

Décembre 2010

Évaluation de la structuration et organisation en réseaux régionaux des activités de biologie innovantes en onco-hématologie

OU RÉSEAU DE BIOLOGIE INNOVATRICE EN ONCO-HÉMATOLOGIE : RUBIH

COLLECTION
Rapports & synthèses

CETTE PUBLICATION S'INSCRIT
DANS UNE OPTIQUE
DE CONTRIBUTION ET
NON DE RECOMMANDATION



L'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur le site : www.e-cancer.fr

Cette publication s'inscrit dans une optique de contribution et non de recommandation.

Ce document doit être cité comme suit : © *Évaluation de la structuration et organisation en réseaux régionaux des activités de biologie innovantes en onco-hématologie ou Réseau de Biologie Innovatrice en onco-Hématologie : RuBIH*, collection Rapports & synthèses, INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2010.

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet www.e-cancer.fr ou auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : publication@institutcancer.fr

STIC 2004-6 DHOS/INCa : Rapport Final Juillet 2009 (Pr E. Macintyre, Necker, AP-HP)

Évaluation de la structuration et organisation en réseaux régionaux des activités de
biologie innovantes en onco-hématologie
ou
Réseau de Biologie Innovatrice en onco-Hématologie : RuBIH

Coordonnatrice

Pr E. Macintyre, Hématologie Biologique, Necker - Enfants Malades, Île-de-France
Unité de recherche clinique (URC), Necker

Pr J.-C. Thalabard remplacé par Pr J.-M. Tréluyer à partir de juillet 2006

Équipe médico-économique

Dr V. Seror et Pr J.-P. Moatti, IPC, Marseille

- 1 Guides de juste prescription (GJP)
- 2 Contrôles qualité et formation continue
- 3 Recensements de l'activité
- 4 Médico-économique
- 5 Transporteur d'information biologique (TIB)
- 6 Rapports régionaux
- 7 Rapports financiers

Comités Pathologiques
J.-M. Cayuela
E. Macintyre
M. Darlington et V. Seror
P. Villarese
Coordonnateurs régionaux
Directions de recherche clinique (DRC)
des coordonnateurs régionaux

Sommaire

1. Résumé	4
Méthodologie	5
2. Action 2 : Assurance qualité, formation continue et évaluation des pratiques professionnelles (J.-M. Cayuela)	9
2.1- Introduction.....	9
2.2 - Création d'un comité chargé de l'organisation du contrôle de qualité	10
2.3 - Recensement des laboratoires de biologie médicale français.....	10
2.4 - Programmes des contrôles qualité	10
2.5 - Descriptif des contrôles de qualité et participation	10
2.6 - Formation continue/évaluation des pratiques professionnelles.....	11
2.7 - État des lieux et impacts des contrôles de qualité sur la qualité des examens de biologie médicale.....	12
2.8 - Perspectives.....	14
4. Action 4 : Analyse médico-économique, nomenclature, forfaits et facturation (E. Macintyre et M. Darlington).....	17
4.1. Méthodologie et cibles	17
4.2 Résultats et interprétation (Annexe 4 pour détails des questionnaires et des <i>micro-costings</i>)	18
4.2.2 Proportionnalité des coûts et gestion consolidée des dépenses.....	21
4.2.2.1 Contribution du gros matériel aux coûts réels : plateformes par rapport aux services	21
4.2.2.2 Consommables et kits.....	21
4.2.2.3 Personnel	23
4.2.3 Vers la forfaitisation des bilans moléculaire	23
4.3 Exploitation macro-économique de l'impact du débit	24
4.4 Nomenclature, facturation, accréditation et labellisation	27
4.5 À prévoir.....	28
4.6 Conclusions médico-économiques	28
5. Action 5 : Informatique médicale en onco-hématologie biologique (pré-analytique et analytique) (P. Villarese).....	28
6. Action 6 : réseaux régionaux et national et ingénieurs, Assistants de recherche biologique	29
7. Action 7 : gestion financière et management des réseaux.....	30
Résumé par rapport à la méthodologie annoncée en 2004	30
Résumé de l'avancement par rapport à la méthodologie annoncé en 2004	30

Remerciements

À Jean-Michel Cayuela pour la création, la coordination et l'animation des réunions « RuBIH », socle de notre programme.

