DIRECTION
QUÉBÉCOISE
DE CANCÉROLOGIE

Plan d'encadrement des nouvelles analyses de pathologie moléculaire en lien avec le développement des thérapies ciblées en oncologie

Comité consultatif en anatomopathologie

Septembre 2012

Québec

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité consultatif en anatomopathologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse suivante : www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISBN : 978-2-550-65144-4 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion du présent document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète du document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire du Québec et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2012

Le document *Plan d'encadrement des nouvelles analyses de pathologie moléculaire en lien avec le développement des thérapies ciblées en oncologie* a été préparé par le Comité consultatif en anatomopathologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

M. Jim Boulanger, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie, MSSS
Dr Bernard Têtu, anatomopathologiste, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)

Révision interne et adoption

Comité consultatif en anatomopathologie

Exécutif :	Bernard TÊTU, président, anatomopathologiste à l'Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec) Louis R. BÉGIN, anatomopathologiste à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du RUIS de l'Université de Montréal Pierre-Paul TURGEON, anatomopathologiste au CSSS du Haut-Richelieu-Rouville, représentant de l'Association des pathologistes du Québec Mélanie KAVANAGH, coordonnatrice, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie, MSSS
Membres :	Chantal BERNARD, anatomopathologiste à l'Hôpital pour Enfants de Montréal (CUSM), représentante du RUIS de l'Université McGill Jim BOULANGER, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie, MSSS Christian COUTURE, anatomopathologiste à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, représentant du RUIS de l'Université Laval Micheline FAUVEL, représentante du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) Normand GERVAIS, chirurgien au CSSS de Rivière-du-Loup, représentant du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) Bruno HOUDE, technologiste médical à l'Hôpital Fleurimont (CHUS), représentant de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec Sylvain MAILHOT, anatomopathologiste au CSSS de Rimouski-Neigette, président du Comité d'assurance qualité en pathologie du LSPQ Edmond RIZCALLAH, anatomopathologiste à l'Hôpital Fleurimont (CHUS), représentant du RUIS de l'Université de Sherbrooke

Résumé

L'avancée dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse ainsi que de l'implication de nombreuses voies de signalisation cellulaire ont influencé le développement de nouveaux traitements antinéoplasiques ciblés. En agissant sur des altérations moléculaires spécifiques, les thérapies ciblées constituent des traitements sur mesure vers une médecine personnalisée. L'évaluation de l'expression de biomarqueurs dans les cellules tumorales à l'aide de tests compagnons peut permettre l'identification des patients susceptibles de répondre à un traitement et éviter des effets indésirables à ceux pour qui le traitement serait inefficace.

L'encadrement de la mise en place des tests compagnons dans le réseau hospitalier est variable selon les organisations à travers le monde. Les étapes de validation et de mise en place, les indicateurs de qualité et l'organisation des services ne sont pas toujours régis par un cadre formel. Ces tests compagnons sont, en général, développés par les compagnies pharmaceutiques et il n'existe aucune règle encadrant le processus d'implantation de ces tests au Québec.

En respect des objectifs poursuivis par le *Programme québécois d'assurance qualité en anatomopathologie*, le Comité consultatif en anatomopathologie a jugé prioritaire de développer une marche à suivre pour encadrer le développement, la validation et l'implantation de ces nouveaux tests en lien avec le développement des thérapies ciblées en oncologie. Considérant les données disponibles à ce jour et l'exemple de diverses autres organisations, le Comité consultatif en anatomopathologie a énoncé une série de recommandations qui considèrent l'ensemble du processus, dont font partie les étapes suivantes :

1) l'identification des analyses;
2) la validation des techniques;
3) l'assurance qualité;
4) l'organisation des services;
5) la participation au développement des nouveaux tests.

Summary

Advances in understanding of the molecular mechanisms that turn normal cells into cancer cells and of the multiple cellular signaling pathways involved have influenced the development of new targeted anticancer drugs. By acting on specific molecular alterations, these therapies are the new custom face towards personalized medicine. Assessing biomarker expression using companion tests can help identify patients who are most likely to respond to a given treatment and prevent adverse events in those for whom the treatment would be ineffective.

The regulation process for implementation of companion tests in hospitals varies worldwide. Validation and implementation steps, quality indicators, and organization of services are not always governed by a formal framework. Companion tests are generally developed by pharmaceutical companies, and there is no regulatory process for their implementation in Quebec.

With respect to the objectives of Quebec's Pathology Quality Assurance Program, the Advisory Pathology Committee (*Comité consultatif en anatomopathologie*) has deemed it a priority to develop a procedure to regulate the development, the validation and the implementation of companion tests accordingly to the new targeted oncology therapies.

Considering the evidence available to date and the initiatives of various organizations, the Advisory Pathology Committee developed a series of recommendations for regulating the implementation process of new analyses associated with new targeted anticancer drugs including the following steps:

1) Identification of analyses;
2) Validation of techniques;
3) Quality assurance;
4) Service delivery;
5) Participation in new test development.

