

# **Table ronde N°4**

**Evaluation et validation des  
tests diagnostiques dans le  
cadre du ciblage  
thérapeutique**

# Participants

Olivier Arnaud  
Frédéric Bibeau  
Dominic Cellier  
Jérôme d'Enfert  
Frédéric Eberlé  
Jean-Claude Ghislain  
(coordinateur)  
Agnès Goetschel  
Jean-Marc Grognet

Catherine Janus  
Behrouz Kassai-Koupai  
Paul Landais (modérateur)  
Pierre Laurent-Puig  
Pascale Maisonneuve  
Valérie Méresse (modérateur)  
Frédérique Nowak  
Gilles Paintaud  
Laurence Robba

# Test diagnostique

- Par test diagnostique, on entend la mesure d'un paramètre pouvant être diagnostique, pronostique, prédictif, issu d'expertises biologiques, radiologiques, anatomo-pathologiques..
- Les tests diagnostiques de biologie et d'anatomo-pathologie répondent à la définition du « dispositif médical de diagnostic *in vitro* » selon la réglementation Européenne (Directive 98/79)

# Le théranostic

- Par théranostic, on entend la combinaison d'un médicament et d'un test diagnostique
- Utiliser un test diagnostique pour déterminer un biomarqueur permet de:
  - Sélectionner une population de patients en terme d'efficacité et/ou de tolérance
  - Déterminer la posologie individualisée
  - Suivre et contrôler la réponse du patient au traitement choisi.

# Bénéfices attendus du théranostic

- Prescription plus ciblée et plus sûre (médecine « personnalisée ») *via* l'identification de patients répondeurs/à moindre risque de toxicité
- Identification et réduction des effets iatrogènes
- Prise en charge plus précoce des maladies
- Diminuer le taux d'attrition des médicaments (augmenter les succès de la R&D, raccourcir le temps de développement)
- Des coûts de santé mieux orientés

