

Thérapies ciblées

# Quel accès aux tests compagnons ?

*Conditionnant l'accès aux thérapies ciblées en oncologie, les tests de diagnostic compagnons ne bénéficient toujours pas d'une prise en charge pérenne en France. Les tests de nouvelle génération, plébiscités par les industriels, peinent à se faire une place.*

Plusieurs études présentées au congrès annuel de l'ESMO, fin septembre à Barcelone, plaident en faveur d'un large profilage génomique dès le début de la prise en charge.



© ESMO

C'est une nouvelle petite révolution qui se profile dans la prise en charge des patients cancéreux : l'arrivée de médicaments ciblés indiqués non pas dans un cancer d'organes, mais dans tout type de tumeur présentant une certaine altération génétique. Le premier de ces médicaments dits "tissu-agnostique", l'immunothérapie Keytruda® (Merck/MSD), déjà autorisé dans plusieurs cancers d'organes, a obtenu le feu vert de la FDA en mai 2017 pour traiter chez l'adulte tout type de cancer solide présentant une instabilité microsatellitaire. En Europe, c'est un autre médicament, Vitrakvi® (Bayer), qui a obtenu une AMM conditionnelle le 19 septembre dernier (un peu moins d'un an après les Etats-Unis) pour le traitement chez l'adulte ou l'enfant de tumeurs solides présentant une fusion

du gène NTRK. Le résumé des caractéristiques du produit le mentionne explicitement : la présence de cette altération « doit être confirmée par un test validé sur un échantillon tumoral avant l'initiation du traitement ».

Depuis 1998 et l'autorisation d'Herceptin® (Roche/Genentech) aux Etats-Unis dans le cancer du sein HER2+, la part des traitements anticancéreux ciblant une altération génétique tumorale donnée ne cesse d'augmenter. Le nombre de patients éligibles à ces thérapies reste encore limité : à peine 8 %, selon les données présentées par Rodrigo Dienstmann (Institut d'oncologie Vall d'Hebron de Barcelone) lors de la dernière édition du congrès annuel de l'ESMO, fin septembre à Barcelone. Le plus souvent, l'indication mentionne la localisation tumorale – cancer du sein, du poumon, colorectal – et le marqueur

génétique (HER2, ALK, EGFR...) est déjà connu et détecté en routine au début de la prise en charge. Mais le "tissu-agnostique" fait des émules. A l'ESMO ont par exemple été présentés les résultats de phase II du pemigatinib dans le cholangiocarcinome, cancer très rare aujourd'hui traité uniquement par chimiothérapie. Mais Hervé Hoppenot, pdg de la société américaine Incyte, qui développe cette molécule, lui prédit un potentiel bien plus large. « Le pemigatinib cible différentes mutations du FGFR (récepteur du facteur de croissance du fibroblaste). La mutation FGFR2 est présente chez environ 15 % des patients atteints de cholangiocarcinome. Mais on retrouve aussi des altérations du FGFR dans environ 10 % des cancers de la vessie, 2 à 3 % des cancers du côlon... A terme, nous espérons développer un traitement tissu-agnostique. » Les demandes d'AMM devraient être déposées respectivement avant la fin de l'année aux Etats-Unis et en Europe au premier trimestre 2020.

La fusion du gène NTRK, ciblée par Vitrakvi®, a été identifiée dans 18 cancers différents, mais à des fréquences très variables. « Tous types de cancers confondus, elle n'est présente que chez 1 % des patients environ... Quel programme de criblage mettre en place pour les identifier ?, s'interroge Gilles Vassal, directeur de la recherche clinique de Gustave-Roussy. Aucun médecin ne prescrira Vitrakvi® sans test moléculaire préalable. » Or pour l'instant, en France, un tel test

fait défaut, de même que celui qui permettrait d'identifier les altérations FGFR.