Table des matières

Résumé 4
Summary 5
Table des matières 6
1. Introduction 7
2. Tests compagnons au Canada et ailleurs 9
   2.1. Canada 9
   2.2. Royaume-Uni 10
   2.3. Australie 11
   2.4. États-Unis 11
3. Proposition d'encadrement des nouvelles analyses au Québec 14
   3.1. Identification des analyses 14
   3.2. Validation des nouvelles analyses 15
   3.3. Assurance qualité pré- et post-validation 15
   3.4. Organisation des services 16
   3.5. Partenariat avec l'industrie pharmaceutique 17
4. Résumé des étapes du plan d'encadrement 19
5. Conclusion 20
6. Références 21

1. Introduction

L'arsenal thérapeutique permettant de lutter contre le cancer comprend, entre autres, la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique. Cependant, cette dernière est non spécifique et s'accompagne souvent d'une toxicité importante.

Les progrès de la recherche, notamment dans la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse, ont permis la mise au point de thérapies ciblées. Ce type de traitement intervient principalement en bloquant spécifiquement la croissance des cellules cancéreuses, en empêchant la formation de nouveaux vaisseaux en périphérie de la tumeur, en dirigeant les réactions immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses et en commandant leur mort [1].

Contrairement aux thérapies systémiques traditionnelles prescrites à la plupart des personnes atteintes d'un cancer présentant un tableau clinique similaire, la spécificité de la thérapie ciblée permet de prescrire un traitement aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier et, ainsi, d'éviter un traitement inutile, toxique et coûteux aux autres patients. En agissant sur des altérations moléculaires spécifiques, les thérapies ciblées constituent des traitements sur mesure, une médecine personnalisée et par conséquent, une avancée dans l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Le taux de réponse aux chimiothérapies traditionnelles varie entre 20 % et 80 %. Quant à eux, les médicaments ciblant une caractéristique moléculaire spécifique sont en général effectifs chez seulement 10 % à 20 % des patients, la cible n'étant pas présente dans la tumeur de tous les patients [2]. Du fait d'un manque de spécificité, l'action de la chimiothérapie cytotoxique s'exerce également sur les cellules saines à développement rapide, d'où l'apparition de certains effets indésirables. Les thérapies ciblées, au contraire, agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses via l'un ou l'autre des mécanismes par lesquels la tumeur se développe. Par conséquent, les effets indésirables reliés à ce type de traitement sont souvent moins sévères que ceux observés avec la chimiothérapie cytotoxique.

Ainsi, le traitement systémique du cancer passera de plus en plus par l'utilisation de thérapies ciblées, lesquelles sont souvent associées à la détermination du statut d'un biomarqueur cellulaire spécifique à chaque localisation tumorale. Par exemple, l'amplification du gène HER2 chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ciblera les patientes prédisposées à répondre à l'utilisation du trastuzumab (Herceptin^{MC}) [3, 4].

L'évaluation des biomarqueurs se fait à l'aide de tests associés aux thérapies ciblées, aussi appelés tests compagnons. Les tests compagnons comprennent trois types distincts :

- les tests biochimiques et immunohistochimiques, comprenant les analyses de protéines et d'enzymes;
- les tests cytogénétiques qui font appel aux chromosomes (karyotypage, hybridation *in situ* par fluorescence [*fluorescent in situ hybridization*], FISH);
- les tests moléculaires qui font appel à l'ADN (acide désoxyribonucléique) et à l'ARN (acide ribonucléique) [5].

Les méthodes, le personnel et les appareils nécessaires varient en fonction de chaque test. Actuellement, le développement de l'expertise pour effectuer ces nouveaux tests se fait bien souvent par les compagnies pharmaceutiques qui ciblent certains laboratoires afin d'en valider l'utilisation lors d'essais cliniques.

En respect des objectifs poursuivis par le *Programme québécois d'assurance qualité en anatomopathologie*, le Comité consultatif en anatomopathologie a jugé prioritaire de développer une marche à suivre pour encadrer le développement, la validation et l'implantation de ces nouveaux tests

en lien avec le développement des thérapies ciblées en oncologie dans le but d'éviter le développement désordonné de l'offre de ces tests dans les laboratoires du Québec. Cette démarche vise aussi à soutenir la Direction de l'organisation des services médicaux et technologiques du ministère de la Santé et des Services sociaux dans son mandat de hiérarchisation des tests de laboratoire. Pour ce faire, un survol de la littérature a été effectué dans le but de s'inspirer de ce qui se fait ailleurs et de l'adapter à la réalité du Québec.

2. Tests compagnons au Canada et ailleurs

Cette section présente les orientations de divers organismes responsables de l'implantation et de l'accréditation des tests associés aux thérapies ciblées en oncologie. Bien que cette liste de recommandations soit parfois spécifique à la pathologie moléculaire, génétique ou biochimique, les concepts véhiculés dans cette section peuvent aussi s'appliquer à toutes autres techniques utilisées dans les laboratoires de pathologie. Cette section fournit des bases de réflexions pour le chapitre suivant qui présente une proposition d'encadrement des nouveaux tests au Québec.

2.1. Canada

Pour le Canada, seul le plan proposé par l'Ontario est rapporté. Dans le cadre des initiatives essentielles prévues dans le *Plan pour la lutte contre le cancer en Ontario 2008–2011*, *Cancer Care Ontario* (CCO) a constitué un groupe de travail en oncologie moléculaire [6]. Le mandat de ce groupe de travail était d'élaborer des recommandations visant à permettre au réseau ontarien de répondre à la demande en oncologie moléculaire, d'assurer la qualité et la sécurité des tests pour les patients et de mettre à profit les progrès rapides réalisés dans ce domaine.

