

# UN EXAMEN DES DIAGNOSTICS COMPAGNONS EN MÉDECINE DE PRÉCISION AU CANADA

## EN SOMMES-NOUS À CETTE ÉTAPE?



CANADIAN CANCER  
SURVIVOR NETWORK  RÉSEAU CANADIEN DES  
SURVIVANTS DU CANCER

Novembre 2020

**PARTIE I : INTRODUCTION**

**PARTIE II : DÉFINIR LES DIAGNOSTICS COMPAGNONS DANS LE CONTEXTE CANADIEN**

**PARTIE III : IDENTIFIER LES OBSTACLES ET LES DÉFIS DANS LE CONTEXTE CANADIEN**

**A. ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ (ÉTS)**

**B. REMBOURSEMENT/FINANCEMENT**

**C. VOIE D'ADOPTION PAR LE SYSTÈME DE SANTÉ**

**D. PRESTATION PAR LE SYSTÈME DE SANTÉ**

**E. AUTORISATION RÉGLEMENTAIRE**

**F. SURVEILLANCE ET FONCTIONNEMENT EN LABORATOIRES**

**PARTIE IV : DES DIAGNOSTICS COMPAGNONS AU PROFILAGE GÉNOMIQUE — SNG**

**PARTIE V : RECOMMANDATIONS**

**PARTIE VI : RESTRICTIONS, IMPLICATIONS ET CONCLUSION**

**ANNEXE A : QUESTIONS POSÉES AUX PARTIES PRENANTES**

**RÉFÉRENCES**

**SOURCE DES IMAGES**

## PARTIE I : INTRODUCTION

Le **Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC)** est une organisation caritative canadienne qui soutient les patients atteints de cancer, les survivants et les proches aidants. Le RCSC a été créé par un groupe de Canadiens préoccupés par les enjeux relatifs au cancer et à la survie au cancer et s'engage à améliorer la vie des Canadiens touchés par le cancer. Dans le cadre de sa vision qui consiste à garantir l'accès des patients aux connaissances sur les traitements, les options et les résultats de santé liés au cancer, dans le but de mettre fin aux disparités dans les soins et les traitements des patients dans tout le pays, le RCSC a commandé une étude sur les tests compagnons en médecine de précision au Canada, par le biais d'une analyse de la littérature et d'une série d'entretiens avec les parties prenantes. Les chercheurs souhaitaient déterminer s'il existe des défis ou des obstacles qui pourraient entraver l'accès des patients, puis émettre une série de recommandations pour guider des changements réfléchis afin de répondre à ces préoccupations. L'examen a commencé le 24 juin 2020 et s'est terminé le 24 août 2020. Le rapport suivant est le résultat de l'analyse de la littérature et des entretiens subséquents avec des parties prenantes et des patients.

L'essor de la médecine de précision au Canada a suscité le désir de disposer de méthodes fiables et précises pour identifier les patients qui bénéficieront des médicaments proposés dans le cadre de thérapies oncologiques en pratique clinique. Si l'expression « médecine de précision » est souvent utilisée de manière interchangeable avec celle de « médecine personnalisée », il est important de noter que ce dernier terme implique que la thérapie est spécifique à chaque patient. La médecine de précision vise à administrer le bon médicament au bon patient au bon moment, promettant une utilisation plus efficace des ressources du système de santé en ciblant les patients les plus susceptibles de bénéficier de la thérapie. La médecine de précision peut identifier des données biologiques (gènes, ARN/ADN ou protéines) afin de stratifier les patients, en ciblant ceux qui sont les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique. En médecine de précision, le diagnostic et le traitement sont intrinsèquement liés. Bien que ce domaine ait évolué sous différentes appellations (médecine personnalisée, traitement ciblé, soins individualisés, etc.), pour les besoins du présent rapport, l'expression privilégiée sera « **médecine de précision** ».

- **Médecine de précision =**  
Une approche des soins aux patients où le choix du traitement est guidé par une compréhension moléculaire de la maladie de chaque patient
- « moléculaire » = gènes, protéines, biomarqueurs




Figure 1 : La médecine de précision dans le traitement du cancer

Aujourd'hui, les cliniciens qui prescrivent des médicaments contre le cancer sont passés de l'ère des médicaments universels à celle des thérapies de précision, caractérisées par de meilleurs taux d'efficacité des thérapies et des taux plus faibles d'effets indésirables. Auparavant, les médicaments prescrits contre le cancer dépendaient généralement du type de cancer, de sa taille, de son stade, ainsi que des préférences du patient. Avec la médecine de précision, des données sur les modifications génétiques de la tumeur servent à déterminer la meilleure approche pour chaque patient. Bien qu'il nous reste beaucoup à apprendre, nous espérons que la médecine de précision permettra aux patients atteints de cancer d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques et moins d'effets secondaires.

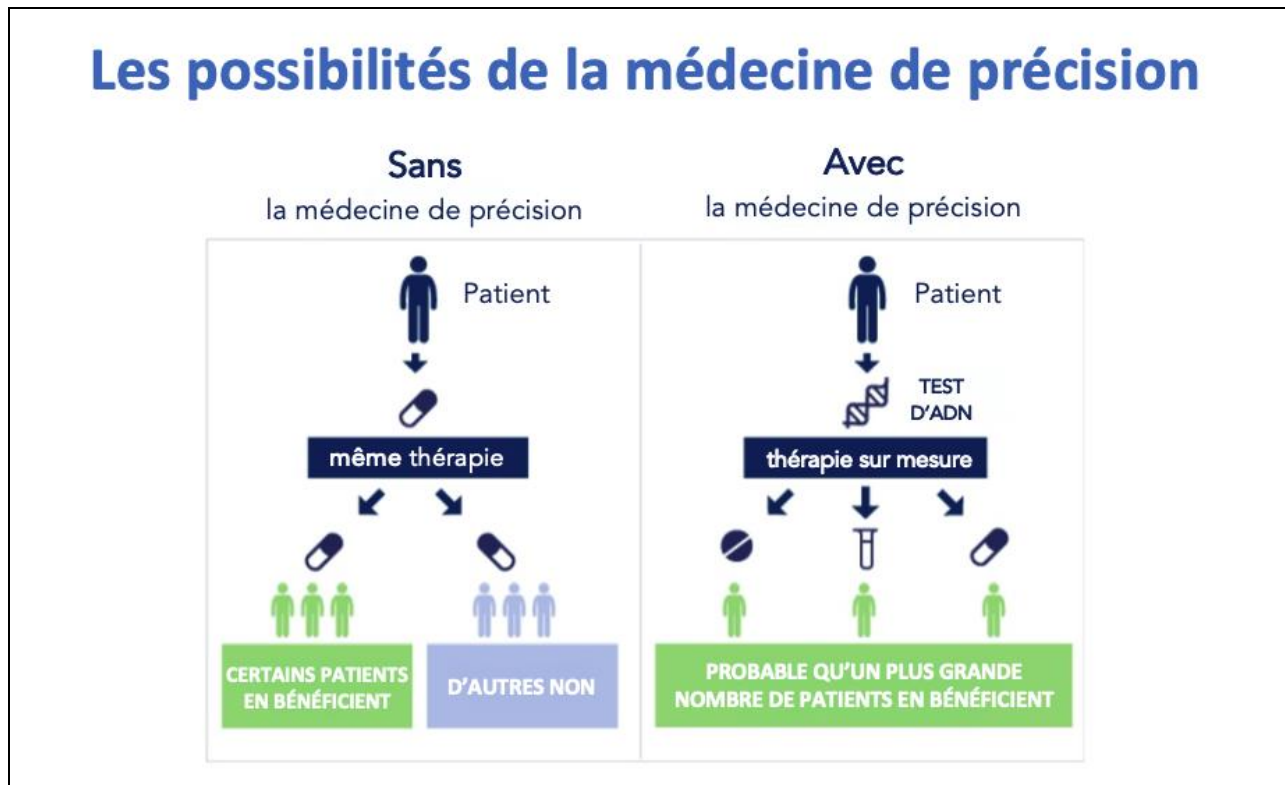


Figure 2 : Les possibilités de la médecine de précision

L'identification précise des personnes qui bénéficieront d'un traitement oncologique donné et des patients qui, en raison d'un risque accru d'effets secondaires, ne devraient pas recevoir une thérapie, commence par l'identification et la validation d'un biomarqueur. Les biomarqueurs peuvent « révéler des processus biologiques, un processus pathogène ou une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique. »<sup>1</sup> « Le rythme de la découverte de biomarqueurs a augmenté de façon exponentielle au cours des dernières années, ce qui a inauguré l'ère de la médecine de précision, avec un arsenal croissant de traitements adaptés à des populations spécifiques de patients atteints de cancer ». <sup>2</sup> « Le succès des traitements basés sur les biomarqueurs réside toutefois dans l'identification efficace des patients présentant l'expression requise de biomarqueurs. »<sup>2</sup> Pour identifier les candidats à des médicaments de précision parmi les patients atteints de cancer, les cliniciens s'appuient sur des tests ou des essais appelés **diagnostics compagnons**.

« Lorsque l'on aura identifié un plus grand nombre de patients pour lesquels un traitement est propice, un plus grand nombre de patients recevront des traitements appropriés. » Le test compagnon est crucial, non seulement pour identifier la bonne population de patients, mais aussi pour atteindre le plus grand nombre de patients possible au sein de cette population.

# Thérapie oncologiques ciblées et diagnostics compagnons

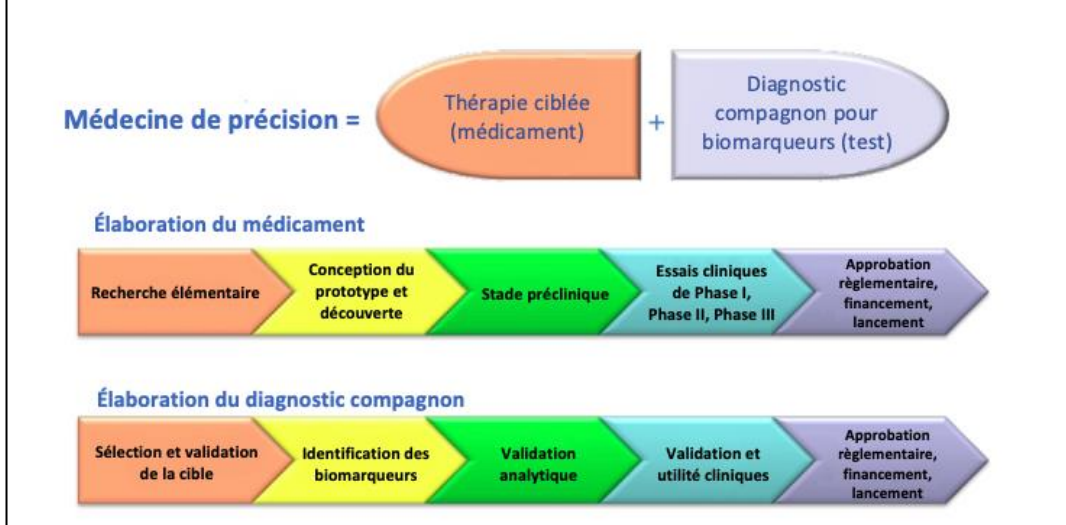


Figure 3 : Médecine de précision — Thérapie ciblée et diagnostic compagnon associé

Les diagnostics compagnons sont ainsi nommés parce que ces essais ou tests sont spécifiquement développés pour être utilisés de manière complémentaire avec une pharmacothérapie en particulier. En plus d'identifier la population adéquate de patients, les diagnostics compagnons peuvent également contribuer à éviter les effets indésirables des médicaments en permettant aux cliniciens d'identifier les patients qui présentent un risque accru d'effets secondaires graves pouvant être causés par certaines thérapies. Notre compréhension de l'oncologie et de la réponse aux traitements a évolué au fil des ans grâce à une meilleure connaissance des moteurs moléculaires de la maladie. En conséquence, les traitements qui ciblent ces processus ont montré une amélioration des résultats santé, avec notamment une prolongation de la survie globale. Ces avantages sont extrêmement importants pour les patients du cancer et leurs familles.

Plusieurs études cliniques et données provenant de registres cliniques ont clairement démontré une différence dans la façon dont les patients répondent à la même pharmacothérapie. Jusqu'à « 75% des patients atteints de cancer ne réagissent pas favorablement au même médicament prescrit. »<sup>3</sup> Les tests compagnons peuvent fournir des renseignements essentiels pour l'utilisation sûre et efficace d'un médicament ou d'un produit biologique particulier. Ces tests peuvent certainement éviter aux patients des toxicités inutiles induites par un traitement et une progression immédiate de la maladie s'ils ne sont pas admissibles à la pharmacothérapie sur la base des caractéristiques moléculaires ou génétiques de leur cancer.

Cette étude a été entreprise par le Réseau canadien des survivants du cancer dans le cadre d'une campagne de sensibilisation au sujet de l'état des diagnostics compagnons au Canada. Ce livre blanc donnera un aperçu de l'utilisation actuelle des tests compagnons pour la prescription en pharmacothérapie oncologique de précision dans tout le Canada, en identifiant les lacunes et les défis liés à l'approbation, l'évaluation, le financement, l'adoption, l'accès et la mise en application des tests compagnons dans les systèmes de santé. Bien que non exhaustive, une analyse étoffée de la littérature

a été réalisée au nom du RCSC afin d'identifier les principaux articles sur les lacunes et les défis présentés dans ce document ainsi que les recommandations proposées pour contribuer à favoriser un système de santé homogène quant à l'accès aux tests compagnons pour les patients au Canada. De plus, des parties prenantes ont été interrogées afin de recueillir leurs précieux points de vue sur l'utilisation des tests compagnons au Canada. Leurs points de vue ont été intégrés dans l'ensemble du document afin d'éclairer et d'orienter les recommandations.

## **PARTIE II : DÉFINIR LES DIAGNOSTICS COMPAGNONS DANS LE CONTEXTE CANADIEN**

Les diagnostics compagnons sont une méthode approuvée pour l'identification clinique des sous-populations de patients atteints de cancer, permettant des prescriptions plus individualisées en fonction de la probabilité que chaque patient puisse en bénéficier.

L'ère des diagnostics compagnons a commencé en 1998 avec l'approbation par la FDA d'Herceptin, un médicament contre le cancer du sein qui bloque une protéine (HER-2) présente en quantités anormalement élevées chez environ un quart à un tiers des patientes atteintes d'un cancer du sein. Les patientes chez qui on diagnostique un cancer du sein HER 2 positif sont généralement atteintes d'un cancer agressif. Le test compagnon identifie la surexpression de HER2, ou un nombre élevé de copies du gène HER2 dans la tumeur, indiquant qu'Herceptin pourrait être une thérapie efficace pour la gestion du cancer du sein de cette patiente. Ainsi, c'est ainsi qu'a démarré l'ère des diagnostics compagnons.

Essentiellement, les diagnostics compagnons permettent d'utiliser de manière sûre et efficace un médicament ou un produit biologique approprié. En général, pour le traitement du cancer, les diagnostics compagnons sont conçus pour associer un agent ciblé à un patient dont le cancer présente des caractéristiques moléculaires définies sur lesquelles le médicament agit. Une protéine mutante constitue un exemple qui peut être ciblé de cette manière par un médicament agissant en tandem avec un diagnostic. « *Le traitement par le Vemurafenib, un inhibiteur de la BRAF kinase mutante V600E utilisée dans le mélanome, nécessite qu'un diagnostic compagnon confirme la présence de la mutation V600E chez le patient.* »<sup>4</sup> Les patients qui ne présentent pas cette mutation ne doivent donc pas être traités au Vemurafenib.

En avril 2020, la *Food & Drug Administration* (FDA) des États-Unis a publié un guide final à l'intention de l'industrie, décrivant les considérations relatives au développement et à l'étiquetage des dispositifs de diagnostics compagnons pour soutenir les utilisations indiquées de divers médicaments ou produits biologiques oncologiques. Ce document a défini le diagnostic compagnon comme « *... un dispositif de diagnostic in vitro qui fournit des informations essentielles pour l'utilisation sûre et efficace d'un produit thérapeutique correspondant... Il vise à associer des produits thérapeutiques aux patients (et uniquement aux patients) qui répondront positivement à ce produit, afin de maximiser les avantages et de minimiser les risques liés aux produits thérapeutiques reçus.* »<sup>5</sup> Ce guide souligne ensuite le rôle de l'oncologie de précision et les conditions dont elle dépend :

- 1) « Une compréhension de la pathophysiologie moléculaire des cancers » et
- 2) « La capacité des diagnostics compagnons à détecter et à mesurer de manière précise et fiable des biomarqueurs moléculaires. Ces diagnostics compagnons nous instruisent sur le développement et l'utilisation approuvée des produits thérapeutiques »<sup>5</sup>.

Au Canada, la définition n'est pas aussi simple. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié en juin 2016 un portrait des *Produits pharmaceutiques nécessitant des diagnostics compagnons* contenant une définition des diagnostics compagnons : « des

*tests utilisés pour mesurer l'expression des protéines ou des gènes chez un individu, ou pour détecter une variation génétique (biomarqueurs). »*<sup>6</sup> L'utilisation de biomarqueurs pour déterminer la réponse individuelle à une pharmacothérapie est communément appelée pharmacogénomique, où des diagnostics compagnons peuvent guider le choix et/ou la dose d'une pharmacothérapie pour améliorer les résultats de santé du patient. L'ACMTS a également publié une définition dans son Appendice 2019 — *Guide spécifique sur les traitements avec diagnostics compagnons* (conforme à sa propre définition déjà publiée) : « *Un test qui mesure l'expression d'une protéine ou du gène présent chez un individu, ou qui détecte une variation génétique dans le but d'éclairer une décision relative au traitement* ».<sup>7</sup>

Il est important de noter que les diagnostics compagnons peuvent être considérés comme :

- Des instruments de diagnostic in vitro (IDIV) : trousse d'essais fabriquées, validées et vendues par des entreprises de diagnostic.
- Des tests développés en laboratoire (TDL) : tests développés et validés à l'échelle de laboratoires locaux.

Au Canada, une définition qui intègre ou considère à la fois les trousse d'essais d'IDIV et les TDL est loin d'être idéale. D'un point de vue réglementaire, un diagnostic compagnon élaboré par une entreprise de diagnostic est considéré comme un IDIV et est réglementé par le Bureau des matériels médicaux de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada, tandis qu'un produit pharmacologique est réglementé par la DPT ou la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG).

