

Accès aux tests génétiques en oncologie



Organismes s'associant à cette démarche



Table des matières

Genèse du document	2
Groupe de travail Ligue nationale contre le Cancer et Unicancer	2
L'accès aux tests génétiques en cancérologie, constats et pistes d'amélioration. En bref	3
A – Introduction	3
B - Accès aux tests génétiques en oncologie : historique et situation actuelle	3
C - Conséquences du système actuel de financement des tests génétiques en oncologie	4
D - Accessibilité des tests génétiques en oncologie : quelles propositions d'amélioration ?	5
Tests génétiques en oncologie : historique, situation actuelle et évolution : pour approfondir le sujet.	7
A- Introduction	7
B- Accès aux tests génétiques en oncologie, organisation et financement : historique et situation actuelle	8
C- Conséquences du système actuel de financement des tests génétiques en oncologie	11
D- Accessibilité des tests génétique en oncologie : quelles propositions d'amélioration ?	15
E- Conclusion.....	16
Annexes	17

Genèse du document

La Ligue Nationale contre le Cancer (LNCC) a été saisie par différents professionnels de santé des difficultés récentes d'accès aux tests génétiques en oncologie, tests qui constituent aujourd'hui un enjeu majeur pour la prise en charge des patients atteints de cancer et des personnes à haut risque. Les difficultés ne sont pas liées à l'offre de tests mais à leur financement. L'essentiel des tests génétiques est inscrit dans le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) ou sur la liste complémentaire (LC) des actes de biologie médicale et d'anatomie-cytologie-pathologie (ACP). Malheureusement, la saturation de ces deux dispositifs destinés à être temporaires et la facturation des tests au prescripteur conduisent à un reste à charge pour l'établissement d'exercice. Ce reste à charge entraîne une iniquité d'accès aux soins sur le territoire, une limitation des prescriptions et, en conséquence, un risque de perte de chance pour les patients. La LNCC a décidé de s'emparer de la question et a sollicité Unicancer pour analyser la situation et faire des propositions afin d'y remédier. Un groupe de travail a été constitué en juillet 2020 et a rédigé ce document qui a été finalisé en décembre 2020 au moment où l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) rendait public son rapport sur l'évaluation du troisième Plan cancer (2014-2019). Dans son rapport, l'IGAS déplorait également les difficultés d'accès aux tests génétiques en oncologie qui avaient pourtant constitué l'une des grandes avancées des premier et deuxième Plans Cancer. L'IGAS a émis un certain nombre de propositions qui s'avèrent communes à celles de ce document.

Groupe de travail Ligue nationale contre le Cancer et Unicancer

Dr Jérôme Barrière, Oncologue médical, Polyclinique Saint-Jean, Cagnes sur Mer

Amandine Courtin, Chargée de mission Plaidoyer Société et Politiques de Santé. Ligue nationale contre le cancer

Pr Michel Ducreux, Gustave Roussy, INSERM U1279, Université Paris Sud, Comité Ethique et Cancer

Emmanuel Jammes, Délégué de la Mission Société et Politiques de Santé. Ligue nationale contre le cancer

Dr Catherine Noguès, Institut Paoli-Calmettes, Présidente du Groupe Génétique et Cancer, Unicancer

Pr Frédérique Penault-Llorca, Centre Jean Perrin, Université de Clermont-Auvergne, présidente déléguée d'Unicancer

Iris Pauporté, Déléguée à la recherche, Ligue nationale contre le cancer

Pr Dominique Stoppa-Lyonnet (rapporteur), Institut Curie, Université de Paris, administratrice de la Ligue nationale contre le cancer

Dr Dominique Vaur, Centre François Baclesse, Bureau du Groupe Génétique et Cancer, Unicancer

Pr Jean-Paul Vernant, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, administrateur de la Ligue nationale contre le cancer

L'accès aux tests génétiques en cancérologie, constats et pistes d'amélioration. En bref

A – Introduction

La recherche en cancérologie de ces dernières décennies a conduit à l'identification dans les tumeurs de variants génétiques (variants ponctuels, amplifications, réarrangements, perte de matériel chromosomique, méthylation...) qui constituent **des marqueurs diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques** et conduisent à une prise en charge adaptée, spécifique du patient. **Ce sont les bases d'une médecine de précision.** Des facteurs de prédisposition héréditaire aux cancers ont également été identifiés, les plus emblématiques étant les variants pathogènes des gènes *BRCA1* et *BRCA2* associés à un risque élevé de cancers du sein et de l'ovaire. Le premier enjeu des **tests de prédisposition est la mise en place de stratégies de prévention et de dépistage précoce** chez les personnes qui s'avèrent à haut risque. De plus, certains facteurs de risque constituent en même temps des marqueurs de traitement.

Les analyses immunohistochimiques du tissu tumoral et la génétique moléculaire constituent les outils-clés de ces tests génétiques. **Soulignons que le séquençage très haut débit ou Next Generation sequencing (NGS) est une technologie de rupture qui redessine l'organisation des tests génétiques. Le NGS permet de passer d'une réalisation séquentielle de tests à une interprétation séquentielle, économisant temps, tissus et réactifs.**

Si un certain nombre de marqueurs génétiques, tumoraux ou constitutionnels, identifiés par la recherche doivent encore démontrer leur utilité clinique, **un grand nombre sont déjà entrés dans la pratique clinique quotidienne, participent aux soins en ayant par exemple le statut de test compagnon de certaines drogues. En conséquence, ils ne s'inscrivent plus dans l'innovation.**

B - Accès aux tests génétiques en oncologie : historique et situation actuelle

A partir de 2003, la France avec la DHOS (puis DGOS) et l'INCa (2005) s'est dotée d'un réseau de laboratoires publics d'oncogénétique, de consultations et de plateformes de génétique tumorale qui assurait aux patients sur l'ensemble du territoire une équité d'accès aux tests en cancérologie. Ce dispositif avait des limites puisque le mode de financement prenait peu, voire pas, en compte l'augmentation de l'activité alors que celle-ci était d'au moins 10% par an. **En 2015, la DGOS a fait entrer ces tests dans le « référentiel des actes innovants hors nomenclature » ou RIHN**, le RIHN étant l'un des trois piliers du soutien à l'innovation. La DGOS a établi une cotation des tests fondée sur la technique (et en particulier la taille de la région séquencée) et non sur l'indication. La réalisation des actes du RIHN a été ouverte à l'ensemble des laboratoires qu'ils soient publics, participant au service public (ESPIC) ou privés. Le RIHN et la Liste Complémentaire ou LC (actes dont l'utilité clinique est démontrée et en attente d'une décision de remboursement de l'UNCAM) disposent d'une enveloppe annuelle fermée de 380 millions €. Cette enveloppe concerne l'ensemble des actes innovants en biologie et ne se limite donc pas aux seuls tests génétiques de cancérologie. **En 2018, la DGOS a changé les modalités de l'attribution du financement en cours d'exercice : l'établissement du laboratoire effecteur facture l'établissement du prescripteur du montant qu'il a déterminé au préalable, la cotation définie par la DGOS n'étant plus qu'indicative.** En 2019, le taux de remboursement a été de

de l'ordre de 50% de la cotation DGOS, laissant donc un reste à charge du même ordre pour l'établissement du prescripteur.