# Illustration du théranostic

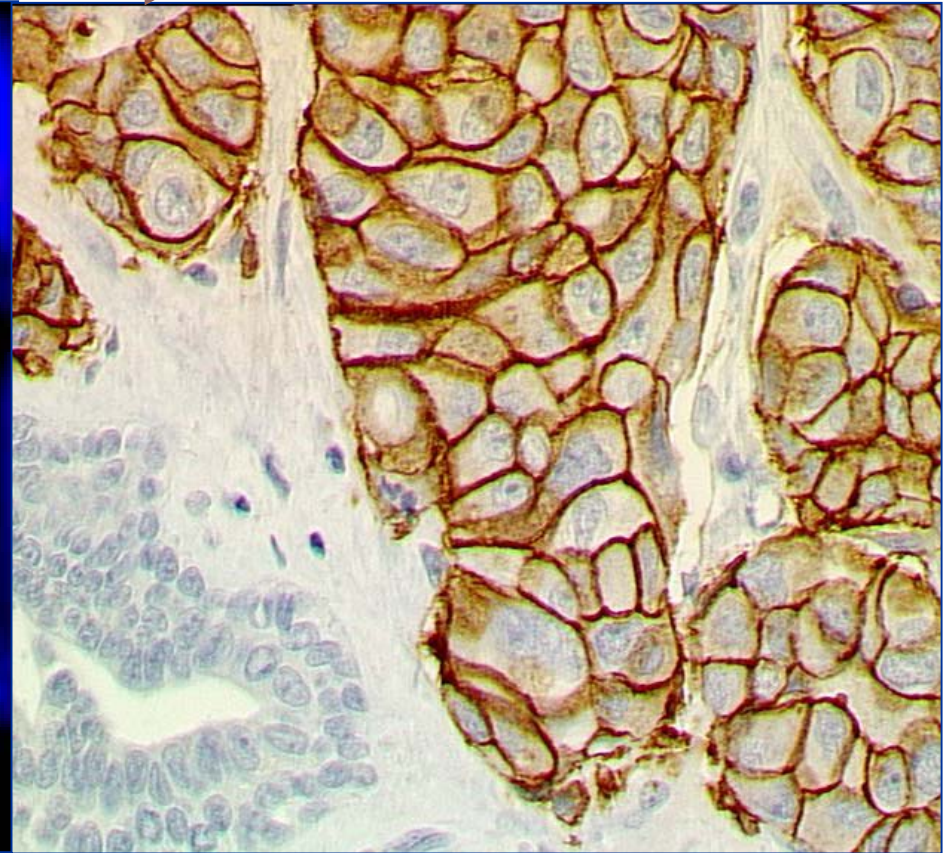
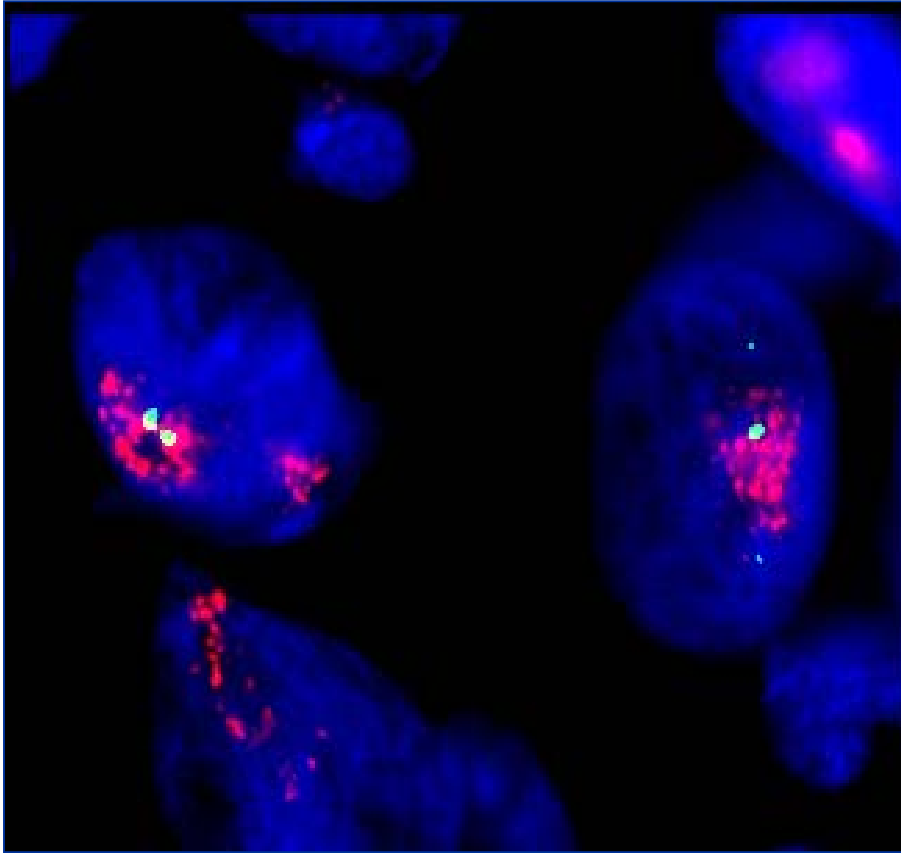
- Trastuzumab/HER2neu
- Cetuximab/Kras