### Enregistrement simultané aux Etats-Unis... pas en Europe

Pour qu'un diagnostic moléculaire soit enregistré comme test compagnon, « il est nécessaire d'avoir démontré la qualité et la valeur prédictive du test ou du marqueur en même temps que celle du médicament », note Agnès Goetschel, directrice médicale tumeurs solides de Novartis Pharma SAS. Un enjeu bien compris aux Etats-Unis, où le médicament et son biomarqueur sont souvent évalués en même temps. Le dernier médicament de Novartis développé dans certaines formes de cancer du sein exprimant une mutation du gène PIK3CA a ainsi été approuvé par la FDA en mai 2019, simultanément au diagnostic compagnon therascreen® PIK3CA RGQ PCR Kit de la société Qiagen.

En Europe en revanche, « à ce jour, il est juste précisé qu'il faut réaliser un test ou un profilage génomique, sans mentionner spécifiquement lequel », explique Jean-Marc Pinguet, directeur médecine personnalisée chez Roche Pharma France. Et même quand le marquage CE (garantie de la qualité et de la sécurité du produit,

comprennent même une annexe "Test compagnon". Révisée en 2017, celle-ci doit être remplie par l'industriel commercialisant le test. « Ce dispositif vise à permettre un rendu quasi synchrone des avis de la commission de la transparence et du collège », souligne Cédric Carbonneil, chef du service évaluation des actes professionnels de la HAS. Or jusqu'à présent, ce dispositif de co-évaluation n'a été que très rarement utilisé.

Le seul test compagnon inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) est la recherche de la mutation HER2 dans le cancer du sein. C'est via le RIHN (Référentiel des actes innovants hors nomenclature), ou sa liste complémentaire, que sont pris en charge, théoriquement de façon transitoire (voir ci-contre), la majorité des actes de biologie moléculaire permettant de détecter ces altérations génétiques, y compris ceux effectués en routine au sein des 28 plates-formes de génétique moléculaire de l'INCa. « Les nouveaux biomarqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie peuvent être proposés par les cliniciens pour une inscription au RIHN dès lors qu'une AMM définissant le périmètre d'utilisation thérapeutique de la molécule est délivrée par l'EMA ou qu'une ATU de cohorte est délivrée par l'ANSM », indique un porte-parole de l'INCa. Or depuis 2016, aucun nouveau test de diagnostic de biomarqueur compagnon n'est venu compléter la liste des 35 actes de "génétique somatique des cancers" qui y sont inscrits<sup>1</sup>. Et pour cause : à l'inverse des Etats-Unis, les enregistrements de tests compagnons spécifiques sont rares en Europe.

### Le NGS comme seul recours

Pour Bayer, l'absence d'un test diagnostique spécifique pour détecter les fusions des gènes NTRK ne constitue pas un frein à l'accès de Vitrakvi® : « Un premier criblage des patients peut être réalisé avec un test d'immunohistochimie, indique Robert La Caze, directeur de la business unit stratégique oncologie de Bayer Healthcare. Et si le test est positif, la présence du marqueur peut être confirmée par un séquençage de nouvelle génération (NGS) ou d'autres techniques moins coûteuses. » Le laboratoire a d'ailleurs noué une collabora-

tion en mai dernier avec l'américain Foundation Medicine pour développer un test compagnon pour Vitrakvi®, fondé sur le NGS. Également positionné sur le ciblage de la fusion NTRK avec Rozlytrek™ (AMM américaine en août dernier dans deux indications de tumeurs solides, dont une "tissu-agnostique"), Roche est devenu l'unique actionnaire de Foundation Medicine en juin 2018. Le test Foundation One® pour les tumeurs solides inclut la fusion NTRK, au sein d'un très large panel de gènes. « En France, il est pris en charge via le RIHN dans la cotation NGS la plus élevée », précise Jean-Marc Pinguet<sup>2</sup>. Pas de remboursement généralisé en revanche pour les tests développés par la société belge OncoDNA, reposant également sur l'analyse de larges panels de gènes par le NGS, combinée à l'immunohistochimie. « Actuellement en France nos tests sont financés principalement par les patients, par des cagnottes solidaires ou par les centres hospitaliers », indique Marie Dehem, en charge du market access et du business développement pour la France et la Belgique. Hors France, des initiatives de financement commencent à se développer dans quelques pays. Au Royaume-Uni par exemple, les assureurs privés remboursent entièrement les principaux tests d'OncoDNA : « C'est une belle avancée, mais seuls 10 % des patients anglais ont souscrit une assurance privée », précise Marc Buchet, directeur marketing de la société. « Dans la plupart des pays européens, dont l'Espagne, le NGS n'est pas couvert par le système de santé national », relève Jesus Garcia-Foncillas, oncologue à l'université de Madrid.