En plus de certaines lacunes au plan de la réglementation et de l'assurance de la qualité, le groupe de travail a rapporté que la province de l'Ontario n'avait pas de mécanisme efficace pour évaluer l'utilité clinique, la validité clinique et analytique ainsi que la rentabilité des nouveaux tests, pas plus qu'elle n'en avait pour gérer leur introduction dans les services cliniques. Elle n'avait pas non plus de processus standard pour déterminer quels sont les tests qui devraient être offerts dans le cadre des services d'oncologie clinique en Ontario. En effet, la majorité des tests étaient ajoutés aux services en fonction des intérêts particuliers des cliniciens ou des chercheurs locaux, et de la possibilité d'obtenir une allocation budgétaire dans un hôpital déterminé.

Les tests pouvaient par ailleurs être réalisés à l'aide de « trousse », c'est-à-dire un ensemble de réactifs, d'enzymes et d'autres accessoires. Dans les cas où il n'y avait pas de trousse autorisée par Santé Canada pour un test particulier, les laboratoires réalisaient des tests « maison ». Le groupe de travail a remarqué que peu de règlements étaient en place pour la supervision de ces tests même si, en théorie, tous les laboratoires devaient présenter les procédures d'assurance qualité et participer à des programmes de contrôle externe pour tous les tests cliniques offerts.

Parmi les autres observations relevées par le groupe de travail se trouvent la variabilité dans l'accès à la formation et à la délivrance de certificats pour les chercheurs qui réalisaient les tests et interprétaient les résultats. Les médecins ou les directeurs de laboratoire qui voulaient développer de nouveaux tests compagnons se devaient d'avoir les compétences appropriées. Les technologistes œuvrant au sein des laboratoires médicaux qui réalisaient les tests étaient agréés par le Collège des technologistes des laboratoires médicaux de l'Ontario. Des programmes particuliers de formation en génétique moléculaire et en cytogénétique étaient offerts aux technologistes, mais il n'y avait pas de norme rendant obligatoire cette formation en dehors des laboratoires reconnus par la province.

À la suite de ces diverses observations, le groupe de travail a produit en décembre 2008 un rapport intitulé « Assurer l'accès à des tests d'oncologie moléculaire en laboratoire et à des services cliniques de génétique du cancer de haute qualité en Ontario » [7]. Les six recommandations suivantes ont été formulées dans ce rapport :

- constituer un organisme provincial de supervision;
- resserrer les conditions d'octroi de permis pour les laboratoires, les tests et les certifications du personnel;

- mandater des tests externes de compétence;
- informer les fournisseurs et les patients à propos des services;
- lier le financement aux objectifs touchant la qualité et l'accessibilité;
- assurer plus rapidement l'application des découvertes au traitement des patients.

Les suites données à ce rapport par le gouvernement ontarien ne sont pas claires. Présentement, CCO est responsable d'un Programme de pathologie et de médecine en laboratoire qui met l'accent sur les composantes des soins de cancérologie que sont le dépistage et le diagnostic. Dans le cadre de ces travaux, le mandat donné à CCO consiste à recommander les actions à prévoir afin de mettre en place un réseau provincial qui permette aux fournisseurs de services de pathologie et de médecine de laboratoire de réaliser efficacement l'analyse des prélèvements.

2.2. Royaume-Uni

L'organisme responsable de conseiller le *National Health Service* (NHS) sur l'ensemble des tests génétiques est le *UK Genetic Testing Network* (UKGTN)[7]. Les responsabilités de ce réseau sont :

- de développer des critères et des procédés pour maximiser le choix, l'évaluation et le degré de priorité des tests cliniques disponibles;
- d'encourager le travail entre les laboratoires et les cliniciens concernés;
- d'assurer une veille pour le développement futur et les besoins des services;
- de maintenir l'intérêt au niveau de la qualité des services fournis aux patients;
- d'encourager la coopération entre les différents champs d'expertise (p. ex. : entre le service de biochimie et d'hématologie);
- d'évaluer les applications des laboratoires voulant devenir membre du groupe.

Un sous-comité est ensuite responsable d'évaluer et de recommander les nouveaux tests à inclure ou les tests désuets à retirer des listes de tests permis et couverts par le NHS. Ce sous-comité a aussi la responsabilité de vérifier et de valider les critères d'évaluation des nouveaux tests soumis.

À cet égard, pour pouvoir ajouter un nouveau test sur la liste reconnue par l'UKGTN, le laboratoire postulant doit remplir les critères suivants [8] :

Accréditation du laboratoire	›	posséder une accréditation du *Clinical Pathology Accreditation* ou d'un organisme équivalent
	›	le service technique du laboratoire doit être certifié ISO 17025 ou un standard de qualité équivalent
Standard de qualité	›	adhérer à un programme national de qualité externe approuvé par le *Best Practice guidelines* tels la *Clinical Molecular Genetic Society* ou par l'*Association for Clinical Cytogenetics*
Ressources humaines	›	posséder un personnel formé et professionnel capable de fournir un service de haute qualité
Environnement scientifique, technique et clinique	›	posséder le personnel et les installations permettant la prise en charge de l'ajout de nouvelles techniques spécialisées
Temps de réponse	›	trois jours pour une demande urgente
	›	deux semaines pour une mutation connue non urgente
	›	huit semaines pour une mutation inconnue
Recherche et développement	›	un laboratoire de diagnostic est encouragé à pratiquer des activités de recherche et de développement en partenariat avec des universités ou des écoles de médecine
	›	un laboratoire technique est encouragé à être en relation avec des universités ou des écoles de médecine dans le but de partager l'expertise scientifique
Partage de l'information	›	chaque laboratoire est tenu de partager l'information relative aux tests (théorie, méthodologie, résultats) avec l'ensemble des laboratoires du réseau et des patients

