

Rapport au Secrétaire général pour l'investissement

---

**Contre-expertise  
de l'évaluation socio-économique  
du projet CAD du plan France Médecine Génomique 2025**



Jacques CORBEIL  
Benoit DERVAUX  
Véronique RAIMOND

Octobre 2019

# Préambule

La loi du 31 décembre 2012 instaure l'obligation d'évaluation socio-économique préalable des projets d'investissements financés par l'Etat et ses établissements publics et une contre-expertise indépendante de cette évaluation lorsque le niveau de financement dépasse un seuil que le décret d'application de la loi a fixé à 100 M€.

Le projet CAD, le centre de collecte et d'analyse des données de séquençage du génome a fait l'objet d'une décision du premier ministre pour un financement du PIA à hauteur de 80 M€. Il a également été décidé que le dossier d'évaluation socio-économique préalable ferait l'objet d'une contre-expertise indépendante des porteurs de projets même si le seuil de financement d'Etat prévu dans les textes n'était pas dépassé.

C'est donc en respectant toutes les règles prévues dans le décret d'application (exigences du contenu du dossier, indépendance des contre experts et délais) que le SGPI a fait réaliser cette contre-expertise indépendante de l'évaluation de ce projet.

Ce rapport a été établi à partir des documents fournis par l'INSERM qui coordonne ce projet et des réponses apportées aux questions des contre-experts tout au long de la procédure. Il ne saurait être reproché à ce rapport de ne pas tenir compte d'éléments qui n'auraient pas été communiqués à ses auteurs.

# Sommaire

<b>PREAMBULE</b> .....	<b>2</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>3</b>
<b>1 CONTEXTE DU PROJET</b> .....	<b>4</b>
1.1 OBJECTIF GENERAL DU PFMG 2025 .....	4
1.2 ENJEUX DU PFMG 2025.....	5
1.3 OBJECTIFS ET MESURES DU PFMG 2025 .....	8
1.4 LES DIFFERENTS ACTEURS DU PFMG .....	9
<b>2 LE PROJET</b> .....	<b>13</b>
2.1 PRESENTATION GENERALE DU CAD.....	13
2.2 LES ENJEUX .....	13
<b>3 CONTRE-EXPERTISE</b> .....	<b>17</b>
3.1 ATTENDUS.....	17
3.2 CONFORMITE DU DOSSIER D'EVALUATION SOCIO-ECONOMIQUE .....	17
3.3 CONFORMITE DES METHODES D'EVALUATION SOCIO-ECONOMIQUE .....	19
3.4 PRISE EN COMPTE DES ASPECTS MONETARISABLES .....	21
3.5 PERIMETRE DE L'EVALUATION .....	24
3.6 CHOIX DES PARAMETRES ET HYPOTHESES.....	25
<b>4 POINTS D'ALERTE</b> .....	<b>27</b>
4.1 ARTICULATION SOIN/RECHERCHE, DROITS DES PATIENTS ET ACCEPTABILITE.....	27
4.2 MONTEE EN CHARGE DES PLATEFORMES.....	32
4.3 GESTION DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE ET PARTENARIATS INDUSTRIELS.....	36
4.4 PILOTAGE DU PROJET ET GESTION DES RISQUES.....	38
4.5 SYNTHESE .....	40
<b>5 CONCLUSION</b> .....	<b>42</b>
5.1 CARTOGRAPHIER LES RISQUES.....	42
5.2 PRECISER LE PROJET.....	42
5.3 ANTICIPER SON EVALUATION.....	43

# 1 Contexte du projet

Quel que soit son impact sur la médecine, le séquençage du génome humain représente un exploit monumental. C'est le plan directeur qui explique littéralement comment construire un être humain, même si nous ne comprenons pas encore parfaitement les moyens par lesquels tout le processus s'effectue. Passer de l'observation de la double hélice à l'assemblage et à la compréhension rudimentaire des 3 milliards de nucléotides du génome humain en 60 ans est une trajectoire étonnante, sans équivalent évident, si ce n'est notre progression du premier vol à nos premiers pas sur la lune en environ le même laps de temps.

La grande variété des programmes démontre que la mise en œuvre de la médecine génomique prend de l'expansion à l'échelle mondiale de façons variées et très novatrices. Les possibilités de collaboration abondent dans les domaines de la production de données probantes, des technologies de l'information sur la santé, de l'éducation, du perfectionnement de la main-d'œuvre, de la pharmacogénomique et des questions stratégiques et réglementaires. La France est bien engagée sur cette voie avec l'INSERM, le porteur du projet, afin d'en tirer les bénéfices pour optimiser les soins de santé prodigués à la population française.

Une approche concertée est nécessaire afin de tirer le maximum de cette entreprise essentielle au système de soins français.

Le séquençage lui-même est maintenant effectué en routine et ses coûts diminuent de façon rapide et constante.

L'analyse des données probantes représente le goulot d'étranglement du processus. La complexité est grande et la compréhension complète des tenants et aboutissants n'est pas encore au rendez-vous.

Finalement, le retour de l'information est un enjeu capital pour l'acceptation de la médecine génomique par les praticiens et les patients. Le projet soulève également des enjeux éthiques, financiers et sociétaux qui restent encore largement à débattre.

## 1.1 Objectif général du PFMG 2025

Le CAD s'inscrit dans le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025 dans la suite du texte) dont le but est d'utiliser le séquençage du génome entier dans la pratique clinique

*« pour déterminer les risques de développer certaines maladies, pour adapter les traitements en fonction du patient et pour anticiper ses réactions face aux médicaments administrés (i.e. la pharmacogénomique). Ainsi, en connaissant aujourd'hui le génome de chacun, il sera possible demain de soigner de manière adaptée au capital humain de chaque individu »<sup>1</sup>.*

Le PFMG 2025 a été porté par Aviesan<sup>2</sup>, en réponse à une demande du Premier Ministre d'examiner les conditions de mise en œuvre du séquençage du génome à grande échelle. Il a été développé avec la participation des représentants institutionnels et des compétences transversales des domaines de la recherche, de la santé, et de l'industrie, les agences de recherche

---

<sup>1</sup> <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>, page consultée le 11/10/2019.

<sup>2</sup> L'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, regroupant le CEA, le CNRS, l'Inra, l'Inria, l'Inserm, l'IRD, l'Institut Pasteur et la Conférence des Présidents d'Université. Ce regroupement vise à réorganiser la recherche française en développant la coordination et le partenariat (communiqué de presse création Aviesan 8/04/2009).

et sanitaires, les administrations centrales des ministères, les industriels représentés par l'Ariis<sup>3</sup>, la CNAM et la HAS, le CGI, l'École d'économie de Toulouse<sup>4</sup>.

## 1.2 Enjeux du PFMG 2025

LE PFMG 2025 recense les enjeux du projet<sup>5</sup>.

### 1.2.1 La santé publique

Le PFMG 2025 soulève un enjeu clinique et scientifique pour transformer l'analyse génétique en bénéfice clinique pour le patient. L'objectif est d'une part de rendre accessible la technologie à tous les patients qui peuvent en tirer bénéfice, et d'autre part de développer les outils diagnostiques et l'optimisation thérapeutique, notamment par le lien entre données génétiques et données cliniques. La mise en œuvre du plan vise à optimiser le traitement pour chaque patient avec un accès aux analyses génomiques bien structuré.

Le PFMG 2025<sup>6</sup> présente pour trois types de maladies, les maladies rares, la cancérologie et les maladies communes, les pratiques actuelles de médecine génomique et le bénéfice attendu du séquençage à très haut débit déployé à grande échelle. Le dépistage prénatal apparaît également comme un champ d'application possible de la médecine génomique, qui mérite d'être distingué des autres champs d'application compte-tenu notamment des enjeux éthiques qu'il soulève. Le tableau ci-dessous reprend de façon synthétique les pratiques et les attentes pour chacun des champs.

**Tableau 1 : Pratiques actuelles et bénéfices attendus du séquençage à très haut débit déployé à grande échelle**

<b>Maladie</b>	<i>Pratique actuelle fondée sur le séquençage partiel du génome (panels de biomarqueurs de séquence génomique ou exome)</i>	<i>Bénéfice scientifique attendu du séquençage à très haut débit déployé à grande échelle (génomome complet)</i>	<i>Impact socio-économique attendu</i>
Maladies rares	Bénéfice démontré en matière diagnostique, à travers l'identification des variations à l'origine des pathologies et par comparaison aux génomes familiaux	Qualité accrue des séquences et de l'information recueillie. Identification de mutations responsables qui n'auraient pu être détectées sur des panels ou en exome	Réduction de l'errance diagnostique et du coût associé. Prévention des complications des maladies métaboliques. Bienfait de connaître pour le patient et son entourage

<sup>3</sup> L'alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé vise à « *décloisonner la recherche, amplifier les synergies et favoriser l'innovation* » et se revendique comme un interlocuteur privilégié d'Aviesan ([www.ariis.fr](http://www.ariis.fr), site consulté le 16/10/2019).

<sup>4</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001

<sup>5</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001

<sup>6</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001

Cancérologie	Analyses de différents sources (tissu sain, tumeur, cellules tumorales circulantes) pour préciser le diagnostic et optimiser les choix thérapeutiques	Combinaison de l'analyse du génome (détection des réarrangements, etc.), du séquençage à haute profondeur de l'exome, du transcriptome, et du dossier clinique pour optimiser le diagnostic et les choix thérapeutiques (pharmacogénomique)	Réduction du coût et des effets secondaires des traitements par un meilleur ciblage des patients Évaluation du taux de métabolisation des composés pharmaceutiques administrés aux patients Dans une moindre mesure, gain en années de vie et en qualité de vie
Maladies communes	Identifier des variations génétiques associées à des profils de réponse aux traitements pour les maladies dans lesquelles de nombreux gènes sont impliqués (diabète par exemple)	Confirmation de la composante génétique de la maladie Meilleure compréhension et classification de ces maladies et amélioration de leur traitement via des thérapies ciblées selon le profil génétique	<u>A terme</u> , optimisation du traitement, amélioration de la santé et réduction des coûts (sous réserve de comprendre les mécanismes et de disposer des traitements)
Diagnostic prénatal	Identifier des anomalies de façon non-invasive par le séquençage de l'ADN circulant durant la grossesse	Confirmation de l'état du fœtus avant la naissance	Choix des parents

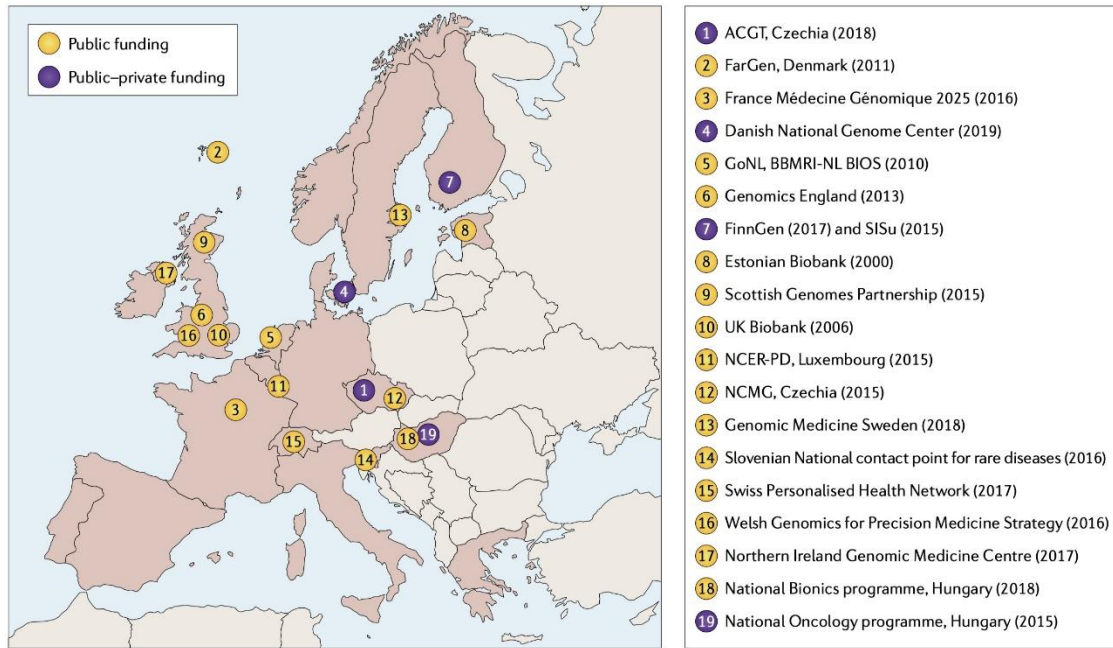
Source : contre-expertise d'après PFMG 2025

### 1.2.2 La compétition internationale et le potentiel de collaboration

La génomique humaine est en train de passer d'une activité essentiellement axée sur la recherche à une activité axée sur les soins de santé, puisque de nombreux pays d'Europe ont maintenant des programmes de médecine de précision. Pour maximiser la valeur des données génomiques générées, ces données devront être partagées entre les institutions et entre les pays. Conscients de ce défi, 21 pays européens ont récemment signé une déclaration sur le partage transnational de données sur au moins 1 million de génomes humains d'ici 2022 (Saunders et al. 2019)<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Saunders G, Baudis M, Becker R, Beltran S, Bérout C, Birney E, Brooksbank C, Brunak S, Van den Bulcke M, Drysdale R, Capella-Gutierrez S, Flicek P, Florindi F, Goodhand P, Gut I, Heringa J, Holub P, Hooyberghs J, Juty N, Keane TM, Korbel JO, Lappalainen I, Leskosek B, Matthijs G, Mayrhofer MT, Metspalu A, Navarro A, Newhouse S, Nyrönen T, Page A, Persson B, Palotie A, Parkinson H, Rambla J, Salgado D, Steinfelder E, Swertz MA, Valencia A, Varma S, Blomberg N, Scollen S. Author Correction: Leveraging European infrastructures to access 1 million human genomes by 2022. Nat Rev Genet. 2019 Nov;20(11):702. Doi :10.1038/s41576-019-0178-3.

**Figure 1 : Compétition internationale et potentiel de collaboration**

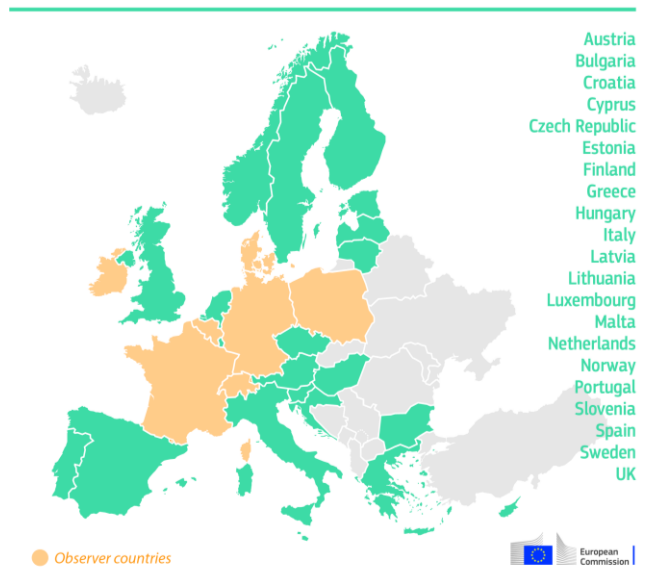


Source : Saunders et al. 2019<sup>8</sup>

Dans ce projet européen « 1+ Million Genomes' initiative », la France se situe comme pays observateur et ne s'est pas engagée à partager ses données.

