

Giens XXIV 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.

Le théranostic

Par théranostic, on entend la combinaison d'un médicament et d'un test diagnostique. En effet, l'utilisation d'un test diagnostique pour déterminer un biomarqueur permet de sélectionner une population de patients en terme d'efficacité et/ou de tolérance, de déterminer la posologie individualisée ou de suivre et contrôler la réponse du patient au traitement choisi.

Le théranostic peut être illustré par 2 exemples de « couple » médicament et test compagnon :

- Trastuzumab/test évaluant la surexpression HER2neu : l'algorithme de traitement du cancer du sein sera dépendant de la surexpression ou non de l'oncogène Her2neu qui est mesuré par IHC ou par FISH (fig 1 et 2)
- Cetuximab/ test évaluant la mutation de Kras : le cetuximab vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en première ligne du cancer colorectal en fonction du statut muté ou non du gène Kras. Ceci est décrit dans le nouveau résumé des caractéristiques du produit (RCP) de cetuximab : ... » “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.....”. En effet, seule la sous-population de patient ne présentant pas la mutation du gène Kras est susceptible de bénéficier du traitement par cetuximab, la mutation conférant un risque très spécifique de résistance au traitement par cetuximab (fig 3).

figure 1 : Oncogène HER2, chr 17q1-2

Activation par amplification

Surexpression de la protéine

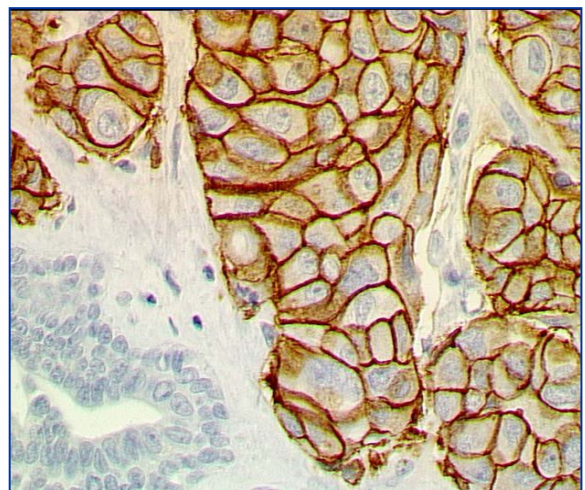
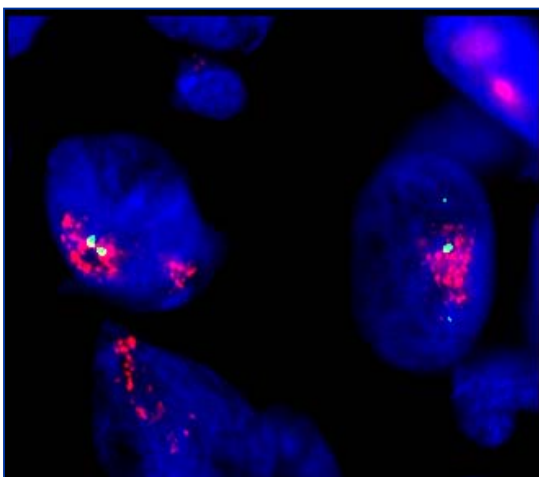


Figure 2 Tumeur du sein, et stratégie thérapeutique en fonction du statut Her2 évalué par immuno-histochimie (IHC) ou Hybridation in situ (FISH)