2.3. Australie

En Australie, le *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) fait ses recommandations au ministère fédéral de la Santé et du Vieillissement portant sur les nouvelles technologies et procédures pour l'ajout de nouveaux tests [9, 10]. L'organisme prend en considération pour ses recommandations la sécurité, l'efficacité (incluant la validité clinique et analytique et l'utilité clinique) et le rapport coût-efficacité du test proposé [10]. Suivant les recommandations du MSAC, le gouvernement décide si un test est couvert ou non par les fonds publics. Lorsqu'un test est accepté, il est ajouté sur la liste du *Medical Benefits Schedule*.

L'accréditation des laboratoires de pathologie moléculaire est sous la supervision du *National Association of Testing Authorities* (NATA). Les laboratoires intéressés doivent faire une demande auprès de cet organisme, qui base ses critères d'accréditation sur ceux du *National Pathology Accreditation Advisory Council*.

Healthscope Pathology, un des plus gros laboratoires d'Australie, est responsable de la majorité des analyses de pathologie moléculaire [11]. Le laboratoire est accrédité par le NATA et le Collège royal des pathologistes d'Australie.

2.4. États-Unis

En 1998, le Congrès américain a voté un amendement pour établir les standards de qualité pour tous les aspects des tests en laboratoires cliniques (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*, CLIA) [12]. Le *Center for Medicare and Medicaid Services* est responsable de faire appliquer le CLIA, alors que la *Food and Drug Administration* (FDA) a la responsabilité de classer les laboratoires dans l'une des trois

catégories prévues par le CLIA selon le risque pour la santé de la population : 1) test simple, 2) test intermédiaire et 3) test complexe. De plus, la FDA est responsable de l'accréditation des nouveaux tests diagnostiques [13]. Le *Center for Disease Control* joue un rôle de conseiller et de soutien technique dans ce processus.

Le *College of American Pathologist* (CAP) fournit aux laboratoires voulant adhérer ou adhérant à son programme d'accréditation diverses listes d'éléments sujets à l'inspection. La liste pour la pathologie moléculaire a été révisée en 2007 [14]. Celle-ci stipule que les caractéristiques de performance doivent être déterminées avant l'utilisation du test diagnostic chez les patients. Cette validation doit porter sur la sensibilité diagnostique et analytique, la spécificité diagnostique et clinique, la précision, la linéarité (dans le cas de tests quantitatifs), les caractéristiques des patients ciblés par le test, les valeurs de référence ou toute autre caractéristique de performance du test.

Les questions se rapportant spécifiquement à la validation de nouveaux tests cliniques en pathologie moléculaire sont les suivantes :

- Est-ce qu'il y a de la documentation disponible spécifiant les critères de performance provenant du laboratoire ayant développé ce nouveau test? Est-ce que cette documentation inclut la liste de tous les types de spécimen susceptibles d'être évalués?
- Est-ce que le laboratoire qui a développé le test a documenté le protocole de pratique?
- Est-ce que la validation a été effectuée à partir de chaque spécimen susceptible d'être évalué?
- Est-ce qu'il existe un test déjà établi pouvant valider les résultats du nouveau test?
- Est-ce que les points de référence et les intervalles de résultats sont bien définis dans le cas d'analyses qualitatives ou quantitatives?
- Est-ce que la validation du test établit l'exactitude, la spécificité, la sensibilité et la précision analytique du nouveau test?
- Est-ce que la littérature existante couvre bien les caractéristiques de performance clinique à partir d'études cliniques ou d'études internes?
- Est-ce que le laboratoire a développé les critères de performance?

Le CAP a publié en 2009 ses recommandations pour baliser la validation des nouveaux tests cliniques de pathologie moléculaire [12]. Ces recommandations visent la planification, la validation des résultats et l'implantation du nouveau test.

L'étape de la planification permet d'identifier à qui s'adresse le test et son utilité clinique. Elle permet d'évaluer si le nouveau test remplacera un test déjà en place. Cette étape permet aussi de mettre au point des directives clarifiant le but du test, le type de spécimen nécessaire pour l'analyse, l'échantillonnage, la population cible et l'utilité des résultats dans le parcours thérapeutique du patient. L'apport des cliniciens devient essentiel pour évaluer l'utilité clinique du nouveau test, identifier ce qu'il apportera dans le traitement du patient et s'assurer que la méthodologie répond aux critères de performance nécessaires pour prendre une décision clinique. Cette étape est aussi utile pour évaluer les besoins en équipements et en réactifs, les coûts d'exploitation, le temps requis pour l'analyse, la planification et la formation des effectifs puis, au besoin, la demande de certifications supplémentaires. Un autre point important de cette étape est de déterminer les contrôles essentiels à la validation de la nouvelle technique (p. ex. : contrôles négatif, faiblement positif et fortement positif).