C - Conséquences du système actuel de financement des tests génétiques en oncologie

Le RIHN et la LC sont en principe un dispositif facilitant l'accès à une biologie médicale innovante. Malheureusement il s'agit d'un dispositif bloqué : très peu de sorties de tests et de plus en plus d'entrées de nouveaux tests pour une enveloppe financière fermée induisant une diminution mécanique du financement de chaque test. Aux conséquences d'un dispositif bloqué s'ajoutent les effets délétères de l'attribution du financement à l'établissement du prescripteur.

1. **Pour les établissements qui sont à la fois effecteurs et prescripteurs** (établissements publics ou ESPIC), **un taux de remboursement de moins de 50% de la cotation DGOS n'est pas soutenable pour un grand nombre de tests** et ne le sera plus pour l'ensemble si ce taux diminuait davantage. Cette situation conduira à terme à la fermeture des laboratoires. Ce serait d'autant plus dommageable que ces laboratoires ont un rôle majeur dans la caractérisation des variants de signification inconnue (voir § 8) et dans la validation de nouveaux marqueurs diagnostiques et théranostiques.
2. **Pour les établissements prescripteurs recevant la facture des tests réalisés par le laboratoire effecteur**, celui-là est remboursé par la DGOS **jusqu'à 12 mois plus tard et doit assumer un reste à charge** qui est la différence entre le montant facturé par le laboratoire effecteur et le montant remboursé par la DGOS sur la base de sa cotation. **La non soutenabilité financière conduit à des dérives sur les bonnes pratiques de prescription et à une limitation des prescriptions des praticiens, entraînant une iniquité d'accès aux tests sur le territoire et un risque de perte de chance pour les patients.**
3. Le financement des tests reposant sur l'accès de l'établissement du prescripteur à la MERRI¹, **l'exercice de l'oncologie médicale hors établissement de santé devient impossible.** De la même façon, la prescription de « tests reflexes » par les pathologistes, prescription issue de recommandation de bonnes pratiques de l'INCa n'est plus possible (ex : instabilité des microsatellites et carcinome colique ou endométrial avant 60 ans).
4. En oncogénétique constitutionnelle, certaines consultations, en particulier si leur établissement n'a pas de laboratoire interne, ont tendance à diminuer l'accueil de patients et de leurs apparentés non suivis dans l'établissement ; d'autres veulent facturer le test à l'établissement qui a adressé le patient. Dans les deux cas, ceci conduit *de facto* à une diminution de l'offre de consultation sur le territoire.
5. **Certains laboratoires font des offres de tests avec une facturation inférieure à la cotation DGOS.** Cette compétition met à mal les coopérations existantes en particulier entre laboratoires publics et la dynamique de mise en commun de résultats si utiles à l'avancée des connaissances. De plus, la compétition peut devenir déloyale avec certains laboratoires privés si les tests sont réalisés à perte (dumping) dans la perspective d'obtenir un futur marché. Des dérives apparaissent : facturation qui ne correspond pas à la réalité du test et permet un remboursement supérieur par la DGOS, offre promotionnelle si prescription de différents tests du RIHN.

¹ Dans le cadre de la tarification à l'activité (TZA), la participation des établissements de santé aux missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation est financée via des dotations budgétaires spécifiques au titre de missions d'intérêt général (MERRI).

6. **Une dérive préoccupante est que des laboratoires pharmaceutiques contribuent au paiement d'un test théranostique** s'il est accompagné, en cas de résultat positif, de la prescription de sa molécule plutôt qu'une autre. Soulignons que certains laboratoires pharmaceutiques ont leur propre plateforme de tests génétiques et proposent des tests dont le résultat peut conduire à la prescription d'une molécule qu'ils vendent, introduisant alors à une rupture d'indépendance entre la réalisation du test, la prescription du médicament et sa vente.
7. Le reste à charge pour les prescripteurs conduit leur établissement à un **véritable retour en arrière** en privilégiant des tests ne ciblant que quelques cibles thérapeutiques, de façon souvent séquentielle à l'opposé en termes de temps, de consommation de matériel tumoral, de sensibilité et finalement de coût, des tests en NGS.
8. De nombreux variants de gènes de prédisposition ou impliqués dans le diagnostic et le théranostic tumoraux sont de signification biologique, et par là clinique, inconnue (VSI). **Cet effort de classification est complexe et long. Il ne peut se faire que via une activité diagnostique et en concertation avec les prescripteurs qui transmettent les données cliniques. Plateformes et laboratoires publics ou participant au service public jouent un rôle majeur et doivent continuer de le jouer.**

D - Accessibilité des tests génétiques en oncologie : quelles propositions d'amélioration ?

1. **Sortir des dispositifs RIHN-LC les tests qui n'ont plus à y être inscrits.**
2. **Réfléchir à un financement particulier pour les tests compagnons** de la prescription d'un médicament onéreux qui est sur la liste en sus ou qui a une ATU ou **ouverture du montant de l'enveloppe RIHN-LC**, comme cela est fait pour la liste en sus.
3. **Définir la juste prescription que le test s'inscrive ou non dans le RIHN et la LC**, en s'appuyant sur la localisation tumorale, le stade de la maladie, la disponibilité du matériel tumoral et le contexte (traitement initial, maladie grave et orientation vers un essai clinique) et **en proposant des tests intégrés** (ou forfait) qui analysent plusieurs marqueurs diagnostiques, pronostiques et théranostiques.
4. **S'interroger sur l'efficacité de la consommation de l'enveloppe des RIHN-LC** et renseigner l'indication du test afin de garantir la juste prescription des tests, donnée qui ne transparait pas sous un intitulé technique de NGS par exemple, et en l'absence de contexte clinique.
5. **Etre innovant dans la construction de la cotation que le test s'inscrive ou non dans le RIHN et la LC** : créer une part de cotation forfaitaire préanalytique qui comprendra le séquençage et une part de cotation à l'interprétation qui dépendra du nombre de gènes « rendus » dans le compte rendu, de leur complexité de la nécessité d'abonder les listes internationales en cas de nouvelles altérations, de VSI (comme cela est fait en imagerie avec le forfait technique et le forfait intellectuel).
6. Créer une cotation RIHN fixe et réajustée par indication (ou forfait) afin d'éviter de lancer laboratoires publics et privés dans une compétition délétère et leur permettre plutôt de

construire des relations de coopération constructive pour l'organisation des parcours de soin et de faciliter la poursuite des efforts de classification des variants.

7. **Rembourser le prescripteur à 100% du prix facturé** qui suivrait une **cotation fixe** pour un test qui resterait dans le RIHN. Il s'agirait d'une « nomenclature » avant l'heure pour les tests devant encore rester dans le domaine de l'innovation et sur laquelle il faudra avoir le courage de revenir si les services attendu (SA) ou rendu (SR) d'un test ou de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) du médicament associé n'étaient pas au rendez-vous.
8. **Donner mission au Comité de Suivi de la Stratégie Décennale de l'INCa d'examiner de façon régulière l'accessibilité des tests génétiques** sur l'ensemble du territoire et de garantir ainsi aux patients l'absence de perte de chance. Proposer la création à l'INCa d'un groupe de travail constitué de professionnels, de représentants de patients pour « éclairer » le Comité de suivi de la stratégie décennale.