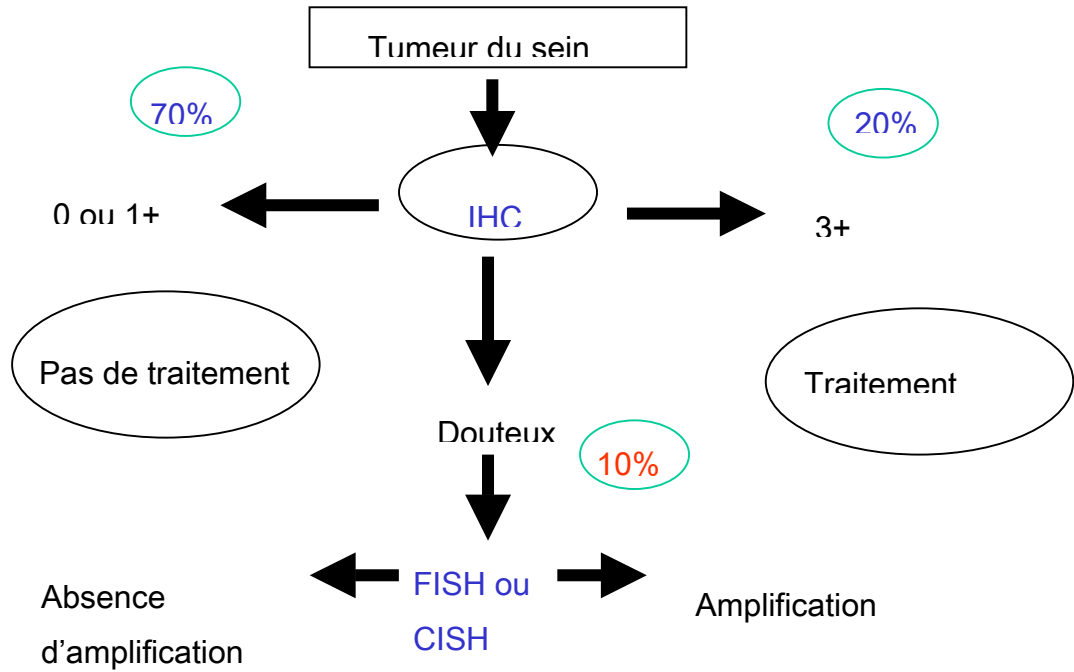
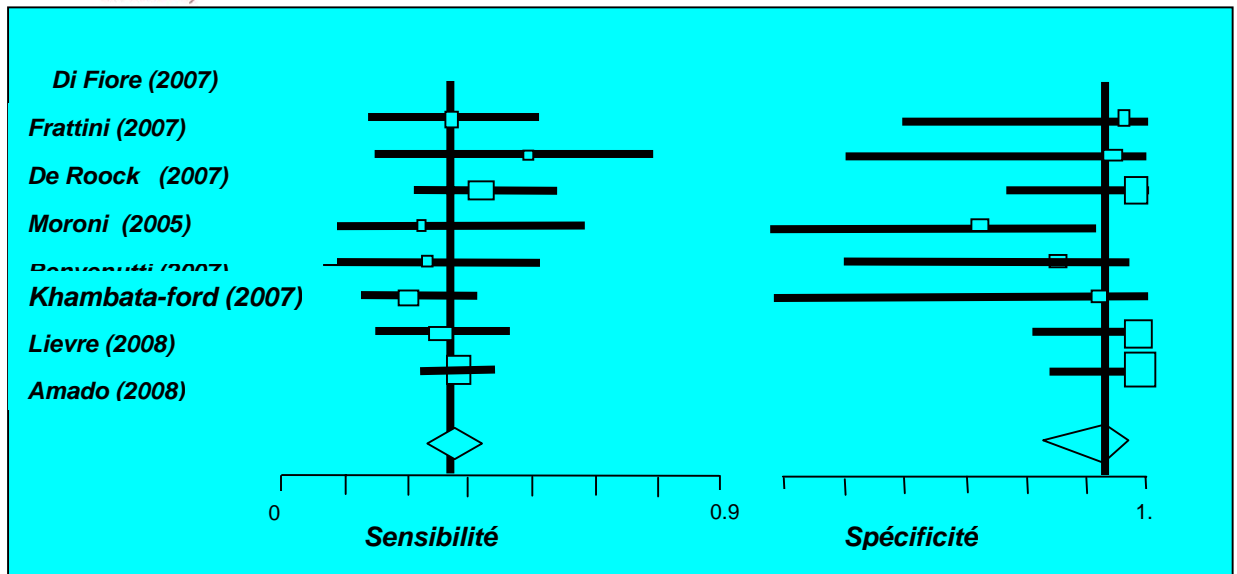


Figure 3 : KRAS et cancer colorectal

➤ **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 Kanaloupiti, Fotios Siannis, Dimitrios Bafaloukos, Paris Kosmidis, Christos A Papadimitriou, Samuel Murray



Le constat qui est fait au sein du groupe est une absence de synchronisation dans la prise en charge du couple « test diagnostic et médicament » : absence de synchronisation dans le développement du médicament ou du test diagnostic, prise en charge réglementaire par des organismes différents pour la mise sur le marché et pour le remboursement par la collectivité. Un certain nombre de recommandations sont émises par le groupe afin de faciliter la synchronisation à toutes les étapes de développement du couple « médicament-test diagnostic »

Synchronisation du développement : test diagnostique et traitement

Les procédures de développement du couple « médicament et test » doivent être structurées d'emblée, et validées le plus en amont possible. Nous conseillons de 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*). Il faut 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). Que le développement du test soit industriel ou non et selon le statut de propriété intellectuelle, un certain nombre de mesures sont recommandées : 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). Il est d'autre part nécessaire de 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.....). Il faudra lever les limites méthodologiques à l'évaluation de biomarqueurs sur des population cible de petits effectifs et pour les essais post-AMM (cf Giens précédente table ronde). Les efforts de développement du théranostic devrait pouvoir être valorisés en cas d'efficacité accrue ou de meilleure tolérance sur une population ciblée(par ex, *via* l'Amélioration du Service Médical Rendu). Enfin, il faudrait associer les patients à la recherche des biomarqueurs, et en particulier pour l'évaluation dans des indications « niches » (comme pour les médicaments orphelins).