**Figure 2 : Participation au projet 1+ Million Genomes' initiative**

EU countries agreed to cooperate in linking genomic data across borders



Source : Commission européenne<sup>9</sup>

<sup>8</sup> Si la publication fait référence au PFMG 2025 dans son ensemble, le dossier de CAD présenté indique quant à lui un financement mixte public-privé pour le projet français.

<sup>9</sup> <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/european-1-million-genomes-initiative>, page consultée le 26/10/2019.

Des efforts similaires sont déjà en place hors Europe ou en voie de l'être dans une quinzaine d'autres pays dont les USA, la Chine, l'Australie, le Canada, la Corée, Singapour, le Japon, la Corée entres autres (Manolio et al. 2015)<sup>10</sup>. Le Plan britannique est l'un des plans les plus avancés avec près de 110 000 génomes entiers recueillis, 3 000 chercheurs utilisant les données générées, et une organisation des soins qui se met en place de façon concrète.

Les États-Unis, le Royaume-Uni, le Canada et la Chine ont développé des stratégies nationales pour soutenir leur filière industrielle et développer le séquençage très haut débit à grande échelle et gérer les masses de données générées. Ils disposent d'infrastructures nationales capables de réaliser des dizaines de milliers d'analyses annuelles et intéressent les industriels du numérique (GAFAMS), susceptibles de développer leur avantage compétitif en imposant les standards de traitement des données. Des pays européens, Allemagne, Estonie, Pays-Bas, Slovénie, intègrent également la médecine génomique dans leur système de santé.

La France, dont la capacité d'analyse est estimée à 20 000 exomes et 10 000 génomes par an, est en retard par rapport aux pays ayant développé des plans nationaux.

Les enjeux du PFMG 2025 pour la France sont de saisir l'opportunité de développer une « *filière industrielle de haute valeur stratégique, médicale, scientifique et économique* », d'attirer les compétences en concurrence sur ce marché, de limiter le risque de dépendance technologique et d'éviter le développement d'inégalités d'accès pour les patients français si ceux-ci devaient aller chercher à l'étranger les services inaccessibles en France.

### 1.2.3 L'enjeu économique

L'enjeu économique est double. Il porte d'une part sur les réductions de coûts et les gains en qualité de vie et en années de vie que l'intégration de la médecine génomique dans la prise en charge des patients devrait générer, et d'autre part, sur le développement économique et la création d'emplois attendus du développement d'une filière industrielle nécessaire pour répondre aux besoins technologiques du projet (pour collecter, organiser, stocker et analyser les données), cette filière industrielle concerne les acteurs traditionnels de la santé (industrie pharmaceutique, imagerie, dispositifs médicaux...) et les industriels du secteur numérique (technologies de l'information, objets connectés, données massives). Ainsi, l'enjeu économique ne se résume pas à la réduction des coûts sur les soins de santé, l'enjeu est bien de pouvoir dispenser en France des soins de qualité comparable aux autres pays industrialisés.

## 1.3 Objectifs et mesures du PFMG 2025

Le PFMG 2025 se décline en trois objectifs et 14 mesures<sup>11</sup>.

- Objectif n°1 : mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomique.
  - Mesure 1 : doter notre pays des capacités en séquençage très haut débit à la hauteur des objectifs visés ;

---

<sup>10</sup> Manolio TA, Abramowicz M, Al-Mulla F, Anderson W, Balling R, Berger AC, Bleyl S, Chakravarti A, Chantratita W, Chisholm RL, Dissanayake VH, Dunn M, Dzau VJ, Han BG, Hubbard T, Kolbe A, Korf B, Kubo M, Lasko P, Leego E, Mahasirimongkol S, Majumdar PP, Matthijs G, McLeod HL, Metspalu A, Meulien P, Miyano S, Naparstek Y, O'Rourke PP, Patrinos GP, Rehm HL, Relling MV, Rennert G, Rodriguez LL, Roden DM, Shuldiner AR, Sinha S, Tan P, Ulfendahl M, Ward R, Williams MS, Wong JE, Green ED, Ginsburg GS. Global implementation of genomic medicine: We are not alone. *Sci Transl Med*. 2015 Jun 3;7(290):290ps13. doi: 10.1126/scitranslmed.aab0194. Review. PubMed PMID: 26041702; PubMed Central PMCID: PMC4898888

<sup>11</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001



- Mesure 2 : disposer des outils nécessaires pour traiter et exploiter le volume de données générées avec la création d'un collecteur analyseur de données (CAD) ;
- Mesure 3 : permettre l'intégration et l'exploitation des données du patient dans le parcours de soins.
- Objectif n°2 : assurer le déploiement opérationnel et la montée en puissance du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé.
  - Mesure 4 : mise en place d'un Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CReFIX) permettant d'assurer les développements technologiques, informatiques indispensables à la mise en œuvre du parcours ;
  - Mesure 5 : lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours dans le contexte des trois grands groupes de pathologies visés ;
  - Mesure 6 : mise en place d'un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique ;
  - Mesure 7 : disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données ;
  - Mesure 8 : intégrer les dimensions éthiques liées à la collecte, la conservation et le traitement des données cliniques et génomiques et garantir un parcours sécurisé et de qualité.
- Objectif n°3 : mettre en œuvre des outils de suivi et de pilotage afin de réaliser les adaptations nécessaires du plan durant sa mise en œuvre tout en s'assurant de l'adhésion du public.
  - Mesure 9 : mobiliser les acteurs industriels autour du projet afin de répondre aux besoins technologiques et industriels sur les différentes étapes du parcours de soin et favoriser l'émergence d'une filière « médecine génomique » ;
  - Mesure 10 : orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées dans le parcours de soin génomique ;
  - Mesure 11 : assurer un suivi des évolutions à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique ;
  - Mesure 12 : mettre en œuvre un programme de recherche dédié aux aspects médico-économiques liés à la mise en place du plan ;
  - Mesure 13 : organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés ;
  - Mesure 14 : définir la gouvernance du Plan Médecine Génomique ;

## 1.4 Les différents acteurs du PFMG

Le CAD est une composante du PFMG, et s'articule avec d'autres acteurs, préexistants au PFMG ou créés par lui.

### 1.4.1 Les citoyens, patients et futurs patients

Les patients dans leur ensemble sont à la fois les bénéficiaires attendus du PFMG 2025 et sa matière première. Le PFMG 2025 implique cependant la société au-delà des seuls malades.

A court terme, les patients transmettent leurs données génétiques et cliniques, dans deux cadres possibles :

- En tant que malade pour lequel un bénéfice direct est attendu de l'analyse de son génome, du fait de variations connues pour être associées à un diagnostic (maladies rares) ou du

fait de variations connues pour modifier la réponse à un traitement (oncologie). Ces malades s'inscrivent dans les indications en cours de validation.

- En tant que sujet de recherche, sans bénéfice direct (individuel) attendu de l'analyse de son génome. Ces individus s'inscrivent dans les projets de recherche identifiés dans la PFMG 2025 (notamment les projets diabète pour mieux comprendre le diabète de type 2 et en population générale pour disposer d'un échantillon de référence).

A moyen terme, tous les patients dont les données sont collectées et stockées, sont susceptibles de participer à des projets de recherche non définis à ce jour.

A plus long terme, pour les citoyens non malades ou pour les individus qui seront malades plus tard, la médecine génomique est susceptible d'améliorer la prise en charge de pathologies connues, par un meilleur diagnostic et une optimisation du traitement. Elle contribue à l'avancement de la science dans le domaine.

Tous les patients ou individus dont le matériel génétique est collecté et analysé doivent être informés des données recherchées et des résultats attendus et donner un consentement écrit et éclairé préalable à la prescription. Le consentement est recueilli par le prescripteur.

Pour tous les patients ou individus dont le matériel génétique est collecté et analysé, les analyses sont également susceptibles d'identifier à court terme ou à plus long terme des variations associées à un risque accru de maladies dont ni le patient, ni son médecin n'avaient connaissance et qui peuvent affecter le patient ou sa famille.

#### **1.4.2 Les cliniciens prescripteurs**

Les cliniciens interviennent en tant que prescripteurs des analyses et utilisateurs des résultats, pour leurs patients. La prescription d'analyse génomique sera fondée sur les indications validées. Le praticien pourra retrouver dans le dossier patient ses données cliniques et génétiques, dont « *l'identification de variations génétiques présentant une signification biologique potentielle au regard de la pathologie considérée, des outils d'aide à la décision en matière de diagnostic et pronostic et des outils spécifiques contribuant à l'élaboration de stratégies thérapeutiques* »<sup>12</sup>.

#### **1.4.3 Les plateformes de séquençage à très haut débit du génome humain.**

Ces plateformes sont chargées localement de faire les analyses génomiques pour le compte des prescripteurs. Les données issues des analyses, avec les données cliniques du patient, sont collectées et analysées de façon centralisée dans le CAD. Le PFMG 2025 fixe un objectif de 20 000 analyses par an par plateforme à l'horizon 2020. Chaque plateforme dispose :

- de capacités de séquençage (selon une technologie définie par le CReFlX, très normalisée et relativement automatisée) susceptibles d'être externalisées ;
- de moyens de calculs pour gérer et contrôler le séquençage et réaliser un premier niveau d'analyse (alignement à un génome de référence et appel de variants pour identifier des SNV, CNV et SV)<sup>13</sup> avant envoi systématique au CAD du VCF (*variant call file*) associé aux données cliniques du patient ;
- de moyens de conservation et d'archivage en double exemplaire des données produites.

---

<sup>12</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001

<sup>13</sup> SNV : variants de séquence mononucléotidique (en anglais ; Single Nucleotide Variant) ; CNV : variabilité du nombre de copies (en anglais, Copy Number Variation) ; SV : Variants Structuraux (en anglais, Structural variation)

#### **1.4.4 Le CAD**

Le CAD a pour fonctions :

- l'hébergement des données issues des plateformes de production (les variants identifiés et annotés de manière automatique) ;
- l'interconnexion et l'interfaçage avec des bases de données cliniques nationales (DMP14, DCC15) pour l'appariement des données et l'interconnexion aux bases de données internationales ;
- des capacités importantes d'analyse, de fouille et d'aide à l'interprétation des données permettant de proposer différents services et partenariats à destination :
  - des professionnels de santé (validation in silico et par un réseau de référents experts, outils de fouille, de comparaison et d'interprétation ad hoc en fonction des orientations de leur prescription) ;
  - de la recherche (bio-informatique, biologie, clinique, santé publique) ;
  - de l'industrie (études de faisabilité d'essais cliniques, conception d'essais plus ciblés, assistance au recrutement de patients par identification de signatures et biomarqueurs génétiques, pharmacogénétique) ;
  - la possible intégration de données phénotypiques additionnelles issue de la protéomique, la transcriptomique et la métabolomique.

Les capacités d'analyse reposent sur des compétences de biologistes moléculaires et d'ingénieurs, rares, susceptibles d'être difficiles à recruter et à pérenniser dans la structure.

#### **1.4.5 Le centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CReFIX)**

Le CReFIX est chargé d'assurer la qualité technologique du séquençage et des analyses en assurant la standardisation des pratiques et la formation des personnels des plateformes et du CAD. Il associe des compétences académiques et des partenariats publics-privés. Il est chargé de gérer l'évolution des outils pour éviter l'obsolescence des outils de recherche tout en garantissant la continuité des soins. Cette activité suppose notamment des compétences techniques pour la définition et l'évaluation des outils et des analyses, et des compétences juridiques pour la normalisation et la protection des processus et des analyses.

#### **1.4.6 Les chercheurs**

Le volume de données et la puissance d'analyse mise à disposition doivent permettre :

- d'« établir, d'une part des signatures et des biomarqueurs génétiques à des fins de diagnostic et de pronostic et, d'autre part, identifier des gènes ou d'autres entités moléculaires intervenant dans le mécanisme des pathologies, les résistances aux traitements choisis ou effets adverses associés ;
- de nouvelles relations entre le soin et la recherche basées sur des échanges permanents nourrissant la production de connaissances et la validation clinique. L'analyse des initiatives lancées au Royaume-Uni, en Estonie, aux Pays-Bas et aux États-Unis, montre clairement que le développement de la médecine génomique s'appuie sur un système hybride soin/recherche. »<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001

### 1.4.7 Les industriels

Trois champs d'activité peuvent attirer les industriels dans le projet :

- La contribution au fonctionnement des plateformes de séquençage, du CAD et du CRefIX par le développement, la généralisation, la réalisation en routine ou la maintenance d'outils de standardisation de séquençage ou d'analyse, d'anonymisation d'analyse, de cryptage, l'instrumentation, les réactifs...
- L'optimisation de la prise en charge des malades à travers la biologie, les tests compagnons, le ciblage des essais thérapeutiques, les outils diagnostic et thérapeutiques et les objets connectés.
- L'exploitation des données massives par le développement d'algorithmes ou la gestion des données.

Si le rôle attendu des industriels est relativement clair dans les deux premiers champs, concernant le dernier champ, le PFMG 2025 indique : « En plus de ces apports attendus et prévisibles dans la médecine, la connaissance de ces génomes aura une valeur pour beaucoup d'autres domaines qu'il est encore difficile d'estimer, depuis les assurances jusqu'aux gestes de la vie quotidienne, nos pratiques et habitudes diététiques, sociales et culturelles »<sup>15</sup>.

---

<sup>15</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001, annexe 9.

## 2 Le projet

### 2.1 Présentation générale du CAD

Au sein du PFMG 2025, le CAD collecte, stocke et analyse les résultats individuels des analyses réalisées dans les plateformes, associés aux données cliniques des patients dont le génome est séquencé. Il propose des analyses aux cliniciens et aux chercheurs.

Il comprend deux composantes : une composante "soins" qui renvoie aux cliniciens prescripteurs les analyses de leur patient commentées au regard des données collectées chez des patients similaires, et une composante "recherche", qui met à disposition d'équipes de recherche des collections de données et des outils d'analyse, dans le but de développer des outils diagnostiques et éventuellement thérapeutiques.

### 2.2 Les enjeux

Trois enjeux principaux ressortent du projet de CAD présenté et sont discutés ci-dessous.

#### 2.2.1 Le développement d'une filière industrielle

Les porteurs de projet insistent sur cette dimension dans la présentation du projet, et le CAD est présenté comme le futur point de référence dans la structuration de la filière.