Tests génétiques en oncologie : historique, situation actuelle et évolution : pour approfondir le sujet.

A- Introduction

- Les cancers sont des maladies génétiques (et épigénétiques) de la cellule. Une grande part de la recherche en cancérologie porte sur l'identification d'anomalies moléculaires génétiques (et épigénétiques) favorisant la cancérogénèse (variants ponctuels, amplifications, réarrangements, perte de matériel chromosomique, méthylation,...), de signatures génomiques de mécanismes mutagènes exogènes ou endogènes (déficit de recombinaison homologue, instabilité des microsatellites, charge mutationnelle,...) ou encore de signatures transcriptomiques pronostiques. Ces variants et signatures constituent des marqueurs diagnostiques et/ou pronostiques de la maladie ainsi que prédictifs (réponse ou résistance à un traitement) et/ou de suivi des patients (maladie résiduelle, apparition de résistance). Anomalies moléculaires et signatures tumorales dessinent la base d'une médecine personnalisée ou plutôt de précision qui identifie des groupes spécifiques de patients selon des caractéristiques tumorales communes et conduit à une prise en charge la plus adaptée possible qui ne repose plus sur les seuls localisation tumorale et stade clinique. **Une nouvelle nosographie des cancers est apparue en même temps qu'une nouvelle pharmacopée. La montée en puissance des thérapies ciblées est une avancée majeure pour les patients. Donner « le bon traitement au bon malade » est devenu un impératif.**
- Les prédispositions aux cancers sont un champ de recherche, ouvert il y a plus de 30 ans avec l'identification du gène *RB1*, gène de prédisposition au rétinoblastome, puis la localisation puis l'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. **L'enjeu des tests génétiques de prédisposition aux cancers est la mise en place de stratégies de prévention et de dépistage précoce chez les personnes à haut risque.** Ils sont conduits en première intention dans une famille donnée le plus souvent chez des patients ayant déjà été atteints de cancer et secondairement en cas de variants pathogènes identifiés, chez les apparentés. Cette stratégie en deux temps est liée à la plus grande informativité du résultat pour les apparentés d'un test génétique réalisé chez une personne ayant déjà été atteinte de cancer. **Ajoutons ici que certaines caractéristiques génétiques constitutionnelles constituent en même temps des marqueurs de traitement.**
- La caractérisation de tels marqueurs tumoraux repose pour certains sur les analyses immunohistochimiques (IHC) (ex : surexpression de HER2 ; extinction du signal en IHC des protéines codant pour les gènes du mismatch repair, ...) et de plus en plus sur les analyses moléculaires (ex : mutations activatrices de *KRAS*, *NRAS*, *EGFR*, *KIT* ; amplification génique de *ERBB-2*, *FGRF2*... translocations *ALK*, *ROS1*, *BCR-ABL*, transcrits de fusion du sarcome d'Ewing *EWS-FLI-1* ; instabilité des microsatellites, ...). Les analyses moléculaires peuvent concerner un seul marqueur ou un ensemble limité de marqueurs de même type (ex : mutations *KRAS*, *NRAS* et cancer du côlon pour guider le traitement ; transcrits de fusion devant un sarcome pour préciser le diagnostic ou identifier une cible thérapeutique) ; elles sont alors classiquement réalisées respectivement en séquençage Sanger (ou par une autre technique de détection) ou TaqMan.
- **Le séquençage très haut débit ou Next Generation sequencing (NGS) est une technologie de rupture qui redessine l'organisation des tests génétiques depuis quelques années.** Le NGS permet de séquencer ADN et ARN d'un grand nombre de gènes (panels de gènes), de l'ensemble

de la partie codante des gènes (exome), de l'ensemble du génome (WGS) ou de l'ensemble des ARN exprimés (RNA-seq). Le séquençage peut être réalisé sur un grand nombre de personnes, de tumeurs ou de prélèvements plasmatiques (ADN tumoral circulant) et à une très grande profondeur (permettant une analyse quantitative). La dimension quantitative du NGS permet de détecter l'apparition d'un cancer ou sa résurgence avant l'apparition de signes cliniques et d'appréhender l'hétérogénéité tumorale. L'interprétation d'un exome ou d'un panel de gènes peut être partielle, ne concerner que quelques gènes d'intérêt ; les seuls gènes interprétés constituent alors un panel *in silico*. Ainsi, le séquençage tend à s'inscrire dans la phase préanalytique des tests génétiques plutôt qu'analytique. **Le NGS permet de passer d'une réalisation séquentielle de tests à une interprétation séquentielle**, économisant temps, tissus et réactifs.

- Si un certain nombre de marqueurs génétiques, tumoraux ou constitutionnels, identifiés par la recherche doivent encore démontrer leur utilité clinique, **un grand nombre sont déjà entrés dans la pratique clinique quotidienne, participent aux soins et ne s'inscrivent plus dans l'innovation**. Leur participation aux soins est attestée par le fait qu'ils font l'objet depuis plusieurs années de rapports d'activité, qu'ils sont accrédités, qu'ils sont associés à des recommandations de prise en charge des patients (INCa, tableaux 1 et 2) ou encore qu'ils sont la base d'une AMM, d'une ATU pour la prescription d'un médicament lui-même remboursé par l'Assurance Maladie ou sur la « liste en sus ² ».

B- Accès aux tests génétiques en oncologie, organisation et financement : historique et situation actuelle

- En 2003, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), alors Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des soins (DHOS), a financé le fonctionnement pérenne de 26 laboratoires publics ou participant au service public (ESPIC) de génétique constitutionnelle ainsi qu'un réseau de consultations d'oncogénétique. Les tests de prédisposition doivent être prescrits dans une consultation dédiée de génétique. Le relais institutionnel, organisationnel et évaluatif a été pris par l'Institut National du Cancer (INCa) créé en 2005. En 2018, selon le dernier rapport de l'INCa, 189 consultations sont ouvertes réparties dans 103 villes³. Les consultations ont lieu le plus souvent dans les CHU, CLCC ou CHG.
- En 2006, l'INCa a créé, avec le soutien financier de la DGOS, 28 plateformes publiques de génétique « somatique », qu'il est plus juste maintenant de qualifier de « tumorale ». Ces plateformes reçoivent des prélèvements tumoraux de tous les établissements de santé qu'ils soient publics, ESPIC, privés à but lucratif ou de cabinets libéraux d'ACP. **Ce dispositif assure en principe aux patients sur l'ensemble du territoire une équité d'accès aux tests tumoraux.**
- **Ce maillage territorial** de laboratoires publics d'oncogénétique, de consultations et de plateformes de génétique tumorale a été cité en exemple comme un modèle d'excellence permettant un accès égalitaire aux tests moléculaires et est envié par un grand nombre de pays⁴.