À Meryl Darlington pour son phlegme britannique, son éternelle patience et son *number-crunching* ; malgré le parachutage abrupt dans notre monde du diagnostic hématologique hospitalier et universitaire.

À Patrick Villarese pour ses multiples compétences analytiques, informatiques, en ressources humaines et surtout pour son éternel pragmatisme et humour.

À Claude Preudhomme pour ses conseils, son soutien et son écoute.

À Norbert Ifrah qui a assuré les liens avec le Conseil des affaires Hospitalières Universitaires et Professionnelles (CHUP) et la Société Française d'Hématologie (SFH) et qui a chronométré la soumission de la version 1 (V1) des Guides de juste prescription (GJP).

Aux coordonnateurs régionaux et coordonnateurs des comités pathologiques qui ont animé leurs réseaux avec dynamisme et conviction dans un contexte où la finalité n'était pas toujours claire.

À l'ensemble des cliniciens qui ont participé avec énergie, pertinence et enthousiasme aux réunions des comités pathologiques.

À tous les patho/biologistes de diverses disciplines qui se sont investies avec énergie, pertinence et enthousiasme et parfois même avec passion et/ou incertitude dans les comités pathologiques, dans l'animation des réunions « RuBIH » en binôme avec Jean-Michel Cayuela, dans la découverte des joies médico-économiques et qui ont surtout accepté de participer à l'identification et au façonnage du diagnostic de demain en onco-hématologie.

1. Résumé

Afin d'offrir à chaque malade atteint ou suspect d'une hémopathie maligne le même accès à un diagnostic précis et de faire face à l'évolution rapide de la biologie médicale innovatrice, notamment en biologie moléculaire, le réseau RuBIH a développé un ensemble d'actions qui encouragent la mise en place de parcours fluides des prélèvements, y compris en délocalisé. Cet ensemble est le fruit d'une action concertée nationale entre cliniciens, pathologistes et biologistes de plusieurs disciplines, fondée sur un *network* de 7 réseaux régionaux calqués sur ceux des cancéropôles.

1 - Définition de 7 guides de juste prescription (GJP) biologiques : Leucémies Aiguës Lymphoïdes (LAL) et Lyéoloïdes (LAM) ; Syndromes LymphoProlifératifs (SLP), Syndromes MyéoloProlifératifs (SMP) et Syndromes MyéoloDysplasiques (MDS), Lymphomes Non-Hodgkiniens (NHL) et Myélomes multiples (MM). Ces GJP sont synthétiques, seront bientôt consultables en ligne et facilement évolutifs.

2 - Développement d'un transporteur d'informations biologiques, outil en ligne qui assure la prescription à distance, une aide à la prescription et une traçabilité confidentielle du transport des prélèvements et des résultats.

3 - La réalisation des réunions RuBIH de contrôle et assurance qualité/formation médicale continue nationales, assurées par un réseau d'experts en biologie moléculaire. Ces réunions semestrielles assurent également l'évolution technologique, l'évaluation des kits de diagnostic et préparent progressivement à l'accréditation qui sera obligatoire d'ici 2016 de par l'ordonnance du 13 janvier 2010 portant réforme de la biologie médicale.