**Observation** : La dimension industrielle du projet est très peu développée dans la présentation du CAD. D'après les premiers industriels contactés et intéressés par le projet, la filière semble davantage tournée vers l'industrie numérique que l'industrie santé or le bénéfice ultime pour le patient suppose d'associer les industries de santé et leur association devrait être davantage développée dans le projet.

La partie séquençage, du fait de son automatisation et de la normalisation des procédés est particulièrement bien adaptée à une approche industrielle.

Le « data mining » est du ressort à la fois de la recherche académique et de l'industrie. Le développement de logiciel en apprentissage profond et automatisé est sûrement du ressort du CAD en collaboration avec des intervenants industriels mais ce point est très peu développé dans le projet.

#### 2.2.2 Une offre de référence pour la recherche génomique

Le CAD ambitionne d'être un acteur de référence dans les projets de recherche, aussi bien en France qu'au niveau international. Ce positionnement repose sur :

- l'ambition de collecter un volume d'analyses significativement élevé par rapport aux projets étrangers ;
- la proposition d'une large offre de services pour les chercheurs.

**Observation** : La France s'inscrit comme une des composantes d'un effort international considérable. Le projet anglais a été l'occasion de partager beaucoup de données avec les chercheurs du monde entier au bénéfice de tous. La Commission européenne soutient le projet « 1+ Million Genomes' initiative » qui vise à partager les données génomiques à l'échelle européenne et dont la France est membre observateur (d'autres pays sont membres à part entière).

Le projet de CAD détaille de nombreuses discussions en cours avec les porteurs de projets étrangers. Ces discussions semblent davantage porter sur des aspects techniques et de normalisation que sur le fond des modalités de mise à disposition des données. La double ambition de se situer comme partenaire de la recherche internationale tout en recherchant une valorisation financière des outils développés et/ou des données collectées ne semble pas clairement articulée dans le projet.

La façon dont la France ambitionne de s'inscrire dans le paysage de coopération ou de compétition internationale n'est pas claire.

### **2.2.3 L'amélioration du soin par l'intégration des analyses génomiques dans le parcours de soin**

La structuration de l'offre de soin autour des analyses génomiques est décrite en détail dans le projet, notamment les interactions entre les prescripteurs, les plateformes et le CAD à travers le cheminement des échantillons, des données et des analyses.

**Observation** : Néanmoins, l'impact des analyses sur le soin est moins développé dans le projet, ce qui est malheureux puisque c'est le but ultime de ce grand projet de société. Il s'articule davantage avec les autres acteurs du PFMG 2025, les plateformes en lien direct avec les soignants, et le CReFlX, centre de référence scientifique de validation des pratiques/analyses.

Le développement de la médecine génomique, et en particulier le développement d'une médecine fondée sur l'analyse du génome complet, soulève néanmoins d'autres enjeux, qui ne sont pas abordés dans le projet de CAD, sont moins directement liés au CAD et relèvent davantage du PFMG 2025 dans son ensemble.

### **2.2.4 La prise en compte du risque génétique dans le soin**

*« Concrètement, la nature et l'ordre d'enchaînement des gènes qui composent l'ADN de chaque personne sont analysées entièrement pour déterminer les risques de développer certaines maladies, pour adapter les traitements en fonction du patient et pour anticiper ses réactions face aux médicaments administrés. Ainsi, en connaissant aujourd'hui le génome de chacun, il sera possible demain de soigner de manière adaptée au capital humain de chaque individu. »<sup>16</sup>*

Si le projet présenté est pour le moment ciblé sur des pré-indications ou des projets de recherche qui ont vocation à être clairement définies et fondées sur des perspectives concrètes de bénéfice pour le patient, le projet à terme est de collecter le matériel génétique complet d'un maximum d'individus pour anticiper les risques éventuels de santé, ce qui va au-delà de répondre ponctuellement à un problème de santé. Une première étape qui peut être raisonnablement

<sup>16</sup> <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>, page consultée le 11/10/2019.

envisagée est l'ouverture des analyses au dépistage prénatal, sous réserve d'une capacité d'analyse et de stockage compatible avec l'élargissement de l'activité aux pré-indications et projets de recherche inscrits dans le PFMG 2025.

Le CAD est ou sera l'instrument de cette politique. Cette approche soulève des questions éthiques autres que le recours à l'analyse génétique dans le soin. L'impact d'une massification des analyses génétiques complètes hors du contexte clinique de soin, la prise en compte des résultats qui indiquent un risque augmenté sans retentissement clinique et l'acceptabilité de ce type d'approche ne sont pas abordés dans le dossier du CAD. C'est un des points faibles du rapport. Il y a aussi une discussion à avoir sur les limitations du séquençage et la possible inclusion d'autres « omiques » afin d'avoir des diagnostics et pronostics plus robuste. Il faudra en tenir compte de la mise au point de la structure des bases de données et des choix informatiques de calcul qui s'imposent.

### **2.2.5 L'accès aux soins fondés sur la médecine génomique**

Le PFMG 2025 soulève l'enjeu de l'accès aux soins fondés sur l'analyse génomique. Deux points critiques peuvent être identifiés en début et fin de chaîne.

- La montée en charge et la répartition des plateformes sur le territoire devrait permettre un accès équitable aux analyses nécessaires à sa prise en charge à l'ensemble de la population, quelles que soit son lieu de résidence (proximité d'une plateforme d'analyse ou organisation du transfert d'échantillon) et son besoin thérapeutique (prise en charge de toutes les indications validées sur tout le territoire) ;

Sur ce sujet, les industriels pourraient faire un premier investissement car le séquençage est un processus bien rodé, facile à automatiser qui est beaucoup plus de l'ingénierie que de la biologie. Le projet de CAD n'explore pas suffisamment cette possibilité comme scénario alternatif.

- La valorisation économique des résultats de la recherche devrait permettre un accès effectif des traitements ou solutions proposées sous des conditions financières assurant la pérennité du système de soins français. Il est cependant difficile d'évaluer l'ensemble des coûts directs et indirects. C'est une autre des faiblesses du rapport puisque aucune estimation n'a été fournie.

En synthèse, les principaux points d'attention par rapport au projet sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 : Points d'attention du projet**

<i>Points</i>	<i>Prise en compte dans le rapport</i>
Articulation soin / recherche	Les usages de la plateforme sont clairement décrits mais l'articulation entre le soin et la recherche et les conditions du respect des droits des patients devraient être davantage exposées. Les résultats doivent être accessibles aux patients directement (après le diagnostic du clinicien) comme toute autre donnée médicale personnelle.
Compétition vs. coopération internationale	<p>La position française sur sa place à l'international est ambiguë. En particulier, la France a-t-elle la perspective de passer du statut d'observateur du projet européen « 1+ Million Genomes' initiative » à un statut de membre collaborateur à part entière ou a-t-elle l'ambition de proposer l'accès à ses données sur un modèle concurrent compétitif ?</p> <p>Dans une perspective de coopération, compte-tenu des activités déjà réalisées en médecine génomique, et de la similarité entre êtres humains de différents pays, il semblerait souhaitable de faire évoluer la partie collaboration du projet à l'échelle internationale et d'en améliorer la puissance en intégrant dans les bases de données les résultats existants de séquençage du génome.</p>
Valorisation des résultats fondés sur le CAD	La valorisation industrielle induite par la mise en place du CAD est très peu documentée dans le projet du CAD, notamment en termes de création d'entreprises et d'emplois.
Montée en charge des plateformes et soutenabilité du projet	L'équilibre budgétaire du projet est très dépendant de la montée en charge des plateformes de séquençage. La possibilité d'externalisation du séquençage n'a pas été suffisamment analysée dans le projet.



## 3 Contre-expertise

### 3.1 Attendus

Rappel de ce qui attendu dans une contre-expertise au regard de la législation (« Contre-expertises, contre-experts et projets contre-expertisés »<sup>17</sup>) :

- le dossier d'évaluation socio-économique fourni est-il conforme au cahier des charges fixées par l'article 2.III du décret n°2013-1211 ?
- les méthodes d'évaluation socio-économique retenues pour le projet sont-elles conformes aux guides méthodologiques, en particulier ceux de France Stratégie, ou aux instructions du ministère ou de l'établissement qui existent ? En particulier, les valeurs tutélaires sont-elles bien respectées ?
- comment sont pris en compte les aspects spécifiquement monétarisables, mais cependant critiques, pour l'évaluation du projet ?
- le périmètre de l'évaluation est-il adapté ou, au contraire, a-t-il été trop circonscrit ?
- les choix (paramètres, hypothèses) sont-ils cohérents, réalistes, au vu de l'état de l'art de l'évaluation et de la disponibilité des données ?

**Figure 3 : Article 2.III du décret n°2013-1211 (France 2013)**

Tout projet d'investissement au sens de l'article 1er du présent décret fait l'objet d'une évaluation socio-économique préalable qui a pour objectif de déterminer les coûts et bénéfices attendus du projet d'investissement envisagé.

[...] le dossier d'évaluation socio-économique relatif à tout projet d'investissement [...] comporte notamment :

- l'exposé détaillé du projet d'investissement, les variantes et alternatives au projet d'investissement ;
- les principales données sur son dimensionnement et son calendrier prévisionnel ;
- des indicateurs socio-économiques pertinents ;
- des indicateurs de performance au regard des politiques publiques ;
- une analyse comparée des modes de financement ;
- les avis requis par la loi et les règlements ;
- une cartographie des risques.

[...]

### 3.2 Conformité du dossier d'évaluation socio-économique

Le tableau ci-dessous reprend le contenu du dossier d'évaluation socio-économique par rapport au cahier des charges fixé par l'article 2.III du décret n°2013-1211.

---

<sup>17</sup> [https://www.gouvernement.fr/Contre\\_expertise](https://www.gouvernement.fr/Contre_expertise)

**Tableau 3 : Conformité du dossier d'évaluation socio-économique**

<i>Attendus</i>	<i>Contenu du dossier</i>
<p>L'exposé détaillé du projet d'investissement, les variantes et alternatives au projet d'investissement</p>	<p>Le projet est clairement présenté, et de nombreuses annexes ont utilement complété le rapport.</p> <p>Les alternatives au projet d'investissement ne sont pas clairement évoquées, et les conséquences qu'engendrerait le renoncement au projet ne sont évoquées que de façon générale (perte de compétitivité, manque à gagner économique, risque de perte de chance pour les patients, risque d'inégalités d'accès). En particulier aucun chiffrage d'un scénario sans l'investissement proposé, ou aucune analyse de l'impossibilité d'envisager ce scénario n'a été présenté.</p> <p>Cette limite peut être liée à l'évaluation d'un composant (le CAD) indissociable d'un Plan plus large (le PFMG 2025) dont l'évaluation n'entrait pas dans le champ de la contre-expertise demandée.</p> <p>Les choix alternatifs qui auraient pu être discutés sont par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un scénario sans CAD, avec des capacités de calcul et d'analyse distribuées dans les plateformes (par exemple). Chaque plateforme aurait pu être chargée de certaines indications (par exemple) ;</li> <li>- un scénario sans plateformes locales de séquençage, dans lequel les analyses seraient réalisées par le secteur privé selon un cahier des charges prédéfini ;</li> <li>- l'intégration des données préalablement collectées dans des projets locaux antérieurs au PFMG 2025 (pour les maladies rares et autres données génomiques déjà répertoriées, cela permettrait d'être opérationnel très rapidement et de faire des diagnostics et des pronostics plus précis possiblement en utilisant l'intelligence artificielle, sous réserve d'avoir une représentation adéquate pour le sexe et l'ethnicité afin de ne pas biaiser ceux-ci). Il est essentiel de ne pas partir à zéro quitte à traiter les données de manière différentielle selon qu'elles aient été recueillies dans le cadre du CAD ou antérieurement ;</li> <li>- un projet d'emblée développé à l'échelle européenne ;</li> <li>- un projet sans valorisation industrielle privée (cf. Royaume-Uni). Ce n'est pas le scénario choisi par plusieurs des gros acteurs du domaine (USA, Japon, Canada entre autres) ;</li> <li>- un projet avec intégration du diagnostic prénatal dans les activités du CAD.</li> </ul> <p>Une classification des projets étrangers selon les grands choix structurants retenus (champs d'application / domaines thérapeutiques, structure de gouvernance et organisation des acteurs, modalités de financement, nature et nombre de données collectées et stockées, valorisations prévues, avantages et handicaps du projet)</p>

	aurait pu utilement servir de support à la définition de scénarios alternatifs.
Les principales données sur son dimensionnement et son calendrier prévisionnel	Ce point est clairement présenté et détaillé dans le projet. Des scénarios alternatifs de montée en charge des plateformes sont également proposés sous forme d'impact budgétaire, sans estimer néanmoins l'impact d'une montée en charge tardive (et possible) des plateformes, sur le service rendu aux patients et l'attractivité du projet pour la recherche et l'industrie par exemple. Il manque cependant la possibilité de confier cette tâche simple à des industriels.
Des indicateurs socio-économiques pertinents	Les indicateurs socio-économiques sont très peu détaillés dans le projet.
Des indicateurs de performance au regard des politiques publiques	Les indicateurs ne sont pas définis dans la présentation du projet.
Une analyse comparée des modes de financement	Presque absente
Les avis requis par la loi et les règlements	Très important mais ces avis ne sont pas détaillés. Contexte législatif réglementaire était non stabilisé au moment de l'instruction du dossier (révision de la loi bioéthique).
Une cartographie des risques	La cartographie des risques n'est pas présentée et semble n'avoir été que partiellement réalisée. La réalisation d'une cartographie des risques est primordiale dans n'importe quel projet d'envergure pour anticiper les réponses à apporter aux problèmes aigus qui pourraient survenir lors de la conduite du projet (par exemple, que faire lorsqu'il y a un mauvais diagnostic ? qui est responsable ? quelle mesure prendre ? Que faire quand il y a une divulgation non-autorisée ? etc.).  Il s'agit aussi d'un outil de management puissant permettant d'identifier les ressources critiques à chaque phase de développement pour en assurer la disponibilité.

### 3.3 Conformité des méthodes d'évaluation socio-économique

Le dossier examiné contient peu (voire pas) d'éléments d'évaluation socio-économique.

Les seuls éléments économiques fournis correspondent à un cadrage budgétaire du CAD permettant d'estimer les besoins de financement de la structure dans la période de montée en

charge (jusqu'à l'année 7 où la structure est capable de s'autofinancer). Ces éléments budgétaires seront discutés plus loin.