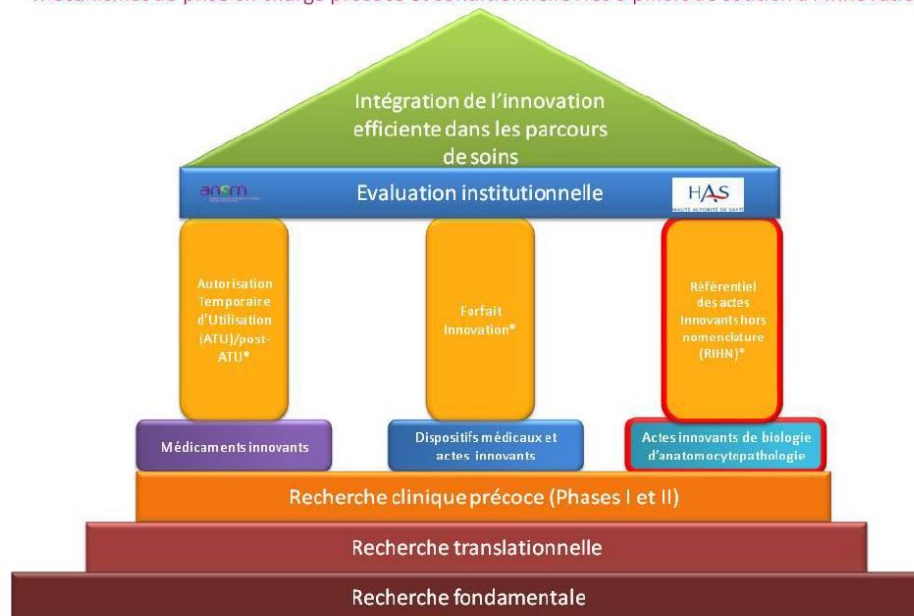
² La liste en sus est un dispositif spécifique pour les médicaments onéreux prescrits dans les établissements de santé. Elle permet de les financer indépendamment des budgets propres de ces établissements.

³ Oncogenetique_en_2018_consultations_laboratoires_suivi_2017_2018

⁴ Nowak F, Soria JC, Calvo F. Nat Rev Clin Oncol 9:479-86, 2012

- Si le dispositif mis en place a été une avancée considérable, son financement a connu des limites. En effet, alors que la Tarification à l'activité (T2A) avait été mise en place en 2007, le financement des laboratoires de génétique constitutionnelle et des plateformes de génétique tumorale a été sous un régime de dotation globale jusqu'en 2016. Il s'agissait d'un mode de financement qui prenait peu, voire pas, en compte l'augmentation de l'activité alors que celle-ci était en moyenne de 10% par an pour les laboratoires de génétique constitutionnelle et d'au moins 10% par an, voire parfois plus pour les plateformes de génétique tumorale du fait de l'élargissement des indications de tests, de l'arrivée de nouveaux gènes de prédisposition ou de nouvelles cibles thérapeutiques.
- **En 2015, l'instruction DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet a changé les modalités de financement des laboratoires de génétique constitutionnelle et des plateformes de génétique tumorale en passant à un financement à l'activité.** Les tests génétiques en oncologie sont entrés dans le « référentiel des actes innovants hors nomenclature » ou RIHN. Le RIHN est l'un des trois piliers du soutien à l'innovation⁵. Il concerne l'ensemble des actes de biologie et d'ACP ; il n'est donc pas spécifique des tests génétiques en oncologie. **Une cotation des actes fondée sur la technique (recherche d'une altération ponctuelle, séquençage de moins de 20 kb, de 20 à 100 kb, de plus de 100 kb, ...) et non l'indication du test a été établie par la DGOS.** La réalisation des actes du RIHN est ouverte à l'ensemble des laboratoires de biologie médicale et des cabinets d'ACP qu'ils soient publics ou privés.
- **Les actes inscrits dans le RIHN n'ont pas vocation à y rester.** Ils doivent être de principe associés au recueil prospectif et comparatif de données permettant la validation de leur efficacité et utilité clinique et de leur valeur médico-économique. Néanmoins, aucun dispositif n'est réellement mis en place pour ce recueil. De plus, ces actes doivent être évalués par la Haute Autorité de Santé

Mécanismes de prise en charge précoce et conditionnelle : les 3 piliers de soutien à l'innovation



* Recherche clinique tardive (Phase III) et recherche médico-économique

5

Il est à noter que « la dynamique » des trois piliers n'est pas la même. A titre d'exemple, l'ATU puis l'inscription sur la liste des molécules onéreuses en cas d'ASMR élevé est un dispositif évolutif et véritablement limité dans le temps (de l'ordre de 7 mois pour l'ATU).

9

(HAS) en vue d'une prise en charge par l'Assurance Maladie, trois ans après leur inscription dans le RIHN⁶. Passé ce délai, soit l'acte est inscrit à la nomenclature, soit il sort du RIHN et n'est plus pris en charge. Néanmoins, un ou deux ans supplémentaires peuvent être octroyés pour terminer l'évaluation. A côté du RIHN, certains tests ont reçu un avis favorable de la HAS, sont déjà accrédités et sont entrés dans la pratique médicale ; ils sont sur la Liste Complémentaire (LC). Ils sont dans l'attente d'une décision de prise en charge par l'Assurance Maladie. Aucun nouvel autre test ne peut être inscrit dans **la LC qui est un dispositif transitoire et qui a vocation à disparaître à la différence du RIHN dont les actes inscrits changent mais dont le principe demeure.**

- RIHN et LC disposent d'une enveloppe annuelle fermée de 380 millions €. On rappelle que cette enveloppe concerne l'ensemble des actes innovants en biologie et ACP et n'est pas réservée aux tests en oncologie et concerne en particulier les tests de génétique médicale dont l'essentiel s'inscrit dans le RIHN. Lors des deux premières années de mise en place, les établissements des laboratoires effecteurs déclarant à la DGOS via l'ATIH⁷ leur activité étaient directement financée. **En 2018, l'instruction DGOS/PF4/DSS/1A/2018/101 relative aux actes du RIHN du 16 avril a modifié l'attribution du financement : il revient à l'établissement prescripteur et non au laboratoire effecteur.** Le prescripteur (oncologue, consultant en oncogénétique) adresse *via* son établissement une prescription avec le prélèvement au laboratoire effecteur. **L'établissement du laboratoire effecteur facture l'établissement prescripteur du montant qu'il a déterminé, la cotation DGOS n'étant plus qu'indicative.** L'établissement prescripteur déclare à la DGOS le nombre et la nature des tests génétiques prescrits et est remboursé d'une partie du montant déclaré selon la cotation DGOS sur la MERRI⁸ G03 dans son exercice budgétaire suivant (jusqu'à 12 mois plus tard). La base du montant de remboursement repose sur l'ensemble des actes du RIHN et de la LC déclarés au niveau national dans une limite de 380 millions €. Le dispositif a été mis en place avec un effet rétroactif. En 2018, le taux de remboursement des actes réalisés en 2017 a été de 54,8%, le nombre d'actes déclarés à l'ATIH étant de 694 millions € conduisant à un reste à charge (RAC) moyen pour les établissements prescripteurs de 45,2%. En 2019 et 2020, le nombre d'actes ayant continué d'augmenter, le taux de remboursement a diminué, tendant vers 50%, et augmentant d'autant le RAC.
- Il est nécessaire dans cet état des lieux d'indiquer la place du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025). Le PFMG 2025 a pour vocation « d'inscrire la génomique dans le parcours de soins des patients ». **Il ne s'agit pas de réaliser des tests déjà inscrits dans la pratique clinique, ni de s'y substituer mais de réaliser des analyses pangénomiques (WGS, RNAseq) lorsque précisément les tests du quotidien n'ont pas permis de comprendre** l'origine génétique d'une maladie, d'une situation individuelle ou familiale très évocatrice d'une prédisposition aux cancers ou enfin d'identifier une cible thérapeutique chez un adulte atteint d'un cancer grave, en échec thérapeutique ou de primitif inconnu et pour tous les cancers pédiatriques. Le PFMG 2025 repose en 2020 sur deux groupements de coopération sanitaire (GCS), SeqOIA et Auragen, qui réunissent chacun une plateforme de séquençage, une plateforme de bioinformatique et des laboratoires de « génomique » chargés de l'interprétation biologique et clinique des résultats de séquences. Ces

⁶ L'acte est examiné par la CNEDiMTS (Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé) de la HAS. Celle-ci rend un rapport qui évalue le service attendu (SA) ou rendu (SR) : suffisant ou insuffisant, notamment sur la base de données cliniques. Si le SA ou le SR est suffisant, ils précisent ensuite leur niveau d'amélioration : ASA/ASR absente, mineure, modérée, importante ou majeure. Le rapport mentionne également si nécessaire les conditions tenant à des indications thérapeutiques ou diagnostiques, à l'état du patient et des conditions particulières de prescription.