En l'absence de test compagnon spécifique enregistré et remboursé, le NGS représente pourtant aujourd'hui le seul moyen de discriminer les patients pour leur permettre d'accéder à des médicaments ciblant des altérations génétiques inédites. « Avec l'AMM des médicaments ciblant les fusions NTRK, il est de plus en plus difficile de ne pas prescrire de test de recherche de transcrite de fusion (RNA-seq), rapporte Etienne Rouleau, chef du service génétique des tumeurs de Gustave-Roussy. Faute de ligne spécifique dans le RIHN, nous le facturons comme NGS, afin que les patients y

« Quand des médicaments ciblant une altération génétique arrivent sur le marché, l'inscription du test compagnon au RIHN devrait être automatique. Il n'y a pour l'instant aucune orchestration nationale pour l'enregistrement de ces tests. »

Etienne Rouleau, chef du service génétique des tumeurs de Gustave-Roussy.

mais pas de son intérêt clinique) autorise la mise sur le marché d'un test compagnon, celle-ci n'est pas corrélée au remboursement de l'acte associé. En France pourtant, cette évaluation concomitante entre le médicament et son test compagnon est en théorie possible. La HAS a publié dès le début 2014 un guide méthodologique en ce sens. Depuis 2015, les dossiers à soumettre à la commission de la transparence en vue de l'accession au remboursement d'un médicament

>>>

>>> aient accès... Mais ce n'est pas tenable. » Le coût des analyses NGS, portant sur des panels de plus en plus larges, constitue à l'heure actuelle un sérieux obstacle à leur expansion. « Les hôpitaux sont soumis à de fortes contraintes budgétaires. Aujourd'hui beaucoup de plates-formes de l'INCa tendent à limiter le recours au NGS au profit de tests ciblés moins onéreux, témoigne Paul Hofman, oncologue anatomo-pathologiste au CHU de Nice et directeur de recherche Inserm. Quand le test ciblé n'existe pas, le marqueur risque tout simplement de ne pas être recherché. »

## Des panels de plus en plus larges

Pourtant, pour les industriels du diagnostic comme pour ceux du médicament, l'avenir est bien à l'analyse de ces très larges panels. « Le para-

digne "un test - une mutation - une maladie et finalement un traitement" a de moins en moins cours, commente Olivier Perche, responsable des affaires publiques, scientifiques et médicales de Roche Diagnostics. L'information multiparamétrique devient essentielle, non seulement pour l'accès mais aussi pour la compréhension des traitements. » « Le développement de l'oncogénétique implique un dialogue avec l'ensemble des parties prenantes, professionnels de santé, associations et institutions pour faire évoluer l'accès et la prise en charge de ces tests », préconise Jérôme Krulik, directeur médical oncologie de Pfizer France. Tout en plaidant pour l'intégration du NGS dans les pratiques de routine, Rodrigo Dienstmann a cependant appelé, au congrès de l'ESMO, à ne pas "survendre" la thérapie fondée sur la génomique, compte tenu notamment

des discordances dans l'interprétation des panels. « En 2019, nous ne sommes pas encore prêts à modéliser la biologie de chaque patient individuel à l'aide du séquençage multigénique », a pour sa part estimé Fabrice André, de Gustave-Roussy, lors de la même session, relevant que toutes les altérations identifiées comme "actionnables" étaient loin d'avoir le même niveau de validation. ■

Julie Wierzbicki

(1) La recherche du marqueur PD-L1, nécessaire pour l'accès à certaines immunothérapies anticancéreuses, recourt aux tests d'immunohistochimie qui sont, eux, inscrits à la nomenclature.