Le PFMG 2025 précise :

- « *L'intégration pérenne de ce nouvel outil dans le système de soins nécessitera la mise en place d'un modèle économique qui dépendra largement des conditions de prise en charge financière par l'Assurance maladie et qui intégrera les économies réalisées en diminuant l'errance diagnostique, les effets secondaires, avec une amélioration de l'efficacité thérapeutique obtenue par une meilleure orientation initiale* » (section 1.2)
- « *Les réductions de coûts pour notre système de santé sont potentiellement considérables et devraient être accompagnées de bénéfices socio-économiques induits importants grâce à une amélioration significative de l'espérance de vie en bonne santé* » (section 1.1.3)
- « *La réflexion médico-économique devra donc considérer simultanément une éventuelle augmentation des coûts liée à une utilisation accrue du recours au séquençage et une diminution (à terme) des coûts de traitement des patients (meilleure sélection des traitements, limitation de traitement des non-répondants,...)* » (mesure 9)

Les principaux éléments de valeur à prendre en compte seraient donc liés à l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients au travers de :

- la réduction de l'errance diagnostique ;
- la réduction de la survenue d'effets indésirables liés aux traitements ;
- le ciblage des traitements ;
- l'amélioration de l'efficacité thérapeutique en termes de survie et de qualité de vie.

L'introduction des évaluations socio-économiques dans le domaine de la santé est récente (les missions médico-économiques de la HAS ont été définies dans la LFSS de 2008 et précisées dans celle de 2012).

Par ailleurs, les méthodologies d'évaluation des interventions ou programmes de santé renvoient à un corpus méthodologique différent de celui généralement mobilisé pour évaluer les investissements publics (Cf. rapport de la Commission Quinet)<sup>18</sup>. La question de la conformité par rapport aux guides méthodologiques de France Stratégie doit donc être posée dans ce contexte particulier et par référence au guide méthodologique de la HAS<sup>19</sup>.

Aucune synthèse des données de la littérature n'est fournie en soutien du dossier.

Quelques éléments sont repris ci-dessous en cadrage.

Au-delà des bénéfices directs pour les patients, d'autres éléments de valeur sont mentionnés dans le dossier dans la perspective des partenaires industriels :

- le développement de tests compagnons ;
- l'optimisation des essais cliniques :
  - études de faisabilité ;
  - définition de la population-cible ;
  - assistance au recrutement de patients ;
- une pharmacovigilance plus efficace.

---

<sup>18</sup> Quinet E. (2013), « L'évaluation socioéconomique des investissements publics », Paris, Commissariat général à la stratégie et à la prospective.

<sup>19</sup> Haute Autorité de santé (2011), Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, Saint-Denis La Plaine, HAS.

Le chiffrage de ces impacts économiques est difficile compte tenu de la confidentialité des données à mobiliser mais il pourrait permettre de jauger la contribution des partenaires industriels au projet.

### 3.4 Prise en compte des aspects monétarisables

Les analyses médico-économiques sur le séquençage haut-débit sont encore parcellaires dans la littérature, celles publiées ont principalement été conduites aux Etats-Unis. Les données disponibles concernent principalement les panels multiplex en oncologie. Quelques données sont disponibles sur le WES<sup>20</sup> dans le diagnostic des retards de développement.

Différents critères d'efficacité sont retenus dans les analyses coût-efficacité publiées : le nombre d'années de vie gagnées, le nombre d'années de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnées ou le taux de rendement diagnostique<sup>21</sup>.

Ces données suggèrent que les techniques NGS<sup>22</sup> permettent de réduire les coûts de prise en charge des patients [voir par exemple, Tan et al (2017)<sup>23</sup>, Stark et al (2019)<sup>24</sup>] ou sont coût-efficaces en considérant les valeurs de QALY communément admises, £20 000-£30 000 [Verbelen et al (2017)<sup>25</sup>] ou 50 000-100 000€ [Weyman et al (2018)<sup>26</sup>]<sup>27</sup>.

Il est cependant difficile d'extrapoler ces résultats partiels à l'ensemble des indications et contextes cliniques. De plus, les conclusions des évaluations économiques sont difficilement transposables d'un système de santé à l'autre. Il est donc important de conduire le plus rapidement de telles évaluations coût-efficacité en France. Cela est prévu dans le cadre des projets pilotes.

**Recommandation n°1 :** Planifier l'évaluation de l'efficacité du séquençage du génome dans les champs d'application du CAD pour le soin (maladies rares, oncologie, maladies communes)

Il est important de rappeler ici que l'efficacité du projet dépend du choix des pré-indications.

---

<sup>20</sup> WES : Whole Exome Sequencing ; WGS : Whole Genome Sequencing

<sup>21</sup> Le nombre de QALY est calculé en pondérant la survie par un score de préférence de la population générale sur les états de santé. Ce score est compris entre 0 (la mort) et 1 (la parfaite santé). Le taux de rendement diagnostique renvoie au nombre de diagnostics correctement posés dans une cohorte de patients.

<sup>22</sup> NGS : Next-generation Sequencing

<sup>23</sup> Tan TY, Dillon OJ, Stark Z, Schofield D, Alam K, Shrestha R, Chong B, Phelan D, Brett GR, Creed E, Jarmolowicz A, Yap P, Walsh M, Downie L, Amor DJ, Savarirayan R, McGillivray G, Yeung A, Peters H, Robertson SJ, Robinson AJ, Macciocca I, Sadedin S, Bell K, Oshlack A, Georgeson P, Thorne N, Gaff C, White SM. Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children with Suspected Monogenic Conditions. *JAMA Pediatr.* 2017 Sep 1; 171(9): 855-862.

<sup>24</sup> Stark Z, Schofield D, Martyn M, Rynehart L, Shrestha R, Alam K, Lunke S, Tan TY, Gaff CL, White SM. Does genomic sequencing early in the diagnostic trajectory make a difference? A follow-up study of clinical outcomes and cost-effectiveness. *Genet Med.* 2019 Jan; 21(1): 173-180.

<sup>25</sup> Verbelen M, Weale ME, and Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J.* 2017 Oct; 17(5): 395-402.

<sup>26</sup> Weymann D, Pataky R, Regier DA. Economic Evaluations of Next-Generation Precision Oncology: A Critical Review. *JCO Precision Oncology.* DOI: 10.1200/PO.17.00311 *JCO Precision Oncology* - published online August 23, 2018.

<sup>27</sup> Seuil proche de la valeur d'une année de vie calculée à partir de la valeur de la vie statistique de 3 millions d'euros proposée dans le rapport de la commission Quinet, à savoir 115 000 €/année de vie (valeur 2010).

Il n'est pas certain que la dimension économique soit prise en compte à ce jour par le groupe de travail chargé de les déterminer. Les revues de littérature réalisées jusqu'à aujourd'hui mettent en exergue les points suivants :

- la nécessité de considérer l'ensemble des éléments de valeur et non seulement les bénéfiques de santé (i.e. la réduction de la morbi-mortalité) ;
- l'importance de disposer de données probantes sur l'apport du séquençage en pratique clinique, insuffisantes à ce jour (avec les discussions concomitantes sur les designs les mieux adaptés à la médecine stratifiée ou personnalisée) ;
- enfin, la faible qualité méthodologique des évaluations économiques publiées au regard des recommandations de bonnes pratiques.

A défaut de disposer d'essais cliniques robustes, un cadre méthodologique de référence pour l'évaluation du séquençage haut débit devrait être élaboré par les porteurs du projet. Ces recommandations devraient aussi comporter un volet médico-économique.

Il manque d'études comparant les différentes techniques NGS entre elles dans un contexte clinique donné, notamment WGS ou WES versus panels multiplex. L'apport des premières par rapport aux secondes reste à démontrer en pratique courante de soins, notamment dans le domaine de l'oncologie.

Les évaluations de type coût-efficacité qui seront réalisées, doivent s'accompagner d'analyses d'impact budgétaire pour anticiper les conséquences sur les dépenses d'Assurance Maladie du déploiement du PFMG 2025. De telles études d'impact ont été conduites à l'étranger. De ce point de vue, l'accès aux données de l'Assurance Maladie est utile mais ne saurait suffire dans la mesure où les évaluations coût-efficacité et les analyses d'impact budgétaire requièrent l'usage de modèles d'aide à la décision dont la construction mobilise de très nombreuses compétences différentes (notamment celles des cliniciens, des épidémiologistes, des généticiens, des statisticiens et des économistes).

L'intégration des bénéfiques non sanitaires dans l'évaluation suppose de ne pas restreindre l'évaluation économique aux seules analyses coût-efficacité.

Les approches expérimentales trouvent alors toute leur légitimité. Les préférences de la population générale ou des patients ont été analysées dans des contextes cliniques différents et dans différents pays [Regier et al (2018)<sup>28</sup>]. Au vu des résultats, l'attitude de la population au regard des tests génétiques apparaît globalement favorable, y compris en ce qui concerne la communication des résultats non recherchés dont la conséquence clinique est connue ou inconnue. L'information *per se* (au-delà de sa valeur pronostique ou thérapeutique), certains éléments de processus (le délai de rendu des résultats, les modalités d'accompagnement, le partage de décision entre le patient et le médecin...) sont considérés comme importants par les personnes interrogées. Ces éléments sont donc à prendre en compte dans le cadre d'une évaluation socio-économique en considérant l'hétérogénéité des préférences au sein de la population.

Une analyse en choix discrets a été réalisée en France auprès de 513 parents d'enfants atteints d'une maladie rare [Peyron et al (2018)<sup>29</sup>]. Les auteurs montrent que 75% des parents de leur échantillon souhaitent obtenir communication des résultats non recherchés alors qu'à l'inverse,

---

<sup>28</sup> Regier DA, Weymann D, Buchanan J, Marshall DA, Wordsworth S. Valuation of Health and Nonhealth Outcomes from Next-Generation Sequencing: Approaches, Challenges, and Solutions. *Value Health*. 2018 Sep; 21(9): 1043-1047.

<sup>29</sup> Peyron C, Pélissier A, Béjean S. Preference heterogeneity with respect to whole genome sequencing. A discrete choice experiment among parents of children with rare genetic diseases. *Soc Sci Med*. 2018 Oct; 214: 125-132.

25% d'entre eux se placent dans une perspective de diagnostic ciblé. Ce partitionnement ne dépend pas des caractéristiques personnelles ou socioéconomiques des répondants. Les méthodes de choix discrets ou d'évaluation contingente peuvent permettre d'estimer la propension à payer (PAP) pour les analyses génétiques. A titre d'exemple, au Danemark, Herbild et al (2009)<sup>30</sup> évaluent un test pharmacogénétique sur le cytochrome CYP2D6 dans le cadre de la prescription d'antidépresseurs. Les auteurs parviennent à la conclusion que si le test permet de réduire le nombre de changement d'antidépresseurs (une fois) et de raccourcir la période d'ajustement posologique (un mois), la PAP est supérieure au coût du test. La valeur économique attribuée par les familles canadiennes d'enfants souffrant d'un retard de développement à l'augmentation de la performance diagnostique et à la réduction du délai de rendu des résultats permises par l'hybridation génomique comparative sur réseau d'ADN par référence à l'analyse cytogénétique conventionnelle a aussi été estimée de cette manière [Regier et al (2009)]<sup>31</sup>.

Ce type d'approches devrait être mobilisé pour estimer le retour socio-économique du PFMG 2025.

Il existe d'autres cadres d'évaluation des activités de recherche qui pourraient être utilement mentionnées par les promoteurs du projet.

Le retour sur investissement de la recherche publique se compose de deux éléments :

- les bénéfices de santé nets du coût des soins ;
- et l'impact direct et indirect des activités de recherche publique sur le PIB (en tenant compte de l'effet d'entraînement de la recherche publique sur la R&D privée et du taux de rendement social de la R&D privée).

En 2008, une évaluation socio-économique de la recherche clinique dans les domaines de la cardiologie et de la santé mentale a été publiée au Royaume-Uni dans la lignée des travaux réalisés aux Etats-Unis et en Australie<sup>32</sup>. L'étude anglaise est originale par rapport aux travaux antérieurs puisqu'elle se fonde sur une analyse détaillée des publications scientifiques citées dans les recommandations de bonne pratique clinique pour estimer la part des gains de santé imputable à la recherche clinique au Royaume-Uni par rapport au reste du monde et pour estimer le laps de temps s'écoulant entre la publication et la citation (de l'ordre de 15 ans). Les gains de santé sont calculés à partir d'une estimation du nombre de personnes soignées par indication, le gain en termes d'années de vie en bonne santé associé à chaque intervention valorisé par la PAP pour un QALY (en l'occurrence £25 000 au Royaume-Uni). Les coûts des traitements sont ensuite retranchés. La différence obtenue est rapportée aux dépenses nationales de recherche clinique pour calculer le taux de rentabilité interne en tenant compte du décalage temporel entre publication et citation.

Cette manière de procéder utilise les résultats des analyses coût-efficacité (par intervention et indication) pour conduire une évaluation socio-économique globale de la recherche clinique. Une telle évaluation pourrait être envisagée à terme pour le PFMG 2025. Elle serait facilitée si un

---

<sup>30</sup> Herbild L, Bech M, Gyrd-Hansen D. Estimating the Danish populations' preferences for pharmacogenetic testing using a discrete choice experiment. The case of treating depression. *Value Health*. 2009 Jun; 12(4): 560-7.

<sup>31</sup> Regier DA, Friedman JM, Makela N, Ryan M, Marra CA. Valuing the benefit of diagnostic testing for genetic causes of idiopathic developmental disability: willingness to pay from families of affected children. *Clin Genet* 2009; 75: 514-521.

<sup>32</sup> Medical Research: What's it worth? Estimating the economic benefits from medical research in the UK. Rapport pour the Medical Research Council, the Wellcome Trust and the Academy of Medical Sciences par le Health Economics Research Group (HERG) at Brunel University, Office of Health Economics (OHE) et RAND Europe, novembre 2008, 103 pages.

dispositif de veille des analyses coût-efficacité publiées portant sur les techniques NGS était mis sur pied à l'instar du CEA Registry entretenu par le Tufts Medical Center<sup>33</sup>.

Dans l'analyse des risques associés au projet, il convient de décrire ce qu'il adviendrait du PFMG 2025 si celui-ci s'avérait être un usage non efficient des ressources collectives.

**Recommandation n°2 :** Expliciter la règle de décision si le CAD ou le PFMG 2025 s'avéraient être un usage non efficient des ressources collectives

En conclusion, le dossier actuel fournit très peu d'éléments probants pour établir la valeur socio-économique du projet.

Le travail à réaliser pour cette évaluation est important compte tenu de la diversité des contextes cliniques auquel le séquençage haut débit répond. L'évaluation socio-économique doit porter sur les activités de soins mais aussi sur les activités de recherche puisque le CAD doit être considéré comme une IR ou une TGIR.

Les promoteurs du projet ne peuvent malheureusement pas s'appuyer sur les données disponibles dans la littérature dans la mesure où celles-ci sont encore parcellaires. Il est donc pertinent de construire cette évaluation socio-économique concomitamment à la montée en charge du projet et dans une logique de collaboration internationale.

Mais il faudrait que les cadres méthodologiques et les modalités d'évaluation soient anticipés et précisément décrits.