# Oncogène HER2, chr 17q1-2

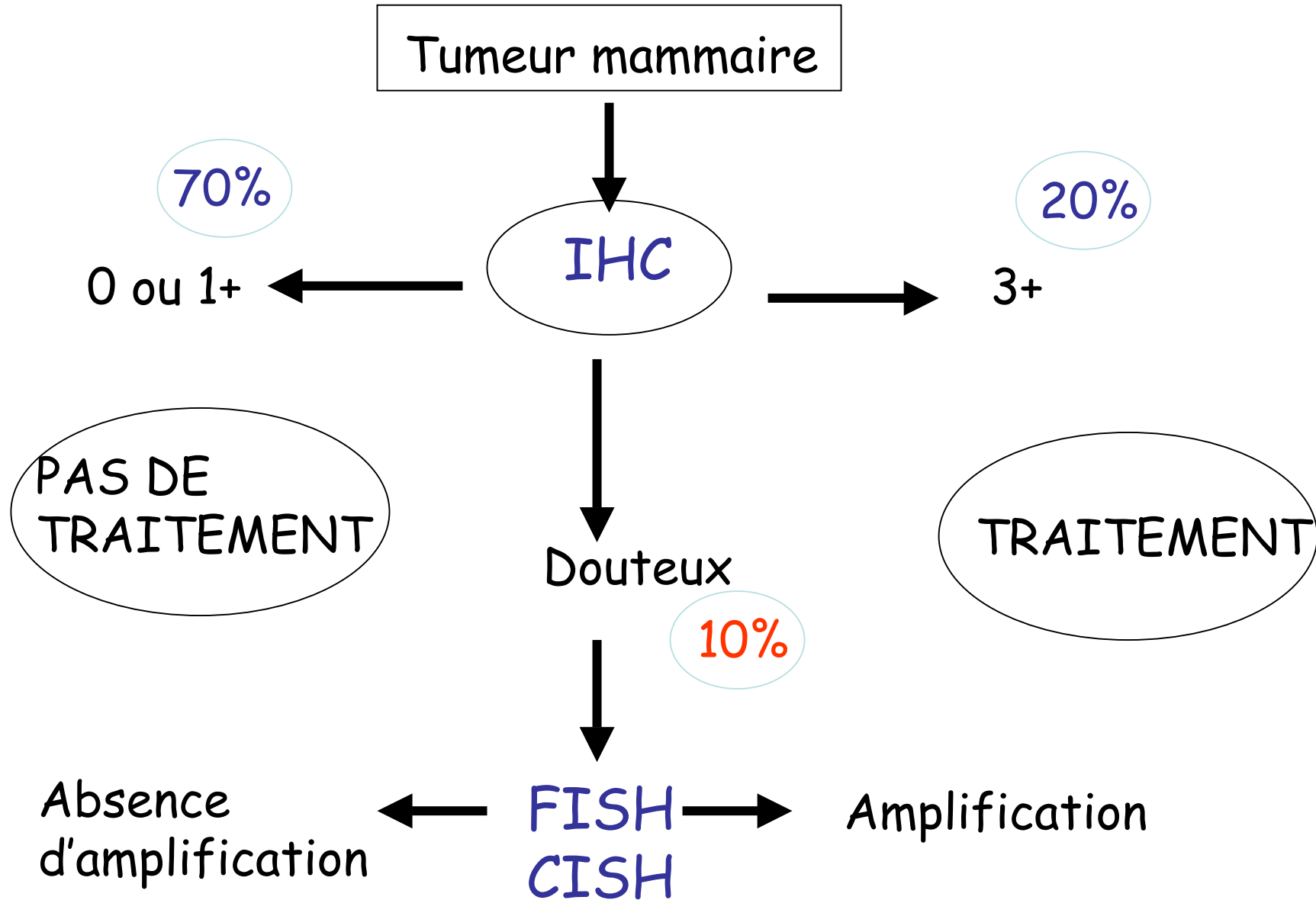
Activation par  
amplification



Surexpression  
de la protéine



# Algorithme décisionnel et statut Her2



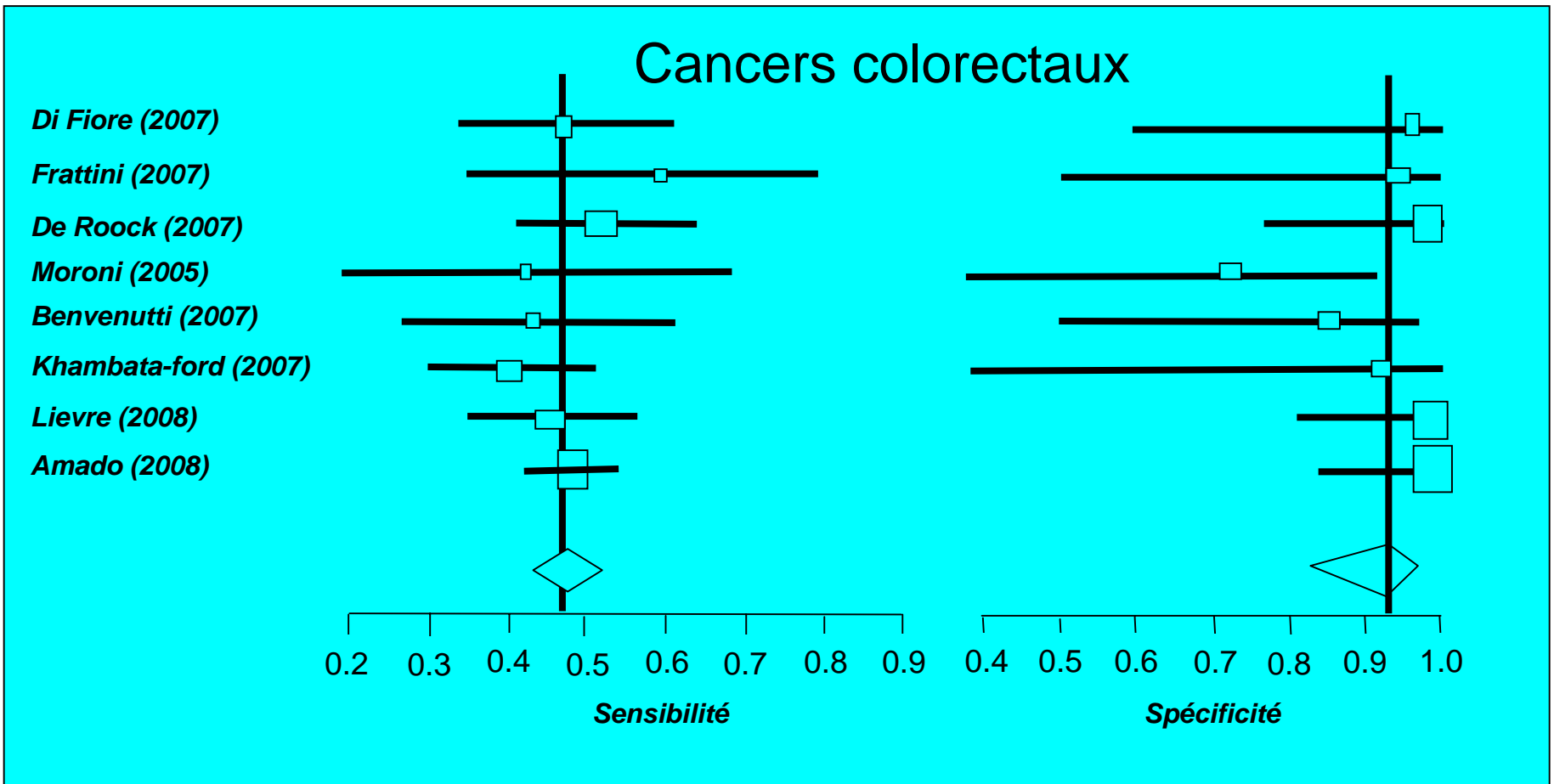




# Assessment of somatic *k*-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer

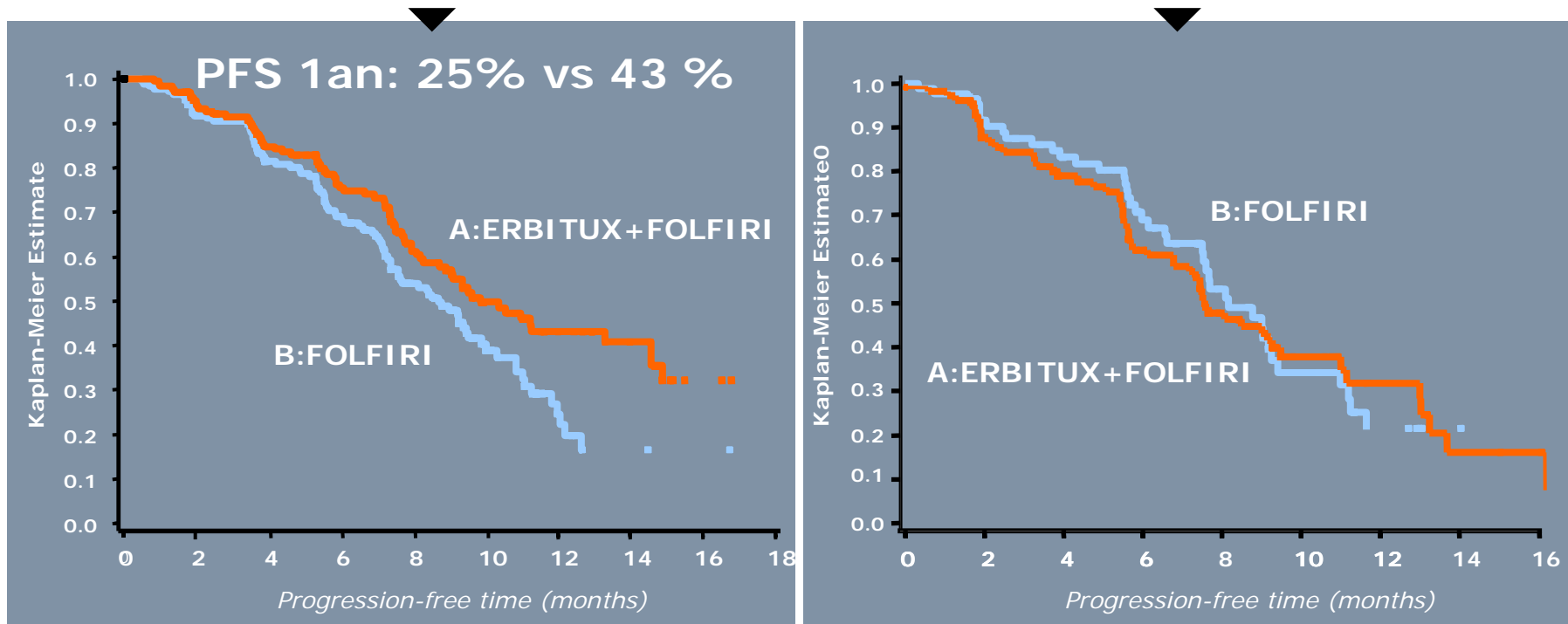
Helena Linardou, Issa J Dahabreh, Dimitra Kanakloupiti, Fotios Siannis, Dimitrios Bafaloukos, Paris Kosmidis, Christos A Papadimitriou, Samuel Murray

[www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 9 October 2008



# L'étude CRYSTAL CCRM 1<sup>ère</sup> ligne

## Influence du Status KRAS sur PFS



KRAS mt HR=1.07  
mPFS Erbitux+Folfiri: 7.6 mo  
mPFS Folfiri: 8.1 mo

# RCP cetuximab

## 4.1 Indications thérapeutiques

“Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène *KRAS* de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie, en monothérapie après échec d’un traitement à base d’oxaliplatine et d’irinotecan et en cas d’intolérance à l’irinotecan”.

.