4 - Une évaluation médico-économique par *micro-costing* des phases du pré-analytique cellulaire et moléculaire (ADN et ARN) et des 3 examens de biologie médicale les plus fréquents (M.BCR ABL, JAK2 V617F et clonalité lymphoïde Ig/TCR) qui correspond à 67 % de l'activité moléculaire nationale. Ces *micro-costings* nous ont appris à réfléchir en coût consolidé, ont démontré l'impact primordial du débit sur le coût de revient et ont permis d'identifier les seuils minimaux d'examen nécessaires pour une activité pérenne avec coût moyen stable malgré des variations de prescriptions. Ces seuils sont de l'ordre de 1 000 actes par an par laboratoire pour la phase pré-analytique et au moins 500 actes spécifiques par an pour la phase analytique. La comparaison des coûts consolidés avec ou sans kit a démontré un impact économique hétérogène des kits : le gain économique étant proportionnel à la diminution du temps de technicien de laboratoire médical et/ou des besoins en gros matériel. L'intégration d'une réflexion médico-économique dans la pratique du diagnostic contribuera à la réalisation d'une biologie médicale de qualité avec un rapport coût/efficacité optimal.

5 - Le réseau des ingénieurs et des assistants de recherche biologique a permis une dynamique régionale qui a favorisé l'identification progressive de la complémentarité et l'intérêt du fonctionnement en plateforme (créé par l'Institut National du Cancer (INCa) pendant le programme RuBIH), et a souligné les différences significatives entre le travail d'assistant de recherche clinique et d'assistant de recherche biologique. L'ensemble des réseaux régionaux reconnaissent le besoin d'un réseau national, déjà partiellement assuré par les groupes coopérateurs, en concertation avec la dynamique régionale de la prise en charge de ces cancers hématologiques, relativement rares par rapport aux tumeurs solides.

6 - La création de plateformes régionales de génétique moléculaire des cancers par l'INCa a permis une convergence avec l'initiative RuBIH, dans une démarche favorisant les échanges entre les cancers hématologiques et les tumeurs solides.

L'ensemble des actions contribuera à fluidifier le parcours des prélèvements de biologie médicale innovatrice, dont la relocalisation vers des plateformes régionales et nationales de référence risque de devenir plus importante.

Résumé du projet soumis en 2004

La majorité des cancers est associée à des anomalies génétiques acquises dont la détection prend une place de plus en plus importante dans le diagnostic, le choix du traitement et le suivi des malades. Leur caractérisation est également à l'origine du développement des « médicaments moléculaires », comme les inhibiteurs des tyrosines kinases, dont l'impact médico-économique impose une utilisation ciblée. Cette évolution est particulièrement importante en onco-hématologie où les leucémies et lymphomes, qui, bien qu'ils représentent moins de 10 % des cancers, correspondent à 80 % de ceux qui bénéficient d'un diagnostic par « biologie médicale innovatrice ». En France, environ 50 laboratoires de biologie médicale assurent une activité de biologie moléculaire en onco-hématologie et environ 40, une activité de cytogénétique hématologique classique et moléculaire. L'analyse des résultats du projet des innovations thérapeutiques et diagnostiques (2000) intitulée : *(Cyto)génétique moléculaire des hémopathies malignes* a permis de conclure que la cytogénétique et la biologie moléculaire sont indispensables à un diagnostic fiable, sont complémentaires, peuvent être hiérarchisées et doivent être effectuées dans des unités opérationnelles, en interaction étroite entre elles et avec les autres spécialités d'onco-hématologie clinique et biologique (histologie, cytologie et immunophénotypage). L'évolution technologique, surtout en génétique moléculaire multiparamétrique, pousse vers une centralisation. Cette tendance doit cependant être conciliée avec le besoin d'un contact clinico-biologique permanent. Ceci nécessite une amélioration de notre capacité à réaliser une biologie médicale innovatrice délocalisée, fondée sur des plateformes régionales avec des satellites attachés aux centres d'onco-hématologie clinique. Le recensement national de l'activité 2002 d'onco-hématologie moléculaire a mis en évidence une hétérogénéité régionale importante, ce qui indique une adéquation sous-optimale de l'offre et de la demande.

Objectif principal

- Offrir à chaque malade atteint d'une hémopathie maligne le même accès à un diagnostic précis.