Les médicaments oncologiques, les IDIV et les TDL entrent dans le système de santé par des voies différentes, avec peu, voire aucune coordination formelle entre eux. Comme l'a bien souligné un document de BioCanRx en juin 2017, ce manque de coordination formelle entre les médicaments, les IDIV et les TDL pose problème dans l'organisation actuelle du système de santé, car les décisions concernant les médicaments, les dispositifs médicaux et les tests de laboratoire à fournir aux patients sont prises par des décideurs différents.<sup>8</sup> Cela peut créer beaucoup d'incohérence et un contexte hétérogène dans l'ensemble du Canada pour les patients voulant accéder à des diagnostics compagnons. Par conséquent, les patients peuvent en subir des impacts sur leurs options de traitement et leurs résultats. « *L'accès équitable des patients de tout le pays devrait être un objectif de la politique entourant les diagnostics compagnons au Canada. Toutefois, la manière décentralisée dont les décisions sont prises dans le système de santé canadien ainsi que les contraintes de budget et de ressources pour promouvoir l'adoption d'innovations en matière de soins de santé remettent en question cet objectif* ».<sup>8</sup>

La plupart des diagnostics compagnons utilisés au Canada sont des TDL ou des tests développés en laboratoire. Ces tests ne sont pas soumis à un processus d'approbation réglementaire par Santé Canada, car ils sont développés et validés à l'échelle de laboratoires locaux. Au début des entretiens avec les parties prenantes, une distinction a été faite entre les deux types de diagnostics compagnons au Canada. Certaines parties prenantes connaissaient bien les différences entre les deux types de diagnostics compagnons, tandis que d'autres ne les connaissaient pas. On voit souvent les deux être confondus.

Les parties prenantes suivantes ont été interviewées et ont apporté une contribution significative et réfléchie en recensant les défis et les obstacles liés à la mise en application clinique des diagnostics compagnons au Canada et à leur accès :

ENTRETIENS AVEC LES PARTIES PRENANTES	
<b>Robin McGee</b> , PhD (Perspective du patient)	Patiente atteinte d'un cancer rectal de stade IV, psychologue, Halifax, Nouvelle-Écosse (7 juillet 2020)
<b>D<sup>re</sup> Judith Glennie</b> (CAPT)	Présidente de J. L. Glennie Consulting inc., Toronto, Ontario (8 juillet 2020)
<b>D<sup>r</sup> Calvin Law</b> (Oncologie) (Clinicien)	Chef du centre d'oncologie Odette, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario (16 juillet 2020)
<b>Sylvie Bouchard</b> (ÉTS)	INESSS, Montréal, QC (22 juillet 2020)
<b>Brandon Levac</b> (Pharma)	Bayer, Toronto, Ontario (24 juillet 2020)
<b>Jill Hamer-Wilson</b> (GCEC)	Représentante des patients atteints de cancer du poumon au Groupe canadien des essais sur le cancer, Ottawa, Ontario (6 août 2020)
<b>D<sup>r</sup> Aaron Pollett</b> (pathologiste — TDL)	Chef provincial, pathologie et médecine de laboratoire, Action Cancer Ontario ; Hôpital Mt Sinai, Toronto, Ontario (12 août 2020)
<b>DES RÉPONSES ÉCRITES ONT ÉTÉ FOURNIES PAR :</b>	
<b>Trevor Richter</b> , ACMTS (ÉTS)	Directeur, Examens pharmaceutiques, ACMTS (5 août 2020)

*(Veuillez noter : chaque partie prenante interrogée par l'auteur a reçu une liste de questions auxquelles elle a pu apporter une contribution utile et significative. Veuillez consulter l'annexe A pour la liste des questions d'entretien avec les parties prenantes. Au fur et à mesure que se sont déroulés les entretiens avec les parties prenantes et une fois l'analyse de la littérature terminée, un processus d'entretiens plus éclairé a eu lieu. Par conséquent, certaines des questions de l'entretien ont perdu leur pertinence en ce qui est du contexte canadien ; c'est en particulier le cas de la question sur le co-développement du diagnostic compagnon et de son médicament associé.)*

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'a pas été en mesure de nous accorder un entretien téléphonique, mais a eu l'amabilité de fournir des réponses écrites à nos questions. **Trevor Richter**, directeur des examens pharmaceutiques à l'ACMTS, a fourni la définition suivante des diagnostics compagnons :

« Les diagnostics compagnons sont des **tests de laboratoire** qui fournissent des informations essentielles pour l'utilisation sûre et efficace de certains médicaments thérapeutiques. Ces tests détectent des biomarqueurs spécifiques qui prédisent si certains médicaments auront des effets favorables. En pratique, les diagnostics compagnons peuvent identifier les patients susceptibles de bénéficier de certaines thérapies ou d'en subir des effets néfastes, et elles contribuent au suivi clinique pour déterminer la manière optimale d'ajuster le traitement. »

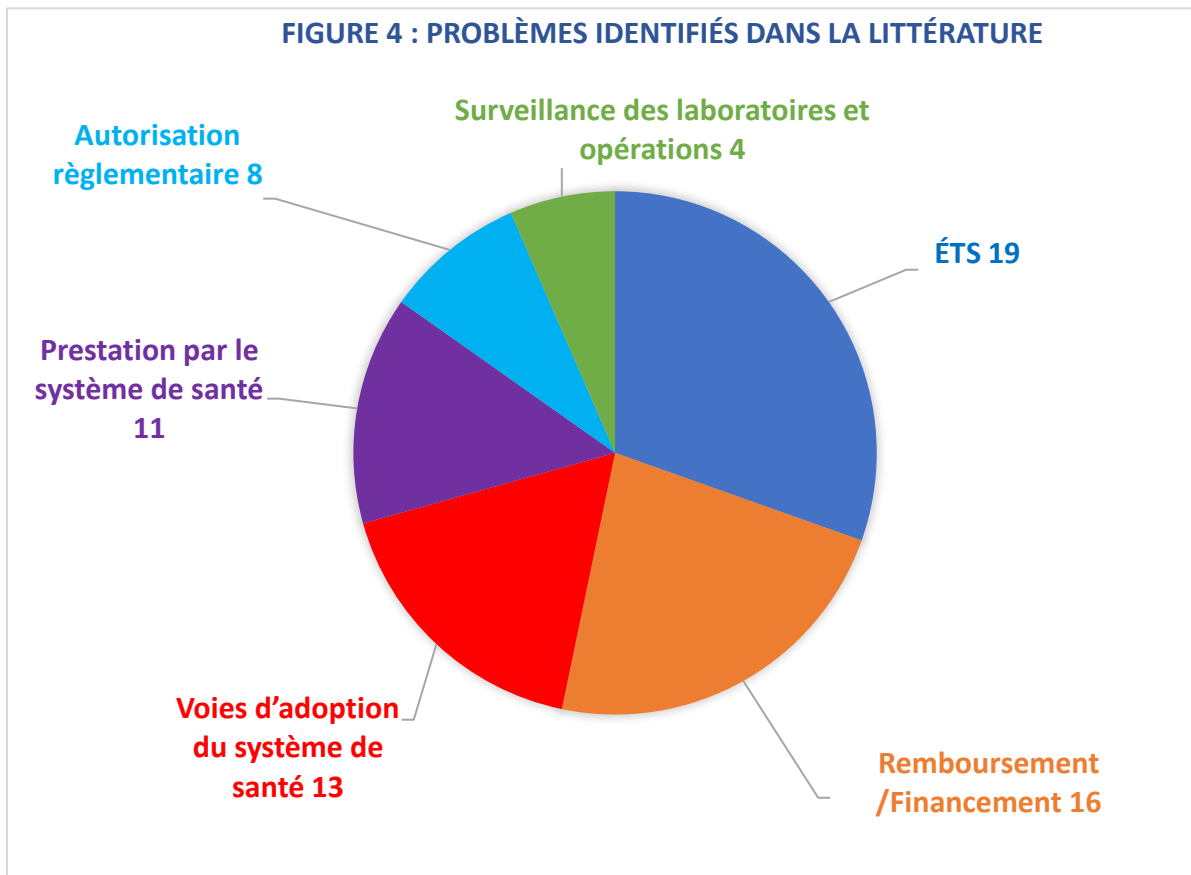
### PARTIE III : IDENTIFIER LES OBSTACLES ET LES DÉFIS DANS LE CONTEXTE CANADIEN

L'auteur a effectué une analyse de la littérature au nom du RCSC afin d'identifier les principaux défis et obstacles dans la mise en application des diagnostics compagnons en contexte clinique, ainsi qu'à leur accès par les patients au sein du système de santé canadien. Les articles analysés ont été publiés entre

juin 2010 et juin 2020. Trente-neuf articles dont le contenu sur les tests compagnons est particulièrement pertinent ont été sélectionnés, et 22 articles ont été directement cités aux fins du présent rapport parce qu'ils contenaient des points de vue pertinents provenant de parties prenantes au sujet de la mise en application des tests compagnons au Canada et sur les questions relatives à l'accessibilité de ces tests au Canada. Plus précisément, les articles cités avaient trait à une ou plusieurs des catégories suivantes :

- A. Évaluation des technologies de la santé (ÉTS).
- B. Remboursement/Financement.
- C. Voie d'adoption par le système de santé.
- D. Prestation par le système de santé.
- E. Autorisation réglementaire.
- F. Surveillance et fonctionnement des laboratoires.

Les catégories représentant les différents problèmes identifiés le plus fréquemment dans les 22 articles sélectionnés sont indiquées dans la figure ci-dessous (FIGURE 4).



Vous trouverez ci-dessous chaque catégorie contenant divers enjeux concernant les parties prenantes, suivies des recommandations figurant dans la PARTIE V du présent rapport pour soutenir une approche globale et exhaustive de la prestation de diagnostics compagnons et de l'accès à ces diagnostics par les patients.

Les articles de la littérature analysés ont identifié plusieurs parties prenantes aux points de vue fort différents sur la valeur du diagnostic compagnon (voir la figure 5 ci-dessous).

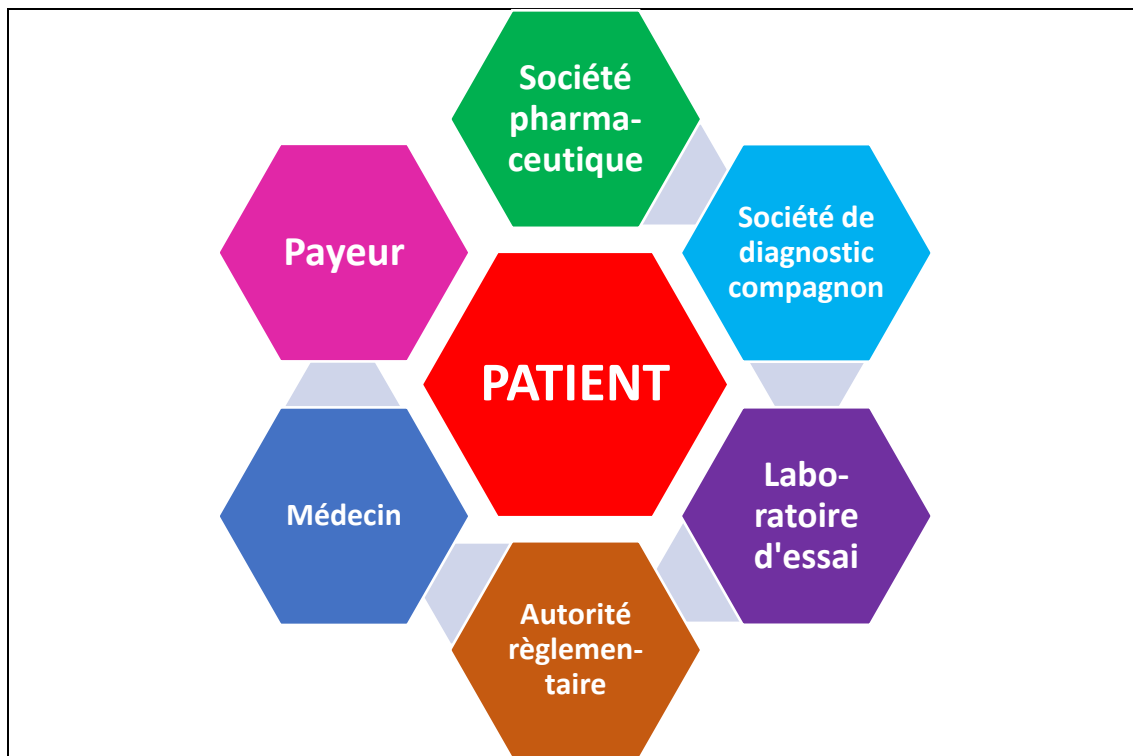


Figure 5 : Les parties prenantes les plus facilement identifiées dans la littérature

Les opinions des parties prenantes divergent en ce qui a trait aux propositions de valeur de l'agent thérapeutique par rapport au diagnostic compagnon. Le patient, cependant, était généralement au centre de leurs intérêts communs. Il est clair que la valeur pour le patient n'est pas motivée par des raisons financières lorsque ce dernier nécessite un diagnostic compagnon pour obtenir des informations cliniques afin de l'aider à mieux gérer sa maladie. Mais, comme le montrent clairement les résultats des entretiens avec les parties prenantes, chaque partie prenante a à l'esprit l'intérêt du patient dans sa position par rapport au diagnostic compagnon. À la question « *Qui, selon vous, sont les différentes parties prenantes qui ont été touchées de manière positive ou négative par la mise en œuvre ou non de diagnostics compagnons au Canada* », toutes les parties prenantes interrogées ont fourni comme réponse principale « *les patients* ».

#### A. ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ (ÉTS)

Les questions liées à l'évaluation des technologies de la santé (ÉTS) sont citées de façon prédominante dans la littérature. Le document de l'IHE/CAPT<sup>9</sup> d'octobre 2017 et le document de BioCanRx<sup>8</sup> ont décrit ces enjeux avec justesse grâce à une analyse approfondie de la littérature. D'autres articles soulignent et valident les défis identifiés comme suit :

Une fois que Santé Canada a approuvé l'utilisation d'un médicament oncologique au Canada, les provinces et territoires du pays doivent décider si le médicament sera admissible à un remboursement

public. Le Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS joue un rôle important dans leurs processus décisionnels. Grâce au processus du PPEA, l'ACMTS effectue des évaluations étoffées et objectives des données probantes cliniques, économiques et des caractéristiques des patients concernant les médicaments oncologiques, et utilise cette évaluation pour formuler des recommandations et des conseils en matière de remboursement aux régimes d'assurance-médicaments publics provinciaux et territoriaux (à l'exception du Québec, où l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est responsable des ÉTS) et aux organismes provinciaux de lutte contre le cancer. Les recommandations de remboursement sont faites par le Comité d'experts en examen (CEEP) du PPEA de l'ACMTS, qui regroupe :

- Des oncologues médicaux
- Des médecins
- Des pharmaciens
- Des économistes
- Un expert en éthique
- Des patients

Les régimes d'assurance-médicaments et les organismes de lutte contre le cancer prennent leurs décisions finales en matière de remboursement et de couverture en fonction des recommandations de financement du CEEP et d'autres facteurs, tels que le mandat de leurs programmes, les priorités administratives et les incidences budgétaires.<sup>10</sup>

Advenant que Santé Canada exige des tests de biomarqueurs pour guider le traitement du patient et qu'un médicament oncologique est associé à un diagnostic compagnon, le fabricant doit fournir des informations cliniques et pharmacoéconomiques spécifiques liées à ce diagnostic compagnon. L'ACMTS étudiera les facteurs pertinents à l'essai de biomarqueurs qui peuvent éclairer la décision d'utiliser ou non le médicament en processus d'examen associé. Bien que l'ACMTS reçoive des notes additionnelles dans son examen des diagnostics compagnons, il n'existe pas de processus officiel d'évaluation de ces diagnostics au Canada. Actuellement, les ÉTS sont utilisées pour guider les recommandations de remboursement des diagnostics compagnons, mais en plus de l'ACMTS, l'ÉTS peut provenir de diverses sources : les organismes provinciaux d'ÉTS (par exemple, INESSS, OHTAC), les ministères provinciaux de la Santé et des hôpitaux. Une fois qu'une recommandation a été faite, le financement d'un diagnostic compagnon peut provenir de différentes sources, notamment des hôpitaux, des agences provinciales de lutte contre le cancer, des entreprises pharmaceutiques et du secteur privé.



**Figure 6 : Comprendre la médecine de précision dans le traitement du cancer — Financement provincial des diagnostics compagnons**

En septembre 2019, l'ACMTS a publié les *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada — un guide spécifique pour les traitements avec diagnostics compagnons*.<sup>7</sup> Ce document avait pour objet de fournir un soutien supplémentaire par des conseils se rapportant spécifiquement à la question économique lors de l'évaluation du traitement et de son diagnostic compagnon associé. À la connaissance de l'auteur, ces lignes directrices n'ont pas été appliquées. L'autrice du document de BioCanRx, Katherine Bonter, a résumé les problèmes liés aux ÉTS comme suit : « *des décisions de couverture disparates, un processus d'évaluation non transparent, un manque de clarté dans la manière dont les décideurs hiérarchisent les tests à évaluer, et des décisions prises concernant les hôpitaux et l'évaluation des technologies de la santé (ÉTS) qui diffèrent d'une province à l'autre.* »<sup>8</sup> Katherine Bonter a également souligné la variabilité interprovinciale des réglementations, des opérations et des exigences en matière de données comme autant de problèmes qui affectent l'adoption de diagnostics compagnons et nuisent à leur développement. La réglementation des services de diagnostic se fait au niveau provincial, ce qui peut conduire à des approches et des cadres réglementaires différents. De plus, le processus d'accès aux tests diagnostiques et le fonctionnement des laboratoires de diagnostic peuvent varier considérablement d'une province à l'autre. Enfin, malgré l'importance des données permettant d'étayer la valeur et l'utilité des diagnostics compagnons, les critères utilisés peuvent être mal définis et les payeurs font peser sur les fabricants la responsabilité de supporter les coûts de la collecte de données et des analyses.

Des préoccupations ont été exprimées concernant les divergences entre les différents territoires dans les processus d'approbation, de financement et d'accès aux tests diagnostiques. Il existe des différences interprovinciales dans les efforts et les initiatives d'ÉTS, ce qui peut entraîner une mise en œuvre et un accès inéquitables aux tests diagnostiques pour les patients. Il pourrait en résulter des normes et des critères différents, ce qui entraînerait un « *dédoublé considérable des efforts* »<sup>6</sup> partout au pays.

