

COMMUNIQUÉ SUR LA MISE A DISPOSITION DU TEST myChoice CDx PLUS

Lundi 7 décembre 2020



Le GFCO, la SFP, le Conseil National Professionnel d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (CNPath), et les laboratoires d'oncogénétique labellisé par l'INCa demandent instamment à nos instances que la mise à disposition « gratuite » du test myChoice CDx PLUS® par société américaine Myriad Genetics se conforme au cadre légal et aux bonnes pratiques de la biologie médicale et de la pathologie françaises. Cette mise à disposition est dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation dite de cohorte (ATUc) pour la prescription de Lynparza® du Laboratoire AstraZeneca. Ce test produit un score dit HRD (homologous recombination deficiency) permettant d'identifier les patients sensibles au traitement. Ce score n'est pas disponible en France à ce jour mais d'autres solutions privées ou académiques sont en cours d'élaboration. Nos sociétés savantes et nos laboratoires demandent aussi à ce que nos instances anticipent, en concertation avec les professionnels, la réalisation du test dans le cadre de l'AMM qui va suivre.

Plusieurs points critiques ont été soulevés. La mise à disposition du test impose l'envoi de prélèvements de patients français aux Etats-Unis où l'analyse biologique et l'interprétation sont réalisées, la diffusion des résultats pouvant se faire directement vers les prescripteurs. De plus le test intègre des analyses en plus du score HRD qui ne sont aucunement liées à l'ATUc, et qui ne sont pas justifiées. Cette situation, en créant un précédent, risque d'entraîner des dysfonctionnements dans notre système de santé et au final une perte de chance pour les patients.

Rappel de la situation

Le 3 novembre 2020, les laboratoires de génétique réalisant des analyses tumorales (voire pour certains aussi constitutionnelles) et les services d'anatomie pathologique ont reçu de la société Myriad Genetics des emballages pour l'envoi dans sa plateforme américaine de tests myChoice CDx PLUS®, avant même d'être informés par un courriel de la « (...) mise à disposition à titre gratuit, (...) du test myChoice CDx PLUS® de Myriad Genetics afin de diagnostiquer le déficit en recombinaison homologue (HRD) des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine ». Il fut ensuite précisé dans un courriel complémentaire suite à nos questions qu'il s'agissait de la réalisation d'un test propriétaire pour la prescription de Lynparza® en association avec le bevacizumab dans le cadre d'une ATUc délivrée par l'ANSM en date du 16 octobre 2020. Le coût de l'analyse est pris en charge par le laboratoire AstraZeneca propriétaire du Lynparza®. Il est précisé que : « (...) Le processus de testing proposé par Myriad Genetics a été communiqué de façon détaillée à l'ANSM dans le cadre du dossier de demande d'ATUc (...) ». Il s'agit d'une situation inédite, où il est demandé, avec l'acceptation apparente de nos instances, à tous les laboratoires de biologie médicale et de pathologie de France d'externaliser aux Etats-Unis et auprès d'un fournisseur unique, une analyse prédictive de réponse à une thérapie ciblée.

Les échantillons sont à envoyer aux Etats-Unis de manière semi-anonyme à la société Myriad Genetics après avoir obtenu l'accord écrit du patient pour cet envoi. Cette semi-anonymisation ne suit pas la législation de la biologie médicale. La responsabilité de cet envoi devrait donc être entièrement prise en charge par le clinicien réalisant la demande d'envoi. L'acceptation d'un tel circuit crée un précédent majeur en contradiction totale avec la législation de la biologie médicale et de la pratique de l'anatomie pathologique.

Constats :

1) Le test **myChoice CDx PLUS®** de Myriad Genetics correspond à **un acte partagé de biologie médicale et d'anatomocytopathologie**.