Recommandation concernant la validation analytique du test et aspect métrologique

Nous recommandons une validation et standardisation pré-analytique de la ressource biologique et que soient appliquées les bonnes pratiques européennes ou les recommandations en cours des tests diagnostiques selon leur type : génétique, imagerie, pharmacocinétique ou anatomo-pathologique....Il faudrait définir des critères de validation pour les tests innovants. 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). Il serait nécessaire de 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

Le groupe recommande de générer un nouveau processus réglementaire associant le couple « médicament + test » : couplage AMM et marquage CE et d'initier une procédure synchronisée d'accès au marché afin de permettre une mise à disposition conjointe du

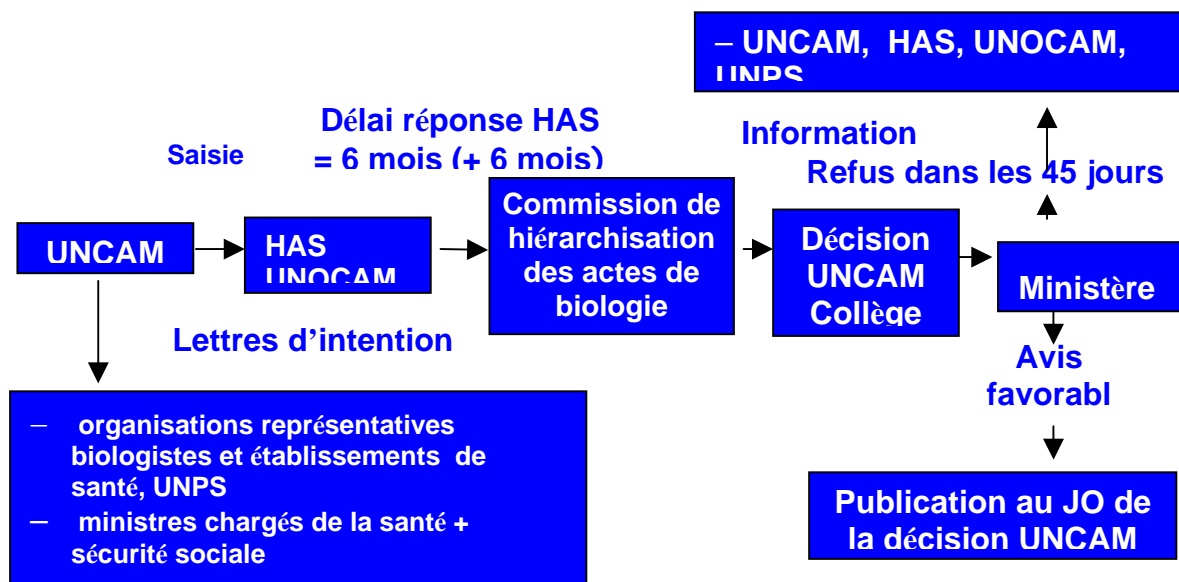
traitement et de son test. Une responsabilisation de tous les acteurs est nécessaire. Lors de la demande d'AMM du médicament, 3 situations sont identifiées pour le test diagnostic : soit le test industriel est déjà mis sur le marché (marquage CE), soit le test industriel n'est pas encore mis sur le marché, soit il s'agit d'un test « maison » non soumis à marquage CE

Les recommandations pour le couple « médicament-test diagnostic » sont les suivantes : 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).

Recommandations pour un processus de remboursement conjoint

Le circuit d'inscription d'un acte de biologie sur la liste des actes et prestations remboursables est un processus complexe et long (cf fig 4)

Figure 4



Au sein de l'HAS, le médicament est soumis à Commission de transparence, et le test à la Commission d'évaluation des actes professionnels. Nous recommandons un déclenchement de l'évaluation commune par les 2 commissions lors du dépôt du dossier du médicament à la Commission de transparence et une simplification du processus d'inscription au remboursement des actes. Nous proposons d'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).

Recommandations pour la diffusion du couple « traitement et test » et assurance qualité

Il serait important de favoriser l'information et la formation des prescripteurs et des opérateurs médico-techniques et favoriser l'harmonisation des pratiques des tests, via l'organisation d'un programme national d'assurance qualité avec les centres de références et la définition des critères de qualification des plateformes de référence et des laboratoires qui pratiqueront les tests. Pour cela une mobilisation conjointe des acteurs industriels, académiques et institutionnels est nécessaire (rôles respectifs à définir)

En conclusion, 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.