L'étape de validation des résultats permet de valider la planification, de générer des résultats et de les résumer dans un rapport d'évaluation de la technique. Les caractéristiques de performance clinique sont alors évaluées. Les éléments devant être considérés sont la précision, l'exactitude, la sensibilité et l'intervalle de temps séparant les divers résultats. À cette étape du processus de validation, une méthode comparative déjà en place peut être utilisée pour valider la nouvelle. L'utilisation d'un test statistique adéquat permet de déterminer si l'échantillonnage est suffisant pour la validation du test [15]. Le rapport de validation doit contenir les caractéristiques des spécimens évalués, la comparaison de la méthode avec une autre méthode déjà établie, les caractéristiques de performance analytique ainsi que toutes les étapes qui définissent le test (p. ex. : les intervalles de confiance, l'instrumentation et les réactifs utilisés, les contrôles, les standards, l'interprétation, la méthodologie).

Finalement, l'étape de l'implantation du test implique l'utilisation du test de manière courante dans le laboratoire. Une procédure complète dans laquelle on retrouve tous les éléments mentionnés précédemment doit être écrite et signée par le directeur du laboratoire. Une procédure d'assurance qualité interne et externe spécifique au nouveau test doit être mise en place pour s'assurer de la qualité des manipulations.

Le CAP a mis sur pied le comité d'oncologie moléculaire [16], lequel est responsable :

- de développer des lignes directrices pour coordonner et diriger les laboratoires de pathologie moléculaire;
- d'établir un processus de surveillance pour les nouveaux tests compagnons et les nouvelles techniques en lien avec la pathologie moléculaire;
- de supporter une pratique de pointe pour le diagnostic moléculaire;
- de développer, de maintenir et d'améliorer l'éducation en lien avec la pathologie moléculaire;
- de supporter le programme d'accréditation du CAP en lien avec la pathologie moléculaire et la génétique;
- de conseiller la politique publique à ce qui a trait à la pathologie moléculaire.

3. Proposition d'encadrement des nouvelles analyses au Québec

Le présent plan d'encadrement des nouvelles analyses en lien avec le développement des thérapies ciblées en oncologie propose les actions à prendre afin d'identifier les nouvelles analyses puis d'encadrer le développement et la validation des nouvelles techniques d'analyses, les processus d'assurance qualité et l'organisation des services dans les laboratoires de pathologie du Québec. Une meilleure supervision du processus entier aura pour but d'assurer la qualité et la sécurité des tests pour les patients en plus de mettre à profit les progrès rapides réalisés dans le domaine du diagnostic moléculaire.

3.1. Identification des analyses

Une supervision plus efficace du développement et de l'implantation des nouvelles analyses pathologiques est nécessaire pour permettre à la population du Québec d'avoir accès à des services d'une qualité optimale dans la lutte contre le cancer. D'autres pays, notamment les États-Unis, l'Australie et le Royaume-Uni, ont mis sur pied des organismes de supervision et de réglementation des services d'oncologie moléculaire agissant notamment sur l'identification des nouvelles analyses. Ce processus consiste à :

- valider la pertinence clinique des nouvelles analyses;
- développer des critères et des procédés pour maximiser le choix, l'évaluation et le degré de priorité des tests cliniques appelés à être implantés;
- autoriser des nouvelles analyses et éliminer les analyses désuètes en fonction des résultats de la recherche et de la pertinence clinique.

Le Québec doit se prévaloir de processus d'évaluation des nouvelles analyses associées aux thérapies ciblées en oncologie. La mise en place d'un comité responsable de maintenir une veille scientifique est essentielle pour prévoir l'arrivée des nouvelles analyses en fonction du développement des nouvelles molécules. À cette étape, la présence des cliniciens experts devient essentielle pour valider la pertinence clinique des nouvelles analyses dans le parcours thérapeutique des patients atteints de cancer. De plus, il est recommandé que des personnes impliquées dans le processus d'évaluation des médicaments anticancéreux au Québec participent aux travaux afin de prévoir les besoins provenant de l'analyse et de l'acceptation de ces nouvelles molécules. Les travaux visant l'introduction des nouvelles analyses se font souvent en parallèle avec les études cliniques nécessaires à la validation clinique des nouvelles thérapies ciblées [17]. Un lien doit donc être fait entre l'industrie pharmaceutique et les laboratoires de pathologie de manière à rendre disponible concomitamment la nouvelle thérapie adaptée aux besoins des patients et le test compagnon nécessaire à l'identification des patients pouvant bénéficier de cette thérapie.

De plus, il est suggéré qu'une mise-à-jour des analyses déjà en vigueur pour un même diagnostic ou condition clinique soit faite. Par conséquent, l'arrêt de l'utilisation d'anciens tests au profit de nouveaux permettra d'éviter l'utilisation de tests désuets en favorisant des analyses plus performantes et actuelles.

Recommandations du Comité

1. Qu'un processus de veille scientifique soit instauré.
2. Qu'un processus de validation des analyses déjà en place soit instauré.

3.2. Validation des nouvelles analyses

À la suite de la désignation d'une nouvelle analyse, une période de validation en vue de son implantation doit être prévue. La mise sur pied d'un comité spécifique à une analyse facilitera son implantation. Ce comité aura pour rôle d'analyser la littérature scientifique disponible et de rédiger des lignes directrices qui faciliteront l'identification des critères techniques et cliniques requis pour la validation de la nouvelle analyse.