**Brandon Levac**, de Bayer Canada, a apporté une contribution réfléchie lorsqu'on lui a demandé s'il manquait de méthodes normalisées pour déterminer le remboursement des tests diagnostiques au Canada : « *... Oui, certainement et pas seulement les méthodes, mais le processus par province n'est pas clair, avec une transparence limitée de part et d'autre.* » Il a poursuivi en disant : « *Pour les nouveaux*

*diagnostics non propriétaires, il serait bon que des normes soient établies du côté des ÉTS et de leurs bailleurs de fonds pour faciliter la validation et la détermination de leur utilité clinique ; il serait juste que les fabricants de médicaments soutiennent la recherche en vue d'établir un tel système, de concert avec les laboratoires de pathologie, et peut-être en fournissant un financement provisoire pour les essais. Il devrait s'en suivre un processus transparent pour l'éventuel financement des diagnostics. »* Lorsqu'on lui a demandé s'il existait une solution pour relever les défis liés à la mise en application et aux enjeux propres aux diagnostics compagnons, M. Levac a fourni la réponse suivante : « *Après l'amélioration des processus provinciaux individuels, les bailleurs de fonds publics devraient envisager d'établir une stratégie panprovinciale pour les tests diagnostiques et une organisation représentative ; cela permettrait 1) d'uniformiser les tests dans tous les territoires ; 2) de faciliter les partenariats entre l'industrie et le public, surtout si des recherches sur les services publics à long terme s'imposent ; 3) de normaliser les tests et de consolider les achats pour des raisons d'efficacité (par exemple, biens d'équipement, réactifs, etc.). »*

L'absence de méthodes standardisées pour le remboursement des diagnostics compagnons a été identifiée par d'autres parties prenantes interrogées et a été soulignée dans la littérature. Mme **Robin McGee**, psychologue bien connue et patiente atteinte d'un cancer rectal de stade IV à Halifax, en Nouvelle-Écosse, a parlé du manque de standardisation dans le contrôle de qualité des tests diagnostiques effectués dans différents laboratoires du pays. Elle a également évoqué les défis et les difficultés qu'elle a rencontrés depuis son premier diagnostic de stade III il y a dix ans, qui a finalement évolué vers le stade IV de la maladie, nécessitant l'accès à des diagnostics compagnons et, plus récemment, à des tests de séquençage de nouvelle génération (SNG) : « *On manque de cohérence au niveau du processus et de mécanisme d'ÉTS pour traiter correctement et uniformément les nouvelles données probantes relatives aux tests diagnostiques. Il y a un énorme manque d'uniformité à travers le pays entre nos homologues. Comme j'ai dû accéder à des traitements dans différentes provinces, j'en sais quelque chose. Certaines provinces sont plus à leur affaire... que d'autres. La Colombie-Britannique et l'Ontario ne connaissent pas les mêmes difficultés que la Nouvelle-Écosse. Il devrait y avoir un processus d'approbation de remboursement généralisé pour ces tests diagnostiques dans les différentes provinces. »*

Le **Dr Calvin Law**, chef du *Odette Cancer Centre* du *Sunnybrook Health Sciences Centre* à Toronto, en Ontario, a soutenu qu'il y a un « *trop grand manque d'uniformité d'une province à l'autre et que c'est essentiellement le code postal qui dicte la thérapie qu'un patient reçoit. Nous devrions homogénéiser ces tests compagnons au profit des patients qui sont susceptibles de recevoir et de bénéficier des thérapies associées. Et il devrait y avoir un plan national concerté à cet effet. Toutes les parties prenantes devraient se réunir pour mettre en œuvre ce plan. »*

**Sylvie Bouchard**, directrice de l'INESSS, a parlé du processus d'ÉTS que le Québec a mis en place pour l'examen des tests compagnons. « *Depuis trois ans maintenant, l'INESSS a mis en place une procédure écrite que les fabricants de médicaments peuvent suivre s'ils souhaitent que leurs médicaments soient examinés avec les diagnostics compagnons qui leur sont associés. On note qu'au stade précédant l'Avis de conformité (AC), le fabricant doit nous informer que dans deux mois, il enverra une demande pour un médicament spécifique et son diagnostic compagnon. L'évaluation est effectuée simultanément par l'INESSS. L'évaluation du diagnostic compagnon est incluse dans le rapport de l'évaluation du médicament. Nous pensons être des pionniers dans la co-évaluation du médicament et de son diagnostic compagnon associé. L'examen du diagnostic et du médicament associé garantira que la recommandation au ministre ne retardera pas l'accès des patients qui ont besoin du test. Il permettra l'accès au test diagnostique en temps utile et la détermination de la candidature des patients aux thérapies qui pourraient améliorer les résultats de santé pour les patients identifiés. »*

## B. REMBOURSEMENT/FINANCEMENT

Une fois qu'un médicament oncologique a été autorisé à la vente par un examen de Santé Canada, son cas est examiné selon le processus du PPEA de l'ACMTS, ou par l'INESSS au Québec, qui évaluent tous deux le médicament en examinant les données probantes comparatives sur sa rentabilité et son efficacité clinique. Des recommandations de financement sont ensuite émises au niveau provincial pour guider la décision de remboursement. Des politiques de remboursement précises pour les diagnostics compagnons et les médicaments associés n'ont été identifiées par aucun des organismes provinciaux, à l'exception de l'INESSS. En plus de ces régimes publics d'assurance-médicaments, des assurances privées sont également disponibles au Canada pour aider à couvrir les coûts liés aux médicaments.

En l'absence d'un processus d'ÉTS complet et standard qui inclut chaque médicament oncologique et son test compagnon associé au Canada (nonobstant l'INESSS), les provinces et les territoires peuvent décider de rembourser un médicament oncologique particulier sans son diagnostic compagnon associé. Les ministères de la Santé s'appuient sur les recommandations de financement émises par les comités d'experts en ÉTS qui mettent le temps et les efforts nécessaires pour examiner rigoureusement ces médicaments.

L'émission d'une recommandation de financement positive après un examen de l'ÉTS n'est pas simple, selon les parties prenantes interrogées et la documentation analysée. Suite à une recommandation positive de l'ÉTS, le financement du médicament oncologique provient d'un budget différent de celui du diagnostic compagnon. « *Dans les budgets des systèmes de santé ou des établissements de soins, les fonds alloués aux médicaments sont séparés de ceux alloués aux services de laboratoire (tests). Par conséquent, l'élément même qui rend les tests compagnons si uniques et utiles — le couplage d'un test diagnostique avec un médicament — remet en question nos budgets de santé cloisonnés.* »<sup>8</sup> Il existe donc deux budgets distincts : un budget pour les médicaments et le budget des services de laboratoire — soit dans le budget du ministère de la Santé, soit dans celui d'un établissement de soins (c'est-à-dire un hôpital). Les tests diagnostiques, le financement et le pouvoir de décision sont généralement confiés aux services de laboratoire de l'institution, aux budgets et aux contrôleurs, tandis que les médicaments oncologiques relèvent principalement des budgets pharmaceutiques provinciaux. La plupart des parties prenantes ont identifié un décalage entre l'approbation d'un médicament et le financement de son diagnostic compagnon.

Les décisions de financement des tests compagnons sont prises au niveau provincial et peuvent varier d'un territoire à l'autre. Cela crée des inégalités et un accès disparate pour les patients partout au pays. Certaines provinces peuvent ne pas avoir de processus dédiés pour l'examen, le financement et le déploiement de ces tests, ce qui peut s'avérer un fardeau pour les différents hôpitaux. Les décisions prises par les hôpitaux peuvent également entraîner un dédoublement considérable d'efforts et empêcher l'uniformisation des politiques entre institutions. Une autre conséquence résultant d'un manque de financement territorial est un poids injustifié pour le fabricant de médicaments en ce qui a trait au diagnostic compagnon, dans l'espoir d'un meilleur accès pour les patients et d'un retour sur son investissement.

La Dre Judith Glennie, Présidente de *J.L. Glennie Consulting inc.* et ancienne présidente de la *Canadian Association for Population Therapeutics (CAPT)*, a commenté les difficultés de remboursement associées aux diagnostics compagnons au Canada, qui résultent en partie des obstacles propres aux ÉTS — soit l'absence de lien entre l'approbation des médicaments et le financement des diagnostics compagnons. « *Dans l'ensemble, le coût du test compagnon est relativement faible par rapport au coût moyen de la*

*thérapie qui y est associée. La thérapie coûte des centaines de milliers de dollars. Le diagnostic, lui, quelques centaines de dollars. L'enjeu consiste à pouvoir intégrer le diagnostic dans le système de soins de santé avec la thérapie afin que les patients puissent facilement accéder au test pour déterminer s'ils sont admissibles au traitement et garantir des résultats optimaux. Il y a un défi à relever pour les opérations de laboratoire, en raison de l'alignement des ressources et de restrictions budgétaires, entravé par des budgets cloisonnés. Il n'existe actuellement aucun cadre standardisé pour superviser le financement, qui est pourtant indispensable. »*

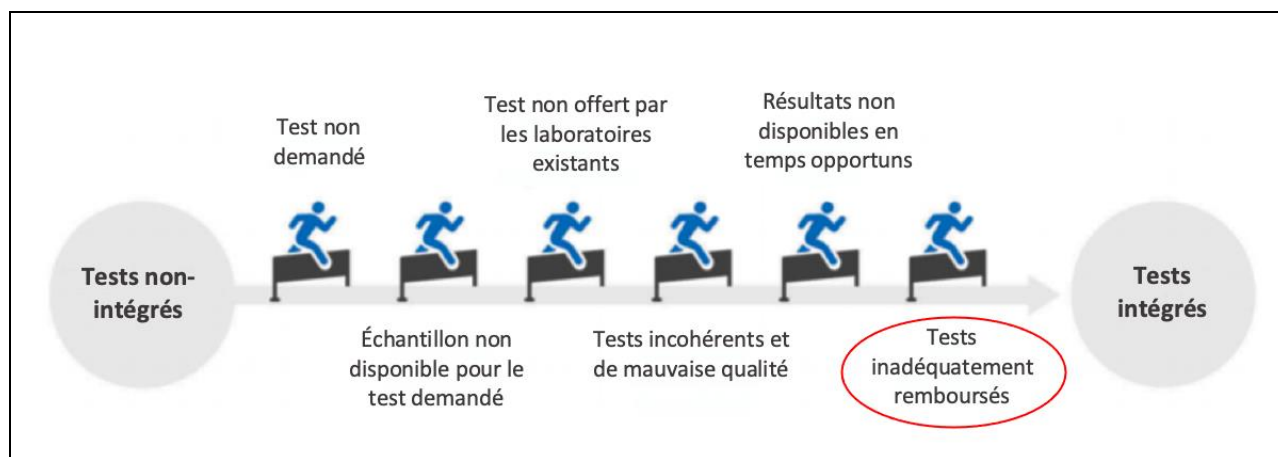
De plus, comme l'indique la littérature,<sup>11</sup> le prix du test compagnon peut être omis dans le calcul du rapport coût-efficacité global. Il a été démontré que le fabricant du médicament de la thérapie associée est souvent en mesure de payer pour le test compagnon. La subvention pour l'utilisation du test compagnon et pour sa distribution ne devrait pas échoir au fabricant de produits pharmaceutiques. Ce n'est pas une solution viable pour le fabricant ou pour le système de santé. Toutes les parties prenantes ont intérêt à ce que le bon patient reçoive la bonne thérapie au bon moment. Le remboursement et l'accès aux tests diagnostiques doivent rester entre les mains du système de santé qui supervise les soins de ses patients. Les lignes de démarcation ne doivent jamais être floues ou compromises quant à savoir qui supervise et fournit les soins aux patients oncologiques concernés ou à d'autres populations de patients.

**Brandon Levac**, de Bayer, a commenté en ces termes le financement des diagnostics compagnons dans le système de santé publique. « *En termes d'obstacles au remboursement du diagnostic compagnon : dans un accès non coordonné entre le médicament et le test, le remboursement du test est lié à la couverture publique des médicaments, ce qui peut désavantager les patients ayant une couverture privée plus complète, comme l'attente que les fabricants de médicaments financent le test. »*

Il a poursuivi en disant : « *Les tests compagnons sont une dépense publique, ils font partie de l'infrastructure des soins de santé — il n'est pas toujours souhaitable que les fabricants de médicaments en fassent les frais, surtout à long terme. De plus, il ne s'agit pas d'une solution à long terme, car généralement la période d'exclusivité commerciale d'un médicament n'est que d'environ huit ans. Les coûts des tests peuvent varier considérablement d'une province et d'un laboratoire à l'autre — ils ne sont pas uniformes à travers le Canada et (contrairement au médicament lui-même) ne sont pas sous le contrôle d'un fabricant de médicaments. »*

L'*Ontario Personalized Medicine Network* a souligné ce point dans son rapport au sous-comité : « ... le coût du diagnostic compagnon n'est peut être pas inclus dans le calcul du rapport coût-efficacité global. Par exemple, le fournisseur industriel de la thérapie associée **paie** souvent pour le diagnostic compagnon (ou est obligé d'en couvrir le coût). Cela complique le processus d'ÉTS ».<sup>11</sup>

Un document en ligne publié en avril 2020<sup>12</sup> a identifié les défis de mise en application des tests compagnons et les retards qui en résultent pour les cliniciens. Six enjeux ont été identifiés (voir la figure 7 ci-dessous) : Un « *remboursement insuffisant pour les tests* » a été souligné et identifié comme essentiel pour l'adoption des tests par les laboratoires et les médecins. Une approche commerciale de soutien aux tests doit être viable en assurant la mise en œuvre. Sinon, les tests resteront à des niveaux sous-optimaux.<sup>12</sup>



**Figure 7 : Six obstacles courants à l'adoption de tests compagnons**

De nombreux laboratoires canadiens n'ont pas les moyens ou l'équipement technologique nécessaires pour effectuer des tests compagnons développés commercialement et approuvés par les autorités réglementaires (par exemple, les trousse de diagnostic in vitro (IDIV) approuvées par Santé Canada). Par conséquent, de nombreux pathologistes de laboratoire ou leurs directeurs ont pris la décision de développer leur propre test à titre d'alternative aux tests compagnons commerciaux. Les tests développés en laboratoire, ou TDL, sont très utilisés en oncologie au Canada, et par conséquent, les laboratoires fonctionnent essentiellement comme des entreprises de technologie de diagnostic. Un soutien financier est nécessaire tout au long du processus d'approbation de médicaments pour concilier la recommandation de financement et les budgets cloisonnés du médicament et de son diagnostic compagnon.

Au niveau des hôpitaux, leurs laboratoires contrôlent l'accès aux diagnostics compagnons. La condition actuelle des tests diagnostiques dans nos systèmes de santé publique donne à réfléchir. Les laboratoires hospitaliers ont des budgets limités : inscrire un nouveau test diagnostique peut signifier en retirer un autre et « priver quelqu'un d'autre de sa santé. »<sup>13</sup> En plus des coûts d'acquisition de la trousse de test, ils doivent également prendre en considération les coûts liés à l'ensemble du système, notamment la main-d'œuvre, l'infrastructure informatique, le savoir et les investissements en capital. L'Alberta a adopté un processus itératif par étapes pour prendre des décisions sur l'inscription, la désinscription et l'utilisation des tests diagnostiques. Ce point mentionné ci-dessus est examiné plus en détail dans la section D ci-dessous.

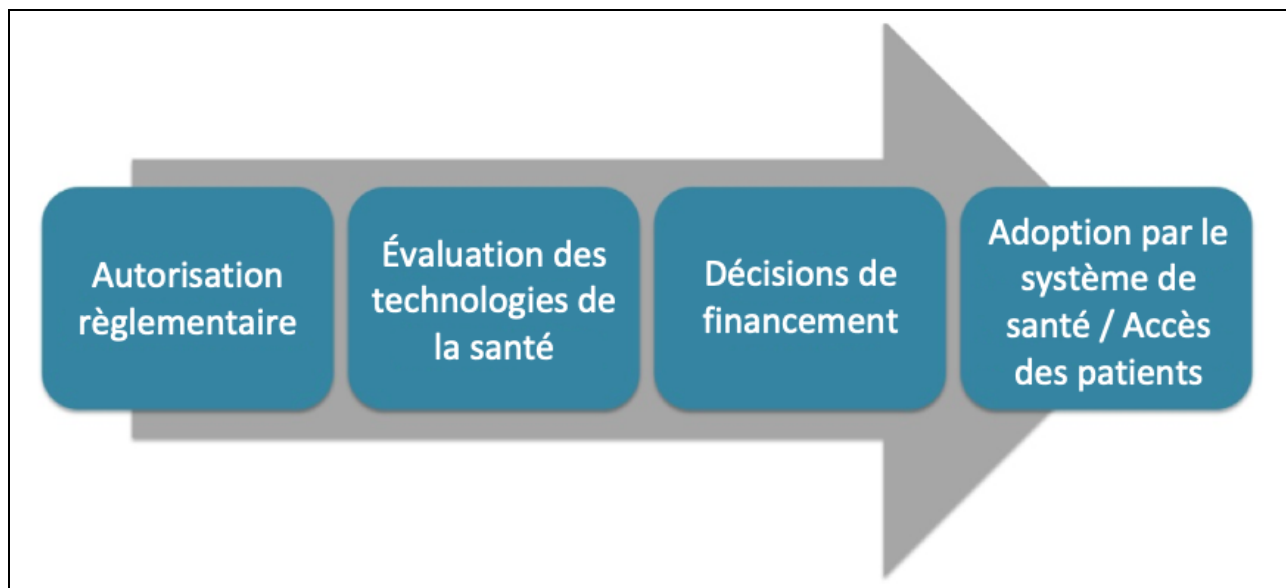
Les parties prenantes ont également signalé l'absence d'un processus provincial bien défini pour évaluer les diagnostics compagnons. Et lorsque les examens provinciaux sont terminés, il faut résoudre les dédoublements entre provinces. Par conséquent, cela empêche une prise de décision rapide concernant le financement des diagnostics compagnons et retarde l'accès des patients aux tests requis.

Les commentaires précités des parties prenantes peuvent indiquer l'utilité d'une structure centralisée pour le financement des diagnostics compagnons, afin de garantir la qualité des tests offerts et l'uniformité de l'accès des patients à cette technologie partout au Canada. Les préoccupations concernant les disparités entre territoires dans les processus d'approbation, de remboursement et d'accès aux tests compagnons peuvent semer la confusion chez les patients et les cliniciens quant à la disponibilité de ces tests.