⁷ ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Les laboratoires déclarent sur le fichier FICHSUP.

⁸ MERRI : missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation

laboratoires sont des laboratoires hospitaliers qui, pour l'oncologie, font aussi partie des plateformes ou laboratoires de génétique constitutionnelle cités précédemment.

C- Conséquences du système actuel de financement des tests génétiques en oncologie

- Le principe du dispositif du RIHN et de la LC et les modalités de la répartition de l'enveloppe associée sont *a priori* séduisants : pour les patients, ils permettent l'accès rapide à de nouveaux tests biologiques ou d'ACP ; pour les prescripteurs, tout en les responsabilisant, ils permettent le choix du laboratoire qu'il soit public ou privé ; pour les laboratoires, ils permettent la prise en compte de leur activité. Le caractère transitoire de l'inscription au RIHN ou sur la LC garantit en principe une évaluation relativement rapide (3 +/-2 ans) et le passage à CCAM et la NABM⁹
- Tout irait bien dans le meilleur des mondes si le dispositif des RIHN et de la LC n'était pas bloqué. Aujourd'hui, il y a très peu de sorties des examens du RIHN et de la LC¹⁰, alors qu'il y a de plus en plus d'entrées de nouveaux tests – entrées attendues du fait du dynamisme de l'innovation technologique et scientifique en biologie médicale et en particulier en génétique. **La conséquence directe est une diminution mécanique du financement de chaque test (enveloppe fermée), conduisant au blocage du dispositif, et en un mot de l'innovation.**
- **Trop peu de tests sortent du RIHN et de la LC.** Alors que certains ont reçu un avis favorable de la HAS, l'UNCAM n'a pas pris la décision de les inscrire à la CCAM et la NABM. Citons à titre d'exemple les avis favorables de la HAS de tests de la LC : détection des mutations activatrices du domaine tyrosine kinase du récepteur EGFR dans le cancer du poumon (17 décembre 2014), détection d'une mutation *BRAF V600* dans le mélanome (17 décembre 2014), détection de mutations du gène *KRAS* dans le cancer colorectal et anticorps monoclonaux anti-EGFR (12 février 2015), recherche ou quantification par RT-PCR du gène de fusion *BCR-ABL* (8 novembre 2017). Ces tests restent aujourd'hui dans la LC, alors que les médicaments pour lesquels ils sont marqueurs compagnons ont une AMM depuis plus de 10 ans pour certains, voire sont génériques. **De la même façon, un certain nombre de tests n'ayant pas encore fait l'objet d'évaluation de la HAS restent dans le RIHN alors que leur utilité clinique est démontrée. La démonstration implicite de leur utilité clinique repose sur le fait que pour certains ce sont des marqueurs compagnons de thérapie ciblée ayant une AMM, une ATU, voire un remboursement de l'UNCAM** (prescription de l'olaparib en traitement d'entretien de femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute et présentant une altération constitutionnelle ou somatique de *BRCA1* ou *BRCA2*). **Pour d'autres, ce sont des recommandations de prise en charge préventive établies depuis plus de 10 ans par l'INCa et la HAS** (prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire liée à une altération des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ; prédispositions aux cancers du côlon dans le cadre d'un syndrome de Lynch, d'une polypose adénomateuse familiale). **Il ne s'agit plus de tests innovants.** Enfin il est légitime de se poser la question de l'actualité d'une cotation par cible thérapeutique dans certains types tumoraux comme le CBNPC¹¹ où plus de 10 voire 15 cibles pourraient être recherchées en même temps entre les AMM, les ATU.

⁹ Actes d'anatomocytopathologie : CCAM, Classification Commune des Actes Médicaux

Actes de biologie médicale : NABM, Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

Les tests génétiques sur les tumeurs solides doivent être inscrits à la CCAM et la NABM

¹⁰ A titre d'exemple, le diagnostic prénatal non invasif de trisomie 21 est inscrit à la NABM.

¹¹ CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

- **Le caractère fermé de l’enveloppe des RIHN et le changement du mode d’attribution de la MERRI a de nombreux effets délétères.**

1. La plupart des tests ont une cotation en adéquation avec le coût réel du test et **un remboursement à hauteur de 50% n’est pas soutenable**. Néanmoins, quelques tests ont une cotation DGOS favorable et le restent avec un remboursement autour de 50% de la cotation, ils ne seraient cependant plus soutenables financièrement **par l’établissement effecteur (le laboratoire) lorsqu’il est aussi prescripteur** si le taux de remboursement diminuait davantage. C’est un enjeu particulièrement important pour les laboratoires des établissements publics et ESPIC auxquels ils appartiennent et dont les directions n’ont pas de visibilité sur les recettes et limitent alors automatiquement les dépenses et par là les investissements en personnel et équipement. Dans un domaine aussi évolutif technologiquement que la génétique moléculaire (équipements, compétences en bioinformatique,...), l’absence d’investissement conduit à la fermeture de laboratoires ou à ne pas pouvoir même envisager un regroupement de laboratoires. Ce serait d’autant plus dommageable que les laboratoires publics ont un rôle majeur dans la caractérisation des variants de signification inconnue (voir §8) et dans la validation de nouveaux marqueurs diagnostiques et thérapeutiques.