Les étapes nécessaires à la validation demeurent spécifiques à chaque analyse. Par contre, une attention doit être portée au niveau de la répétition (même échantillon, même manipulation), de la reproductibilité (différentes manipulations), de la précision, de la robustesse (différentes conditions) et de la validité (comparaison avec d'autres tests) du nouveau test [18]. À cet égard, le travail effectué par les compagnies pharmaceutiques qui développent souvent le test diagnostique en même temps qu'ils valident l'efficacité de la nouvelle molécule par le biais d'études cliniques doit pouvoir être mis à contribution [17]. Ainsi, les compagnies pharmaceutiques pourraient être encouragées à participer à l'élaboration des stratégies de validation de ces nouvelles analyses dans les laboratoires du Québec possédant l'expertise clinique et scientifique. Les compagnies pourraient également être mises à contribution pour la formation du personnel technique ou médical pour ces nouvelles analyses.

Recommandations du Comité

3. Qu'une évaluation de la littérature scientifique disponible sur toute nouvelle analyse soit effectuée afin de permettre la rédaction de lignes directrices qui orienteront la validation de la nouvelle analyse.
4. Que les étapes requises pour la validation d'une nouvelle analyse soient :
    a. la mise en place d'un plan détaillé de planification (ressources humaines, matérielles et financières), de validation des manipulations et d'implantation;
    b. l'utilisation d'un test statistique adéquat pour évaluer la taille de l'échantillon nécessaire;
    c. l'identification des caractéristiques de performance clinique à atteindre;
    d. l'élaboration de critères rigoureux d'assurance qualité, dont font partie les tests de compétence (validation externe), et le respect de ces exigences.

3.3. Assurance qualité pré- et post-validation

De manière à assurer des services de qualité, le laboratoire voulant valider et dispenser des analyses en lien avec une thérapie ciblée doit satisfaire à des critères de compétence prédéterminés. Le test et l'instrumentation doivent être validés avant d'être utilisés comme outil diagnostique. Le laboratoire doit donc démontrer que le test peut être appliqué de façon efficace et sécuritaire avant d'être proposé aux patients.

Pour ce faire, le laboratoire doit d'abord démontrer qu'il respecte les exigences du *Programme québécois d'assurance qualité en anatomopathologie*. Ensuite, l'instrumentation doit être assujettie à un programme de maintenance et de calibration. Les procédures de laboratoire doivent être validées et consignées tout comme les résultats qui en découlent. De plus, les procédures doivent être révisées régulièrement et documentées.

Les technologistes médicaux doivent recevoir une formation particulière en pathologie moléculaire dans le cadre d'un programme de formation. À cet égard, les établissements devraient favoriser un programme de formation en vue d'accroître le nombre de pathologistes et de technologistes médicaux ayant une compétence particulière en pathologie moléculaire. Les travaux de planification des effectifs devraient permettre de déterminer le nombre de postes nécessaires pour les technologistes médicaux, les pathologistes et les pathologistes-chercheurs.

Il sera important de s'assurer que les tests pratiqués dans les laboratoires correspondent à des critères rigoureux de qualité et qu'ils soient périodiquement soumis à des tests de compétence. Il est alors nécessaire d'élaborer des normes fondées sur la pratique clinique. Ainsi, des programmes d'évaluation de la compétence devraient être établis pour tous les nouveaux tests en pathologie moléculaire.

Recommandations du Comité

5. Que tout laboratoire impliqué dans la validation, la pratique et l'interprétation de tests associés aux thérapies ciblées respecte les exigences du *Programme québécois d'assurance qualité en anatomopathologie*.
6. Que les ressources humaines médicales et techniques requises soient qualifiées et que certaines soient spécialisées en pathologie moléculaire.
7. Que tout laboratoire impliqué dans la validation, la pratique et l'interprétation des tests compagnons adhère à un programme de contrôle externe de qualité spécifique au test pratiqué, si disponible.
8. Qu'un travail soit fait conjointement avec les organismes responsables de l'agrément des laboratoires pour ajuster la grille d'évaluation en respect de la pratique de cette nouvelle technique.
9. Que le *Répertoire québécois et système de mesures des procédures de biologie médicale* soit modifié en fonction des nouveaux tests à intégrer.
10. Qu'un programme d'évaluation de la compétence soit établi pour tout nouveau test en pathologie moléculaire.

3.4. Organisation des services

La spécialisation requise pour les nouvelles analyses fait en sorte que les laboratoires doivent posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires pour effectuer l'analyse d'une manière professionnelle et sécuritaire dans un cadre d'assurance qualité optimal. Une première étape consiste à répertorier, en fonction de certains critères relatifs aux nouvelles analyses, les ressources humaines et matérielles actuellement disponibles dans tous les laboratoires de pathologie du Québec (p. ex. : spécialisation en pathologie moléculaire, présence d'un pathologiste spécialisé dans l'interprétation d'une analyse particulière). Cette étape permettra de faire la distinction entre les laboratoires compétents pour valider une nouvelle analyse, pour effectuer les manipulations ou encore pour interpréter les résultats. La classification d'un laboratoire dans l'une de ces trois catégories demeure dépendante des particularités propres de la nouvelle analyse à implanter.