Objectifs secondaires

- Définir la demande en élaborant des référentiels par pathologie des actes de biologie médicale innovatrice à intégrer dans l'offre de soins ;
- Structuration supra-régionale (n = 7) de la biologie innovatrice au sein d'un réseau national.
- Hiérarchisation de la biologie médicale innovatrice sur une base locale, régionale ou nationale, en fonction du contexte clinique, du débit et de la complexité technique ;
- Conciliation de la logique technologique (centralisatrice) et médicale (décentralisatrice par besoin d'interaction clinico-biologique) ;
- Optimisation de la biologie médicale centralisée à l'échelle régionale ou inter-régionale:
 - évaluation médico-économique ;
 - amélioration de la logistique (transfert des prélèvements et de l'information).

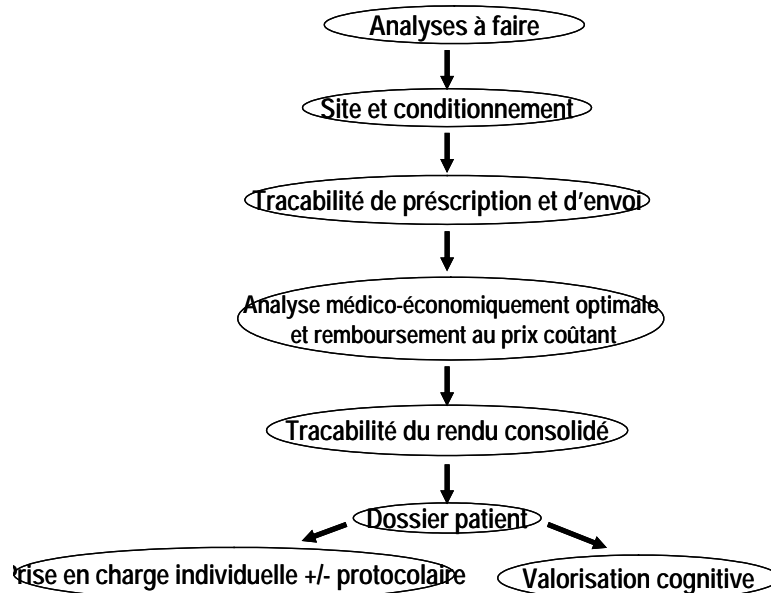
Méthodologie

- Création de comités par pathologie composés de cliniciens (adulte et pédiatrie) et biologistes médicaux qui représentent l'ensemble des groupes coopérateurs nationaux et européens.
- Création d'un réseau régional de coordination logistique de la biologie médicale innovatrice, complémentaire aux Centres de ressources biologiques (CRB) et en interaction étroite avec les protocoles multicentriques. Ce réseau sera assuré par des Assistants de recherche biologique (ARB) et des Ingénieurs de recherche biologique (IRB), en interaction avec les Directions de recherche clinique (DRC) et les Unités de recherche clinique (URC).
- Développement d'un cahier d'information électronique, véritable outil d'échange entre le dossier patient et les bases de données des laboratoires, les CRB et les protocoles cliniques, dans le respect de la confidentialité et de la traçabilité.
- Structuration d'un réseau de transfert des prélèvements biologiques.
- Évaluation médico-économique des débits optimaux et de l'impact de la décentralisation, en s'appuyant sur l'évaluation des coûts de la (cyto)génétique moléculaire du programme Innovations 2000-2002. Cette évaluation servira également de base à l'évaluation médico-économique comparative de l'analyse par les techniques de génétique multiparamétrique (les *arrays*).
- Mise en place d'un système de contrôle de qualité national, sous contrôle de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et en interaction avec les programmes de standardisation européens.

Rapport final des actions

Généralités

Parcours idéal d'un prélèvement de biologie médicale innovatrice



Suite à une prescription connectée appropriée, le prélèvement arriverait dans une plateforme pluridisciplinaire accompagné de l'ensemble des informations pertinentes pour une prise en charge biologique optimale, suivi par un enregistrement unique des données démographiques et partage du prélèvement entre les disciplines concernées. L'ensemble des examens de biologie médicale seraient effectués d'une manière optimale sur le plan biologique et médico-économique et remboursé au coût de revient. Une fois validé technologiquement, l'ensemble des résultats seraient rassemblés dans un résultat consolidé, enregistré en temps réel et transmis électroniquement de manière confidentielle, mais « traçable », aux prescripteurs (dossier patient) et transféré, électroniquement afin d'éviter les erreurs, aux bases de données cliniques (protocolaire ou non) et de valorisation cognitive. Les doubles saisies par cliniciens, biologistes, ARC et *data managers* seraient réduites au strict minimum.