# Recommendations

# Synchronisation du développement : test diagnostique et traitement (1)

- Les procédures de développement du couple « médicament et test » doivent être structurées d'emblée, et validées le plus en amont possible.
- Réaliser une double validation analytique et clinique du test diagnostique  
Nb : ces recommandations devraient pouvoir se transposer à une mesure *in vivo* (ex : techniques d'imagerie fonctionnelle)
- Favoriser les évaluations du couple (test-médicament) de façon prospective plutôt que différée
- Pour favoriser la synchronisation, recommander les procédures de qualification du biomarqueurs, cf guidance EMEA (en cours de finalisation)

# Synchronisation du développement : test diagnostique et traitement (2)

- Que le développement du test soit industriel ou non et selon le statut de propriété intellectuelle
  - Favoriser les bonnes pratiques de développement sur le plan analytique
  - Mettre en place des recommandations de validation/qualification de la technique de mesure du biomarqueur
- Recueillir l'avis scientifique des agences réglementaires (EMA, AFSSAPS) en amont du développement du couple (médicament-test)
- Favoriser l'accès et l'exploitation de la collection d'échantillons biologiques des études cliniques, académiques et/ou industrielles, et stimuler le couplage avec les données cliniques (prévoir cadrage juridique, cf table ronde N°7)

# Synchronisation du développement : test diagnostique et traitement (3)

- Favoriser des études de preuve de concept par des académiques, si possible avec les industriels, dans le but de valider de nouveaux biomarqueurs applicables à des médicaments déjà sur le marché (guichets ANR, PHRC, INCa, INSERM, DHOS.....)
- Lever les limites méthodologiques à l'évaluation de biomarqueurs sur population cible de petits effectifs et pour les essais post-AMM (cf Giens précédente table ronde)

# Synchronisation du développement : test diagnostique et traitement (4)

- Valoriser le théranostic en cas d'efficacité accrue ou de meilleure tolérance sur une population ciblée
  - Par ex, *via* l'Amélioration du Service Médical Rendu
- Associer les patients à la recherche des biomarqueurs, et en particulier pour l'évaluation dans des indications « niches » (comme pour les médicaments orphelins)



# Validation analytique du test et aspect métrologique (1)

- Validation et standardisation pré-analytique de la ressource biologique
- Appliquer les bonnes pratiques européennes ou les recommandations en cours des tests diagnostiques selon leur type : génétique, imagerie, pharmacocinétique ou anatomopathologique....
- Définir des critères de validation pour les tests innovants

# Validation analytique du test et aspect métrologique (2)

- En cas de test diagnostique « propriétaire » sans mise sur le marché d'un kit : recommander la publication des performances du test (équivalente à la notice des tests CE)
- Veiller au transfert de technologie entre le laboratoire utilisateur d'un test développé très en amont et sa diffusion à large échelle

# Processus d'autorisation conjointe du couple médicament + test (1)

- Générer un nouveau processus réglementaire associant le couple « médicament + test » : couplage AMM et marquage CE
- Initier une procédure synchronisée d'accès au marché : mise à disposition conjointe du traitement et de son test
- Responsabilisation de tous les acteurs