Une gouvernance pancanadienne est nécessaire pour superviser un processus centralisé afin d'élaborer et de mettre en œuvre un système public avisé de prise de décision en matière de remboursement des tests compagnons.

### C. VOIE D'ADOPTION PAR LE SYSTÈME DE SANTÉ

Au Canada, les tests compagnons suivent un parcours varié et complexe avant leur adoption par le système de santé et l'accès des patients, comme l'ont illustré les deux sections précédentes (Évaluation et financement des technologies de la santé) (Autorisation réglementaire à suivre ci-dessous) :

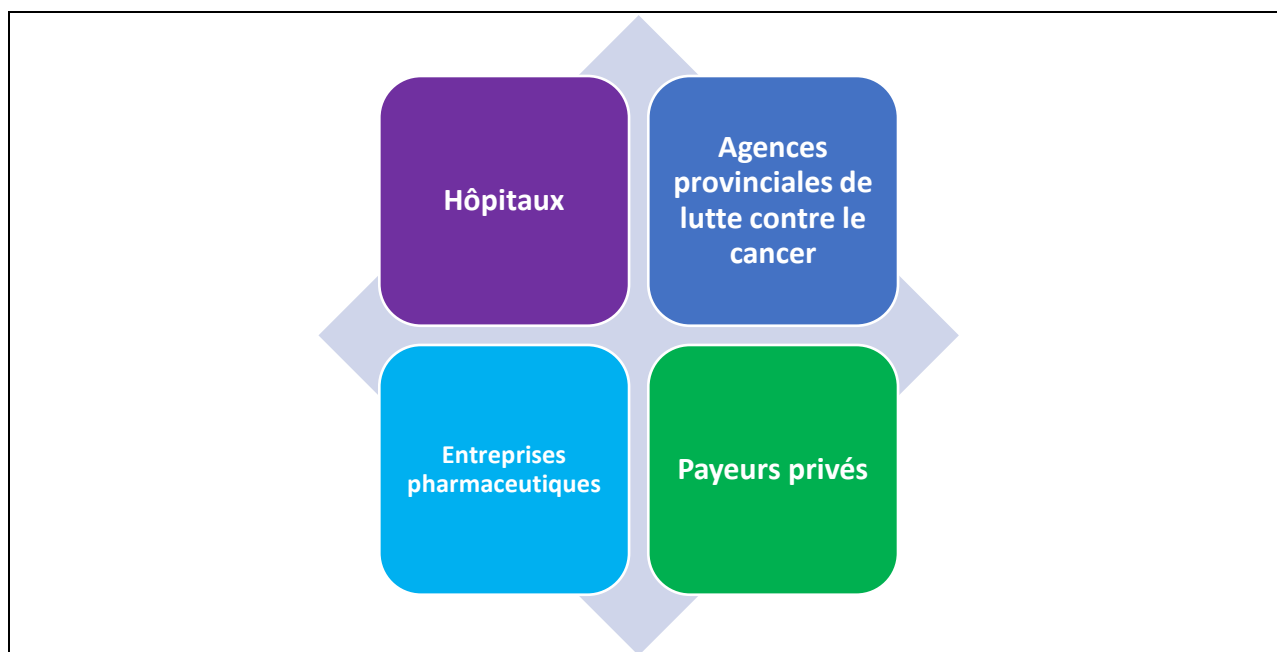


Les problèmes identifiés dans la littérature sur la voie actuelle d'adoption des médicaments oncologiques et de leurs diagnostics compagnons par le système de santé vont des différences de réglementation et d'opérations entre provinces, aux éléments qui affectent l'adoption des diagnostics compagnons, en passant par les voies d'approbation distinctes pour les médicaments oncologiques et leurs diagnostics compagnons. L'un des problèmes cités est le fait que les médicaments et leurs diagnostics compagnons (à la fois les TDL et les IDIV) sont soumis à des procédures d'approbation différentes au Canada, ce qui entraîne une couverture incohérente ou un manque d'accès pour les patients. Le médicament peut être mis à la disposition des patients bien avant que son diagnostic compagnon ne soit accessible. Les patients peuvent donc devoir assumer le fardeau d'accéder au diagnostic compagnon par eux-mêmes, moyennant des frais qui peuvent représenter une dépense importante pour certains.

L'absence d'une voie nationale harmonisée s'est avérée une préoccupation majeure dans toute la littérature et a également été identifiée par les parties prenantes interrogées. D'un point de vue réglementaire, un diagnostic compagnon est considéré comme un IDIV et est soumis séparément du produit pharmaceutique qui lui correspond. Tel que déjà mentionné, les IDIV sont réglementés par le Bureau des matériels médicaux de la Direction des produits thérapeutiques (DPT), et le produit

pharmaceutique est réglementé par la DPT ou la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG). Bien que difficile à coordonner, le processus d'examen doit se dérouler en parallèle afin de garantir que le médicament et son diagnostic associé reçoivent simultanément leur autorisation de mise en marché. En outre, il est conseillé que l'IDIV fasse partie des études essentielles sur le produit pharmaceutique correspondant, et que l'IDIV et son produit pharmaceutique soient inscrits sur l'étiquette l'un de l'autre, afin d'optimiser l'utilisation du diagnostic compagnon apparié dans la pratique clinique<sup>13</sup>. Toutefois, la majorité des diagnostics compagnons effectués au Canada sont des TDL, qui ne font l'objet d'aucune approbation réglementaire fédérale.

À l'heure actuelle, les évaluations des technologies de la santé (ÉTS) sont utilisées pour guider les recommandations de remboursement des diagnostics compagnons, mais en plus de l'ACMTS, l'ÉTS peut relever de différentes sources : organismes provinciaux d'ÉTS, ministères provinciaux de la Santé et hôpitaux. Une fois qu'une recommandation a été faite, le financement d'un diagnostic compagnon peut provenir de différentes sources, notamment celles identifiées dans la figure 8 ci-dessous :



**Figure 8 : Sources de financement des diagnostics compagnons au Canada**

Au Canada, les laboratoires développent leurs propres tests compagnons (TDL). Certains pourraient soutenir que l'existence des TDL est une raison suffisante pour ne pas faire d'investissements financiers préliminaires au lancement de tests compagnons. Pourquoi faire connaître un test compagnon en particulier si un TDL sera utilisé au lieu du test compagnon réglementaire approuvé et lancé avec un médicament particulier? Toutefois, ce n'est pas le test lui-même qui importe en fin de compte. Ce qui importe, c'est que le test soit administré et que la population de patients appropriée soit identifiée afin de leur administrer le traitement. Dans l'idéal, cela profitera à toutes les parties prenantes.

L'harmonisation nationale des tests de laboratoire clinique peut donc susciter une efficacité accrue dans le contexte des tests diagnostiques cliniques. L'intégration de TDL harmonisés dans tout futur cadre législatif et réglementaire nécessitera la standardisation des TDL, avec des preuves de concordance générale entre eux et avec les IDIV.<sup>12</sup>

Vu le manque de standardisation des tests compagnons au Canada et le manque d'harmonisation nationale concernant la supervision des tests diagnostiques, on note des pratiques et des approches disparates entre les territoires et les institutions provinciales, ce qui entraîne un dédoublement d'efforts et des obstacles à la création de politiques standardisées pour chaque territoire. Compte tenu des différentes approches en matière de réglementation et de remboursement des diagnostics compagnons et du fait que l'environnement réglementaire canadien ne s'est pas tenu à jour des progrès de la médecine de précision, il se peut qu'il n'y ait pas de voies d'adoption claires pour l'ensemble du système de santé canadien.

Comme la réglementation des services de diagnostic se fait au niveau provincial, les décisions prises dans les hôpitaux et les ÉTS diffèrent au sein de chaque province, ce qui se traduit par des cadres réglementaires et des approches disparates des tests compagnons partout au Canada. Résultat : les voies d'adoption du système de santé au Canada ne sont pas claires et elles sont mal définies pour les tests compagnons.

De plus, de précieuses ressources sont nécessaires pour mettre les diagnostics compagnons à la disposition de patients qui en ont besoin pour être admissibles à certains traitements. Les données à l'appui de la valeur et de l'utilité de ces tests sont de toute évidence importantes, mais les critères utilisés pour en étayer l'utilité peuvent varier d'une province à l'autre et peuvent donc être mal définis. Les payeurs peuvent imposer aux fabricants de médicaments la charge des coûts de la collecte de données et des études analytiques. Il est clair qu'un financement supplémentaire est nécessaire pour soutenir la mise en application et l'accès à ces diagnostics en temps utile. « *Les hôpitaux sont sous pression pour mettre à disposition de nouveaux diagnostics compagnons avec les médicaments correspondants, mais ne reçoivent pas de fonds supplémentaires pour le faire* ».<sup>8</sup>

**Brandon Levac**, représentant Bayer Canada, a commenté les obstacles empêchant de déployer des diagnostics compagnons au Canada ou d'y accéder et a proposé la solution réfléchie suivante en termes de ressources :

*« Augmenter le financement des tests dans les budgets des ministères de la Santé — le besoin de tests ne fera qu'augmenter à l'avenir. »* Et, « *Pour les nouveaux diagnostics non propriétaires, il serait bon que des normes soient établies du côté des ÉTS et des bailleurs de fonds pour la validation et la détermination de l'utilité clinique de ces diagnostics. Il serait juste qu'un fabricant de médicaments soutienne la recherche en vue d'établir un tel système de concert avec les laboratoires de pathologie, et peut-être en fournissant un financement provisoire pour les tests. Ensuite, il devrait y avoir un processus transparent en vue de financer les diagnostics.* »

L'ACMTS n'a pas pu être interviewée, mais a rédigé la réponse judicieuse suivante lorsqu'on lui a demandé si des méthodes standardisées de remboursement des tests diagnostiques faisaient défaut au Canada :

*« Comme le système de santé est administré par chaque province et territoire, la standardisation des processus de remboursement et des méthodes pour les tests compagnons nécessiterait une coordination et une prise de décision conjointe entre les différents ministères et agences de la santé. En plus de leur intérêt clinique, ces décisions incluraient d'autres facteurs, notamment les priorités et les ressources (comme les décisions de remboursement des médicaments) »* **Trevor Richter, Directeur, Examens pharmaceutiques, ACMTS**

Les parties prenantes ont également identifié les différences provinciales en termes de mise en application, qui est particulièrement prononcée lorsqu'il y a plusieurs médicaments avec plusieurs tests pour la même prescription, ainsi que plusieurs versions des mêmes tests. La mise en application

comprend la standardisation de la validation des tests, des seuils à utiliser et de l'interprétation des résultats.<sup>9</sup>

#### D. PRESTATION PAR LE SYSTÈME DE SANTÉ

Les parties prenantes ont soigneusement identifié certains défis clés dans la fourniture effective des tests compagnons dans les systèmes de santé provinciaux du Canada. Le défi le plus remarquable décrit par toutes les parties prenantes était la manière dont le système doit changer pour refléter le développement rapide des tests de biomarqueurs moléculaires. Le rythme de la découverte de biomarqueurs (et le développement et l'approbation de traitements basés sur les biomarqueurs qui en découlent) a augmenté de façon exponentielle, ce qui a inauguré l'ère de la médecine de précision très prisée par les patients.

Les parties prenantes ont également fait état de l'incertitude entourant l'utilisation des TDL, qui ne sont pas soumis à une approbation réglementaire en regard de leurs homologues approuvés, les IDIV. Un commentaire récent paru dans *JAMC* a appelé à un leadership de Santé Canada dans la réglementation des tests développés en laboratoire. Les auteurs (Holloway et coll.) dénotent en effet une faiblesse dans le système réglementaire canadien supervisant l'approbation de ces tests développés en laboratoire. « *Ces tests ne sont pas soumis à la réglementation canadienne sur les dispositifs médicaux en matière de sécurité et d'efficacité, mais ils sont largement utilisés dans le système de soins de santé canadien. En l'absence de réglementation sur les dispositifs médicaux, les seuls contrôles de performance des tests proviennent de la réglementation et de l'accréditation des laboratoires, qui sont hétérogènes et parfois déficients, et n'englobent pas forcément l'évaluation de ces tests en termes de validité, de sécurité et d'efficacité.* »<sup>14</sup>

Un manque de coordination entre les différents laboratoires et des incohérences dans les pratiques et les tests proposés ont également été constatés ; non seulement d'une province à l'autre, mais aussi au sein de chaque province. Le manque de coordination au sein du système est le résultat direct du cloisonnement des comportements et des réflexions des différentes parties prenantes : fabricants de médicaments, autorités réglementaires, autorités d'ÉTS, bailleurs de fonds et payeurs, décideurs politiques, pathologistes et laboratoires, etc. Bien que toutes les parties prenantes puissent avoir à l'esprit l'intérêt des patients, elles peuvent se comporter ou penser de manière cloisonnée. Chose qui perpétue les difficultés de déploiement clinique des tests compagnons. Elles devraient plutôt adopter un état d'esprit collaboratif et collectif, où les relations entre les parties prenantes sont bâties et encouragées sur les bases d'un désir de voir les patients avoir accès à un test validé et standardisé dans les meilleurs délais possibles.

Le manque de financement de laboratoires a également été identifié comme un défi au déploiement clinique. « *On note presque une approche d'affrontement, où les oncologues réclament des biomarqueurs pour traiter au mieux leurs patients, mais le laboratoire n'est pas financé pour fournir ces tests et cherche à éviter les biomarqueurs moléculaires en raison de leur coût... pendant qu'un patient attend de voir s'il est admissible à recevoir le médicament ou à faire partie d'un essai clinique.* » **Docteur Aaron Pollett**, chef provincial en pathologie et médecine de laboratoire, Action Cancer Ontario.<sup>15</sup>

Le 5 février 2020, l'Institut ontarien de recherche sur le cancer et Action Cancer Ontario ont codirigé une initiative provinciale visant à favoriser l'adoption en Ontario de technologies et de processus complexes afin d'appuyer une transformation du système de santé. Il s'agit des quatre domaines suivants qui peignent un portrait des tests compagnons (voir la figure 9 ci-dessous) :

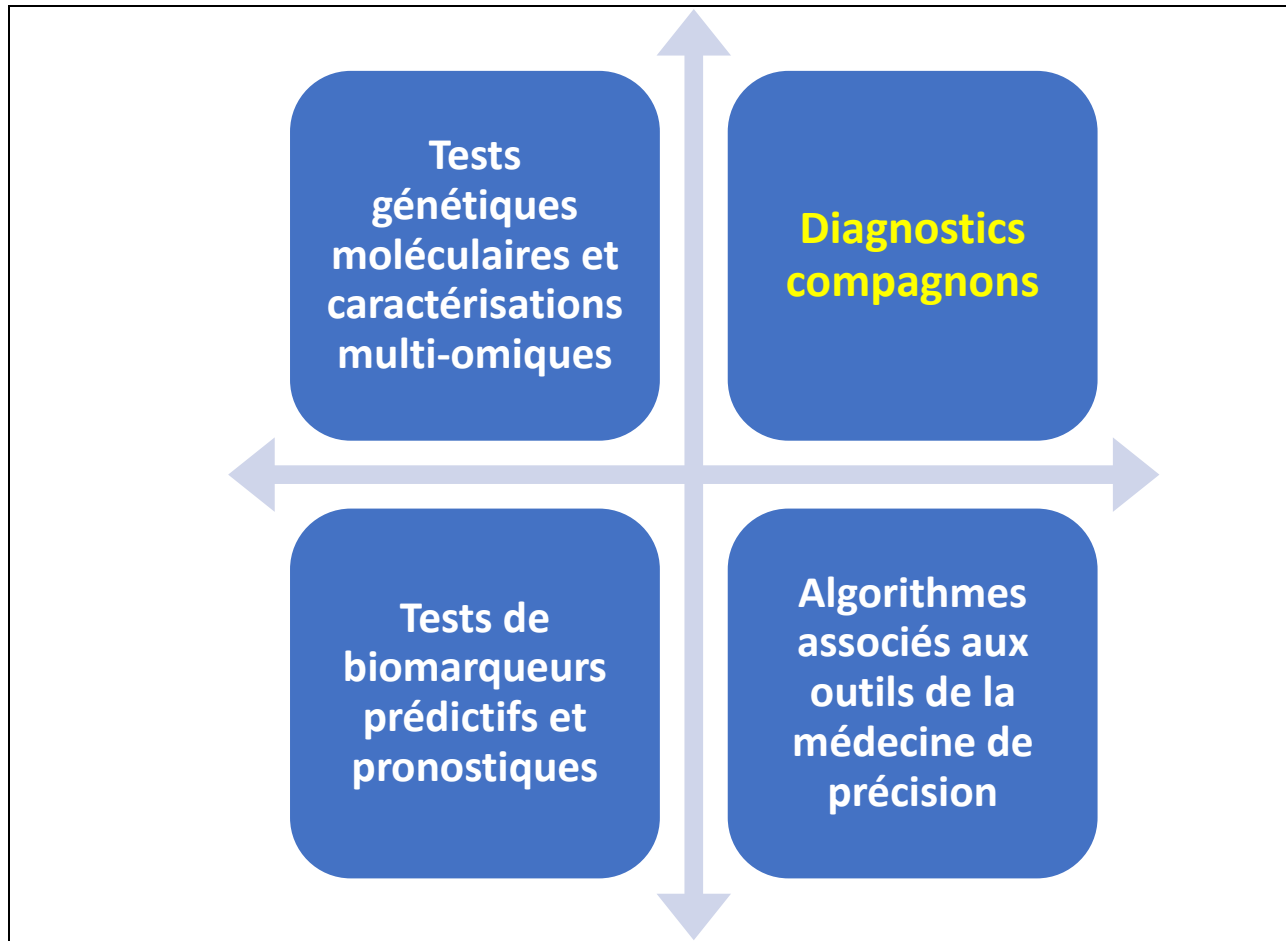


Figure 9 : Outils de la médecine de précision discutés lors de l'atelier de l'IOCR du 5 février 2020.