La détermination des critères que doit respecter le laboratoire responsable de la validation, de la manipulation et de l'interprétation des résultats est nécessaire pour chaque nouvelle analyse. Ainsi, certains critères tels l'expertise au niveau de la manipulation (technologistes médicaux) et de

l'interprétation (pathologistes), le volume d'activité et l'accessibilité géographique pour le patient devront être considérés. Le laboratoire qui assurera la validation d'un nouveau test doit pouvoir assurer le service jusqu'à l'implantation du test dans d'autres laboratoires, si tel est le cas. De plus, lors de cette implantation, ce même laboratoire sera responsable du partage de l'information nécessaire à l'implantation du nouveau test (p. ex. : résultats, interprétation, amélioration technique, méthodologie). Le lien entre les différents laboratoires de pathologie pourrait être facilité par l'utilisation de la télépathologie. Cette technologie est maintenant disponible dans tous les laboratoires de pathologie de l'est du Québec et elle devrait idéalement être étendue à l'ensemble du territoire québécois.

De manière à s'assurer d'un service de qualité et d'éviter la rupture de service, au moins deux laboratoires devraient être qualifiés pour effectuer une nouvelle analyse. Validé par un premier laboratoire, le test pourra aussi être fait dans un deuxième.

Recommandations du Comité

11. Que le laboratoire responsable de la validation du nouveau test :
    a. ait accès à l'expertise clinique ainsi qu'à un personnel qualifié et à des ressources matérielles adéquates;
    b. assure l'accès au service dans l'attente de l'implantation du nouveau test;
    c. supervise l'implantation de la nouvelle analyse dans d'autres centres, le cas échéant;
    d. favorise le partage de l'information (méthodologie, résultats, interprétation, amélioration technique) entre les différents laboratoires qui pratiquent ce test.
12. Que le(s) laboratoire(s) qui effectue(nt) le nouveau test :
    a. ai(en)t accès à une expertise médicale et technique spécialisée;
    b. possède(nt) un volume d'activité suffisant, lequel doit être déterminé en fonction du test;
    c. possède(nt) une équipe interdisciplinaire de lutte contre le cancer spécialisée selon le type de cancer visé par la thérapie ciblée;
    d. soi(en)t accessible(s) géographiquement.
13. Que le(s) laboratoire(s) qui interprète(nt) le nouveau test :
    a. possède(nt) une expertise en pathologie moléculaire spécifique au test évalué;
    b. puisse(nt) bénéficier de la télépathologie pour mettre sur pied un service rapide et efficace d'interprétation à distance;
    c. transmette(nt) les résultats selon les délais prescrits en fonction de l'analyse effectuée.
14. Que les nouveaux tests soient effectués dans au moins deux laboratoires.

3.5. Partenariat avec l'industrie pharmaceutique

En lien avec les récents programmes qui visent à encourager le partenariat entre les centres de recherche et l'industrie pharmaceutique tel que proposé par le Fond de la recherche en santé du Québec ou par l'Institut de recherche en santé du Canada, il nous apparaît que le plan d'encadrement proposé

pour l'introduction de nouveaux tests offre une opportunité de conclure des ententes entre des laboratoires de pathologie universitaires et des compagnies pharmaceutiques pour le développement de nouveaux tests. En effet, bien que la structure actuelle des laboratoires de pathologie le permette, peu de développement de nouvelles analyses est effectué au Québec. La plupart du temps, les compagnies pharmaceutiques s'associent avec des laboratoires ciblés pour la validation de la nouvelle analyse, une fois que le développement du test ait été effectué par un autre laboratoire.

De manière à favoriser les liens entre les compagnies pharmaceutiques et les laboratoires de pathologie universitaires du Québec, le profil de pathologiste-chercheur intéressé à développer de nouvelles analyses en partenariat avec le secteur privé devra être valorisé. Le recrutement de pathologistes-chercheurs et la reconnaissance de temps dédié à la recherche favorisera le partenariat avec les compagnies pharmaceutiques tôt dans le processus. La mise sur pied et la valorisation de plateformes spécialisées, comprenant notamment le personnel qualifié, l'accès à des banques de tissus et aux patients, ainsi que les ressources techniques et matérielles disponibles, permettront de faciliter le développement des nouvelles analyses. Ainsi, un arrimage devra être fait avec les centres hospitaliers universitaires, les centres de recherche, les universités et les agences de la santé et des services sociaux afin de favoriser le recrutement de pathologistes-chercheurs qui contribueront au développement de nouveaux tests.

Recommandations du Comité

15. Qu'un partenariat entre les compagnies pharmaceutiques et les laboratoires de pathologie universitaires du Québec soit envisagé afin de permettre le développement de nouveaux tests associés aux thérapies ciblées.
16. Que la recherche dans les laboratoires de pathologie universitaires soit valorisée, notamment via le recrutement de pathologiste-chercheur, la libération de temps pour la recherche et l'octroi de postes ciblés pour les pathologistes-chercheurs.

4. Résumé des étapes du plan d'encadrement

1. Mise sur pied d'un comité de veille scientifique :
   - › veille scientifique en lien avec les nouvelles analyses à implanter.

2. Mise sur pied d'un comité spécifique à la nouvelle analyse :
   - › rédaction de lignes directrices, appuyées sur les données probantes disponibles, pour orienter la validation;
   - › identification des critères d'évaluation de la performance clinique destinés aux autorités responsables de l'agrément des laboratoires;
   - › identification des critères de sélection pour les laboratoires qui valideront la nouvelle analyse;
   - › identification des critères de sélection pour les laboratoires techniques et les laboratoires diagnostiques.

3. Désignation d'un laboratoire de validation :
   - › mise au point de la méthode;
   - › présence d'un plan d'assurance qualité interne;
   - › présence d'un plan d'assurance qualité externe, si disponible;
   - › supervision de l'implantation de la nouvelle analyse dans les autres laboratoires, le cas échéant.