2) Tel qu'est proposé le circuit susmentionné, les Biologistes et les Pathologistes devront assurer la phase pré-analytique du test **myChoice CDx PLUS®** consistant à assurer la conformité des documents et des prélèvements selon les exigences du laboratoire à qui sera sous-traitée l'analyse. Il faut noter que dans ce cadre, le Biologiste/Pathologiste en charge de l'envoi devient *de facto*, le praticien responsable de l'analyse dans sa globalité – textes réglementaires ci-joints. **Ceci a pour conséquence de lui faire endosser la validation réalisée par un tiers et l'entière responsabilité légale d'un examen de biologie médicale pour lequel il ne disposera d'aucun élément de contrôle sur la régularité de l'ensemble des processus concourant aux résultats de l'analyse.** Pour « garantir la sécurité des données transmises », la semi-anonymisation proposée complexifie encore la procédure.

3) Dans le cadre de la sous-traitance d'un examen de biologie médicale, définie par les articles L6211-19 et L6211-20 du Code de la Santé publique, une **convention de sous-traitance** entre le laboratoire en charge du prélèvement et le laboratoire sous-traitant doit obligatoirement être établie afin de garantir que les exigences normatives sont respectées. Pour l'heure, aucune disposition de ce type n'a été envisagée.

4) Le test **myChoice CDx PLUS®** de Myriad Genetic va rendre le résultat des analyses moléculaires de **13 gènes en plus des gènes BRCA1 et BRCA2** et du score HRD. Il est à rappeler que ces autres gènes **ne sont pas reliés à l'ATUc** pour la mise en place d'un traitement PARPi (Lynparza®). De plus, l'analyse moléculaire pour les gènes *BRCA1/2* est largement accessible en France dans plus de 30 laboratoires accrédités. Il n'y a donc pas lieu de rechercher une offre extra nationale pour ces analyses. **Le rendu de résultat du test Myriad Genetic devrait se limiter au score HRD dans ces conditions.**

5) La « gratuité » annoncée des analyses des gènes *BRCA1* et *BRCA2* proposées par Myriad interroge quant à sa réalité (limitation dans le temps) et à sa légalité (interdiction de ristourne, règles de la concurrence). La base réglementaire française actuelle pour ce type d'analyse relève du RIHN et des règles de facturations inter-établissements. En conséquence, cette démarche soutenue par un tiers industriel peut fortement impacter l'équilibre économique des acteurs garantissant actuellement l'accès à ces analyses moléculaires.

Propositions :

Les professionnels français œuvrant dans les champs de la biologie médicale et de l'anatomie et cytologie pathologiques proposent que **des modalités différentes tenant compte des acteurs existants (laboratoires et réseaux de soin) et des dispositions légales et réglementaires soient mises en place dès la fin de la période d'ATUc.**

D'autres solutions privées ou académiques doivent être favorisées pour obtenir un score HRD validé autre que la solution Myriad Genetics. **Il pourrait aussi être proposé de découpler les analyses moléculaires des analyses bioinformatiques.** Les premières peuvent être réalisées dans les laboratoires français accrédités et les secondes comprenant la signature HRD uniquement par Myriad Genetics ou d'autres opérateurs privés ou académiques s'ils ont démontré la performance du service et validé leur méthode.

Le Biologiste ou Pathologiste doit être l'unique destinataire du résultat du contractant (Myriad Genetics ou autre à l'avenir) afin de contrôler la régularité de l'ensemble des processus concourant aux résultats de l'analyse. Comme pour tout examen de biologie médicale, il lui revient de valider et d'interpréter le résultat avant de transmettre son compte-rendu médical aux cliniciens prescripteurs.

Dans l'intervalle, une solution de compromis, pour permettre l'accès au soin tout en respectant le cadre légal et les circuits existants, doit être trouvée dans le cadre d'un dialogue constructif entre un groupe de contact composé des professionnels concernés, et les représentants des instances réglementaires pour s'assurer de la bonne application des décisions prises.

En conclusion :

Le GFCO, la SFP, ainsi que le CNPath dans son ensemble, et les laboratoires d'oncogénétique labellisés par l'INCa demandent à nos instances :

- Que dans le cadre de l'ATUc du Lynparza®, le circuit des tests réalisés répondent à la réglementation, à la législation et à la pratique de la biologie médicale et pathologie.
- De prévoir d'autres modalités pour la période post-ATU en concertation avec les effecteurs nationaux pour définir les analyses et les circuits les plus appropriés pour le service aux patients.