**Recommandation n°3 :** Définir le cadre méthodologique et les modalités d'évaluation socio-économique du CAD

Il semble que plusieurs perspectives complémentaires puissent être envisagées pour estimer le retour sur investissement du PFMG 2025. Par ailleurs, l'analyse des risques associés au projet doit prévoir les solutions à mettre en œuvre dans le cas où l'investissement s'avérait moins important qu'anticipé par les porteurs du projet.

Enfin, les porteurs de projet évoquent des retombées du projet en termes d'activité économiques (soutien à une filière industrielle pour les activités de service du CAD notamment). D'après les premiers industriels contactés et intéressés par le projet, la filière semble davantage tournée vers l'industrie numérique que l'industrie santé, ce qui semble limité au regard des ambitions et des enjeux du projet.

**Recommandation n°4 :** Evaluer l'activité induite et les retombées industrielles du PFMG 2025.

### 3.5 Périmètre de l'évaluation

Il est difficile d'évaluer le CAD seul dans la mesure où ce dernier s'inscrit dans un projet plus large impliquant les filières de prise en charge des malades (dans le domaine des maladies rares et celui

---

<sup>33</sup> <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry>



de l'oncologie), les plateformes régionales de séquençage, le CAD et le CReFlX, structures aux missions bien définies et complémentaires dans le cadre du PFMG 2025.

Toutes ces structures contribuent à la création de valeur de manière interdépendante. A titre illustratif, si les plateformes de séquençage ne remplissent pas leurs objectifs, le CAD n'apporte pas toute la valeur ajoutée espérée. Le périmètre de l'évaluation socio-économique pourrait encore être étendu pour intégrer le projet *Health Data Hub* (HDH) dans la mesure où le croisement des données génomiques (et éventuellement d'autres données omics) et des données cliniques est une condition nécessaire du succès du PFMG 2025. L'intégration du HDH dans le périmètre de l'évaluation n'est cependant pas aisée dans la mesure où ses missions dépassent le cadre du PFMG 2025. Dans cette perspective, il est dommageable que l'articulation entre le CAD et le HDH ne soit pas mieux décrite dans le projet, notamment en termes de gouvernance. La participation croisée à des groupes de travail ne constitue pas en soi une modalité de gouvernance. Les problèmes de gouvernance peuvent être source de retards importants dans la mise en œuvre des projets, d'envergure.

**Recommandation n°5 :** Mieux décrire l'articulation entre le CAD et le HDH, en termes de gouvernance, de cadre juridique et d'enjeux éthiques

### 3.6 Choix des paramètres et hypothèses

Les paramètres utilisés pour le cadrage budgétaire seront discutés plus loin.

Le dossier soumis à la contre-expertise est cohérent même si certains éléments d'évaluation sont manquants. Le PFMG 2025 tire profit des expériences étrangères, il reflète ce qui est déjà en pratique ou en devenir dans d'autres pays. Les hypothèses représentent l'état de l'art dans le domaine.

Le projet apparaît très fortement centralisateur (tout comme celui du HDH d'ailleurs). Le CAD opère au plan national la mise en réseau des plateformes régionales de séquençage. Les hypothèses sur lesquelles repose le choix de cette organisation méritent d'être discutées :

- Existence d'économies d'échelle :

Cet argument paraît très fort pour ce qui concerne les plateformes régionales de séquençage. Cette activité est très standardisée et sans réelle valeur ajoutée scientifique. L'hypothèse qu'elle puisse être sous-traitée à des partenaires industriels aurait pu être intéressante à explorer ;

Est-ce vrai pour le développement d'outils d'analyse des données ? Dans cette activité, la diversité des approches pourrait être profitable. Il est particulièrement important de réunir les forces vives dans le domaine d'où qu'ils proviennent en France. Les avantages et inconvénients en termes de recrutement de centraliser l'expertise à Paris plutôt que de répartir les compétences sur plusieurs sites et plusieurs régions n'ont pas été présentés. Le séquençage peut être centralisé sur quelques plateformes mais l'analyse pourrait être distribuée car il s'agit vraisemblablement du principal goulot d'étranglement du projet. Le CAD peut rester l'organisme qui fixe les standards sans être l'effecteur unique. La manière dont les équipes scientifiques locales seront associées aux travaux et aux choix du CAD est peu claire dans le dossier.

- Existence d'économies de réseau

Le gain attendu associé à l'élaboration de standards partagés au plan national est important tant sur le plan de l'efficacité (amélioration de la qualité du service rendu aux équipes de soin et aux patients) mais aussi sur le plan de l'équité (égalité de traitement des patients sur l'ensemble du territoire). L'élaboration de standards ne doit pas nécessairement conduire à ignorer l'ensemble

des données produites localement, préalablement à l'installation du CAD. Les données préexistantes doivent pouvoir être intégrées à la base de données nationale, quitte à les distinguer des données recueillies de manière prospective et à leur donner une pondération moindre. Ces données peuvent par exemple constituer des jeux d'essai pour tester les algorithmes et accélérer leur mise au point sur les données du CAD. Dans le même ordre d'idée, il serait peut-être aussi utile de créer un système de zones propriétaires sur le CAD où chaque équipe de recherche pourrait remonter ses données et bénéficier des services du CAD, en échange d'un traitement en parallèle par le CReFIX visant à structurer ces données pour les partager dans des formats acceptables avec la communauté scientifique. L'option du « tout CAD » doit, selon nous, être reconsidérée par les porteurs du projet.

**Recommandation n°6 :** Evaluer la possibilité d'intégrer des données locales dans des espaces dédiés et la proposition de services sur ces données

Avec la centralisation, la représentativité des échantillons est améliorée et la capacité du CAD à analyser les variations génétiques rares s'en trouve considérablement accrue ;

Reste ouverte la question de l'établissement de standards au niveau international en lien avec les autres projets nationaux. Ces derniers seront indéniablement amenés à collaborer et à partager des données. Sur ce dernier point, la position française n'est pas claire dans le rapport.

Au total, le projet du CAD repose sur des arguments forts en ce qui concerne l'existence d'économies de réseau mais la participation au projet des équipes scientifiques locales ne peut être totalement écartée sans prendre le risque d'un désintéressement (voire d'un contournement) au motif d'un sentiment de désappropriation. L'analyse des données constituant un des principaux goulots d'étranglement anticipé du projet, la participation accrue des équipes scientifiques locales est probablement un élément à réévaluer.

**Recommandation n°7 :** Davantage décrire et évaluer les risques associés à plusieurs modalités d'articulation entre les équipes scientifiques du CAD et les équipes locales, notamment celles déjà engagées dans des projets.

## 4 Points d'alerte

### 4.1 Articulation soin/recherche, droits des patients et acceptabilité

Au-delà du CAD, le développement de la médecine génomique soulève des enjeux de société qui doivent être partagés et débattus (cf. mesure 13 du PFMG 2025). Ces enjeux sont d'une particulière importance compte-tenu de l'échelle du projet, qui prévoit de collecter et d'apparier des données dans une ampleur jamais égalée jusqu'ici. Néanmoins, ce débat dépasse le cadre de la contre-expertise du projet de CAD et seuls les éléments directement rattachés au CAD sont abordés ici.

Le cadre législatif actuel, non adapté aux projets définis dans le PFMG 2025 en général, et au fonctionnement du CAD en particulier, est en cours de révision au moment de la rédaction de la contre-expertise, ce qui en limite l'analyse. Les questions posées sont notamment celles du consentement à l'identification de variations non identifiées au préalable, du risque de ré-identification des patients du fait de la nature des données collectées, de l'appariement de données non prévues pour la recherche (DMP notamment), de l'accès à ces données par des acteurs privés, et le cadre de gestion de la propriété intellectuelle.

**Recommandation n°8 :** Mettre à jour le projet du CAD en intégrant le cadre législatif définitif.

#### 4.1.1 Le soin subventionne-t-il la recherche ?

Le CAD a une double vocation, d'appui au soin des malades pour lesquels une analyse génomique peut apporter un bénéfice, et de valorisation des données pour la recherche et l'industrie, en partie mais pas uniquement, pour le bénéfice ultérieur des malades. La poursuite d'une double mission soulève par nature des questions sur l'interaction entre les missions et l'arbitrage entre les besoins de l'une et de l'autre. C'est une des plus grandes faiblesses du projet, l'impossibilité de chiffrer ou du moins d'estimer l'ampleur exacte du projet.

A aucun moment les porteurs du projet n'indiquent si chaque activité doit avoir sa propre assise économique et budgétaire et bénéficie d'économies d'échelle de son regroupement avec l'autres activité ou si une activité doit subventionner l'autre.

**Observation :** Dans la mesure où le projet s'appuie sur des financements publics ou assimilés (investissement initial, remboursement des analyses), qu'il repose sur un don (gratuit) de la part des patients de leur matériel génétique et qu'il promet une valorisation scientifique et industrielle, la question du subventionnement croisé devrait être davantage explicitée.

Le projet ne distingue pas clairement les coûts du projet selon la nature de l'activité (soin vs recherche) ; le subventionnement croisé entre le soin et la recherche apparaît cependant comme important, compte-tenu de la valorisation économique attendue du CAD et de la part du soin dans les revenus. Les revenus issus du soin apparaissent comme les principaux contributeurs au budget du CAD, comme l'indique le Tableau 4.

**Tableau 4 : Part des remboursements d'analyses issues du soin dans les recettes du CAD**

Scénario de montée en charge des plateformes	Nombre-cible de génomes	Estimation de la part des remboursements issus du soin	
		Année 1	Année 7
<b>Scénario haut</b>	230 000	72 %	74 %
<b>Scénario médian</b>	160 000	72 %	66 %
<b>Scénario bas</b>	80 000	67 %	49 %

Source : contre-expertise, d'après le projet CAD.

Le PFMG 2025 prévoit trois champs d'application de la médecine génomique, les maladies rares, la cancérologie et les maladies communes. Il nous semble que le dépistage prénatal est un champ dans lequel la médecine génomique est tout à fait susceptible d'être mobilisée. Compte-tenu des enjeux éthiques associés au dépistage prénatal, il nous semble nécessaire de préciser dans quelle mesure l'activité du CAD pourrait être mobilisée pour ce champ d'application.

La part d'activité du CAD dévolue au soin n'est pas clairement présentée dans le rapport. Il est bien évident que la richesse du projet se situe dans la base de données qui sera générée et qui profitera aux générations futures.

A court terme, le bénéfice direct attendu pour les patients participants provient de :

- la mise en œuvre d'une médecine de précision à la pointe de la science à partir des données disponibles pour ajuster le traitement des patients particulièrement en oncologie et potentiellement pour le diagnostic prénatal ;
- l'identification des variants rares à partir de la mutualisation des données issues des plateformes et standardisation des pratiques d'annotation ;
- l'automatisation des processus et développement d'outils d'intelligence artificielle permettant un accès aux tests génomiques à un nombre plus important de patients (« scalability ») ;
- l'amélioration du délai de réponse.

L'ampleur des bénéfices dépendent du nombre d'observations collectées. Il semble raisonnable de penser que le service rendu aux patients sera d'autant plus important que le nombre de données collectées sera élevé, ce qui interroge sur le bénéfice relatif tiré par les premiers patients intégrés dans la base de données par rapport aux suivants. Ce constat est renforcé par l'absence d'intégration des données pré-collectées dans des projets locaux préalables au PFMG 2025, ce qui risque de retarder d'autant les retombées positives pour les patients.

<b>Recommandation n°9 :</b> Expliciter la possibilité (ou non) de mobiliser le CAD dans le champ du dépistage prénatal.
---

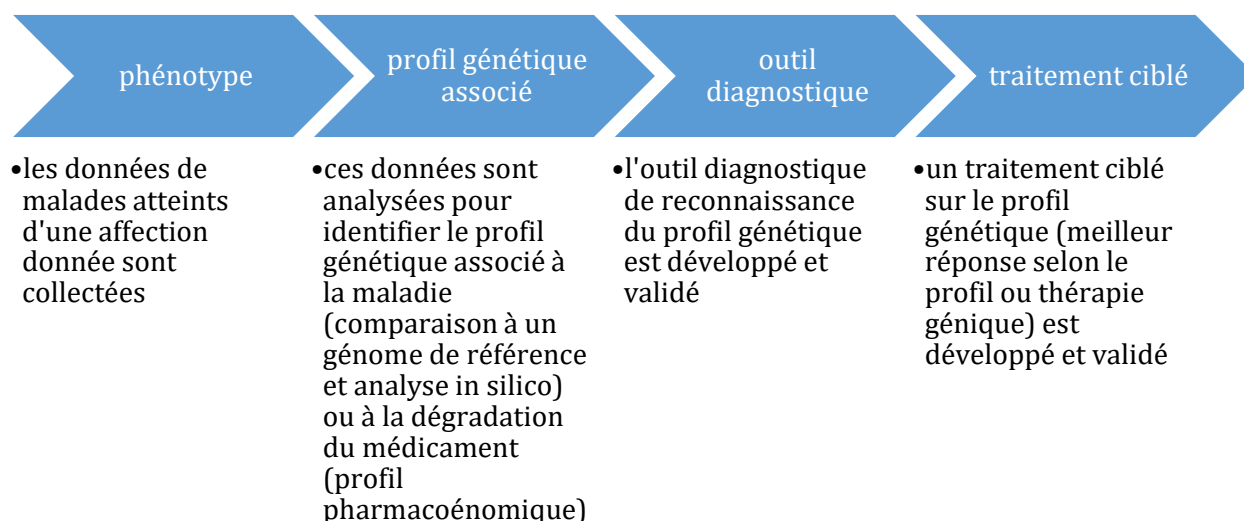
A moyen terme, tous les patients dont les données sont collectées et stockées sont susceptibles de participer à des projets de recherche non précisés à ce jour. Dans ces conditions, il est difficile d'anticiper le bénéfice direct de cette participation pour les individus concernés.

Le périmètre de la contre-expertise a permis d'appréhender partiellement les bénéfices directs tels une meilleure gestion du patient en oncologie et les bénéfices indirects tels les gains sur la qualité de vie, la réinsertion plus rapide dans le milieu de travail entre autres. Les projets de recherche sont encore à un stade préliminaire : quatre projets pilotes d'avancement divers sont planifiés, avec une visibilité très limitée sur les projets de recherche académiques et industriels qui pourront être mis en œuvre par la suite.

A plus long terme, la médecine génomique est susceptible d'améliorer la prise en charge des patients, par un meilleur diagnostic et une optimisation du traitement.

Dans le domaine de la pharmacogénétique, il est déjà possible de déterminer le bon médicament pour une tumeur mais aussi le bon profil de dégradation du médicament en analysant les gènes du sentier métabolique qui les dégradent. Le bénéfice pour le patient suppose que toute la chaîne d'interaction, du problème de santé à sa solution (Cf. Figure 3), soit maîtrisée, ce qui peut prendre des années ou ne pas aboutir. Il y a cependant déjà des succès dans le domaine [Saunders et al (2019)].