L'atelier a produit un rapport de 124 pages mettant clairement en évidence des « démarches de précision en soins de santé qui représentent un changement de paradigme majeur dans la recherche en oncologie » et qui représentent... « un défi d'adoption important pour le système de santé en matière de soins aux patients. »

Un aspect du système des *Alberta Health Services* a été présenté à titre d'exemple : en Alberta, un seul fournisseur de services de laboratoire a été utilisé pour obtenir des diagnostics dans l'ensemble de la province. Le **Dr Christopher McCabe** explique : « *Alberta Public Laboratories est l'unique prestataire de services de tests diagnostiques en laboratoire pour l'ensemble de la province. Ils ont créé un comité de formulaire de laboratoire et un processus d'intégration de nouveaux tests dans la province. Cela comprend une évaluation formelle des technologies de la santé (ÉTS). Une ÉTS actuellement en voie d'achèvement porte sur deux tests oncologiques (un nouveau test et un test existant et approuvé), pour lesquels l'évaluation a pris en compte les coûts de gestion pour convertir le système de santé en un nouveau système.* »<sup>15</sup>

Le Dr McCabe a décrit comment *Alberta Health Services (AHS)* passe d'un système où l'industrie exerce des pressions à une approche où le système de santé attire les résultats et où les besoins cliniques sont le moteur de l'innovation. AHS utilise un Cycle allant de l'innovation à l'action qui fait correspondre les besoins du système avec les solutions disponibles.

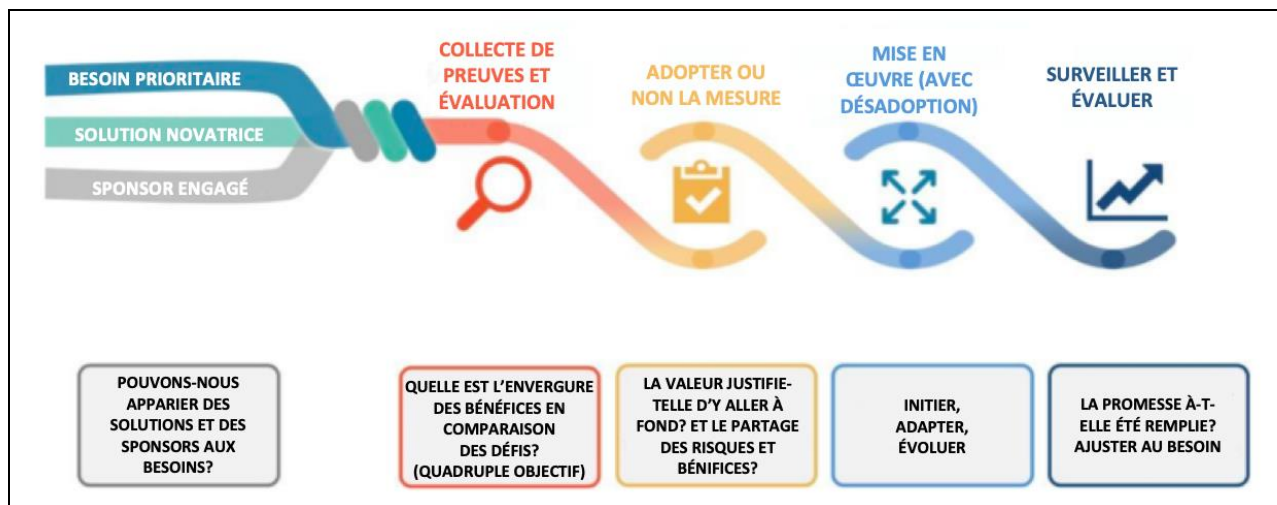


Figure 10 : Système de santé de l'Alberta — Cycle de l'innovation à l'action

L'étude de BioCanRx a mis en évidence un dédoublement des efforts et de l'expertise résultant d'un manque de coordination entre les différents laboratoires.<sup>8</sup> Il était difficile de relier leur expertise et la somme de leurs connaissances respectives pour collaborer et éviter un dédoublement des efforts en vue de centraliser les services de laboratoire spécialisés.

## E. AUTORISATION RÉGLEMENTAIRE

Avant d'être rendu disponible pour le traitement des patients, un médicament oncologique doit recevoir une autorisation réglementaire de Santé Canada, par laquelle l'organisme de réglementation demande si le médicament est sûr, efficace et répond aux normes de qualité conformément à la Loi sur les aliments et drogues et au Règlement sur les aliments et drogues. Les demandes d'avis de conformité (AC) autorisant la vente du médicament au Canada sont examinées soit par la Direction des produits thérapeutiques (pour les produits pharmaceutiques), soit par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (pour les produits biologiques) au sein de Santé Canada.

Les diagnostics compagnons produits par une société biopharmaceutique, comme les dispositifs de diagnostic in vitro, sont considérés comme des dispositifs médicaux et sont réglementés par Santé Canada. Les dispositifs médicaux sont régis par la même loi et supervisés par le Règlement sur les dispositifs médicaux. Le Bureau des matériels médicaux de Santé Canada examine les demandes de permis pour matériels médicaux.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de processus formel pour qu'un médicament soit examiné par l'organisme de réglementation en même temps que son diagnostic compagnon. Lorsqu'un fabricant soumet un médicament et une trousse de test compagnon (considéré comme un dispositif médical) à une évaluation, chacun est soumis à une réglementation différente et examiné par différentes directions au sein de Santé Canada. Lorsqu'un médicament s'appuie sur un diagnostic compagnon, cela se reflète dans la monographie du médicament. Cependant, Santé Canada n'exige pas que le médicament soit utilisé avec son diagnostic compagnon dans le cadre de sa prescription. De plus, il peut y avoir un délai entre l'autorisation du médicament et celle du dispositif. Les tests de laboratoire développés à l'interne peuvent être utilisés comme diagnostics compagnons, mais ne sont pas réglementés par Santé Canada à

titre de dispositifs médicaux. Il n'existe aucune réglementation des services de laboratoire au palier fédéral ou national, bien que les laboratoires puissent souhaiter être agréés selon des critères rigoureux par Agrément Canada.<sup>8</sup>

Il est regrettable qu'en dépit de multiples tentatives, Santé Canada n'ait répondu à aucune des demandes d'entrevue par téléphone ou par courriel au sujet de la voie réglementaire régissant les tests compagnons au Canada. L'auteur ne peut malheureusement pas intégrer le point de vue de Santé Canada dans le présent rapport.

Les perspectives des parties prenantes sur l'environnement réglementaire régissant les tests compagnons sont les suivantes :

- La nécessité de clarifier davantage ce que fait Santé Canada en matière de réglementation.<sup>15</sup>
- Les tests mis au point en laboratoire ne sont pas réglementés par Santé Canada.<sup>8</sup>
- Il y a un manque de transparence, de clarté et de fondement logique concernant les restrictions portant sur les demandes d'essais en laboratoire : le processus n'est pas clair et il n'y a pas d'échéance pour leur approbation.<sup>15</sup>
- Aucune instance canadienne n'est officiellement responsable de l'évaluation indépendante du développement, de la validité ou des effets indésirables des tests fournis par les laboratoires, à moins qu'ils ne soient commercialisés sous forme de trousse de test et examinés par Santé Canada.<sup>14</sup>
- L'autorisation réglementaire des médicaments et des diagnostics associés tient à des processus distincts.<sup>9</sup>
- Absence d'un langage standardisé sur l'étiquetage des produits relatif au diagnostic compagnon.<sup>9</sup>

L'article du Journal de l'Association médicale canadienne (JAMC)<sup>14</sup> a fait part de ce qu'il considère être une préoccupation majeure concernant l'absence d'approbation réglementaire des TDL. Ces tests ne sont pas soumis à la réglementation statutaire canadienne sur les dispositifs médicaux en matière de sécurité et d'efficacité, mais ils sont largement utilisés dans le système de santé canadien. Les auteurs du texte maintiennent que les seuls contrôles sur les performances des TDL sont la réglementation et l'accréditation des laboratoires, qui sont hétérogènes et parfois inadéquates et n'évaluent pas nécessairement la validité, la sécurité et l'efficacité des tests. Les auteurs publiés dans le JAMC insistent : « *En Australie, aux États-Unis et en Europe, les autorités ont fait des efforts pour combler cette "flagrante lacune réglementaire", mais Santé Canada ne fait part d'aucune indication que de telles mesures sont prévues. Dans l'intérêt de la santé du pays, Santé Canada devrait le faire.* »<sup>14</sup>

Le **Dr Aaron Pollett**, pathologiste et directeur de laboratoire aux *Sinai Health Systems*, a été invité à commenter au sujet de la prise de position du JAMC. Bien qu'il respecte la position des auteurs, il ne partageait pas leur point de vue. Il ne pouvait pas s'avancer au sujet des processus et des pratiques d'accréditation dans d'autres provinces, mais il a certainement défendu les contrôles, la performance, la validité, la sécurité et l'efficacité des TDL en Ontario et particulièrement dans son laboratoire. Il a fourni une description de la Communauté de pratique sur les biomarqueurs en Ontario :

« *En Ontario, le ministère de la Santé et Action Cancer Ontario supervisent le financement et la surveillance des biomarqueurs associés aux thérapies (diagnostics compagnons). Pour tous les biomarqueurs financés, il existe des sites de référence désignés qui servent de ressource provinciale concernant chaque biomarqueur. De plus, tous les sites financés sont censés participer à une communauté de pratique sur les biomarqueurs. Ces communautés de pratique rassemblent des cliniciens (identifiés par le biais de groupes de sites tumoraux concernés et du programme d'oncologie médicale)*

*ainsi que des laboratoires d'essais pour s'assurer que les tests répondent aux besoins cliniques. Dans le cadre de cette communauté de pratique, les orientations futures sont discutées afin que tous les laboratoires d'essais s'acquittent de tous les tests nécessaires, et il existe un forum de discussion pour toute question liée aux caractéristiques ou aux performances des tests. »*

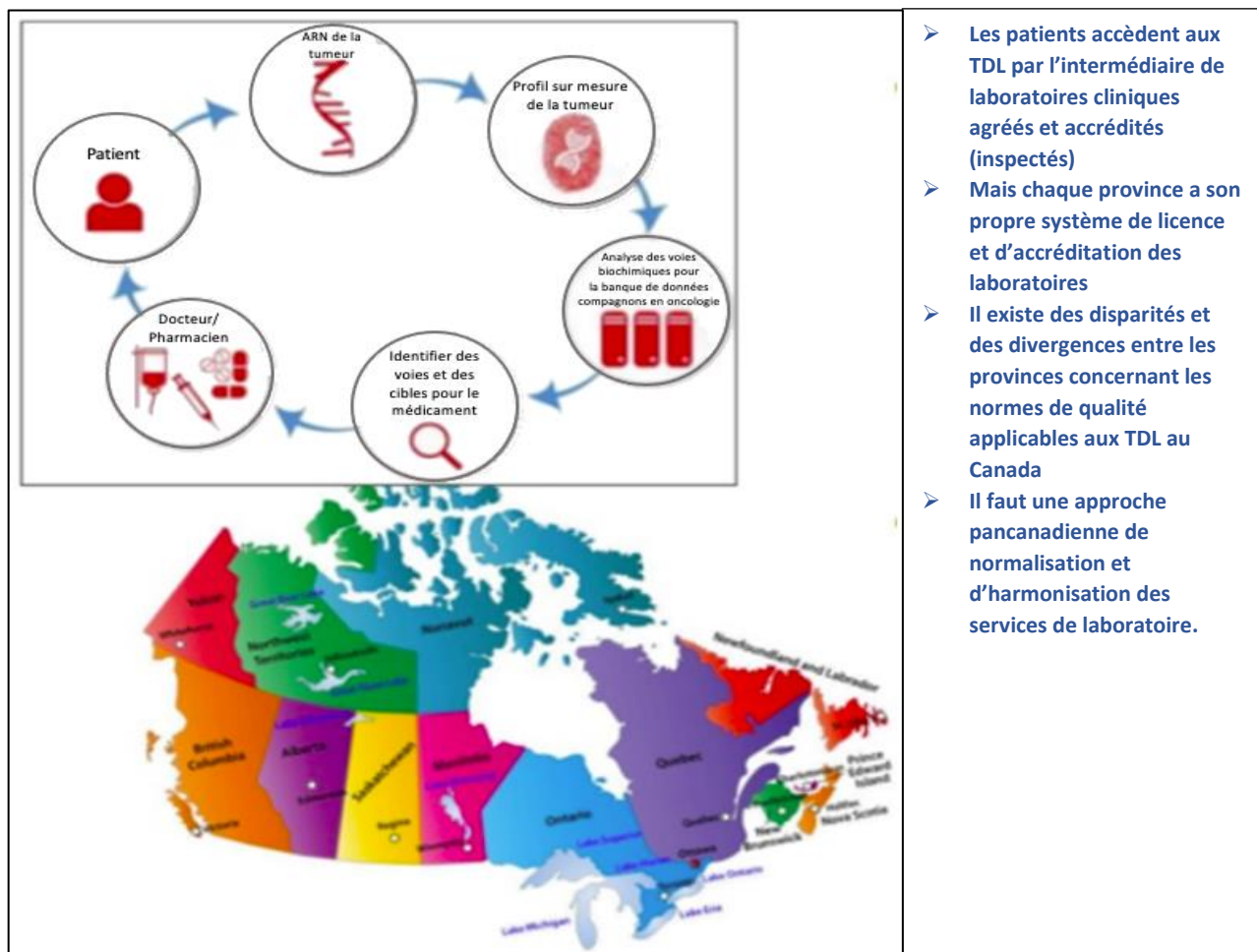
Le **Dr Pollett** a poursuivi en disant « *Des contrôles sont en place pour superviser la performance des TDL ; ils sont établis par Agrément Canada qui a mis en place des normes détaillées. De plus, les TDL font l'objet d'un examen minutieux, dont les résultats sont publiés dans des revues scientifiques et largement validées par les directives en pratique clinique. »*

## F. SURVEILLANCE ET FONCTIONNEMENT EN LABORATOIRES

Le manque de normes nationales guidant les services de laboratoire a été identifié comme un problème par certaines parties prenantes dans la littérature et par des personnes interrogées au téléphone. Les TDL ne sont pas soumis à l'examen de Santé Canada ni à aucune forme de réglementation fédérale. L'actuel système canadien de réglementation des laboratoires fait intervenir un mélange d'entités publiques et privées et fait appel à une surveillance des gouvernements provinciaux, d'organisations non gouvernementales et d'associations professionnelles. La plupart des provinces et territoires misent sur des normes volontaires qui sont appliquées de manière inégale, avec peu d'audits et de vérifications systématiques pour en garantir la qualité. La réglementation actuelle des laboratoires au Canada ne s'applique qu'aux activités des laboratoires médicaux eux-mêmes, et couvre des secteurs comme l'environnement en laboratoire, le personnel, l'accréditation et le contrôle de la qualité.<sup>16</sup>

Les auteurs du document du JAMC appellent Santé Canada à prendre des mesures pour réglementer les TDL au Canada, étant donné qu'il n'existe actuellement aucune agence gouvernementale chargée de leur surveillance. Seuls les TDL commercialisés sous forme de trousse de test sont évalués et examinés par Santé Canada.

À mesure que de nouveaux TDL seront développés et fabriqués, il est cependant probable que les gouvernements provinciaux continueront à évaluer l'administration et la surveillance des TDL, en s'assurant que chaque province dispose de son propre système de licence et d'accréditation des laboratoires. Un effort pancanadien concerté serait nécessaire pour harmoniser et standardiser les services de laboratoire dans tout le Canada.



- Les patients accèdent aux TDL par l'intermédiaire de laboratoires cliniques agréés et accrédités (inspectés)
- Mais chaque province a son propre système de licence et d'accréditation des laboratoires
- Il existe des disparités et des divergences entre les provinces concernant les normes de qualité applicables aux TDL au Canada
- Il faut une approche pancanadienne de normalisation et d'harmonisation des services de laboratoire.

**Figure 11 : Variance interprovinciale au Canada concernant les normes de qualité des tests de laboratoire**

En 2016, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié un rapport fondé sur une analyse panoramique des produits pharmaceutiques nécessitant des diagnostics compagnons pour éclairer les décisions des décideurs politiques canadiens. Leur rapport a été publié dans *l'International Journal of Technology Assessment in Health Care*. Leur analyse s'est appuyée sur une recherche ciblée et sur une enquête rétroactive de parties prenantes concernées. Voici ce que les auteurs avaient à dire sur la question du fonctionnement et de la surveillance des laboratoires :

*« L'assurance qualité des diagnostics compagnons est également importante, bien qu'elle ne soit pas directement réglementée par Santé Canada. À mesure que le nombre de pharmacothérapies nécessitant des tests génétiques augmente, il faut garantir l'accès à des tests fiables et de qualité afin d'optimiser les avantages qui peuvent être tirés de la médecine personnalisée. La fiabilité et la qualité des tests peuvent être assurées par un cadre efficace établi pour le fonctionnement des laboratoires cliniques, les tests médicaux et les dispositifs de diagnostic. Les hôpitaux et les laboratoires privés qui proposent des tests génétiques sont soumis à la réglementation provinciale relative au fonctionnement des laboratoires, à leur accréditation et au contrôle de la qualité. Des préoccupations ont récemment été exprimées concernant la variance importante des cadres réglementaires entre les provinces et le manque de surveillance nationale ou de lignes directrices pour faciliter l'harmonisation et les bonnes pratiques dans les laboratoires de tout le Canada (19). Les parties prenantes ont fait part de leurs commentaires*

*concernant la nécessité éventuelle de fournir des informations sur les implications juridiques de l'utilisation de diagnostics compagnons propriétaires ou de tests équivalents développés en laboratoire (TDL) pour les établissements de santé canadiens et leurs laboratoires, y compris leurs usages hors indication. »<sup>18</sup>*

L'étude de BioCanRx a identifié deux préoccupations de sept parties prenantes :

- un manque de surveillance, de standardisation et d'harmonisation au Canada : pas de normes nationales pour orienter les services de laboratoire : « ... *il devrait y avoir des critères nationaux pour l'accréditation des laboratoires cliniques en ce qui concerne les TDL* ».
- Les tests développés en laboratoire sont soumis à des normes de qualité peu élevées : la surveillance inégale des opérations de laboratoire au Canada est particulièrement marquée par l'écart entre les normes de qualité qui s'appliquent aux TDL et celles qui s'appliquent aux diagnostics réglementés par Santé Canada.<sup>8</sup>

Comme les TDL sont conçus, fabriqués et utilisés en laboratoire, ils ne sont pas destinés à être vendus en tant que trousse autonome. Ils relèvent des réglementations provinciales relatives à la sécurité et à la qualité des laboratoires. Par conséquent, tous les laboratoires proposant des tests diagnostiques sont tenus d'obtenir une licence d'exploitation du ministre provincial de la Santé, ainsi qu'une accréditation et des contrôles de qualité autorégulés. Comme chaque province a sa propre réglementation en matière de laboratoires médicaux, il a été démontré que ces règles varient considérablement d'une province à l'autre. Dans certaines provinces, on constate un manque de règles contraignantes alors que d'autres provinces ont développé des cadres juridiques élaborés.