L’effet immédiat du changement du mode d’attribution de la MERRI pour **l’établissement prescripteur est la nécessité de faire une « avance de trésorerie » qui peut être de 12 mois et d’assumer un « reste à charge »**, différence entre le montant facturé par l’établissement effecteur et le montant remboursé par la DGOS sur la base de sa cotation. A titre d’exemple, certains tests fréquemment prescrits¹² sont cotés 882,9 €, d’autres 1503,9 €. Ainsi en 2019, pour les actes de 2018, le reste à charge sur la base d’un remboursement de 45,2% de la cotation DGOS, était de 461,7 € ou 786,5 € par test. Les remontées directes des professionnels et de fédérations d’établissement de soins¹³ en particulier ceux qui n’ont pas de laboratoire dans leur propre établissement s’alarment de la non-soutenabilité financière des tests en génétique des cancers. Les directions de leur établissement refusent le reste à charge financier des tests réalisés par une autre structure effectrice. Et les établissements qui ont un laboratoire effecteur ne peuvent pas davantage soutenir le financement des tests réalisés pour leurs prescripteurs si le remboursement par rapport au coût réel du test est trop faible. **La non soutenabilité financière conduit à une limitation des prescriptions des praticiens, entraînant à leur corps défendant une iniquité d’accès aux tests sur le territoire et un risque de perte de chance pour les patients**. Les premiers effets de ces changements ont commencé à apparaître. 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. Il faut néanmoins s’assurer qu’une part de cette diminution n’ait pas été compensée par l’activité de laboratoires privés dont on

¹²

N350 (constitutionnel), N452 (tumeur) Forfait NGS	Forfait NGS < 20 kb	882,90 €
N351 (constitutionnel), N453 (tumeur) Forfait NGS	Forfait NGS > 20 kb et < 100 kb	1 503,90 €
N352 (constitutionnel), N454 (tumeur) Forfait NGS	Forfait NGS > 100 kb et < 500 kb	2 205,90 €

¹³ www.unicancer.fr/strategie-decennale-lutte-contre-cancer-contribution-d-unicancer/www.fhpmco.fr/2019/04/03/depeche-expert-n485-financement-du-dispositif-rihn-2019/

ne peut répertorier les tests réalisés du fait de l'absence de mention des indications dans FICHSUP et que le rapport de l'INCa n'inclut pas leurs données.

2. Le financement des tests reposant sur l'accès de l'établissement du prescripteur à la MERRI, les prescripteurs n'exerçant pas dans un établissement de santé ne sont donc pas éligibles au RIHN. **L'exercice de l'oncologie médicale hors établissement de santé devient impossible.** De la même façon, la prescription de « tests reflexes » par les pathologistes, prescription issue de recommandation de bonnes pratiques de l'INCa et source de gain de temps et d'économie de tissu tumoral pour la prise en charge des patients, n'est plus possible (ex : instabilité des microsatellites et carcinome colique ou de l'endomètre avant 60 ans).
3. En oncogénétique constitutionnelle, l'un des effets de la facturation au prescripteur est que certaines consultations de génétique, en particulier si leur établissement n'a pas de laboratoire interne, ont tendance à diminuer l'accueil de patients et de leurs apparentés non suivis dans l'établissement ; d'autres veulent facturer le test à l'établissement qui a adressé le patient. La conséquence attendue de ces situations est une diminution de l'offre de consultation sur le territoire, à contre-courant des efforts de l'INCa pour déployer un réseau des consultations et offrir une équité d'accès aux personnes à risque ou susceptibles de l'être sur l'ensemble du territoire.
4. **Certains laboratoires font des offres de tests avec une facturation inférieure à la cotation DGOS qui est devenue indicative avec la circulaire d'avril 2018, induisant une compétition et non une émulation entre laboratoires.**
Entre laboratoires publics, elle met à mal les coopérations existantes et la dynamique de mise en commun de résultats si utiles à l'interprétation de variants de signification inconnue (voir §8) et de partage de savoir-faire technologiques.
Avec les laboratoires privés, elle génère une compétition qui devient déloyale si les tests sont réalisés à perte (dumping) dans la perspective d'obtenir un futur marché. Certains laboratoires, en appliquant une diminution de 50% ou plus de la cotation DGOS, sont tentés de rapporter sur la facture un test selon les cotations N352 ou N454 (> 100kb) quand la cotation N351 ou N453 (20-100kb) correspond à la réalité du test. Ceci permet alors à l'établissement prescripteur d'avoir un remboursement supérieur par rapport à la juste cotation du test, puisque celui-ci reposera sur l'examen déclaré (N352, N454). Il y a là une faille dans la déclaration des tests sur FICHSUP, l'indication du test n'étant pas exigée. Ajoutons le risque de véritables dérives notamment de la part de certains laboratoires privés qui ont une offre de tests très large et proposent une offre « promotionnelle » si le prescripteur s'engage à élargir sa demande de tests (ex : tests constitutionnels ou tumoraux et signature d'expression pronostique de cancer du sein). Ces pratiques sont contraires à la législation et entraînent des consommations préjudiciables et non justifiées de l'enveloppe RIHN.
5. Un autre type de dérive est que des laboratoires pharmaceutiques contribuent au paiement d'un test théranostique s'il est accompagné, en cas de résultat positif, de la prescription de sa molécule plutôt qu'une autre en mettant à disposition des automates et/ou des réactifs pour réaliser ces tests ou en finançant directement des tests. Enfin et plus préoccupant, certains laboratoires pharmaceutiques ont leur propre plateforme de tests et proposent des tests dont le résultat peut conduire à la prescription d'une molécule qu'ils vendent. On assisterait alors à une rupture d'indépendance entre la réalisation du test, la prescription du médicament et sa vente, une situation dont il est indispensable de se prémunir.

6. **Le reste à charge pour les prescripteurs conduit leur établissement à un véritable retour en arrière** en privilégiant des tests ne ciblant que quelques anomalies moléculaires. Mais, bien souvent une prescription complémentaire d'un autre test est nécessaire. Il s'agit alors de tests prescrits selon un processus séquentiel¹⁴. Ils sont à l'opposé en termes de temps, de consommation de matériel tumoral, de sensibilité et finalement de coût des tests en NGS qui permettent le séquençage d'un grand nombre de gènes puis une interprétation séquentielle, pourvu naturellement que les gènes interprétés correspondent aux bonnes pratiques. Il faut souligner que la disponibilité de matériel tumoral est une vraie limite chez les patients atteints d'une maladie métastatique : l'analyse des tissus tumoraux souvent de petite taille, peut conduire à des tests non concluants, nécessitant de nouveaux prélèvements, majorant alors le coût du test et retardant la prise en charge des patients. Rappelons que c'est pour lutter contre les tests séquentiels que l'INCa a fortement incité en 2015, les plateformes et les laboratoires de génétique constitutionnelle publics à basculer leurs techniques vers une approche NGS, globale. Incitation plus que légitime et que nombre de laboratoires avaient anticipée.
7. Un paradoxe de la génétique médicale est que plus on séquence de gènes chez un grand nombre de personnes – que ce soit au niveau tumoral ou constitutionnel – plus on identifie de variants pathogènes qui conduisent à une prise en charge spécifique, et plus on identifie de variants de signification inconnue (VSI)¹⁵. **La classification des VSI est un enjeu majeur en génétique médicale.** Cette classification s'inscrit dans le diagnostic et n'est pas l'indication de tests encore immatures que l'on pourrait vouloir retenir dans l'innovation. Plusieurs éléments de classification interviennent dont la confrontation aux données cliniques. L'enrichissement et la curation de bases de données de variants des gènes de la cancérogenèse sont des éléments clés de la qualité des tests génétiques et des missions des laboratoires de génétique constitutionnelle et des plateformes mis en place par l'INCa. **Il est impératif qu'ils puissent continuer de classer les VSI en concertation avec les prescripteurs** qui transmettent les données cliniques. A titre d'exemple, une classification erronée de VSI des gènes *BRCA* en variants pathogènes pourrait conduire à des prescriptions inutiles, coûteuses et potentiellement toxiques d'inhibiteurs de PARP.