**Figure 4 : Etapes d'intégration de la médecine génomique dans le soin**



*Source : contre-expertise*

Le CAD promet une offre de services très étendue pour la recherche (aide au montage de projet, conception, référentiel d'experts, conseils méthodologiques...), ce qui soulève le risque de devoir arbitrer l'allocation des moyens en faveur de la recherche au détriment du soin en cas de tension sur les ressources disponibles.

**Observation :** Dans la mesure où le CAD sert d'offre de soin et de support au développement d'une filière industrielle, l'arbitrage entre l'intérêt des patients et citoyens et l'intérêt des industriels doit être mieux explicité.

Au fur et à mesure de l'avancement du projet, il nous apparaît important de mesurer dans le temps les deux composantes de l'activité, ce qui se traduit dans les recommandations ci-dessous.

**Recommandation n°10 :** Établir une comptabilité analytique du CAD entre soin et recherche pour mesurer le subventionnement croisé des deux activités.

**Recommandation n°11 :** Mesurer le bénéfice direct, indirect ou diffus pour les patients des activités du CAD.

L'objectif de cette dernière mesure est de tracer ce qui rend immédiatement service au patient (soin pur), ce qui est clairement susceptible de l'aider (amélioration de la prise en charge avec une visibilité du bénéfice clinique attendu, par exemple, cibler une thérapie déjà connue), ce qui pourrait rendre service de façon générale (recherche plus fondamentale sans application évidente à court terme mais avec une perspective de bénéfice visible, par exemple comprendre les différents profils de diabète de type 2) et ce qui ne peut être rattaché à aucun bénéfice identifié (usage marketing par les GAFAMs par exemple).

Cette mesure rejoint la préoccupation d'évaluation médico-économique et de partage de la valeur du CAD.

#### 4.1.2 Droit du patient

Le PFMG 2025 suppose de mettre en balance deux intérêts contraires, la protection des données individuelles et leur utilisation qui suppose un accès aux données. Le fait même d'accéder aux données les rend vulnérables et plus le projet est ambitieux, collectant des données massives (nombre d'observations) et variées (données génomiques et données cliniques), plus l'enjeu de cette vulnérabilité est grand. L'accès aux données est inévitable pour mener les projets de recherche et l'anonymat des données peut être partiellement levé par le croisement pertinent pour ces projets de données de différentes sources<sup>34</sup>.

Le patient, s'il doit être conscient des risques de levée de l'anonymat inhérent à la recherche, doit également avoir la garantie que toutes les mesures nécessaires sont prises pour anticiper, détecter et corriger tout défaut dans la protection des données, a fortiori dans un contexte où des entreprises privées, dont l'intérêt ne rejoint pas directement celui du patient, interviennent et accèdent aux données. Il doit être informé de toute défaillance ayant conduit à un défaut de protection ou à un usage non conforme à son consentement de ses données individuelles. La gestion de ces situations doit faire partie de l'analyse des risques.

**Observation :** Le CAD est au cœur de l'enjeu de la protection des données, et l'absence de cartographie des risques sur les données des patients n'est pas acceptable.

**Recommandation n°12 :** Etablir une cartographie des risques sur la protection des données patients

Le CAD, du fait des outils d'analyse qu'il propose de développer, est également au cœur d'un second enjeu relatif au droit des patients, concernant les découvertes secondaires, autres que celles strictement en rapport avec le motif précis de prescription comme la découverte de situations pré-symptomatiques, sans que des interventions préventives ou curatives soient possibles.

Le rapport n'aborde ni la façon dont les résultats seront rendus au prescripteur sur ces différents résultats, ni la façon dont les patients pourraient accéder directement ou indirectement à ces résultats, ni à l'accompagnement dont pourraient bénéficier les patients pour comprendre et

---

<sup>34</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001, Mesure 8.

réagir à ces données si les résultats mettaient en évidence un risque accru de maladies (à l'instar de ce qui est proposé aux patients dans le domaine du dépistage des IST par exemple).

Compte-tenu des possibilités d'identification de risque accru de maladies ou de stades pré-symptomatiques de maladies, et de l'impact que ces résultats peuvent avoir sur les patients, il semble souhaitable d'accompagner la mise à disposition des résultats, en lien avec les projets prévus dans la mesure 8 du PFMG 2025.

**Recommandation n°13 :** Intégrer dans le projet de CAD les conditions d'accès des patients à leurs données et résultats. Toute personne devrait avoir un accès complet à ses données sans aucune restriction sinon celle d'avoir fait la demande à son clinicien et/ou conseiller génétique. Ceci est un droit inaliénable.

La composante légale de non-discrimination des individus en fonction de leur profil génétique, pour les assurances-vie par exemple, devrait faire partie des préoccupations du législateur

Le patient participe au projet au nom d'un bénéfice individuel attendu dans le cadre du soin, ou contribue à un projet de recherche prédéfini. Il peut cependant consentir, à titre gratuit et sans bénéfice direct attendu, à la mise à disposition et au stockage à long terme de son matériel génétique et de ses données cliniques pour des recherches ultérieures.

La mise à disposition du patient d'un portail informatique recensant les projets pour lesquels ses données individuelles sont utilisées et la possibilité pour le patient de refuser leur usage projet par projet nous apparaît comme un point positif du CAD.

Dans un contexte de défiance croissante vis-à-vis des institutions, tout effort en faveur de la transparence est souhaitable. L'intérêt du CAD pourrait être compromis par un trop faible niveau de consentement aux projets de recherche. Compte-tenu de la valeur de la donnée individuelle dans l'équilibre général du CAD, il semble important de suivre au plus près l'adhésion des patients aux projets.

**Recommandation n°14 :** Intégrer dans les indicateurs de suivi le niveau de consentement des patients aux projets de recherche du CAD, au moment de l'inclusion et dans le temps.

**Recommandation n°15 :** Intégrer le niveau de consentement dans la cartographie des risques.

La viabilité du volet recherche du projet est conditionnée par l'acceptabilité des patients participants, et de la société dans son ensemble, des recherches menées. Dans l'état du projet, la valorisation du CAD semble davantage reposer sur les services offerts par la plateforme que sur le matériel collecté, ce qui pourrait ne pas rendre justice à la contribution des patients, et contribuer à l'absence de consentement des patients aux projets de recherche.

**Recommandation n°16 :** Reconnaître la valeur de la donnée individuelle

Par exemple :

- garantie d'accès des patients en général aux avancées diagnostiques ou thérapeutiques issues de travaux réalisés grâce au CAD (ou aux autres composantes du PFMG 2025) ;
- facturation des services de recherche en fonction du nombre d'observations utilisées ;
- valorisation « symbolique » des patients participants (lettre d'information... voir par exemple les pratiques faites sur le don du sang ou l'inscription sur la liste des donneurs de moelle osseuse) ;
- accès direct du patient à ses informations génétiques et cliniques.

Ce point sur l'appartenance des données individuelles rejoint les réflexions sur la propriété intellectuelle et la valorisation du CAD.

#### **4.1.3 Acceptabilité des professionnels de santé**

Un plan de communication a été mis en place pour les professionnels de santé qui sont les prescripteurs des examens. Cependant, si la montée en charge du PFMG2025 est trop lente, les initiatives locales pourraient se multiplier et les centres prescripteurs pourraient chercher à accéder à d'autres plateformes à très haut débit.

#### **4.1.4 Acceptabilité de la population générale**

Un plan ambitieux de communication auprès de la population générale doit être envisagé pour présenter le projet et répondre aux interrogations de la population sur l'utilisation des données génomiques.

Le projet du CAD n'aborde que très peu cette question, qui semble accuser un certain retard. L'atteinte par le CAD des objectifs fixés nécessite une adhésion de la population au projet, une compréhension de tous des principes de la médecine génomique et des enjeux entourant un tel projet. Le public doit être informé des projets de recherche entrepris et des acteurs impliqués dans les soins et la recherche, et des résultats attendus et produits.

<b>Recommandation n°17 :</b> Intégrer dans le projet du CAD un plan de communication ambitieux et transparent auprès du public sur l'activité du CAD.
---

## **4.2 Montée en charge des plateformes**

Dans l'analyse budgétaire figurant dans le projet, les besoins de financement du CAD sont largement déterminés par l'évolution du nombre d'analyses effectuées dans le cadre du soin. Ces analyses seraient financées dans un premier temps par les plateformes à partir de leur budget propre puis par l'Assurance Maladie (une fois la cotation de l'acte définie dans le RIHN). Elles représentent les trois-quarts du budget du CAD en année 1 puis décroissent légèrement pour atteindre les deux-tiers en année 7 dans le scénario médian (Cf. tableau 5). Comme annoncé dans le PFMG 2025 :

*« L'intégration pérenne de ce nouvel outil dans le système de soins nécessitera la mise en place d'un modèle économique qui dépendra largement des conditions de prise en charge financière par l'Assurance Maladie et qui intégrera les économies réalisées en diminuant l'errance diagnostique, les effets secondaires, avec une amélioration de l'efficacité thérapeutique obtenue par une meilleure orientation initiale » (section 1.2).*



La montée en charge de l'activité du CAD dépend principalement du nombre de plateformes opérationnelles.

Au vu des données présentées, sans connaître le détail des calculs réalisés par les promoteurs du projet, le rythme de montée en charge de chaque plateforme a été estimé à 4 000 génomes supplémentaires/an jusqu'à atteindre la capacité de production de 20 000 génomes/an. La pleine capacité est donc atteinte en 5 années.

Ce délai paraît raisonnable au regard des expériences étrangères, notamment anglaise (100 000 génomes séquencés sur 5 ans). La montée en charge peut vraisemblablement être plus rapide en France en capitalisant sur les filières de prise en charge des patients, structurées dans le cadre des plans nationaux successifs, tant dans le domaine du cancer que celui des maladies rares. Les scénarios diffèrent quant au nombre total de plateformes installées : 4 dans le scénario bas ; 8 dans le scénario médian et 12 dans le scénario haut. Les besoins de séquençage ont été estimés à 235 000 génomes/an (60 000 pour les maladies rares, 175 000 pour les cancers), ce qui justifie le scénario haut au regard de la capacité de production de chaque plateforme.

A titre de comparaison, pour une population de taille équivalente (66 millions d'habitants), uniquement 8 plateformes ont été installées au Royaume-Uni, ce qui correspond au scénario médian.

Il est cependant important de noter que la mise en œuvre du plan PFMG 2025 est plus lente que prévu. Dans le plan initial, trois plateformes devaient être installées dès la fin 2016, puis trois par an entre 2017 et 2019<sup>35</sup>. A ce jour, seules deux plateformes ont été installées (juillet 2017) à titre expérimental, SEQOIA (Sequencing, Omics, Information Analysis) en Ile-de France et AURAGEN (AUvergne Rhône-Alpes Génomique) en région Auvergne-Rhône/Alpes. Le fonctionnement des plateformes ne semble pas encore totalement optimal après une année. Le financement de deux autres plateformes serait inscrit dans la PLFSS 2020. Le scénario bas n'est donc pas à exclure, voire pourrait être lui-même retardé par rapport au calendrier prévu (trois plateformes dès la première année), à court terme au moins.

Dans le rapport soumis à la contre-expertise, les besoins de financement du CAD sont estimés pour le scénario médian uniquement. La plupart des charges étant considérées comme fixes (à l'exception des charges de personnel de l'équipe IT-développement), les besoins de financement du CAD seraient a priori plus élevés si le scénario bas était retenu.

Il existe d'autres risques à une montée en charge trop lente du PFMG 2025, qui pourraient avoir un impact financier à terme sur l'équilibre budgétaire du CAD.

Si la montée en charge du PFMG2025 est jugée trop lente ou si la liste des indications est perçue comme trop restrictive par les acteurs du domaine (notamment dans le champ des tumeurs solides), les initiatives locales pourraient se multiplier. Cela irait à l'encontre des objectifs poursuivis par le plan (standardisation du recueil et homogénéité des données, masse critique d'analyses comme point de référence). Au niveau international, d'autres initiatives ont été lancées. Une montée en charge trop lente du programme français pourrait inciter les acteurs académiques et industriels à se tourner vers d'autres pays pour conduire leurs projets de recherche. Cet effet d'éviction aurait un impact négatif sur l'équilibre financier du CAD.

Le retard dans la montée en charge des plateformes pourrait en outre avoir un impact sur la performance du CAD en termes de soin, s'il dispose de moins de points de référence pour analyser les analyses qui lui sont adressées. Pour mémoire, le Plan Cancer 3 prévoit un objectif de séquençage de 60 000 tumeurs en 2019.

---

<sup>35</sup> RAPPORT\_FMG\_2016\_001, annexe 7.

**Observation** : Il est primordial de disposer d'une planification pluriannuelle réaliste d'installation des plateformes de séquençage pour offrir une meilleure visibilité sur le plan de montée en charge du PFMG 2015 et, par voie de conséquence, sur les besoins de financement du CAD.

**Recommandation n°18** : Etablir et suivre la mise à jour régulière d'une planification pluriannuelle d'installation et d'activité des plateformes de séquençage.

Le financement du CAD, à hauteur de 125 € par séquençage (250 € par patient, sur la base de 2 séquences/patient en moyenne), provient des plateformes. Il est prévu que chaque plateforme de séquençage insère dans sa demande budgétaire au Ministère, l'enveloppe nécessaire au paiement de l'accès aux services du CAD.

Ce financement en cascade ne pose a priori pas de souci tant que les plateformes sont financées de manière *ad hoc* par le Ministère mais la question risque d'être posée différemment lorsque les actes seront inscrits au RIHN et qu'il s'agira de négocier les clefs de répartition du tarif entre les différentes structures concourant à leur réalisation.

A l'heure actuelle, les actes NGS inscrits au RIHN (N350-353 pour la génétique constitutionnelle postnatale et N452-454 pour la génétique somatique des cancers en fonction de 3 tailles de panel) sont considérés comme des actes globaux, incluant la phase pré-analytique, analytique et post-analytique<sup>36</sup> (Cf. Tableau 6). Les établissements de santé sont rémunérés pour cette activité au titre de la mission d'intérêt général d'enseignement, de recherche, de rôle de référence et d'innovation (MERRI G03).

Il est important de rappeler que le RIHN assure un financement incomplet des actes dans le cadre d'une enveloppe de crédits limitative. Ainsi, en 2019, le taux de financement du RIHN s'établit à 54 % (ce qui veut dire que 54 % du tarif de l'acte est effectivement payé aux établissements en moyenne).

L'instruction DGOS de février 2018 clarifie le circuit de financement des actes inscrits au RIHN<sup>37</sup>. L'établissement prescripteur est financé au titre des MERRI. S'il délègue la réalisation globale ou partielle de l'acte à une autre structure, celle-ci lui adresse une facture pour recouvrer les coûts engagés. Dans le cadre d'un financement incomplet, la question de savoir qui est le créancier résiduel est importante. Il s'agit ici clairement de l'établissement prescripteur.