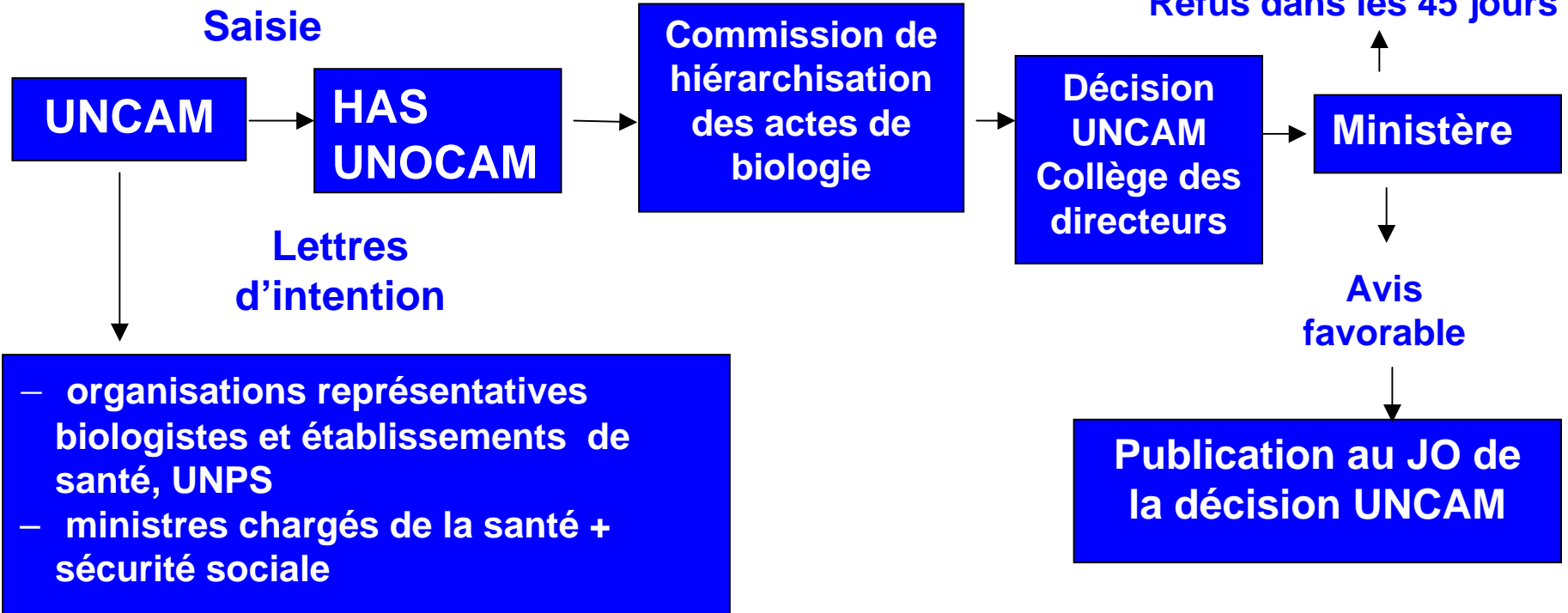
# Processus d'autorisation conjointe du couple médicament + test (2)

- Lors de la demande d'AMM, 3 situations :
  - test industriel déjà mis sur le marché (marquage CE),
  - test industriel non encore mis sur le marché,
  - test « maison » non soumis à marquage CE
- Recommandations pour le couple
  - Le dossier d'AMM du médicament devrait faire mention des caractéristiques du test
  - Si le test est mis sur le marché dans l'indication de ciblage, il doit faire l'objet d'un marquage CE et faire référence au dossier clinique (cf dossier d'AMM)

# Circuit d'inscription d'un acte de biologie sur la liste des actes et prestations remboursables

– UNCAM, HAS, UNOCAM, UNPS  
– organisations représentatives  
biologistes et établissements de santé

Délai réponse HAS  
= 6 mois (+ 6 mois)



# Processus de remboursement conjoint

- HAS
  - Commission de transparence (médicament)
  - Commission d'évaluation des actes professionnels (test)
- Déclenchement de l'évaluation commune par les 2 commissions lors du dépôt du dossier du médicament à la Commission de transparence
- Simplification du processus d'inscription au remboursement des actes
- Envisager un budget spécifique pour les actes innovants (actuel MIGAC) dans l'attente de l'inscription à la nomenclature du test (nouvelles dispositions en préparation dans la Loi de financement de la SS 2009)

# Diffusion du couple « traitement et test » et assurance Qualité

- Information et formation des prescripteurs et des opérateurs médico-techniques
- Favoriser l'harmonisation des pratiques des tests
  - Organiser un programme national d'assurance qualité avec les centres de références
  - Définir des critères de qualification des plateformes de référence et des laboratoires qui pratiqueront les tests
- Mobilisation conjointe des acteurs industriels, académiques et institutionnels (rôles respectifs à définir)

# Conclusions

- Le théranostic est un progrès significatif pour une médecine plus personnalisée
- Sa mise en œuvre est complexe :
  - Phasage non encore maîtrisé à tous les stades du développement au remboursement
  - Les différents « ingrédients » du système répondent à des règles hétérogènes et asynchrones
- Des simplifications réglementaires sont donc nécessaires pour une meilleure adaptation à l'accélération de l'innovation