Pr Philippe BERTHEAU, Président de la SFP

Dr Etienne ROULEAU, Président du GFCO

Pr Jean-Yves SCOAZEC, Président du CNPath

Pour les laboratoires d'oncogénétique labellisés INCa,

Pr Ivan BIECHE, biologiste du réseau GGC

Dr Florence COULET, biologiste du réseau GGC, membre du bureau

Pr Nicolas SEVENET, biologiste du réseau GGC, membre du bureau

Pr Hagay SOBOL, biologiste du réseau GGC

Dr Dominique VAUR, biologiste du réseau GGC, membre du bureau

Cadre légal et réglementaire :

(1) L'examen de biologie médicale est défini par le code de la santé publique au titre de l'article L6211-1 comme « (...) un acte médical qui concourt à la prévention, au dépistage, au diagnostic ou à l'évaluation du risque de survenue d'états pathologiques, à la décision et à la prise en charge thérapeutiques, à la détermination ou au suivi de l'état physiologique ou physiopathologique de l'être humain, « hormis les actes d'anatomie et de cytologie pathologiques, exécutés par des médecins spécialistes dans ce domaine. ». Il est réalisé dans le cadre d'un Laboratoire de Biologie Médicale, lié à un territoire de santé, répondant à l'obligation d'accréditation Cofrac selon la norme 15189 comme défini dans la Loi et fait l'objet d'un compte-rendu validé par un biologiste médical.

Au titre du rapport en date du 15 avril 2012, l'examen d'anatomie et cytologie pathologiques est : « un acte médical effectué par un médecin spécialiste en anatomie et cytologie pathologiques. C'est un examen diagnostique, basé sur l'observation morphologique, notamment au microscope. Il s'appuie sur des techniques, standards ou spéciales, macroscopiques, histopathologiques, histochimiques, immunohistochimiques ou moléculaires. Il porte sur des cellules, tissus, organes ou leurs dérivés, prélevés chez les patients dans un but diagnostique de maladie ou de dépistage (prélèvements cytologiques ou biopsiques), thérapeutique (biopsies exérèses ou pièces opératoires) ou de suivi particulier. Il est aussi pronostique via le recueil des éléments clés de la réalisation de grades ou scores ; prédictif et à impact thérapeutique (théranostic, médecine personnalisée, parcours personnalisé de soin). Il est formalisé par un compte rendu textuel transmis aux médecins en charge du patient dans le cadre du soin ».

(2) Considérant par ailleurs que ce type d'examens se déroule en 3 phases, telles que décrites au titre de l'article L6211-2 du code de la santé publique, la première de ces 3 phases, la phase pré-analytique, comprenant notamment le prélèvement d'un échantillon biologique et sa préparation en vue de la phase analytique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique, suivie de la phase post-analytique. Par ailleurs l'article L6211-7 rappelle qu'« un examen de biologie médicale est réalisé par un biologiste médical ou, pour certaines phases, sous sa responsabilité. ». Pour se conformer à la législation de la biologie médicale, la phase post-analytique telle que définie dans l'article L6211-2 du code de la santé publique, « (...) comprend la validation, l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que la communication appropriée du résultat au prescripteur et, dans les conditions fixées à l'article L. 1111-2, au patient, dans un délai compatible avec l'état de l'art. »

(3) L'accréditation des examens de biologie médicale est une exigence conformément à la loi n° 2013-442 du 30 mai 2013. Bien que la société Myriad, laboratoire sous-traitant hors CEE pour ce qui concerne la phase analytique, ait une accréditation reconnue par des équivalences internationales avec le Cofrac, elle n'est pas à proprement parler un laboratoire de biologie médicale au sens posé par la Loi HPST faisant référence à un périmètre et à un territoire de santé.