Dans l'organisation imaginée dans le cadre du PFMG 2025, trois acteurs interviennent dans la prise en charge du patient : l'établissement de santé prescripteur et deux effecteurs à savoir, la plateforme régionale de séquençage (pour le séquençage, l'identification et l'annotation des

---

<sup>36</sup> Les forfaits englobent: le contrôle pré-analytique du dossier ; la discussion clinico-biologique pour vérifier la pertinence de la prescription et orienter la démarche diagnostique ; l'enregistrement des données cliniques du patient dans les bases informatiques ; l'extraction d'acides nucléiques, le dosage et le contrôle de qualité des acides nucléiques ; la préparation, l'amplification et le séquençage de la librairie ; l'interprétation des données NGS (analyses bio-informatiques, interrogation des bases de données et utilisation de logiciels de prédiction) ; la confirmation par une deuxième méthode de la ou des mutations identifiées quelle que soit la méthode et l'étude de la ségrégation familiale quand cela est possible ; l'interrogation des bases de données bibliographiques et la confrontation aux données clinico-biologiques ; la rédaction d'un compte-rendu diagnostique explicite. Source : Recommandations de l'Association des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) pour la cotation des actes de génétique moléculaire constitutionnelle, mai 2017.

[https://anpgm.fr/media/documents/BP-ANPGM\\_011\\_Recommandations\\_Cotation-V1.pdf](https://anpgm.fr/media/documents/BP-ANPGM_011_Recommandations_Cotation-V1.pdf)

<sup>37</sup> Instruction DGOS/PF4/DSS/1A/2018/46 du 23 février 2018.

variants) et le CAD (pour l'hébergement des données, l'interfaçage avec les bases de données cliniques, l'analyse des données et l'aide à l'interprétation).

La difficulté du montage financier, au-delà de la phase expérimentale et de montée en charge du PFMG 2025, apparaît clairement dans un contexte de limitation du financement de l'innovation au travers du RIHN.

Deux solutions peuvent être envisagées pour surmonter cette difficulté, que le RIHN assure un financement complet des actes ou non :

- l'acte reste global mais un micro-costing est réalisé sur l'ensemble des tâches constitutives de l'acte (et non pas uniquement sur les tâches dévolues au CAD) pour déterminer la clé de répartition du tarif entre les parties prenantes ;
- l'acte est décomposé de sorte à ce que chaque acteur reçoit une rémunération pour les tâches qu'il réalise spécifiquement.

**Tableau 5 : Tarification des actes NGS dans le RIHN (2019)**

Forfait séquençage haut débit (NGS)	Génétique constitutionnelle postnatale (cas index)	Génétique somatique des cancers
< 20 kb	N350 - BHN 3270 882,90€ <i>dont :</i> Accueil (BHN 370) Analytique (BHN 2000) Interprétation (BHN 400)	N452 - BHN 3270 882,90€
> 20 kb et < 100 kb	N351 - BHN 5570 1503,90€ <i>dont :</i> Accueil (BHN 370) Analytique (BHN 4000) Interprétation (BHN 1200)	N453 - BHN 5570 1503,90€
> 100 kb et < 500 kb	N352 - BHN 8170 2205,90€ <i>dont :</i> Accueil (BHN 370) Analytique (BHN 6000) Interprétation (BHN 1800)	N454 - BHN 8170 2205,90€
Forfait recherche chez apparenté d'une mutation identifiée par NGS	N353 - BHN 720 194,40€	

Source : RIHN

A partir des financements accordés aux plateformes SEQOIA et AURAGEN, 200 à 300 M€ pour permettre « leur mise en œuvre opérationnelle et la réalisation des examens de séquençage pour les cinq années à venir » (source : site du Ministère en charge de la santé<sup>38</sup>), sur la base des hypothèses retenues dans le dossier sur le rythme de montée en charge des plateformes (rappel : 4 000 séquences nouvelles/an jusqu'à la pleine capacité de 20 000 séquences/an atteinte à l'année 5, soit 60 000 séquences au total), le coût d'un séquençage a été estimé par les porteurs des projets entre 1 500 € et 2 500 €.

<sup>38</sup> <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>

Ces estimations sont proches des tarifs pour les actes N351/N352 ou N453/N454 dans le RIHN (Cf. tableau 6) et sont un peu inférieures aux données de coût disponibles dans la littérature (Cf. tableau 7).

**Tableau 6 : Données de micro-costing disponibles dans la littérature**

Source	Indications	Type d'actes	Coût
Monroe et al (2016) Pays-Bas	Déficits intellectuels	WES	\$ 1324 (€ 1050)
Sabatini et al (2016) USA		WES	\$2428-\$3388 (€ 1930 - € 2690)
Tsiplova et al (2017) Canada	Troubles autistiques	WES	CAD\$ 1,655 (€ 1025)
		WGS HiSeq X	CAD\$ 2,851 (€ 1765)
		WGS HiSeq 2500	CAD\$ 5,519 (€ 3420)
Plothner et al (2017) Allemagne	Cancer	WGS HiSeq X	€ 1411
		WGS HiSeq 2500	€ 3858
Van Nimwegen et al (2017) Pays-Bas		WES	€ 792
		WGS HiSeq X	€ 1669

*Source : Contre-expertise à partir des données de la littérature*

Aucun élément dans le dossier expertisé ne permet d'étalonner le tarif de 125 €/séquence (ou 250 €/patient à raison de 2 séquences/patient en moyenne) pour couvrir les tâches réalisées par le CAD (hébergement des données, interfaçage avec les bases de données cliniques, analyse des données et aide à l'interprétation). Ce montant représente entre 10% et 15% de la cotation des actes inscrits au RIHN<sup>39</sup>, soit entre 20% et 30% du financement réellement versé aux établissements. Cette part est significative mais traduit l'importance relative croissante des postes « bio-informatique » et « stockage et gestion des données » dans le coût du séquençage.

**Recommandation n°19 :** Une analyse de micro-costing doit dès que possible être réalisée sur l'ensemble des tâches composant l'acte global de séquençage (phases pré-analytique, analytique et post-analytique) et non uniquement sur les tâches incombant au CAD d'autant que certaines tâches vont progressivement être transférées des plateformes vers le CAD. Sur cette base, les règles de cotation de l'acte pourront être définies.

### 4.3 Gestion de la propriété intellectuelle et partenariats industriels

La gestion de la propriété intellectuelle générée par l'activité du CAD est peu évoquée dans le document. La question est même quelque peu éludée puisque le rapport sur le CAD mentionne que

*« [...] la propriété intellectuelle est très difficile à définir et à protéger. Il a donc été préféré de mettre en place, pour l'industrie de la pharmacie et du diagnostic, un principe de cotisation par membre [...], un paiement des prestations réalisées, et un intéressement aux résultats des projets ayant eu recours au CAD ».*

La brevetabilité des résultats génomiques est une question très vivement débattue dans la littérature internationale. Les résultats génomiques ne sont plus brevetables aux Etats-Unis après

<sup>39</sup> Pour rappel, la cotation inclut la confirmation par une deuxième méthode de la ou des mutations identifiées quelle que soit la méthode et l'étude de la ségrégation familiale quand cela est possible. Ainsi, à titre d'exemple, pour une analyse en trio, un seul acte est facturé.

une vive controverse alors qu'ils le restent en Europe (Directive 98/44/CE). Dans ce contexte, on peut comprendre la prudence des porteurs du projet à aborder cette question.

Elle n'en demeure pas moins importante d'autant que la propriété intellectuelle porte non seulement sur les résultats génomiques mais aussi sur les outils et les méthodes développés par le CAD (par exemple : les algorithmes d'intelligence artificielle pour l'aide à l'interprétation).

Le CAD se positionne principalement en tant que prestataire de services auprès des équipes de recherche académiques ou auprès des industriels. Les prestations du CAD sont tarifées de manière forfaitaire pour les équipes de recherche académiques (en deçà des coûts) et sur la base des coûts (plus marge) pour les industriels avec un intéressement possible en cas de valorisation des résultats. Les industriels souhaitant participer à la gouvernance du CAD paient une contribution de 1M d'euros par an.

Les principes et les modalités de gestion de la propriété intellectuelle générée dans le cadre du PFMG 2025 en général, et par le CAD en particulier, n'ont pas été clairement explicités à notre connaissance.

A titre de comparaison, Genomics England a publié deux documents de référence sur la propriété intellectuelle<sup>40</sup>. Ces documents détaillent les objectifs poursuivis, les critères pris en compte pour le dépôt des brevets, les modalités de valorisation de la propriété intellectuelle selon trois scénarios (collaboration entre les membres du réseau<sup>41</sup> sans implication industrielle significative, collaboration avec des partenaires non membres du réseau sans implication industrielle significative et partenariats industriels) et précise les retours attendus pour le NHS. La lecture de ces documents montre que Genomics England attache une grande importance à détenir la propriété intellectuelle des résultats de recherche dans le cadre des travaux collaboratifs. A l'inverse, Genomics England s'engage à publier les résultats qu'il ne souhaite pas protéger pour les verser dans le domaine public et éviter ainsi qu'un tiers puisse les breveter. Le modèle économique proposé pour les partenariats industriels est très proche de celui retenu par le CAD, à savoir un paiement à la prestation selon des modalités très variées afin de pouvoir s'adapter à toutes les situations : à savoir, paiement forfaitaire initial (up-front), redevances (royalties) ou partage des revenus (revenue share). Seule cette dernière modalité a été retenue par CAD dans l'élaboration de son modèle économique. Les redevances sur chiffre d'affaire semblent ne pas être envisagées (Cf. note ARIIS « Vision et propositions des industries de la santé pour le Plan France Médecine Génomique 2025 »).

La nécessité d'un retour sur investissement pour le système de santé est clairement affirmée dans les documents anglais :

*« Genomics England will wish to ensure that the NHS can have access on fair and reasonable terms to the results derived from such use of the Genomics England Resources and if applicable to use such results in the treatment of NHS patients » mais encore, « if a new product or service is developed using the Genomics England Resources or the results of a collaboration that makes use of the Genomics England Resources, and such new product or service is trialed by the NHS then where appropriate, Genomics England will wish to ensure that the NHS can receive the new product or service at preferential prices once approved ».*

De telles dispositions ne semblent pas avoir été prévues dans le cadre du plan PFMG 2025.

---

<sup>40</sup> Intellectual Property Principles for 100,000 Genomes Project – Department of Health - Août 2016  
Genomics England Intellectual Property Policy – Novembre 2017

URL : <https://www.genomicsengland.co.uk/about-gecip/for-gecip-members/documents/>

<sup>41</sup> GeCIP : the Genomics England Clinical Interpretation Partnership

L'intervention du CAD contribue à renforcer le pouvoir de marché de l'industriel commanditaire par rapport à ses concurrents, au-delà de l'opportunité d'obtenir un prix supérieur pour un médicament mieux ciblé.

Le CAD étant largement financé par les Pouvoirs Publics, la question mérite d'être posée de maintenir l'ensemble des résultats obtenus grâce aux données du CAD dans le domaine public, dans une logique d'open innovation.

Dans la littérature sur les tests compagnons, la question du partage de la valeur créée entre le fabricant du test et le fabricant du médicament est largement discutée. La valeur est créée (qui peut être estimée par une évaluation économique, de type coût-efficacité) conjointement par le test et le médicament. Cependant, dans les faits, la tarification du test se réfère le plus souvent aux coûts de production alors que la tarification du médicament prend en compte la valorisation des bénéfices de santé obtenus grâce à une meilleure stratification de la population-cible. Les incitations économiques à développer le test sont donc trop faibles, sauf lorsque le test est développé par le fabricant du médicament. L'intervention des Pouvoirs Publics est jugée souhaitable pour promouvoir le développement des tests compagnons (et des tests génétiques)

**Recommandation n°20 :** Le CAD doit préciser la manière dont il entend gérer la propriété intellectuelle générée par le projet et anticiper le retour sur investissement pour le système de santé.

**Recommandation n°21 :** Identifier dans un registre tous les projets de recherche partiellement fondés sur le CAD.

#### 4.4 Pilotage du projet et gestion des risques

##### 4.4.1 Absence de cartographie des risques

Aucune analyse des risques n'a été transmise dans le dossier du CAD. Seule une analyse de sensibilité a été réalisée sur la modélisation financière. Les variables testées n'ont pas été communiquées. Dans le dossier, une seule variable est mentionnée : le nombre de séquençages réalisés à 6-7 ans, variant avec le nombre de plateformes.

Dans tout projet complexe, le phasage est crucial mais de nombreux événements peuvent venir contrecarrer les plans initiaux. Il est donc important que les porteurs du projet CAD prévoient un plan de gestion dynamique des risques. Ce plan de gestion doit permettre d'identifier les risques de manière prospective, de mettre sur pied des stratégies de contournement et/ou de mobiliser les ressources nécessaires (ressources humaines, techniques, financières) pour surmonter les difficultés.

Ce plan de gestion pourrait être utilisé comme outil de management du projet entre les institutions partenaires. En termes de management du projet, un ensemble d'indicateurs de suivi devrait être défini au lancement du projet, quitte à ce que ce tableau de bord soit révisé ensuite en fonction des premiers retours d'expérience.

**Recommandation n°22 : Etablir une cartographie des risques**

Une partie des risques identifiés a déjà été mentionnée dans les éléments développés plus haut. Les risques identifiés sont listés ici, ils ne peuvent cependant pas être considérés comme exhaustifs. Ils sont regroupés par catégorie.

#### **4.4.2 Risques sur le plan économique**

Ils concernent principalement l'équilibre budgétaire du projet et la montée en charge des plateformes de séquençage et la valorisation des projets de recherche issus du CAD.

L'analyse des risques associés au projet doit prévoir les solutions à mettre en œuvre dans le cas où l'investissement s'avérerait moins important qu'anticipé par les porteurs du projet.

#### **4.4.3 Sur le plan scientifique**

Le projet de CAD ne prévoit que le stockage des variations génétiques, le matériel génétique et les analyses complètes étant elles stockées, pendant moins longtemps au niveau des plateformes. Ce choix génère un risque de manquer des données pertinentes à moyen ou long terme, après destruction des données d'origine dans les plateformes, ou plus tôt si le "retour aux sources" s'avèrent trop compliqué ou trop coûteux.

Un calendrier retardé de montée en charge du CAD ou des plateformes augmente le risque de concurrence étrangère pour les projets de recherche.

Par ailleurs, l'ambiguïté de la position française vis-à-vis du projet européen « 1+ Million Genomes' initiative » ne permet pas d'évaluer dans quelle mesure la France pourrait contribuer à bénéficier de cette mise en commun d'un ensemble significatif de données.

**Recommandation n°23 : Le CAD (le PFMG 2025 ?) doit préciser la place qu'il entend occuper à l'échelle internationale entre coopération et compétition internationale et notamment vis-à-vis du projet européen « 1+ Million Genomes' initiative ».**

#### **4.4.4 Sur le plan opérationnel**

Compte-tenu des données traitées, la cyber sécurité est un point essentiel de la gestion des risques, et le plan devrait détailler comment celle-ci sera assurée et quelles actions sont envisagées en cas de faille.