¹⁴ A titre d'exemple, dans le cancer broncho-pulmonaire, sur de petites biopsies après les analyses morphologiques et parfois immunohistochimiques (PD-L1, ALK et ROS1) est étudié *EGFR* avec des techniques rapides de biologie moléculaire sur cassettes consommatrices de tissu tumoral, puis en cas d'absence de cible thérapeutique ou pour confirmation de fusion comprenant *Ros1*, les prélèvements sont adressés pour une analyse en NGS. Avec deux conséquences : des prélèvements quasiment épuisés (30-40% des cas) et la nécessité de nouveaux prélèvements, source de retard de prise en charge, de surcoût et finalement d'une consommation inefficace de l'enveloppe RIHN.

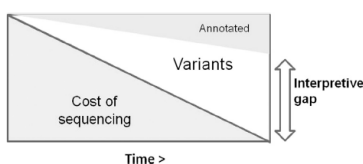


Figure 2. An Illustration of the Growing Gap in Our Understanding of the Clinical Implications of DNA Variants over Time
As the cost of sequencing declines, the total number of variants identified is expected to grow dramatically (MassGenomics). Annotated variants represent only a fraction of the total number of variants identified.^{2,15} Over time, the proportion of annotated variants is not expected to increase at the same rate as the discovery of rare variants, causing an ever increasing “interpretive gap.”

¹⁵ Cutting, Am J Hum Genet, 2014

D- Accessibilité des tests génétique en oncologie : quelles propositions d'amélioration ?

- « Nous devons [...] adopter des modes de financement qui favorisent **la qualité et la coopération**, plus que la quantité et la concurrence. Nous devons enfin permettre au patient de bénéficier **de la plus grande qualité médicale possible, en soutenant résolument l'innovation** et en adaptant mieux le lieu et la méthode de prise en charge aux besoins de chacun » tel est l'engagement que prenait le Président de la République lors de la présentation du projet « **Ma santé 2022** » en septembre 2018. Il est surprenant qu'alors qu'il y a une véritable promotion par les tutelles des mesures de prévention et des traitements personnalisés, les tests génétiques et d'ACP sur lesquels ils reposent en grande partie soient freinés. **Quelles propositions peuvent être faites afin de garantir l'accès à l'ensemble des patients à des tests génétiques constitutionnels ou tumoraux nécessaires à leur prise en charge et afin de limiter tout risque de perte de chance, tout en maintenant le dispositif d'innovation mis en place ?**
1. **Sortir des dispositifs RIHN-LC les tests qui n'ont plus à y être inscrits.** En particulier les tests inscrits sur la LC et qui attendent une prise en charge par la collectivité mais aussi certains tests du RIHN qui sont des marqueurs de traitement ou de prise en charge préventive bien établis (liste non exhaustive et à titre indicatif sur les tableaux 1 et 2). Ces tests seront inscrits à la CCAM et la NABM. Il faudra veiller à ce qu'ils soient bien pris en compte dans le GHS si la prescription a lieu lors d'une hospitalisation.
 2. **Réfléchir à un financement particulier pour les tests compagnons** de la prescription d'un médicament onéreux qui est sur la liste en sus **ou ouverture du montant de l'enveloppe RIHN-LC**, comme cela est fait pour la liste en sus. A titre d'exemple : variants activateurs d'*EGFR* et inhibiteurs tyrosine kinase dans les cancers bronchiques, variants pathogènes de *BRCA1*, *BRCA2* et inhibiteur de PARP dans les carcinomes ovariens. **De la même façon, il faudrait prendre en compte le coût du test lors de la prescription de médicaments ayant une ATU.**
 3. **Définir la juste prescription** que le test s'inscrive ou non dans le RIHN pour une situation tumorale donnée en s'appuyant sur la situation tumorale, le stade de la maladie, la disponibilité du matériel tumoral et le contexte (traitement initial, maladie grave et orientation vers un essai clinique¹⁶. **Les analyses en NGS permettant l'intégration d'un grand nombre de tests sont appelées à devenir incontournables.**
 4. **S'interroger sur l'efficience de la consommation de l'enveloppe des RIHN-LC.** En effet, les établissements effecteurs déclarent sur FICHSUP, un acte qui ne porte pas sur l'indication d'un test mais sur sa technique. Comme mentionné précédemment, déclarer sur FICHSUP par exemple entre 20 et 100 kb séquencés plutôt que moins de 20 kb est tentant puisque le remboursement sera alors supérieur. Il peut s'agir d'une estimation inappropriée de la taille séquencée ou de l'ajout de gènes dont l'utilité clinique n'est pas démontrée. **Si on peut comprendre que la DGOS ait établi une cotation simple fondée sur la technique compte-tenu de l'extrême diversité des tests, cela n'empêche pas que soit renseignée en parallèle l'indication du test. Cela permettra de garantir la juste prescription des tests en indiquant l'indication du test.** De plus, cela permettra une traçabilité des indications et facilitera

¹⁶Mosele 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*, epub 20 juillet 2020

l'analyse médico-économique. Pour les tests de « grands panels » (> 20kb), la validation de l'indication pourrait avoir lieu en RCP.

5. **Etre innovant dans la construction de la cotation** que le test s'inscrive ou non dans le RIHN : **créer une part de cotation forfaitaire préanalytique qui comprendra le séquençage et une part de cotation à l'interprétation qui dépendra du nombre de gènes « rendus » dans le compte rendu, de leur complexité de la nécessité d'abonder les listes internationales en cas de nouvelles altérations, de VSI** (comme cela est fait en imagerie avec le forfait technique et le forfait intellectuel).
6. **Créer une cotation RIHN fixe et juste par indication** afin d'éviter de lancer laboratoires publics et privés dans une compétition délétère, afin de structurer l'offre de soins et de faciliter la poursuite des efforts de classification des variants.
7. **Rembourser le prescripteur à 100% du prix facturé qui suivrait une cotation fixe, pour un test qui resterait dans le RIHN.** Il s'agirait d'une « nomenclature » avant l'heure pour les tests devant encore rester dans le domaine de l'innovation et sur laquelle il faudra avoir le courage de revenir si les SA ou SR du test ou l'ASMR du médicament associé n'étaient pas au rendez-vous. Ceci sécuriserait les établissements prescripteurs en leur garantissant le remboursement des actes nécessaires à la meilleure prise en charge des patients mais aussi les établissements effecteurs en leur donnant la visibilité nécessaire pour investir.
8. **Donner mission au Comité de Suivi de la Stratégie Décennale de l'INCa d'examiner de façon régulière l'accessibilité des tests génétiques** sur l'ensemble du territoire et de garantir ainsi aux patients l'absence de perte de chance. Pour cela chaque structure qu'elle soit publique ou privée devra rendre un bilan d'activité exhaustif des actes réalisés. **Proposer la création à l'INCa d'un groupe de travail constitué de professionnels**, de représentants de patients pour « éclairer » son Comité de suivi de la stratégie décennale.

E- Conclusion

En conclusion, l'accessibilité des tests génétiques en oncologie est un enjeu majeur pour la prise en charge des patients atteints de cancer et des personnes à risque. Le dispositif actuel conduit à un reste à charge qui n'est plus supportable pour les établissements de soins, à certains détournements des bonnes pratiques et à une limitation des prescriptions et par là à une perte de chance pour les patients ainsi qu'à une iniquité d'accès sur le territoire, en contradiction totale avec la mission principale de tous les Plans Cancer. Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) sur l'évaluation du troisième Plan cancer (2014-2019) publié tout début octobre fait une conclusion analogue : « Les constats réalisés par la mission en termes de financement des médicaments innovants et des actes du RIHN (référentiel des actes innovants hors nomenclature) constituent en outre une régression qui bride l'essor de la médecine de précision, qui appelle sans attendre des actions correctrices¹⁷. L'IGAS a émis un certain nombre de recommandations qui s'avèrent communes à celles de ce document : « Mesure 31 : Modifier les modalités de régulation du référentiel des actes innovants hors nomenclature (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 ».