Parce que nous avons constaté en 2003 que nous étions loin de ce parcours idéal, nous avons créé le réseau RuBIH, afin d'identifier ensemble des solutions et d'en faire des propositions pour nos instances de tutelles.

Action 1 : Guides de juste prescription et comités pathologiques (E. Macintyre)

La stratégie adoptée pour la définition de la juste prescription consistait en une série de réunions (comités Pathologiques, voir Tableau 1 pour liste des participants, choisis par les coordonnateurs régionaux) qui avaient comme objectifs :

- une réflexion décloisonnée (cliniciens, pathologistes et biologistes médicaux cellulaires et moléculaires (pathologie adulte et enfant), groupes coopérateurs) qui permettait au groupe d'experts d'identifier un consensus entre les groupes coopérateurs le cas échéant.
- la rédaction des 7* tableaux synthétiques *Guide de juste prescription par groupe de pathologie* (GJP ; Tableau 2 pour l'exemple des Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)), facilement consultables en ligne, modulables régulièrement et rapidement par un comité d'experts approprié. Ces GJP incluaient l'activité analytique et pré-analytique (*banking*). Ils étaient préparés en concertation étroite avec la Société française d'hématologie (SFH), section CHUP, coordonnée le Pr N. IFRAH, et intégrés dans les recommandations des bonnes pratiques cliniques soumises à l'INCa en 2007.
 - a. *À noter que le 8^{ème} comité « Allogreffe » a progressivement été traité indépendamment, ne s'agissant pas d'un comité pathologique mais thérapeutique ;
 - b. *À noter également que les cytogénéticiens ont compilé les indications d'examen de biologie médicale par cytogénétique classique et par Fluorescent in-situ Hybridisation (FISH) pour l'ensemble des pathologies.

- une définition des activités à réaliser localement (locorégionale, classée A dans les tableaux) ou en centralisé (régionale ou suprarégionale, classée B dans les tableaux) ;
- un outil d'aide à l'intégration des actes de biologie spécialisée dans la tarification à l'activité (T2A).

Tableau 1

Innovations 2004 RuBIH : Comités par pathologie

BIOLOGISTES : Coordonnateur par pathologie Coordonnateur régional

1 = responsable principal, 2 = personne qui la seconde, soit au sein de la région, soit pour le comité régionale ou par pathologie

Comité path	Ile de Fr	No-Ouest	Gr-Est	Gr-Ouest	Rh-Alpes	Gr-SO	PACA	Arbres GFHC
LNH	Delfau Raphael Molina Beldjord	Bastard	Ferrand	Fest Avet-Loiseau	Leroux Magaud Berger	Feuillard Merlio Brousset	Xerri	Bastard Poirel
MM	Soulier Macintyre Merle-Béral	Bastard Soenen	Debecker	Avet-Loiseau	Dumontet	Taviaux	Arnoulet	Bastard
LLC/SLP	E - Davi/N'Guyen N -Cymbalista	Troussard	Cornillet	Lodé	Callet-Bauchu	Gachard	Raynaud Arnoulet	N'Guyen
LAM	Lapillone Terré Delabesse	Preudhomme	Cornillet	Blanchet	Campos	Dastugue Dupont	Raynaud Sainty/Mozzicon acci	Dastugue
LAL	Asnafi Cayuela/Cavé Ballerini		Grégoire Entz-Werlé	Fest Garand	Hayette	Dastugue Eliaou	Lafage Picard	Lafage
LMC/SMP	Chomienne Delhommeau Bilhou-Nabéra Delabesse	Preudhomme	Lessard Léotard	Ugo	Hayette Callanan	Mahon Dupont de Mas	Lafage Picard	Bilhou-Nabera Eclache
MDS	Fontenay Bennaceur	Lepelley	Lessard Maynadie	Zandeki	Tigaud	Feuillard de Mas	Raynaud Mozziconacci	Raynaud
Allogreffe	Cavé Bories		Grégoire Ferrand	Semana	Tchirkov	Eliaou Abbal	Reviron	

