, si cela est possible. En pratique, les malades pris en charge dans les plus grands centres ont de meilleures chances d'accéder aux tests génétiques. Ces centres sont en effet davantage en mesure d'assumer sur leur budget propre le reste à charge qui leur revient actuellement dans l'utilisation des tests ; leur activité de recherche souvent plus importante leur permet de surcroît d'accéder sans frais à ces tests dans le cadre d'études cliniques. Les établissements plus modestes subissent de leur côté pleinement la non-soutenabilité financière des conditions en vigueur de la prescription de tests génétiques ; ils participent par ailleurs moins fréquemment aux essais cliniques qui peuvent inclure la fourniture de tests sans frais. Les malades suivis dans ces centres sont davantage à risque de ne pas accéder aux tests génétiques.

Voies de solution

Dans leur rapport respectif, la Ligue/Unicancer et l'IGAS/IGÉSR énoncent un certain nombre de propositions d'amélioration.

Il paraît, en tout état de cause, urgent de mettre en place un dispositif global d'évaluation, d'homologation et de financement des tests génétiques pour l'oncologie, par exemple sur le modèle du dispositif de « liste en sus » (LS) existant pour les médicaments innovants. Même s'il présente des limites, ce dispositif LS, contrairement au RIHN, permet un accès égalitaire aux médicaments listés pour tous les établissements de santé et donc pour tous les patients concernés.

Recommandations

Au regard des inégalités et pertes de chances que génère l'organisation actuelle de l'accès aux tests génétiques en oncologie, le Comité éthique et cancer recommande que les modalités de financement qui déterminent cet accès soient révisées dans le plus bref délai. Le Comité relève d'ailleurs qu'une telle réforme présenterait l'avantage supplémentaire de conduire à ce que des indications précises soient définies par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour chaque test. De telles indications permettraient de rationaliser l'usage des tests

¹² Le traité des *Epidémies*, d'Hippocrate (410 av.), articulait déjà ainsi bienfaisance et non-malfaisance : « Face aux maladies, avoir deux choses à l'esprit : faire du bien, ou au moins ne pas faire de mal » (Dans la traduction de Littré : « Il faut (...) avoir, dans les maladies, deux choses en vue : être utile ou du moins ne pas nuire ». Hippocrate, Œuvres complètes II, traduction d'Emile Littré, p. 635-636. [En ligne.](#))

généétiques en oncologie en limitant tant les prescriptions éventuellement injustifiées que les abstentions indues de prescription.

Enfin, le Comité recommande avec vigueur que cette réorganisation nécessaire de l'accès aux tests soit l'occasion de consolider l'activité de recueil et de partage de données et la recherche qui sont essentielles aux progrès diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie.

Pour citer : Comité éthique et cancer, « Difficultés d'accès aux tests génétiques en oncologie », avis n° 39, 16 avril 2021.

Rapporteurs : *Michel Ducreux, Hélène Gilgenkrantz, Jean-Yves Scoazec*

Groupe de travail : *Philippe Amiel, Michel Ducreux, Hélène Gilgenkrantz, Mario di Palma, Jean-Yves Scoazec*

Le Comité éthique et cancer

Installé en septembre 2008, le Comité éthique et cancer est un dispositif consultatif indépendant de réflexion sur toute question d'ordre éthique en relation avec le cancer. Il peut être saisi à tout moment par toute personne physique ou morale. Le Comité est composé de trente membres, personnalités issues d'horizons variés – professionnels de santé, représentants de malades, anciens malades et proches, chercheurs, juristes, sociologues, philosophes... La Ligue contre le cancer fournit des moyens de fonctionnement au Comité éthique et cancer qui choisit ses thèmes de réflexion et produit ses avis en toute indépendance.

Contact : ethique@ligue-cancer.fr.

Site : <https://ethique-cancer.fr>