4. Implantation dans d'autres laboratoires :
   - › formation par le laboratoire de validation;
   - › présence d'un plan d'assurance qualité interne;
   - › présence d'un plan d'assurance qualité externe, si disponible.

5. Participation au développement de nouveaux tests :
   - › concertation régionale pour favoriser le recrutement de pathologistes-chercheurs;
   - › développement de liens entre les laboratoires de pathologie universitaires et les compagnies pharmaceutiques intéressés à développer de nouveaux tests.

5. Conclusion

Les connaissances scientifiques actuelles permettent d'étudier la constitution génétique et protéique d'une tumeur puis d'utiliser ces données à des fins pronostiques, diagnostiques et prédictives, et donc d'adopter une approche individualisée en ciblant mieux les traitements pour chaque patient. Ce domaine d'avant-garde, en lien avec les thérapies ciblées, a évolué rapidement et poursuivra certainement son ascension dans les années à venir. Les exemples les plus démonstratifs correspondent actuellement à la détermination de facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux thérapies ciblées dans les tumeurs tels que les cancers du sein, du poumon et colorectaux.

La validation et l'implantation de nouvelles analyses en lien avec les thérapies ciblées en oncologie ne sont généralement pas encadrées dans les laboratoires de pathologie au Québec. Par conséquent, les compagnies pharmaceutiques peuvent choisir le laboratoire de leur choix pour implanter ces nouvelles analyses.

Le présent plan d'encadrement fait état des recommandations du Comité consultatif en anatomopathologie afin d'améliorer et d'optimiser l'encadrement du développement et de l'implantation d'analyses associées aux thérapies ciblées en oncologie dans les laboratoires de pathologie du Québec. Il comprend seize recommandations qui touchent l'ensemble du processus, dont font partie les étapes suivantes :

1. l'identification des analyses;
2. la validation des nouvelles analyses;
3. l'assurance qualité pré- et post validation;
4. l'organisation des services;
5. le partenariat avec l'industrie pharmaceutique.

Le Comité souhaite que ces recommandations soient rapidement mises en œuvre afin que les établissements québécois puissent bénéficier d'un encadrement structuré pour l'introduction de nouvelles analyses en lien avec le développement des thérapies ciblées en oncologie au Québec.

6. Références

1. Tongyoo A. Targeted therapy: novel agents against cancer. J Med Assoc Thai 2010;93(Suppl 7):S311-323.
2. Sawyers C. Targeted cancer therapy. Nature 2004;432(7015):294-297.
3. Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M, Murphy M. Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20(14):3106-3113.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344(11):783-792.
5. Majewski IJ, Bernards R. Taming the dragon: genomic biomarkers to individualize the treatment of cancer. Nat Med 2011;17(3):304-312.
6. Action Cancer Ontario. Assurer l'accès à des tests d'oncologie moléculaire en laboratoire et à des services cliniques de génétiques du cancer de haute qualité en Ontario. Rapport du Groupe de travail en oncologie moléculaire. Décembre 2008. 39 p.
7. United Kingdom genetic testing network. http://www.ukgtn.nhs.uk, consulté en ligne le 8 avril 2011.
8. United Kingdom genetic testing network. Process and Criteria for UKGTN Laboratory Membership as a Diagnostic or Technical Service Provider. http://www.ukgtn.nhs.uk/gtn/Information/Services/Laboratory_Membership, consulté en ligne le 8 avril 2011. 9p.
9. Goold IL, Pearn A, Bettiol S, Ballantyne A. Quality and safety of genetic testing in Australia and New Zealand: a review of the current regulatory framework. Aust New Zealand Health Policy 2006;3:13.
10. Medical Services Advisiry Committee. Funding for new medical technologies and procedures: Application and assessment guidelines. 2005. http://www.msac.gov.au/, consulté en ligne le 8 avril 2011. 70 p.
11. Healthscope pathology. http://www.healthscopepathology.com.au/index.shtml, consulté en ligne le 14 mars 2012.
12. Jennings L, Van Deerlin VM, Gulley ML. Recommended principles and practices for validating clinical molecular pathology tests. Arch Pathol Lab Med 2009;133(5):743-755.
13. Philip R, Carrington L, Chan M. US FDA perspective on challenges in co-developing in vitro companion diagnostics and targeted cancer therapeutics. Bioanalysis 2011;3(4):383-389.
14. College of American Pathologist. Molecular pathology checklist. Commission on laboratory accreditation, Laboratory accreditation program, 2007. 88 p.
15. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. Emerg Med J 2003;20(5):453-458.
16. College of American Pathologist. Molecular Oncology Committee. http://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&cntvwrPtlt_actionOverride=%2Fportlets%2FcontentViewer%2Fshow&_windowLabel=cntvwrPtlt&cntvwrPtlt%7BactionForm.contentReference%7D=committees%2Fmolecular_description.html&_state=maximized&_pageLabel=cntvwr, consulté en ligne le 14 mars 2012.
17. Landais P, Meresse V, Ghislain JC. Evaluation and validation of diagnostic tests for guiding therapeutic decisions. Therapie 2009;64(3):187-201.
18. Berwouts S, Morris MA, Dequeker E. Approaches to quality management and accreditation in a genetic testing laboratory. Eur J Hum Genet 2010;18(Suppl 1):S1-19.