CLINICIENS : Coordonnateur/pathologie clinicien en bleu, biologiste en rouge, régionaux en vert

Comité pathol. (n° clin)	Ile de Fr	No-Ouest	Gr-Est	Gr-Ouest	Rh-Alpes	Gr-SO	PACA
Coordon régionaux	Macintyre Cayuela	Bastard Preudhomme	Cornillet Gaub	Avet-Lois Fest	Leroux Magaud	Dastugue Merlio	Xerri Raynaud
LNH	Haioun Brice Ribrag Landman	Morshauser Tilly	Herbrecht Deconnick	Lamy Colombat	Salles Gressin	Bordessoule Dereure Beylot-Barry	Bouabdallah
MM	Fermand Divine	Facon	Odeja	Moreau	Michallet Sotto	Attal Jaccard	Coso/Mohty Fuzibet
LLC/SLP	Divine Leblond	Lepretre Cazin	Delmer	Dreyfus	Travade	Laurent Lremenieras	Bouabdallah Cassuto
LAM	Leverger Legrand Hermine	de Botton	Lioure	Ifrah Harousseau	Thomas	Pigneux Recher Turlure	Vey
LAL	Baruchel Dombret	Capiod Pautard	Lutz Rorhlich	Ifrah Gandemer Mechinaud	Bertrand	Huguet Margueritte	Coso Michel
LMC/SMP	Buzyn Rousselot		Maloisel	Guillot Roy	Nicolini	Girault Marit	Legros
MDS	Dreyfus Kiladjian Fenaux	Stamatoullas		Roy	Guyotat	Chaury Beyne Rauzy	Vey
Allogreffe	Esperou Buzyn Vernant	Yakoub Agha Contentin	Bordigoni	Milpied	Garban	Huynh	Bernard Gratecos Blaise

Cette approche a abouti à l'identification de quatre catégories d'examen :

- « indispensable/obligatoire » (« Obligatoire » sous-entend « si cliniquement possible »). Correspond à « ce qui est indispensable au diagnostic ou à la stratification thérapeutique individuelle, et valable pour tous les patients, protocolaires ou pas ». Tout examen de biologie médicale mis dans cette catégorie peut potentiellement devenir « opposable ».
- « recommandé/protocolaire » s'applique aux examens de biologie médicale souhaitables mais pas obligatoires pour la prise en charge individuelle des malades hors protocole, et obligatoires pour les malades protocolaires, si précisé dans le protocole en question.

- « **En évaluation** » correspond aux « examens de biologie médicale à faire uniquement dans le cadre des protocoles ou sous forme d'études pilotes locales ».
- « **Non recommandé/inutile** » sauf indication particulière.

Il est à noter que l'ensemble de GJP est déjà démodé, ainsi que la définition des 4 catégories d'examens ci-dessus (GJP V1), et est en cours de réactualisation (GJP V2).

Tableau 2

V1 Guide de Juste Prescription des Leucémies Aigues Lymphoblastiques de l'enfant et de l'adulte (2005)