17

Annexes

Dispositif	Description test	Indications (sans préciser la modalité de financement traitement si théranostique)
RIHN	Séquençage <i>BRCA1, BRCA2</i>	Traitement de carcinomes ovariens, T sein M+ ou localement avancés HER2 neg, T pancréas M+
RIHN	Recherche transcrite de fusion <i>BCR-ABL1</i>	Diagnostic, pronostic, traitement des LMC et certaines LA (dont transcrits M et m BCR pour les LAL). Résistance au traitement
RIHN	Quantification de cible immunogénétique (Ig, TCR)	Suivi de LAL et certains lymphomes
RIHN	Forfait mutationnel syndromes lymphoprolifératifs et lymphomes non-Hodgkiniens	Mutations à impact diagnostique et/ou théranostique des syndromes lymphoprolifératifs et lymphomes non hodgkiniens
RIHN	Mutations activatrices exon9 <i>CALR</i> , exon12 <i>JAK2</i> , exons 14-17 <i>CSFR3</i> , exon4 <i>SETBP1</i> , exon14-16 <i>SF3B1</i>	Diagnostic, traitement de syndromes myéloprolifératifs
RIHN	Mutations activatrices <i>MYD88, V600E BRAF</i> , exon20-21 <i>STAT3</i> , exons4-9 <i>TP53</i> , exon34 <i>NOTCH1</i>	Diagnostic, traitement de syndromes lymphoprolifératifs et LNH
RIHN	Mutations activatrices exons26-28 et 34 <i>NOTCH1</i> , exons9-10 <i>FBXW7, RAS, PTEN</i>	Diagnostic, traitement LAL
RIHN	Mutations <i>FLT3, NPM, CEBPA</i>	Diagnostic, traitement LAM
RIHN	Transcrits de fusion sarcome Ewing	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion chondrosarcome myxoïde	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion rhabdomyosarcome	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion liposarcome myxoïde	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion sarcome cellules claires	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion synovialosarcome	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion <i>RET/PTC1, RET/PTC, ...</i>	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion <i>FGFR2</i>	Traitement T voies biliaires
RIHN	Transcrits de fusion <i>NTRK</i>	Traitement mélanome, gliomes enfant, T bronchique
RIHN	Saut de l'exon 14 de <i>MET</i>	Traitement T bronchique
RIHN	Transcrits de fusion tumeur desmoplastique cellule ronde	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion sarcome fibromyxoïde de bas grade	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Transcrits de fusion fibrosarcome infantile	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Amplification <i>MDM2/CDK4</i>	Diagnostic et suivi maladie
RIHN	Réarrangements de <i>ALK</i>	Cancer du poumon, thérapie ciblée
RIHN	Recherche mutations <i>PIK3CA</i>	T poumon, T sein RH+, HER2neg thérapie ciblée
RIHN	Réarrangements <i>ROS-1</i>	T poumon, thérapie ciblée
RIHN	Recherche instabilité microsatellites	Orientation diagnostique syndrome Lynch, immunothérapie
LC	Recherche transcrite de fusion <i>BCR-ABL1</i>	Diagnostic, pronostic, traitement des LMC et certaines LA
LC	Recherche et quantification V617F <i>JAK2</i>	Diagnostic et suivi maladie syndromes myéloprolifératifs
LC	Séquençage 2 ou 4 exons <i>EGFR</i>	Thérapie ciblée et suivi de certains T poumon
LC	Recherche mutations <i>KRAS, NRAS (2x3 exons)</i>	Module thérapie ciblée T colorectale, T bronchiques
LC	Recherche mutation V600E <i>BRAF</i>	Mélanome, thérapie ciblée

Tableau 1 : Liste **non exhaustive et à titre indicatif** des tests génétiques tumoraux ne constituant plus en novembre 2020 des tests innovants alors qu'ils sont encore inscrits dans le RIHN ou la LC.

Dispositif	Indications	Gènes
RIHN	Cancers du sein et de l'ovaire	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, TP53, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6, PMS2</i>
RIHN	Syndrome de Lynch	<i>MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6, PMS2</i>
RIHN	Polyposes adénomateuses	<i>APC, MUYH, POLE, POLD1</i>
RIHN	Cancers digestifs	<i>MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6, PMS2, APC, MUYH, POLE, POLD, PTEN, STK11, BMPR1A, SMAD4, CDH1</i>
RIHN	Cancers gastriques diffus	<i>CDH1</i>
RIHN	Tumeurs stromales digestives	<i>KIT, PDGFRA</i>
RIHN	Polyposes juvéniles	<i>BMPR1A, SMAD4</i>
RIHN	Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>
RIHN	Mélanome malin	<i>CDKN2A, CDK4</i>
RIHN	Cancers du rein	<i>VHL, MET, FH, FLCN</i>
RIHN	Neuroblastome	<i>ALK, PHOX2B</i>
RIHN	Rétinoblastome	<i>RB1</i>
RIHN	Médulloblastome	<i>SUFU, PTCH1</i>
RIHN	Tumeurs rhabdoïdes	<i>SMARCB1, SMARCA4</i>
RIHN	Syndrome DICER1	<i>DICER1</i>
RIHN	Li-Fraumeni	<i>TP53</i>
RIHN	Néoplasies endocriniennes multiples et syndromes apparentés	<i>MEN1, RET, CDKNIB, CDC73, GNA11</i>
RIHN	Phéochromocytome, paragangliomes héréditaires	<i>MAX, TMEM127, SDHA, SDHAF1, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, EPAS1</i>
RIHN	Adénome hypophysaire	<i>AIP</i>
RIHN	Sclérose Tubéreuse de Bourneville	<i>TSC1, TSC2</i>
RIHN	Neurofibromatoses et schwannomatoses	<i>NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1</i>
RIHN	Maladie de Cowden	<i>PTEN</i>
RIHN	Maladie de Fanconi et syndromes apparentés	<i>FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL (BRIP1), FANCL, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCO (ERCC4), FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1), FANCT (UBE2T), FANCU (XRCC2), FANCV, FANCW (RFWD3), FAN1, BLM, NBN</i>
RIHN	Ataxie-Télangiectasie et syndromes apparentés	<i>ATM, MRE11A, RAD50, NBN</i>
RIHN	Xeroderma Pigmentosum	<i>XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, DDB2</i>
LC	Toutes prédispositions	Test ciblé sur un variant pathogène identifié chez un cas index

Tableau 2 : Liste à titre indicatif et non exhaustive des indications d'analyse de gènes inscrits dans le diagnostic de prédispositions aux cancers et ne constituant plus en novembre 2020 des tests innovants alors qu'ils sont encore inscrits dans le RIHN ou la LC.

Remerciements : Lisa Golmard (Institut Curie) pour l'aide à l'établissement de ce tableau