(2) Le RIHN prévoit trois cotations pour le NGS, en fonction de la longueur de l'ADN séquencé.

## Le RIHN très décrié



Cédric Carboneil, chef du service d'évaluation des actes professionnels de la HAS.

Mis en place en 2015 par la DGOS pour prendre en charge de façon précoce et transitoire (pour trois ans) les actes innovants de biologie médicale et d'anatomopathologie, le RIHN est aujourd'hui largement décrié. Principal point d'achoppement : le financement. Les actes inscrits au RIHN et ceux de la "liste complémentaire" (actes non innovants, pratiqués en routine hors nomenclature) sont financés par une enveloppe commune, dont le montant est bloqué depuis plusieurs années à 380 M€ alors même que les besoins augmentent, notamment sur le volet des tests moléculaires en oncologie. « Les évaluations des actes en vue d'une prise en charge pérenne par l'assurance maladie auraient dû être réalisées entre 2015 et 2018, or rien n'a bougé, dénonce Etienne Rouleau, chef du service génétique des tumeurs de Gustave-Roussy. Les moyens humains et organisationnels pour faire remonter les informations qui auraient permis d'évaluer correctement ces tests n'ont jamais été mis en place alors que le réseau des plates-formes existait. »

Selon la HAS, l'évaluation des tests compagnons en oncologie inscrits au RIHN pourrait survenir à partir de fin 2020/2021. « Quant aux très nombreux actes inscrits sur la liste complémentaire, leur évaluation représente un travail de longue haleine impliquant la HAS, la Cnam, la DGOS et l'ensemble des sociétés savantes concernées », détaille Cédric Carboneil, chef du service d'évaluation des actes professionnels de la HAS. L'ensemble de ces acteurs a mis plusieurs mois à établir un calendrier pour évaluer ceux des actes de biologie ayant vocation à entrer dans le droit tarifaire commun. Ce calendrier

n'a été finalisé qu'à l'été 2019, et s'étale jusqu'en 2022-2023 ! Même si, selon la HAS, une cinquantaine d'actes a déjà été évaluée depuis 2016. « L'inscription d'actes de la liste complémentaire permet de donner plus de marge au financement du RIHN, conformément à l'engagement pris par le gouvernement dans le cadre du 8<sup>e</sup> CSIS (juillet 2018) », ajoute Cédric Carboneil.

## Un financement imprévisible

Difficulté supplémentaire : les règles de financement ont changé depuis le printemps 2018. Désormais, le laboratoire facture à l'établissement prescripteur le montant des actes effectués, selon les valorisations indicatives publiées par le ministère. C'est ensuite au prescripteur de demander leur financement, la dotation globale étant calculée sur la base de l'activité de l'année précédente. Conséquence directe : « Quand le budget est dépassé, c'est à l'établissement de trouver des ressources propres », explique Gilles Vassal, directeur de la recherche clinique de Gustave-Roussy. Si, en 2017, le financement des actes RIHN était assuré à 100 % (contre moins de 30 % pour ceux de la liste complémentaire), au 1<sup>er</sup> janvier 2019 l'annexe IV de la circulaire relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2018 des établissements de santé mentionnait un taux de couverture à 53,5 %, global pour les deux listes. Les professionnels de santé s'attendent à une nouvelle baisse pour 2019... Isabelle Soubeyran, responsable de l'unité de pathologie moléculaire du département de biopathologie de l'Institut Bergonié (Bordeaux), rapporte que dans la période qui a suivi la mise en place du nouveau système de facturation, plusieurs correspondants de la plate-forme ne demandaient plus certains tests compagnons de thérapies ciblées, préférant prescrire d'emblée le traitement standard. « La situation semble se stabiliser, mais on observe encore des restrictions liées au problème de remboursement. Et le fait que les règles de financement puissent changer en cours d'année est un problème majeur. »