	Indispensable/obligatoire ^a		Niveau	Recommandé/Protocolaire ^b		Niveau	En évaluation ^c	
	LAL-B	LAL-T		LAL-B	LAL-T		LAL-B	LAL-T
Evaluation à réaliser au diagnostic de LAL								
Cyto-morphologie	oui		A					
Immuno EGIL/ENL	oui		A					
Immuno autres				CD20	cTCRb (BF1)	B	CD52	
Caryotype Mo	oui		A					
Bcr-Abl	PCR ou FISH	FISH>>PCR ¹	A					
t(MLL)	FISH ²		A					
TEL-AML1				oui ³		B	FISH >PCR	
MLL-AF4				oui ⁴		B		
E2A-PBX				oui ⁵		B		
Ploidie				oui ⁴		B		
FLT3 (ITD, Mut...)							oui	
SIL-TAL1					oui	B		
CALM-AF10					oui	B		
HOX11					oui	B		
HOX11L2					oui	B		
Notch1								oui
Clonalité Ig/TCR				oui ⁴		B		
Evaluation de la maladie résiduelle								
Suivi de la MRD	Morphologie/myélogramme ⁶		A	Ig/TCR ⁶		B	CMF/transcrits (non Bcr-Abl)	
légende:	¹ NUP214-ABL		^a Obligatoire:	qui est utile au diagnostic ou à la stratification thérapeutique				
	² sauf si Bcr-Abl/Phi1+		^b Rec/protocolaire	Protocolaire ou recommandé pour les patients hors protocole				
	³ <25 ans		^c En évaluation/opt	Evaluation dans le cadre de protocole ou étude pilote locale				
	⁴ stratifiant adulte et enfant							
	⁵ stratifiant adulte							
	⁶ Les points décisionnels sont détaillés dans les protocoles							

Les GJP s'appliquent aux patients avec intention de traitement. Les décisions protocolaires sont à appliquer en priorité par rapport aux tableaux RuBIH pour les patients inclus dans des protocoles institutionnels, mais il est à noter que la proportion des hémopathies malignes traitées dans le cadre des protocoles varie de > 90 % à moins de 10 % en fonction de la pathologie, et doit être augmentée.

Le caractère succinct des GJP favorise leur dissémination on-line, éventuellement en lien avec les protocoles cliniques institutionnels multicentriques, soit sur différents sites protocolaires, soit d'une manière centralisée. Les informations de la première version des GJP ont été intégrées dans l'outil en ligne « Transporteur des informations biologiques » ou TIB (voir Action 5). Depuis leur finalisation en 2007, l'ensemble des GJP méritent d'être remis à jour, à cause de l'évolution rapide du diagnostic, notamment en biologie moléculaire. L'INCa a donné son accord pour une diffusion des GJP sur son site, avec lien avec le site de la SFH. Cette procédure sera actée dès que les GJP V2 sont réactualisés, courant 2010. La définition des catégories d'examens de biologie médicale est simplifiée dans le V2, de la manière suivante :

Indispensable/obligatoire (si cliniquement possible) :

- « ce qui est indispensable au diagnostic et/ou au traitement » Tout examen de biologie médicale mis dans cette catégorie peut potentiellement devenir « opposable ».

Recommandé :

« s'applique aux examens de biologie médicale utiles au diagnostic et/ou à la stratification thérapeutique individuelle »

En évaluation (Inchangé) :

« examens de biologie médicale à faire uniquement dans le cadre des protocoles ou sous forme d'étude pilote locale »

Non recommandé/inutile sauf indication particulière (Inchangé)

Forces :

- La dynamique des comités par pathologie a aidé au décloisonnement et à la diffusion de la méthodologie du changement consensuel, au sein et en intergroupe, essentiellement grâce à la participation massive de la communauté hématologique clinique, biologique et pathologique (au moins 178 acteurs impliqués dans les comités).
- L'interaction clinico-biologique créée au sein des comités pathologiques favorise la veille nécessaire pour une évolution optimale de la biologie médicale spécialisée dans un cadre interdisciplinaire autour des patients atteints d'une pathologie, plutôt qu'une simple veille technologique, qui encourage le cloisonnement et la diminution de réactivité.
- Le caractère succinct des GJP facilite leur réactualisation et leur accessibilité *online*.

Faiblesses :

- Maintenir et orchestrer une telle dynamique nécessitent un encadrement important, surtout si ces structures doivent être pérennisées et doivent évoluer.