Étant donné que les tests diagnostiques sont principalement proposés en tant que service de laboratoire et compte tenu des différences entre les réglementations provinciales sur les TDL au Canada, une surveillance harmonisée des tests diagnostiques a été proposée, en particulier pour les TDL à haut risque. Présentement, les TDL considérés comme présentant un risque individuel élevé (c.-à-d. équivalents aux dispositifs de classe III) ne sont pas tenus de se conformer à la réglementation de Santé Canada, qui peut être plus stricte. Les cadres réglementaires canadiens relatifs aux technologies de la médecine de précision sont complexes, notamment en raison de la répartition des pouvoirs entre les gouvernements fédéraux et provinciaux.<sup>17</sup> Il reste à voir si une harmonisation réglementaire pourrait se dessiner à l'horizon, et si cette harmonisation permettrait de résoudre les défis qui se posent sur le plan de la réglementation. Une chose est cependant claire : un effort national et concerté est nécessaire de la part de toutes les parties prenantes pour atteindre cet idéal très recherché.

**Jill Hamer-Wilson** était la représentante des patients atteints de cancer du poumon au sein du Groupe canadien des essais sur le cancer (GCEC) et a aimablement accepté d'être interviewée au téléphone. Elle a apporté un point de vue significatif à la fois à titre de patiente et au nom du GCEC. Lorsqu'on lui a demandé quels étaient les défis ou les obstacles à l'accès aux tests compagnons, elle a offert la réponse judicieuse suivante :

*« Je crois que le Canada a mis en place un processus décousu pour l'accès aux diagnostics compagnons. Il n'y a pas de conseil de réglementation en place pour superviser les tests et le processus varie d'une province à l'autre et d'un hôpital à l'autre. Chaque patient atteint d'un cancer devrait être testé pour chaque biomarqueur disponible. Ne pas le faire est inadmissible! Comme vous le savez, d'un point de vue psychosocial, les moments les plus stressants du parcours avec le cancer ont lieu lors du diagnostic et alors que la maladie progresse. Il est donc essentiel de recevoir promptement les résultats de tests compagnons, aussitôt que le patient est diagnostiqué, car cela peut atténuer une partie de ce stress. Mais il faut que les tests de biomarqueurs soient effectués de manière responsable et que ces tests soient*

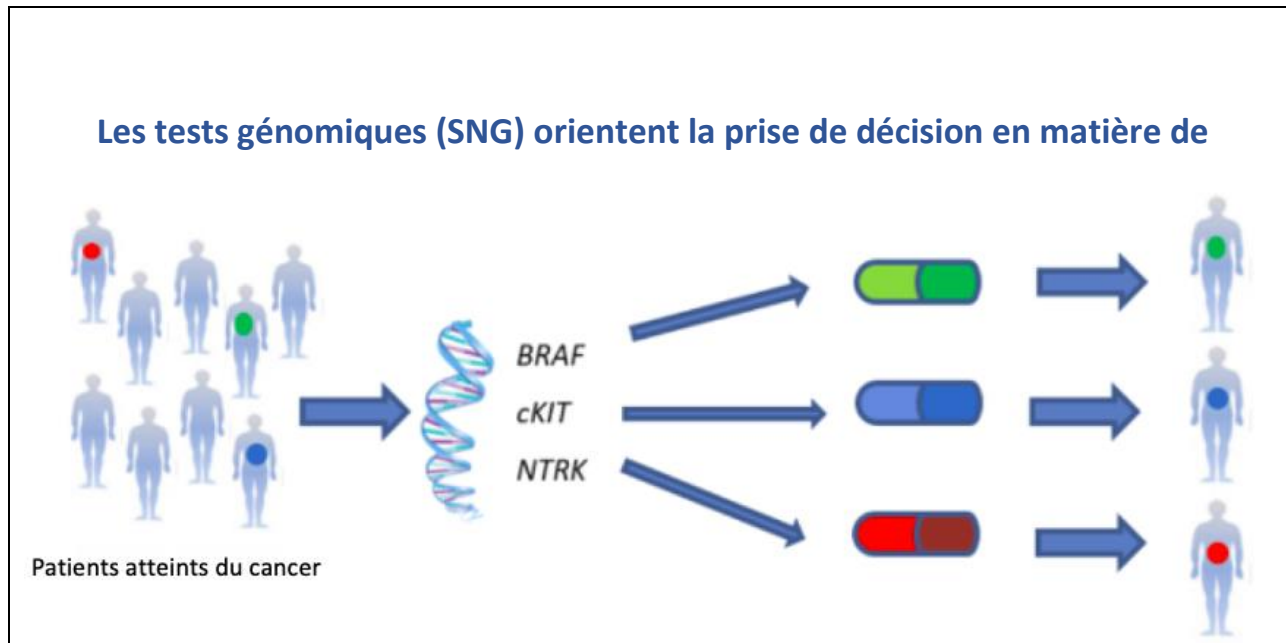
réglementés dans tout le pays. Et il faut effectuer des tests complets — et non pas un seul test en particulier. »

La déclaration énergique de **Jill Hamer-Wilson** offre à l'auteur l'occasion de se plonger dans la section suivante du présent document, qui traite de la demande croissante pour le séquençage de nouvelle génération.

## PARTIE IV : DU DIAGNOSTIC COMPAGNON AU PROFILAGE GÉNOMIQUE — SNG

Les technologies de séquençage de deuxième génération, communément appelées séquençage de nouvelle génération (SNG), ont été développées dans le but de permettre des études génomiques de routine pour chaque tumeur. Le SNG permet le séquençage rapide et précis de nombreux gènes à la fois, en utilisant soit l'ADN soit l'ARN. Pour la plupart des applications cliniques, le SNG utilise des panels de gènes pour cibler un nombre restreint de gènes d'intérêt dans la séquence, ce qui demande moins de travail que les méthodes de séquençage complet de l'ADN ou de l'ARN.

Avec l'arrivée sur le marché de ces tests à panel plus larges en oncologie, les patients ont maintenant accès à un test qui peut être effectué aux stades préalables du diagnostic, alors que l'on peut tester des centaines de biomarqueurs différents. Ces tests sont de plus en plus faciles à obtenir et permettent de tester des échantillons plus petits pour un large éventail de marqueurs réunis dans un panel unique.



**Figure 12 : Les tests génomiques orientant la prise de décision en matière de traitement en oncologie**

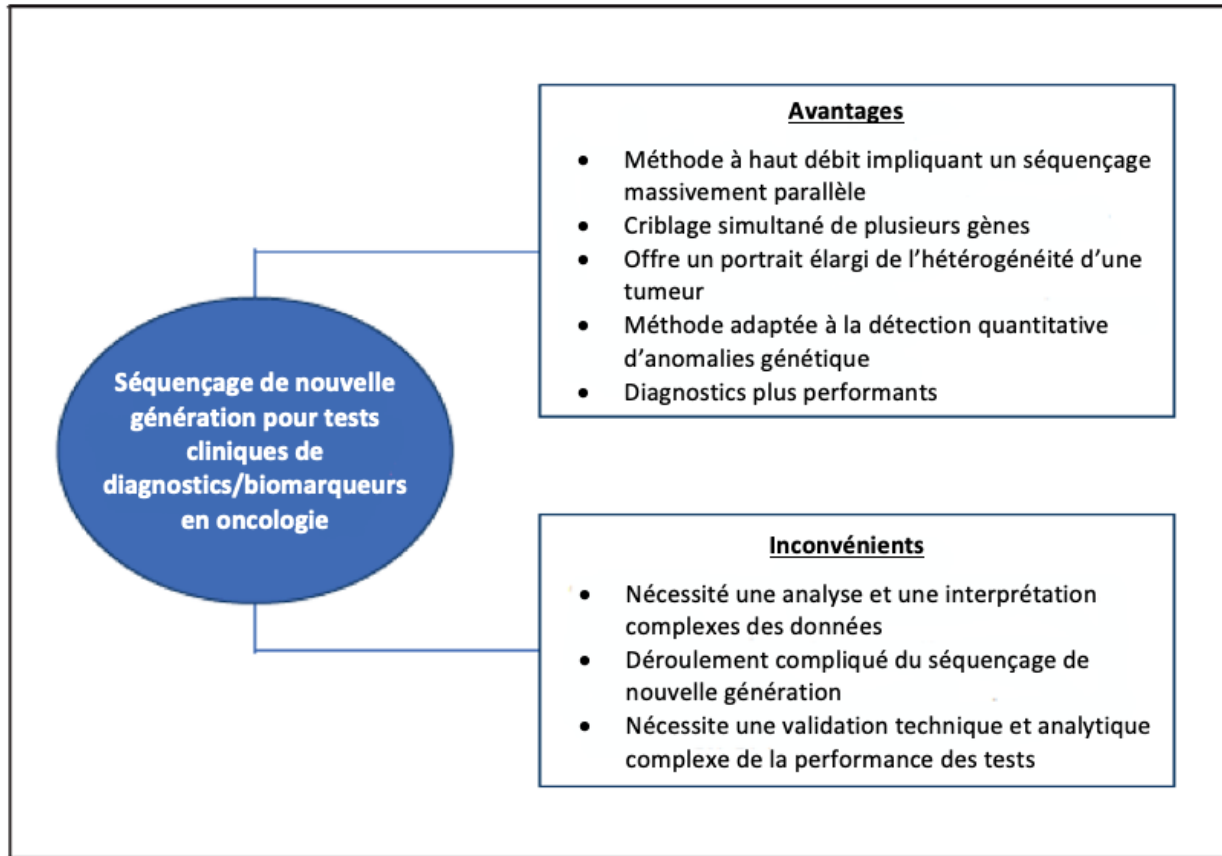
Une directive canadienne sur l'utilisation du SNG en oncologie a été publiée en avril 2019. Elle a été élaborée par un comité d'orientation composé de pathologistes, de généticiens, d'oncologues et de conseillers génétiques de partout au Canada.<sup>19</sup> Elle fournit des conseils aux oncologues sur l'utilisation du SNG pour l'identification des variantes somatiques dans les cancers chez l'adulte. Un certain nombre de thérapies ciblées ont été approuvées au Canada à l'intention des patients porteurs de variantes

génétiq ues spécifiques. En identifiant correctement les patients susceptibles de répondre à ces agents, les oncologues peuvent à la fois traiter ceux qui pourraient en bénéficier et épargner ceux qui peuvent éviter des toxicités inutiles et des coûts injustifiés. De plus, le SNG peut être utilisé pour identifier les patients qui pourraient être sensibles aux toxicités de certains médicaments. Par exemple, les patients présentant des variantes germinales du gène DYPD sont exposés au risque de toxicité du 5-fluorouracile, ce qui augmente les incidences de neutropénie, de mucosité et de diarrhée. Pour les patients qui connaissent une progression de la maladie, le SNG peut alors s'avérer utile dans la détection des variantes de résistance pouvant entraîner un échec du traitement, dans le but de guider des thérapies ultérieures. Par exemple : les variantes KRAS, NRAS et BRAF sont associées à une résistance à la thérapie ciblant l'EGFR.<sup>19</sup> Les patients peuvent également passer à un essai clinique basé sur l'identification d'une altération conductrice à partir des résultats des tests par SNG une fois que les thérapies de soins standard ont été épuisées.

Il est important de dépister tôt pour garantir un traitement rapide et efficace, surtout dans les cas de cancers agressifs. Par exemple, il a été démontré que les **tests réflexes**\* incluant plusieurs gènes permettent une économie des tissus utilisés en biopsie et une réduction du temps de traitement des patients atteints d'un cancer du poumon. Chez ces patients, dont le pronostic est généralement peu encourageant, il a été démontré que les tests réflexes (par rapport aux tests à la demande) permettent d'administrer le traitement plus rapidement. L'avantage du SNG par rapport au test sur un seul gène est qu'il a la capacité de dépister un ensemble plus large de variantes en un seul test complet, ce qui lors de la biopsie, permet d'utiliser le plus efficacement possible une quantité limitée de tissu. En outre, lorsque plusieurs gènes sont testés simultanément, le rapport coût-efficacité est plus élevé pour le SNG que pour les modalités de tests séquentiels monogéniques. Compte tenu de l'augmentation des biomarqueurs validés cliniquement et d'une réduction des coûts et des délais de tests, les avantages du SNG devraient augmenter avec le temps. Toutefois, l'utilisation du SNG en lieu de tests compagnons dépend du financement des tests basés sur le SNG au Canada, pour lesquels aucun processus n'est encore défini.<sup>19</sup>

[\*NB : *Lung Cancer Canada* fait référence aux **tests réflexes** sur son site web dans le contexte du diagnostic du patient et en donne la définition suivante : « *Les tests réflexes consistent à effectuer des tests pour les mutations conductrices du cancer du poumon actuellement connues en même temps que les tests de diagnostic, quelle que soit le stade de la tumeur du patient* »]<sup>20</sup>.

Si l'on compare le SNG au séquençage par IHC ou par FISH, le SNG présente les avantages d'une haute vitesse, d'un débit élevé et d'une grande précision (voir la **figure 13 ci-dessous**). Les analyses moléculaires traditionnelles ne portent que sur un panel relativement restreint de gènes connus pour présenter des altérations communes (appelées « points chauds »). En revanche, le SNG caractérise simultanément de nombreux gènes dans le même test, offre un panorama plus vaste de l'hétérogénéité génétique et permet une détection quantitative sensible des altérations génomiques qui, autrement, pourraient ne pas être testées.<sup>21</sup>



**Figure 13 : Avantages et défis du SNG pour les diagnostics cliniques et les tests de biomarqueurs en oncologie**

Un commentaire en ligne de Michele Cleary sur la médecine de précision et ses tests diagnostiques compagnons a clairement montré l'importance de passer avec prudence des tests sur un seul gène aux tests sur un grand nombre de gènes :

*« Au début de la médecine de précision, nos cibles étaient des marqueurs individuels — EGFR, ALK, HER2, etc. Et c'est toujours ce qui domine le marché. Mais notre destination, et nous nous en rapprochons de plus en plus, atteint un moment décisif... Nous nous dirigeons vers un test qui serait effectué au moment où le patient est préparé au diagnostic et où nous pourrions tester des centaines de biomarqueurs différents. Ces tests, lorsqu'ils seront pleinement acceptés, redéfiniront les critères du succès en médecine de précision. Les tests de nouvelle génération — des tests de panel plus importants comprenant des dizaines de biomarqueurs communs — sont maintenant plus facilement disponibles, testant des échantillons plus petits pour un spectre élargi de marqueurs dans un même panel. Cette approche concilie notre capacité à accroître nos connaissances sur les biomarqueurs et la façon de les utiliser dans l'approche thérapeutique d'un patient. ... Mais nous travaillons avec des objets complexes dont nous ne comprenons qu'une petite partie. Cela comporte toujours des risques. Mais cela ne veut pas dire qu'il faut éviter cette approche ; cela veut simplement dire que la prudence est de mise et que vous devez vous préparer à ce que les résultats ne soient pas tout à fait ceux que vous attendiez. »<sup>22</sup>*

Plus que jamais, les patients sont engagés, mieux informés et équipés pour participer et contribuer à leurs soins oncologiques, et la plupart des oncologues traitants valorisent cette participation des patients. Ce dialogue patient-clinicien met en évidence un véritable partenariat dans la lutte contre le cancer et sa prise en charge. Le partenariat entre les patients et leurs cliniciens permet de partager la

prise de décisions et de choisir des décisions plus éclairées qui sont conformes aux besoins, aux valeurs et aux préférences des patients.

Au fur et à mesure que les patients apprennent l'existence des tests par SNG, il n'est pas surprenant qu'ils et elles souhaitent, pour diverses raisons, explorer cette option révolutionnaire.