Le stockage et la gestion des flux de données est une autre activité à risque du CAD. La base de données doit être entretenue, doit pouvoir évoluer et être construite pour que des données additionnelles puissent facilement s'y ajouter. La base de données est la plus grande valeur du projet complet. Un audit doit se faire de façon quasi continue et possiblement de façon automatisée.

D'autres risques portent sur la capacité à recruter les compétences nécessaires au sein de la filière (plateformes, laboratoires de génétique). Comme l'indique l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire « L'augmentation importante du nombre d'actes de médecine génomique avec le Plan France Médecine Génomique 2025 impose la plus grande prudence pour

le maintien des compétences et de la qualité des analyses » (Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire – mai 2018).

Compte-tenu de la rareté des ressources humaines qualifiées, le maintien du niveau de compétence et de qualité des analyses en parallèle de l'accroissement de l'activité est un risque possible du projet. Il serait opportun de mettre en place des masters spécialisés pour garantir sur la durée la disponibilité des compétences requises.

La gouvernance du CAD prévoit une possible mixité des statuts au sein des équipes, qui pourrait s'avérer difficile à gérer.

#### 4.4.5 Sur le plan politique

Le risque renvoie à l'acceptabilité du projet, tel qu'il a été mentionné dans le chapitre sur l'articulation entre les soins et la recherche, et sur la réputation générale. Il ne faut pas perdre la confiance du public, et prévoir des solutions pour instruire le public et les intervenants à toutes les étapes du projet. Il faut voir à légiférer afin d'éviter la discrimination des individus qui ont été séquencés et qui pourraient avoir des difficultés à obtenir de l'assurance vie par exemple

#### 4.5 Synthèse

La présentation du projet n'est pas à la hauteur des enjeux du PFMG 2025, qui, au-delà de l'investissement budgétaire demandé, engage la société française sur une voie qui n'est pas explicitement assumée. Ce commentaire dépasse le strict champ du CAD mais le dossier présenté nous apparaît comme significatif de ce point de vue.

En particulier, deux aspects du projet nous ont paru flous et devraient absolument être clarifiés pour identifier les choix structurants sous-jacents à l'investissement demandé. Nous insistons sur la nécessité de clarifier ces éléments dans un débat public compte-tenu des enjeux soulevés par le développement de la médecine génomique et de la transformation de la société qu'elle pourrait engendrer. Limiter ces choix à un cercle d'initiés ou de parties prenantes au projet sans associer les citoyens au débat ne nous semble pas acceptable par principe. Ce choix provoquerait en outre un risque de rejet social du projet dans un contexte général de défiance vis-à-vis des décideurs, qui ne rendrait pas justice au potentiel de la médecine génomique.

En premier lieu, la poursuite d'objectifs potentiellement divergents, bénéfique pour les patients d'une part et développement industriel d'autre part, doit être précisée afin de mesurer si l'un risque de se faire au détriment de l'autre. Dès lors que deux objectifs divergents sont poursuivis simultanément, il est par nature très probable que des arbitrages entre les deux objectifs doivent être réalisés à un moment ou à un autre du projet. Un tel arbitrage pourrait être problématique puisque, si le CAD tire une grande part de son financement des analyses faites pour les plateformes, sa rémunération marginale est davantage tirée par l'offre de service pour la recherche. La priorité donnée à l'un ou à l'autre objectif devrait être annoncée de façon transparente auprès de la population en général, et des patients contributeurs en particulier, et ce dès le début du projet.

Ce choix apparaît trop implicite en l'état, alors qu'il est mobilisé dans plusieurs aspects du projet de CAD, que ce soit sur son mode de financement, sur la valorisation des résultats des analyses ou sur les premiers contacts évoqués avec les industriels. Le CAD a en effet intérêt à collecter le maximum de données auprès des plateformes pour accroître son revenu et augmenter la valeur de son offre de services, mais les incitations pour les plateformes à contribuer au CAD n'apparaissent pas aussi clairement, à court terme du moins. L'absence de présentation détaillée



de la filière industrielle envisagée ne permet pas non plus d'évaluer si celle-ci a un intérêt à davantage développer son activité comme soutien du soin ou de la recherche.

En second lieu, l'ambiguïté du projet sur la façon dont il s'inscrit dans le contexte international doit être levée. L'exemple des projets étrangers montre que l'équilibre entre la coopération, qui suggère une activité et un partage des données sur un modèle public d'accès ouvert, ou la compétition, plutôt dans un cadre privé n'est pas évident. Il apparaît probable qu'une ouverture d'autant plus large et ouverte des données limite la valorisation industrielle ou financière de celles-ci. A l'inverse, une contribution significative aux défis scientifiques et à terme sanitaires de la médecine génomique ne semble pas envisageable à une échelle nationale sans coopération forte et généreuse à l'échelle au moins européenne sinon mondiale. Il serait dommageable que la France apparaisse comme trop soucieuse de ses intérêts privés pour faire bénéficier la communauté scientifique de ses capacités scientifiques et technologiques. L'absence des données françaises dans les projets internationaux pourrait à terme limiter le bénéfice de la médecine génomique pour les patients en France. Une telle situation pourrait mettre en péril l'image et donc l'attractivité du projet français. La filière industrielle évoquée dans le projet pourrait en outre être gênée dans son développement international si le projet français ne s'inscrivait pas dans cette dynamique.

Ce dernier point est d'autant plus crucial que la présentation de la valorisation économique du projet est très faiblement décrite. Les impacts attendus sont brossés à grands traits : économies pour le système de santé, réduction des événements indésirables, développement d'une filière industrielle dans le soutien technologique à la médecine génomique, le développement de nouveaux médicaments ou l'ingénierie des données massives, mais le détail manque cruellement. Il est évident que l'évaluation économique d'une activité en développement et ouvrant de telles perspectives que la médecine génomique est délicate et il semble tout à fait souhaitable que la France prenne sa part dans le mouvement mondial de développement de la médecine génomique, même sans pouvoir parfaitement définir quelles en seront les retombées et applications précises. Néanmoins, dans le cadre d'un projet qui se veut le soutien d'une filière industrielle à un niveau au moins aussi important qu'un outil d'avancées scientifiques, d'amélioration du bien-être des patients ou de réduction des coûts pour le système de santé, l'absence de visibilité sur la structuration de la filière industrielle et sur les retombées économiques attendues est préoccupante.

Enfin, les fragilités du projet présenté, en particulier le retard pris dans la montée en charge des plateformes sur lesquelles repose tout l'équilibre du CAD, l'absence d'analyse approfondie de scénarios alternatifs sur plusieurs points structurants du projet et l'absence de cartographie des risques alors même que l'activité y est par nature très exposée, rendent le pari proposé très incertain.

En l'état, la valeur socio-économique de l'investissement ne peut pas être garantie ni même être évaluée. La France bénéficie d'un système de santé auquel les Français sont attachés. Si le recours aux soins est principalement non marchand, la population connaît des difficultés d'accès aux soins grandissantes. Ce contexte, associé à une méfiance exacerbée vis-à-vis des décisions publiques, sur un projet touchant à des données personnelles très sensibles, fait que le projet d'investissement réunit de nombreuses conditions pour une remise en cause approfondie s'il n'était pas compris ou accepté par la population. C'est la raison pour laquelle nous appelons à une clarification du projet proposé.

## 5 Conclusion

Le projet de CAD s'inscrit dans le PFMG 2025 qui s'inscrit lui-même dans un contexte mondial de développement intense de la médecine génomique. Il serait regrettable que la France ne participe pas à ce mouvement général dont la pertinence n'a pas lieu d'être remise en cause. En ce sens, le projet affiche une ambition étayée par les atouts français que sont l'organisation d'un système de santé autour de filières de soins spécifiques, l'accès à des données d'une grande richesse, et un savoir-faire scientifique et technologique. En particulier, la France se distingue d'autres pays par le chaînage possible de données de santé particulièrement variées sur un temps long, ce que de nombreux pays nous envient.

Néanmoins, compte-tenu des enjeux entourant le projet, l'investissement public portant le projet devrait être particulièrement solidement justifié. Le projet doit en particulier garantir que la mobilisation de données personnelles, d'une grande valeur, sera associée à un retour tangible pour le système de soins et la société, condition de l'acceptabilité sociale du projet.

Sur la base du rapport proposé par l'INSERM et de la contre-expertise réalisée, nous formulons des recommandations qui peuvent être regroupées sous trois catégories. Plusieurs des recommandations proposées pourraient servir de support à la définition d'indicateurs de suivi de l'investissement.

### 5.1 Cartographier les risques

Contrairement aux prérequis de l'évaluation socio-économique, les porteurs de projet n'ont pas présenté de cartographie des risques.

Dans tout projet complexe, de nombreux événements peuvent venir contrecarrer les plans initiaux. Le plan de gestion des risques doit permettre d'identifier les risques de manière prospective, de mettre sur pied des stratégies de contournement et/ou de mobiliser les ressources nécessaires (ressources humaines, techniques, financières) pour surmonter les difficultés. L'anticipation des risques et de leur gestion permet de limiter leur portée lorsqu'ils surviennent.

Plusieurs facteurs font du CAD un projet particulièrement sensible aux risques, parmi lesquels en premier lieu l'extrême sensibilité des données hébergées et en second lieu sa dépendance aux autres acteurs pour sa soutenabilité financière.

Nous formulons quatre recommandations en ce sens.

Recommandation n°6 : Davantage décrire et évaluer les risques associés à plusieurs modalités d'articulation entre les équipes scientifiques du CAD et les équipes locales, notamment celles déjà engagées dans des projets.

Recommandation n°12 : Etablir une cartographie des risques sur la protection des données patients

Recommandation n°15 : Intégrer le niveau de consentement dans la cartographie des risques.

Recommandation n°22 : Etablir une cartographie des risques.

### 5.2 Préciser le projet

Plusieurs aspects du projet ne nous semblent pas suffisamment détaillés ou explicites ce qui, au-delà de compliquer la contre-expertise, nous interroge sur le cadrage du projet. Plusieurs de nos interrogations ont porté sur des éléments de l'environnement du projet en cours de clarification

au moment de la rédaction de la contre-expertise, comme le cadre juridique du PFMG 2025 en cours de débat au Parlement par exemple. Il nous semble néanmoins souhaitable que ces éléments soient précisés au fur et à mesure de leur clarification.

D'autres points de clarification portent sur le projet lui-même, comme les aspects budgétaires ou l'interaction du CAD avec les partenaires internationaux.

Recommandation n°2 : Expliciter la règle de décision si le CAD ou le PFMG 2025 s'avéraient être un usage non efficient des ressources collectives

Recommandation n°5 : Mieux décrire l'articulation entre le CAD et le HDH, en termes de gouvernance, de cadre juridique et d'enjeux éthiques

Recommandation n°6 : Evaluer la possibilité d'intégrer des données locales dans des espaces dédiés et la proposition de services sur ces données

Recommandation n°8 : Mettre à jour le projet du CAD en intégrant le cadre législatif définitif.

Recommandation n°8 : Expliciter la possibilité (ou non) de mobiliser le CAD dans le champ du dépistage prénatal.

Recommandation n°13 : Intégrer dans le projet de CAD les conditions d'accès des patients à leurs données et résultats. Toute personne devrait avoir un accès complet à ses données sans aucune restriction sinon celle d'avoir fait la demande à son clinicien et/ou conseiller génétique. Ceci est un droit inaliénable.

Recommandation n°16 : Reconnaître la valeur de la donnée individuelle.

Recommandation n°17 : Intégrer dans le projet du CAD un plan de communication ambitieux et transparent auprès du public sur l'activité du CAD.

Recommandation n°19 : Une analyse de micro-costing doit dès que possible être réalisée sur l'ensemble des tâches composant l'acte global de séquençage (phases pré-analytique, analytique et post-analytique) et non uniquement sur les tâches incombant au CAD d'autant que certaines tâches vont progressivement être transférées des plateformes vers le CAD. Sur cette base, les règles de cotation de l'acte pourront être définies.

Recommandation n°20 : Le CAD doit préciser la manière dont il entend gérer la propriété intellectuelle générée par le projet et anticiper le retour sur investissement pour le système de santé.

Recommandation n°23 : Le CAD (le PFMG 2025 ?) doit préciser la place qu'il entend occuper à l'échelle internationale entre coopération et compétition internationale et notamment vis-à-vis du projet européen « 1+ Million Genomes' initiative ».

### 5.3 Anticiper son évaluation

Nous sommes conscients des difficultés à anticiper les résultats attendus du CAD, qui s'insère dans un projet aussi complexe que le PFMG 2025. Il est évident que de nombreuses composantes ne peuvent pas être parfaitement estimées en amont de l'investissement. C'est pourquoi nous accordons une grande place à l'évaluation dans nos recommandations. En effet, l'évaluation doit être pensée en amont du projet pour, notamment, garantir son financement, s'assurer de la collecte des données nécessaires et mettre en place les outils de suivi les plus adaptés. L'absence de visibilité sur de nombreux aspects du projet nous ont conduit à émettre huit recommandations sur l'évaluation.

Recommandation n°1 : Planifier l'évaluation de l'efficacité du séquençage du génome dans les champs d'application du CAD pour le soin (maladies rares, oncologie, maladies communes)

Recommandation n°3 : Définir le cadre méthodologique et les modalités d'évaluation socio-économique du CAD

Recommandation n°4 : Evaluer l'activité induite et les retombées industrielles du PFMG 2025.

Recommandation n°10 : Établir une comptabilité analytique du CAD entre soin et recherche pour mesurer le subventionnement croisé des deux activités.

Recommandation n°11 : Mesurer le bénéfice direct, indirect ou diffus pour les patients des activités du CAD.

Recommandation n°14 : Intégrer dans les indicateurs de suivi le niveau de consentement des patients aux projets de recherche du CAD, au moment de l'inclusion et dans le temps.

Recommandation n°18 : Etablir et suivre la mise à jour régulière d'une planification pluriannuelle d'installation et d'activité des plateformes de séquençage.

Recommandation n°21 : Identifier dans un registre tous les projets de recherche partiellement fondés sur le CAD.

## Table des figures

Figure 1 : Compétition internationale et potentiel de collaboration .....	7
Figure 2 : Participation au projet 1+ Million Genomes' initiative .....	7
Figure 2 : Article 2.III du décret n°2013-1211 (France 2013) .....	17
Figure 3 : Etapes d'intégration de la médecine génomique dans le soin .....	29

## Table des tableaux

Tableau 1 : Pratiques actuelles et bénéfices attendus du séquençage à très haut débit déployé à grande échelle.....	5
Tableau 3 : Points d'attention du projet.....	16
Tableau 4 : Conformité du dossier d'évaluation socio-économique .....	18
Tableau 5 : Part des remboursements d'analyses issues du soin dans les recettes du CAD .....	28
Tableau 6 : Tarification des actes NGS dans le RIHN (2019).....	35
Tableau 7 : Données de micro-costing disponibles dans la littérature .....	36