La **D<sup>re</sup> Robin McGee**, une patiente de Halifax atteinte d'un cancer du rectum de stade 4, qui a fourni de nombreuses informations sur son parcours, a exprimé son besoin d'accéder aux tests par SNG à Calgary, en Alberta, à titre de dépense personnelle pour l'aider à prendre des décisions de traitement éclairées, dans le but d'avoir accès à des traitements de précision qui cibleraient directement les mutations de son cancer métastatique. Elle affirme :

*« Il y a plusieurs années, j'ai connu un patient qui a lutté contre le cancer pendant dix ans et un autre qui avait le même cancer, mais qui en est mort en quelques semaines. Cela doit s'expliquer par une raison biologique. Nous disposons maintenant d'un moyen d'en établir la cause, et nous pouvons aider les patients et les oncologues à déterminer les patients qui devraient se prévaloir de certaines thérapies et ceux qui devraient clairement s'en abstenir parce qu'ils n'en bénéficieront pas et éviteront ainsi des toxicités inutiles liées aux traitements. Plus nous disposons de données biologiques, plus nous avons de munitions pour traiter la maladie en identifiant les différentes sous-catégories de cancer et d'altérations génétiques. Il faut investir massivement non seulement dans les diagnostics compagnons, mais aussi dans des tests par SNG dans toutes les provinces. »*

Afin de mieux cerner le point de vue des patients atteints de cancer sur les tests par SNG, cinquante-huit d'entre eux ont été interrogés par téléphone entre le 1er juillet et le 10 août 2020. La répartition de leurs types de tumeurs était la suivante :

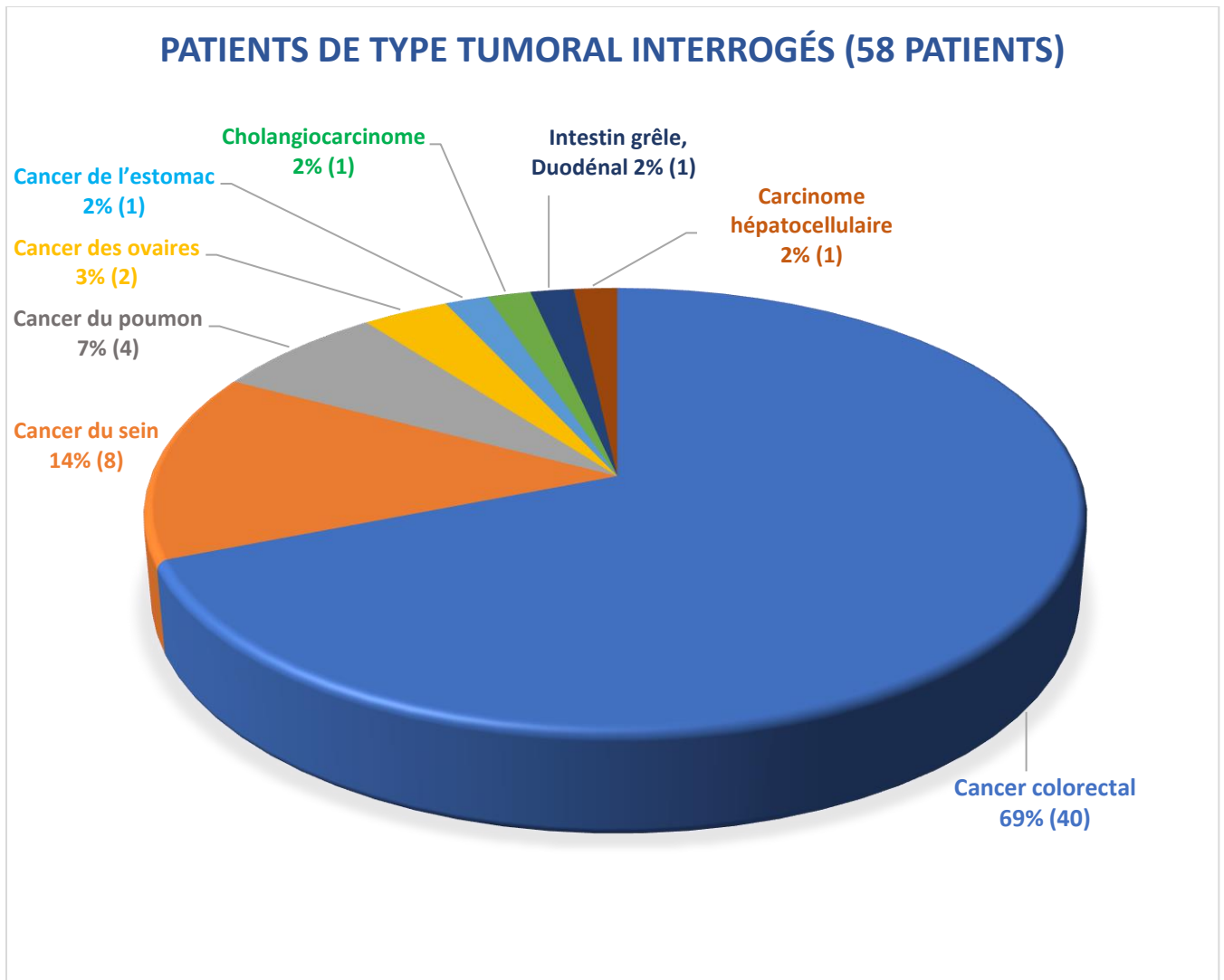
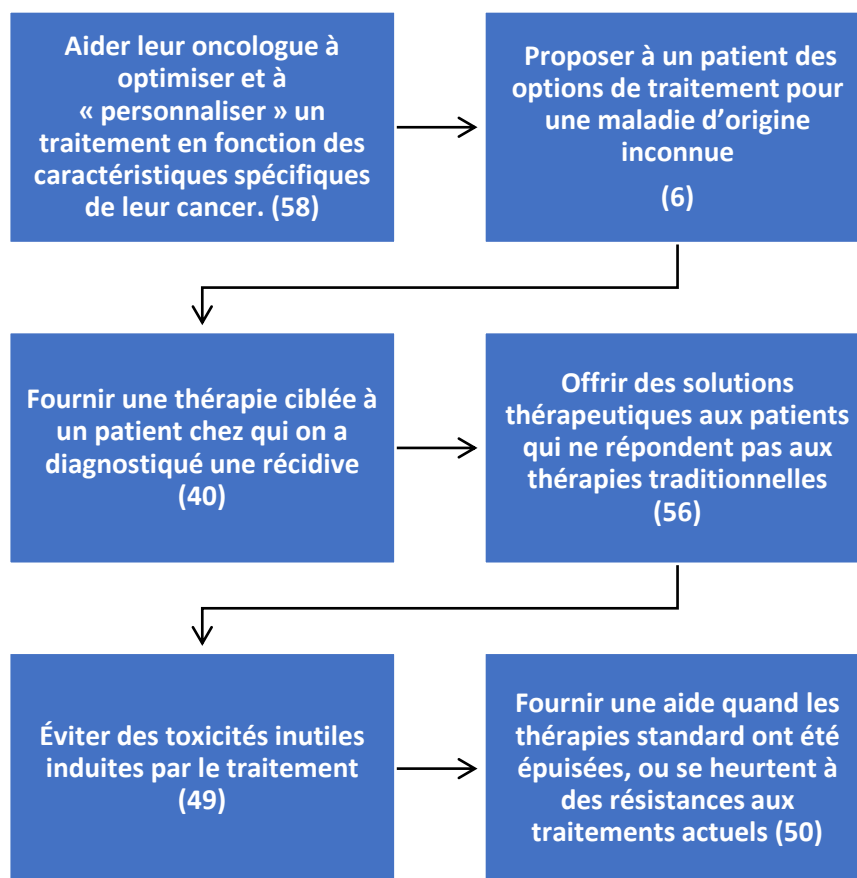


Figure 14 : Distribution par type de tumeur

On a posé la question suivante aux patients :

« **Que pensez-vous que le test par séquençage de nouvelle génération puisse accomplir pour vous ou d'autres patients atteints de cancer métastatique?** »

Les résultats des entretiens téléphoniques sont résumés ci-dessous dans la **figure 15**. Les patients pensent que les informations générées par les résultats des tests peuvent avoir les résultats suivants :



**Figure 15 : Perceptions des patients atteints de cancer métastatique au sujet des tests par SNG**

60% des patients interviewés par téléphone avaient déjà eu accès aux tests par SNG dans le cadre d'une étude clinique menée dans leur centre de traitement, tel OCTANE, ou à titre de dépense personnelle (par l'intermédiaire de Foundation One, OncoHelix ou Caris) dans le but d'éclairer et d'orienter les décisions de traitement. Les patients cherchent à utiliser tous les outils de l'arsenal de traitements pour améliorer les résultats. Il existe cependant des problèmes entourant les tests par SNG qui doivent être surmontés au palier national en impliquant toutes les parties prenantes. Ces problèmes recourent la recherche clinique, les processus d'approbation réglementaire et le remboursement, ainsi qu'une myriade d'autres préoccupations qui auront un impact sur l'accès des patients et l'innovation durable.

Alors que des parties prenantes se réunissent pour discuter de la standardisation des diagnostics compagnons sur la base des recommandations figurant dans la section suivante, on peut aussi envisager le rôle que les tests par SNG devraient bientôt jouer dans le contexte canadien.

## **PARTIE V : RECOMMANDATIONS**

Les recommandations présentées ci-dessous ont été organisées en fonction de six catégories de défis identifiés dans la littérature et par les parties prenantes interrogées. Ces recommandations ne sont pas exhaustives. Elles sont destinées à orienter la discussion entre les différentes parties prenantes qui souhaitent collaborer à une ère nouvelle guidée par la médecine de précision, telle que définie par un changement de paradigme au sein du système de santé canadien.

## RECOMMANDATIONS DES PARTIES PRENANTES CONCERNANT LES TESTS COMPAGNONS AU CANADA

ENJEU	RECOMMANDATION
<p><b>A. Évaluation des technologies de la santé (ÉTS)</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Créer un organisme d'examen commun pancanadien pour évaluer les tests diagnostiques en vue de leur mise en application dans tout le Canada. Cela permettrait d'accroître la transparence du processus et des critères.</li> <li>2. Les meilleures pratiques d'un processus d'examen formel (comme celui mis en place à l'INESSS), où chaque médicament oncologique et son diagnostic associé pourront être examinés ensemble, en vue d'une adoption éventuelle.</li> </ol>
<p><b>B. REMBOURSEMENT/ FINANCEMENT</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comblent l'écart entre une recommandation de financement positive d'une ÉTS et l'adoption interprovinciale du remboursement de tests compagnons dans tout le Canada en reliant la coévaluation des ÉTS et le remboursement des médicaments et des tests compagnons.</li> <li>2. L'élimination du cloisonnement des budgets pourrait favoriser l'adoption du diagnostic compagnon lorsque les payeurs ajoutent chaque médicament oncologique et son diagnostic compagnon à leur formulaire provincial.</li> <li>3. La création d'un comité de surveillance pancanadien chargé d'examiner, d'interpréter et de fournir des recommandations sur le financement, l'inscription et la désinscription de chaque diagnostic dans plusieurs centres au Canada. Cela pourrait garantir un processus uniforme pour les tests dans les différentes provinces et promouvoir leur standardisation.</li> <li>4. Financer chaque test diagnostique qui sera standardisé dans plusieurs centres dans tout le Canada. L'utilité clinique doit être établie et validée au départ avec la collaboration des fabricants de médicaments pour aider au financement <u>initial</u> dès le début du processus, tout en réduisant le temps consacré par les sociétés pharmaceutiques au financement des tests compagnons. Dans l'ensemble, les budgets dévolus au financement des tests doivent être augmentés dans les <u>budgets des ministères de la Santé</u>, car le besoin de tests continuera à augmenter avec le temps.</li> <li>5. Accroître le désinvestissement fondé sur des données probantes dans les essais en laboratoire afin de créer une marge de manœuvre pour les innovations de pointe.<sup>9</sup></li> <li>6. Créer un budget de recherche et développement pour les services de laboratoire qui favorisent le développement et la validation de tests produits en laboratoire afin d'en réduire les coûts.<sup>9</sup></li> <li>7. Créer des groupes de travail provinciaux multidisciplinaires et des</li> </ol>

	<p>mécanismes permettant aux provinces d'apprendre les unes des autres, afin d'élaborer des normes pour les protocoles et les affaires, de manière à guider les évaluations des diagnostics compagnons.<sup>9</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Amener un organisme pancanadien comme l'ACMTS à rédiger une analyse plus approfondie de ces enjeux pour aider les provinces à comprendre l'utilité et la validité des diagnostics compagnons, ainsi qu'un cadre d'évaluation de la valeur qui comprend des considérations et des critères de prise de décision définissant des attentes claires sur ce qui est acceptable ou non pour être en mesure de démontrer la valeur.<sup>9</sup></li> <li>9. Créer un laboratoire national centralisé d'essais.<sup>9</sup></li> <li>10. Élaborer un cadre harmonisé pour la mise en application des essais en laboratoire.<sup>9</sup></li> </ol>
<p><b>C. VOIE D'ADOPTION DU SYSTÈME DE SANTÉ</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Soutenir le dépistage centralisé au pays. En outre, il serait utile d'élaborer un cadre harmonisé pour le déploiement des tests de laboratoire.</li> <li>2. Soutenir une harmonisation nationale des diagnostics compagnons afin d'assurer la standardisation des tests diagnostiques dans les centres et les laboratoires. Intégrer l'harmonisation des TDL dans tout futur cadre législatif et réglementaire. Cela nécessitera la standardisation des TDL avec des preuves de concordance avec tous les TDL au Canada et avec les IDIV. Harmoniser le cadre des ÉTS au Canada pour les diagnostics compagnons et leurs médicaments associés.</li> <li>3. Veiller à ce qu'un processus d'examen ait lieu en parallèle pour chaque médicament et son diagnostic compagnon aux termes de l'autorisation de mise en marché.</li> <li>4. Augmenter le financement des tests diagnostiques dans les budgets des ministères de la Santé afin de soutenir leur utilité, leur mise en application et leur facilité d'accès.</li> <li>5. Promouvoir des occasions régulières d'engagement des parties prenantes pour faire valoir l'utilité des tests compagnons sur le marché canadien. Cela pourrait prendre la forme d'un organisme ou d'un groupe consultatif qui pourrait aborder les disparités dans l'adoption de diagnostics compagnons par le système de santé canadien et y remédier. Un contrôle interprovincial améliorera leur adoption et favorisera un accès et une mise en application clinique cohérente et l'accès aux diagnostics compagnons au Canada.</li> </ol>
<p><b>D. PRESTATION PAR LE SYSTÈME DE SANTÉ</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Coordonner des discussions entre les différentes parties prenantes, en les engageant dans une collaboration pancanadienne complète. Éviter la pensée cloisonnée qui perpétue les obstacles à la mise en application clinique des tests compagnons.</li> <li>2. Améliorer la capacité de réception grâce à une approche plus structurée concernant les tests de laboratoire : certaines lacunes menacent la fourniture de tests de qualité adéquatement</li> </ol>

	<p>contrôlée, ce qui a un impact sur la mise en application clinique et l'accès aux tests compagnons. On s'inquiète des tests qui ne sont pas fournis sous forme de trousse autorisées (lesquelles sont contrôlées et réglementées par Santé Canada) et qui sont développés indépendamment par les différents laboratoires. Cela soulève le problème de la qualité des tests. À cela s'ajoutent le financement inégal des tests et le manque ou l'absence de coordination des tests proposés, ce qui peut entraîner une iniquité d'accès. Leur coût excessif et la possibilité d'une qualité moindre peuvent entraver la fourniture de ces diagnostics :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Coordonner la mise en application de diagnostics compagnons dans chaque province et dans l'ensemble du Canada. Cela permettra de garantir la fourniture de ces services aux patients qui en ont besoin.</li> <li>B. Pour garantir la sécurité et l'efficacité de ces TDL, il faudrait que Santé Canada envisage de réglementer ces tests diagnostiques.</li> <li>C. Augmenter le financement des laboratoires provenant des budgets des ministères de la Santé pour soutenir la fourniture de tests diagnostiques.</li> <li>D. Centraliser les services de laboratoire spécialisés afin de garantir la plus haute qualité de tests et l'élaboration de directives pour de pratiques en laboratoire afin d'assurer leur cohérence dans chaque province et partout au Canada.</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Prendre en compte les autres provinces et territoires qui ont fait des progrès dans un ou plusieurs domaines identifiés ci-dessus (par exemple, le système de santé de l'Alberta).</li> <li>4. Envisager sérieusement la création d'une base de données et d'un registre national de tests compagnons où de grandes quantités de données peuvent être collectées et stockées avec le diagnostic compagnon afin d'évaluer le diagnostic relatif à la progression de la maladie.</li> </ol>
<p><b>E. AUTORISATION RÉGLEMENTAIRE</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inclure une exigence de spécification du diagnostic compagnon utilisé dans le développement clinique dans une demande de nouveau médicament et dans l'étiquetage du produit.</li> <li>2. Améliorer l'assurance qualité des tests diagnostiques dans tout le Canada : un « cadre efficace pour les opérations de laboratoire clinique, les tests médicaux et les dispositifs de diagnostic » pourrait augmenter la cohérence des tests diagnostiques partout au Canada.<sup>8</sup></li> <li>3. Clarifier les mesures prises par Santé Canada du point de vue réglementaire pour <b>tous</b> les diagnostics compagnons.</li> <li>4. Promouvoir la transparence et justifier les restrictions sur les licences d'essais en laboratoire : le processus doit être clair et doit comprendre une échéance d'approbation et la mise en œuvre d'un processus flexible.</li> <li>5. La collaboration entre les institutions et les provinces est cruciale pour éviter qu'au sein des laboratoires, les tests soient perçus comme étant de mauvaise qualité ; cela permettrait d'adopter une</li> </ol>

	<p>approche plus structurée des tests de laboratoire. Le souci de la qualité des tests s'ajoute à des problèmes de financement disparate et de coordination insuffisante, voire inexistante, entre les tests et les lieux où ils sont proposés, ce qui peut entraîner un accès inégal.</p>
<p><b>F. SURVEILLANCE ET FONCTIONNEMENT EN LABORATOIRES</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Santé Canada pourrait jouer un rôle plus important dans la réglementation des TDL en s'appuyant sur les efforts d'autres territoires, pour se présenter en pionnier comme ce fut le cas en assurant la transparence des données sur les médicaments et les dispositifs.</li> <li>2. Accroître la réglementation de l'assurance qualité des essais moléculaires : <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Établir des normes et des processus pour évaluer la performance de tests spécifiques et un programme de gestion de la qualité des laboratoires sous la forme d'un programme national d'assurance qualité externe.<sup>8</sup></li> <li>B. Mettre en place un contrôle réglementaire supervisant la manière dont les TDL sont pratiqués.<sup>8</sup></li> <li>C. L'on recommande la surveillance des sites d'essai, des méthodes utilisées par les sites d'essai, ainsi que le respect des directives et de meilleures pratiques en laboratoire.<sup>8</sup></li> <li>D. Pour promouvoir la cohésion et réduire l'hétérogénéité interprovinciale des réglementations et des opérations, il devrait exister des exigences nationales pour l'accréditation de laboratoires cliniques des TDL, et il est nécessaire de mettre sur pied des exigences nationales d'accréditation pour les laboratoires cliniques.<sup>8</sup></li> <li>E. Étant donné que le processus d'accès aux tests diagnostiques et le fonctionnement des laboratoires de diagnostic peuvent varier considérablement d'une province à l'autre, il est recommandé d'élaborer et de mettre en œuvre un programme pancanadien de contrôle des compétences<sup>8</sup>.</li> </ol> </li> </ol>
<p><b>LE PROFILAGE GÉNOMIQUE : TESTS DE SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION</b></p>	<p><i>Étant donné que le SNG a le potentiel d'être adopté dans la pratique clinique en raison de la demande des patients, il faut réfléchir à l'utilité clinique des biomarqueurs qui peuvent être générés par cette technologie en organisant une table ronde nationale et pancanadienne avec les parties prenantes sur l'utilité clinique de cette technologie.</i></p>

## PARTIE VI : RESTRICTIONS, IMPLICATIONS ET CONCLUSION

L'objectif de ce rapport était d'identifier les défis, les obstacles ou les lacunes pour déployer ou accéder aux diagnostics compagnons au Canada par une analyse de la littérature et une série d'entrevues avec les parties prenantes. Les préoccupations identifiées sont autant d'occasions de partager des

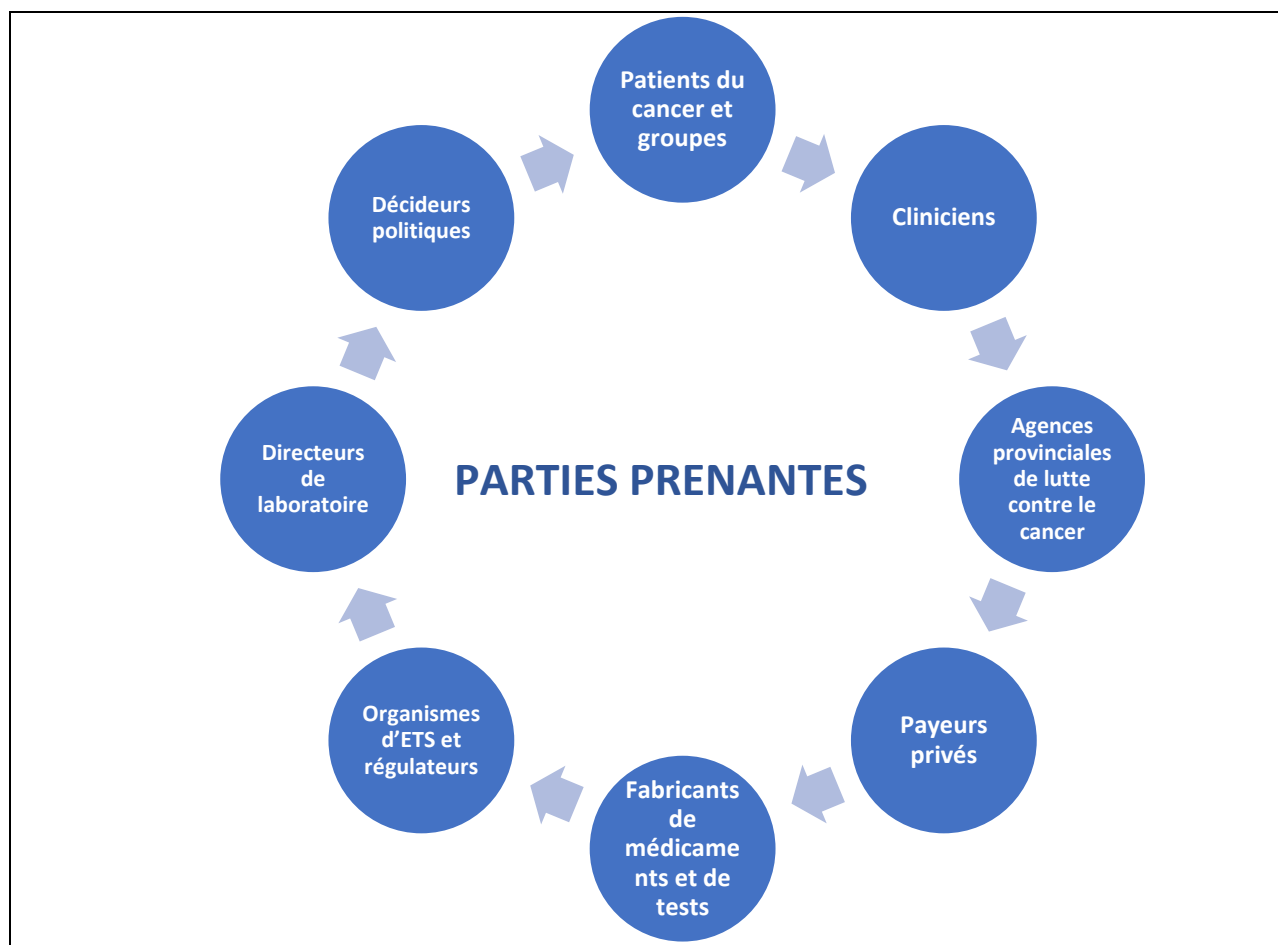
recommandations axées sur des valeurs au sujet de la manière dont on peut résoudre certains de ces problèmes de manière collaborative.

Une des contraintes de cette analyse est son faible nombre d'entretiens avec des parties prenantes. Sur les 26 parties prenantes contactées à travers le Canada pour des entretiens téléphoniques, seules huit souhaitaient participer en fournissant des informations. En outre, lorsque l'on a cherché à obtenir des informations sur les tests par SNG de la part des patients interrogés, la distribution des types de tumeurs était biaisée, car l'on a interrogé un nombre démesuré de patients atteints de cancer colorectal par rapport aux autres types de tumeurs, et les patients avaient tendance à se trouver en Ontario et en Nouvelle-Écosse. Bien que des efforts considérables aient été faits pour réaliser une analyse efficace et approfondie de la littérature sur le contexte canadien, cette analyse n'est pas exhaustive. On n'a pas inclus non plus, à des fins de comparaison, d'examen international des ÉTS (par exemple, aux États-Unis, en Europe, et en Australie).

Pour ceux qui sont immergés dans le milieu oncologique, il est amplement évident que le développement de produits thérapeutiques associés à des tests diagnostiques est de plus en plus courant. Les tests diagnostiques compagnons présentement disponibles visent à détecter un seul biomarqueur de la variance génétique dans un seul gène ; mais le séquençage du génome entier et le profilage génomique des tumeurs sont désormais possibles, et les patients demandent que leurs tumeurs soient soumises à des tests par SNG.

Pour les patients, la possibilité d'accéder à ces technologies peut avoir un impact direct sur leurs options de traitement et leurs résultats de santé. Le lieu de résidence d'un patient au Canada ne doit pas dicter la facilité d'accès à ces technologies. Les patients devraient plutôt pouvoir accéder à des diagnostics compagnons, quel que soit leur code postal. Et l'accès équitable des patients partout au Canada doit être un objectif important de la politique du diagnostic compagnon pour toutes les parties prenantes. L'analyse a toutefois révélé des difficultés qui menacent l'accès généralisé des patients dans tout le pays, notamment l'absence de tests standardisés partout au Canada, les ressources et budgets limités, les cadres de financement et la nature décentralisée de la prise de décision en matière de soins de santé dans l'ensemble du Canada. Le côté novateur du séquençage de nouvelle génération nous porte également à réfléchir à son utilité clinique pour améliorer les résultats de santé des patients.

Cette analyse devrait servir de moteur pour les mesures à prendre au Canada : rassembler les différents acteurs du pays afin de promouvoir un mouvement de collaboration dans l'avancement des diagnostics compagnons dans la mesure où ils sont réglementés, évalués, financés, mis en œuvre et finalement accessibles aux patients. Les parties prenantes invitées seraient composées des participants d'importance critique suivants :



**Figure 16 : Un appel à l'action — inviter les parties prenantes en vue d'un changement réel et significatif**

Ce rapport encourage une discussion continue, réfléchiée et experte sur les préoccupations identifiées dans ce document, en commençant par organiser une table ronde des parties prenantes intéressées. Les parties prenantes qui tiennent à travailler ensemble à la réforme apporteront une valeur réelle et un changement dans la gestion des patients. Un accès équitable et en temps opportun aux diagnostics compagnons peut avoir un impact sur les résultats des patients et se traduire par une amélioration des soins de santé : le test compagnon est la clé non seulement pour identifier la bonne population de patients, mais aussi pour atteindre le plus grand nombre possible de patients au sein de cette population. « Une plate-forme visant à intégrer de multiples parties prenantes prouvera que la médecine de précision n'est pas un jeu à somme nulle pour les parties prenantes, mais plutôt une opportunité de gains partagés. »<sup>2</sup>

Les parties prenantes interrogées ont exprimé leur désir de continuer à participer à ce dialogue et ont souhaité prendre part à cette initiative qui au bout du compte, offrira un accès équitable et meilleur pour les patients dans tout le Canada. Ils espèrent aussi voir une meilleure sensibilisation, éducation et adoption des tests par SNG, afin de faire progresser leur utilité clinique dans la gestion du cancer métastatique. **Brandon Levac**, de Bayer Canada, a fait référence tests par SNG à trois reprises lorsqu'il a répondu aux questions 1, 2 et 5. Vous trouverez ci-dessous ses réponses respectives :

1. « Efficacité du passage au **SNG** pour cibles multiples par rapport à la réalisation de tests de séquençage individuels. »

2. « Passer à un dépistage par **SNG** pour plus d'efficacité. »

5. « Le couplage d'un test avec un seul médicament est un modèle dépassé avec le **SNG**. Comment répartir les coûts par médicament alors qu'un seul panel peut dépister des dizaines de biomarqueurs et de nombreux traitements associés? Les coûts diminuent également avec l'adoption accrue du **SNG** et l'augmentation des volumes de tests — difficulté importante d'adaptation aux changements de coûts pour les tests en continu, contrairement aux médicaments. »

À mesure que les marqueurs deviendront plus nombreux et mieux compris, ils continueront à être utiles pour orienter l'utilisation appropriée des thérapies pour les populations de patients atteints de cancer. Les patients recherchent désespérément le saint Graal de la bioinformatique qui leur permettra d'accéder à des traitements qui amélioreront leur état de santé. Il incombe à toutes les parties prenantes d'aider les patients dans leur quête d'accès aux diagnostics susceptibles de rendre les soins de précision contre le cancer plus efficaces et plus accessibles dans tout le pays.

## ANNEXE A : QUESTIONS D'INTERVIEWS AVEC LES PARTIES PRENANTES

1. À votre avis, existe-t-il des obstacles, des défis ou des lacunes liés à la mise en œuvre ou à l'accès aux diagnostics compagnons au Canada en ce qui est de :
  - (i) l'approbation réglementaire
  - (ii) l'évaluation du diagnostic compagnon (ÉTS)
  - (iii) le remboursement du diagnostic compagnon
  - (iv) les opérations de laboratoire
2. À votre avis, existe-t-il des solutions pour aider à relever un ou tous les défis liés à la mise en application ou à l'accès aux diagnostics compagnons au Canada? Si oui, quelles sont-elles?
3. A. Le codéveloppement de diagnostics compagnons se produit lorsqu'un biomarqueur est identifié, validé et utilisé dans un essai clinique en même temps que le médicament expérimental.  
B. Recommanderiez-vous le codéveloppement des tests et des médicaments? Pourquoi ou pourquoi pas?  
C. Voyez-vous des défis ou des obstacles dans le codéveloppement des tests et des médicaments? Si oui, quels sont-ils?
4. A. Pensez-vous que la performance du test devrait être étroitement liée à la performance du médicament associée? Et que cette relation est essentielle pour déterminer la sécurité et l'efficacité des produits destinés aux patients?
5. A. Seriez-vous favorable à la combinaison du coût du test et du médicament comme solution et à une avancée dans le processus de décision de remboursement au niveau des provinces?  
B. Seriez-vous favorable à l'accélération du processus d'approbation réglementaire?
6. Pensez-vous qu'il manque au Canada de méthodes standardisées pour déterminer l'utilité clinique et le remboursement des tests diagnostiques? Si oui, pourquoi?
7. Selon vous, qui sont les différentes parties prenantes qui ont été touchées, de manière positive ou négative, par la mise en application ou non des diagnostics compagnons au Canada?
8. A. Les patients en oncologie peuvent-ils apporter une contribution significative et convaincante aux diagnostics compagnons et aux avantages qu'ils peuvent tirer de l'accès à un diagnostic?  
B. Si oui, à quel niveau et par quel processus (format) leur contribution pourrait-elle être fournie?

NOTES :

1. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5(6):463-466 [cited 2020 July 28] Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/pdf/nihms259967.pdf>
2. Peter Keeling, Jordan Clark et Stephanie Finucane. Challenges in the clinical implementation of precision medicine companion diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2020, Vol. 20, No. 6, 593–599. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757436>
3. <https://aabme.asme.org/posts/companion-diagnostics-for-oncology>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758899/>
5. <https://www.fda.gov/media/120340/download> Developing and Labeling in vitro companion diagnostic devices for a specific group of oncology therapeutic products. Guidance for Industry. April 2020
6. ACMTS. Juin 2016. Analyse de l'environnement des produits pharmaceutiques nécessitant des diagnostics compagnons, en ligne : <https://cadth.ca/fr/vd/produits-pharmaceutiques-neecessitant-des-diagnostics-compagnons>
7. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/cp0008-guidelines-for-economic-evaluation-of-health-technologies.pdf>: Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada 4TH EDITION APPENDIX—SPECIFIC GUIDANCE FOR TREATMENTS WITH COMPANION DIAGNOSTICS
8. Bonter, Katherine, et al., Companion Diagnostic (Companion diagnostics) Policy Discussion Paper: Issues, Gaps and Opportunities for Change in Canada. BioCanRx. Juin 2017. Accessed online: <https://biocanrx.com/wp-content/uploads/2018/05/Companion-Diagnostics-Companion-diagnostics-Discussion-Paper-Jun-23-2017.pdf>.
9. Addressing gaps and challenges with the integration of precision health technologies into the Canadian health system. Summary report of an IHE/CAPT Precision Health Workshop (22 octobre 2017). <https://www.ihe.ca/publications/addressing-gaps-and-challenges-with-the-integration-of-precision-health-technology-into-the-canadian-health-system-summary-report-of-an-ihe-capt-precision-health-workshop>
10. <https://cadth.ca/fr/ppea-fonctionnement>
11. Ontario Personalized Medicine Network: Evaluating Our Current Health Technology Assessment Capabilities in Light of Personalized Medicine Technologies. [https://www.ontariogenomics.ca/wp-content/uploads/sites/1/2015/09/OPMN-REPORTS\\_Subcommittee2Report\\_Post-MarketFramework.pdf](https://www.ontariogenomics.ca/wp-content/uploads/sites/1/2015/09/OPMN-REPORTS_Subcommittee2Report_Post-MarketFramework.pdf)
12. Keeling, Peter, et al., Challenges in the clinical implementation of precision medicine companion diagnostics. *Expert Review of molecular diagnostics*. 20:6, 593-599, [doi.org/10.1080/14737159.2020.1757436](https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757436)
13. <https://www.innomar-strategies.com/news-and-events/news/innomarlive-recap-companion-diagnostics>
14. Holloway, Kelly, et al., Health Canada needs to act on laboratory-developed diagnostics. *JAMC*, 30 septembre 2019 ; 191 : E 1067-9. doi : 10.1503/cmaj.190550
15. IORC: Ontario Pathway Towards Innovation in Cancer Care (OPTICC). February 5, 2020 Version 3.0. Workshop Summary Report. <https://oicr.on.ca/wp-content/uploads/2020/02/OPTICC-Workshop-Document-vrfs.pdf>
16. Dark Daily: Serving Clinical Labs & Pathology Groups. Canadian Scientists & Medical Researchers Urge Health Canada to Regulate Laboratory-developed Tests. <https://www.darkdaily.com/canadian-scientists-and-medical-researchers-urge-health-canada-to-regulate-laboratory-developed-tests/>

17. DeLuca, Carmela et Dam, Amy ; Precision Medicine: Patent and Regulatory Frameworks in Canada. *Biotechnology Focus*. Octobre/novembre 2014, Vol 17, Number 5.
18. Boucher, Michel and Cowling, Tara, Environmental Scan on Pharmaceuticals Requiring Companion Diagnostics. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 32:5 (2016), 327–336
19. Yip, S., et al. A Canadian guideline on the use of next-generation sequencing in oncology. *Current Oncology*, Vol. 26, No. 2, pp. 241–254 (Avril 2019).
20. Diagnosing Lung Cancer. Lung Cancer Canada.  
[https://www.lungcancer.org/find\\_information/publications/163-lung\\_cancer\\_101/267-diagnosing\\_lung\\_cancer#:~:text=Reflex%20testing%20involves%20performing%20testing,of%20the%20patient%27s%20tumor%20staging.](https://www.lungcancer.org/find_information/publications/163-lung_cancer_101/267-diagnosing_lung_cancer#:~:text=Reflex%20testing%20involves%20performing%20testing,of%20the%20patient%27s%20tumor%20staging.)
21. Next Generation Sequencing Testing in Oncology: Faculty Perspectives. Part IV of a IV Part Series. *Personalized Medicine in Oncology*. <http://www.personalizedmedonc.com/article/next-generation-sequencing-testing-in-oncology/>
22. Cleary, Michele, A review of precision medicine, companion diagnostics, and the challenges surrounding targeted therapy. *Value & Outcomes Spotlight*. Juillet/août 2019. Pp.17-21.

#### Sources des images :

**Figure 1 : La médecine de précision dans le traitement du cancer**

Comprendre la médecine de précision dans le traitement du cancer :

<https://www.slideshare.net/jackiemanthorne/new-diagnostics-guiding-oncology-treatment-decisions>

**Figure 2 : Les possibilités de la médecine de précision**

Comprendre la médecine de précision dans le traitement du cancer :

<https://www.slideshare.net/jackiemanthorne/new-diagnostics-guiding-oncology-treatment-decisions>

**Figure 3 : Médecine de précision — Thérapie ciblée et test diagnostique compagnon associé**

Comprendre la médecine de précision dans le traitement du cancer :

<https://www.slideshare.net/jackiemanthorne/new-diagnostics-guiding-oncology-treatment-decisions>

**Figure 6 : Comprendre la médecine de précision dans le traitement du cancer :**

<https://www.slideshare.net/jackiemanthorne/new-diagnostics-guiding-oncology-treatment-decisions>

**Figure 7 : Six obstacles souvent rencontrés dans l'adoption de tests diagnostiques compagnons**

Keeling, Peter, et al., *Challenges in the clinical implementation of precision medicine companion diagnostics*. *Expert Review of molecular diagnostics*. 20:6, 593-599,

[doi.org/10.1080/14737159.2020.1757436](https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757436)

**Figure 10 : Cycle de l'innovation à l'action dans les Services de santé de l'Alberta**

IORC : Ontario Pathway Towards Innovation in Cancer Care (OPTICC). 5 février 2020, Version 3.0. Workshop Summary Report. <https://oicr.on.ca/wp-content/uploads/2020/02/OPTICC-Workshop-Document-vrfs.pdf>

**Figure 11 : Variance interprovinciale au Canada concernant les normes de qualité des tests de laboratoire. Comprendre la médecine de précision dans le traitement du cancer ;**

**Understanding Precision Medicine in Cancer Treatment:**

<https://www.slideshare.net/jackiemanthorne/new-diagnostics-guiding-oncology-treatment-decisions>

**Figure 12: Les tests génomiques orientant la prise de décision en matière de traitement en oncologie**  
**Analyse des cadres et des décisions en matière d'ÉTS pour le séquençage de prochaine génération en oncologie de précision**

<https://www.xcenda.com/insights/htaq-summer-2019-hta-decision-for-next-generation-sequencing>

**Figure 13 : Avantages et défis du SNG pour les diagnostics cliniques et les tests de biomarqueurs en oncologie.**

Personalized Medicine in Oncology. Next Generation Sequencing Testing in Oncology. Faculty Perspectives. <http://www.personalizedmedonc.com/article/next-generation-sequencing-testing-in-oncology/>