À prévoir :

- Maintien de la diffusion, l'application et l'évolution des tableaux GJP. La présentation sous forme de tableaux facilite cette démarche, mais une réunion annuelle de concertation entre les coordonnateurs des comités pathologiques est à prévoir.
- Pérennisation d'un comité clinico-biologique de coordination et de l'évolution des tableaux GJP en concertation avec les recommandations des bonnes pratiques cliniques, sous l'égide de la SFH et la SFCE (Société française des cancers de l'enfant) et/ou de l'INCa.
- Pluridisciplinarité post-STIC (Soutien des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses). Le programme RuBIH a souhaité encourager une prise en charge cellulaire et moléculaire intégrée par des plateformes spécialisées par pathologie plutôt que par technique, dans la continuité du STIC 2000 (Pr F. Sigaux). Les Guides de juste prescription ont été créés en totale pluridisciplinarité mais depuis, l'essentiel des actions menées à bien concernent le secteur de biologie moléculaire. Le besoin d'encouragement de la pluridisciplinarité reste important et n'est que partiellement assuré par les groupes coopérateurs. Le maintien et la réactualisation des Guides de juste prescription ainsi que la mise en place progressive des plateformes intégrées devraient permettre de conserver cette pluridisciplinarité. L'interaction cellulaire et moléculaire est abordée dans le STIC 2006 « Maladie Résiduelle de LA » (Pr M.-C. Béné). Il est important que la dynamique des programmes STIC ne s'éteigne pas à la fin de chaque programme.

2. Action 2 : Assurance qualité, formation continue et évaluation des pratiques professionnelles (J.-M. Cayuela)

2.1- Introduction

Dans le cadre du programme RuBIH, le contrôle de qualité n'a concerné que les examens de biologie médicale faisant appel à des techniques de biologie moléculaire nécessaires pour la prise en charge des hémopathies malignes. Il a été conçu comme un processus de recensement, d'harmonisation, de standardisation et de formation continue des laboratoires de biologie médicale français à travers l'échange d'échantillons codés et l'organisation de réunions nationales. Pendant ces réunions étaient programmées non seulement une analyse extensive et anonyme des résultats, mais aussi, à titre de formation continue, des présentations sur des points techniques et médicaux importants.

Ce programme s'inscrit dans un contexte propre à la France, où les activités de biologie moléculaire en hématologie oncologique se sont développées de façon multicentrique. Il prolonge et agrège des programmes de contrôle qualité antérieurs placés sous l'égide du Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM).

Ses objectifs principaux sont :

- la mise en place d'un réseau de laboratoires de biologie médicale identifiés et communicants ;
- la standardisation des techniques au niveau national, en cohérence avec les recommandations européennes, voire internationales ;
- la formation des bio/pathologistes, ingénieurs et techniciens de laboratoire impliqués dans le processus de production des examens ;
- la veille technologique, notamment en matière d'optimisation des processus, d'automatisation et de positionnement technologique.

2.2 - Création d'un comité chargé de l'organisation du contrôle de qualité

Ce comité a été créé en janvier 2005, au démarrage du programme RUBIH. Il comprend un responsable national et 7 responsables régionaux. Il est composé des personnes suivantes :

Responsable national : Dr Jean-Michel CAYUELA

Responsables régionaux :

- région Grand-Est : Dr Marie-Pierre GAUB ;
- région Nord-Ouest : Dr Christian BASTARD ;
- région Grand-Ouest : Dr Laurence LODE ;
- région Grand Sud-Ouest : Dr Madeleine DUPONT, puis Dr Véronique DEMAS ;
- région Rhône-Alpes : Dr Sandrine HAYETTE ;
- région PACA : Pr Jean GABERT ;
- région Île-de-France : Dr Jean-Michel CAYUELA.

Il a pour missions d'établir et d'améliorer l'exhaustivité du recensement des laboratoires de biologie médicale français, de définir le programme des contrôles de qualité en définissant un rythme et des priorités, d'organiser le programme des journées de restitution des résultats et de formation continue.

2.3 - Recensement des laboratoires de biologie médicale français

Le recensement des laboratoires de biologie médicale concernés et souhaitant souscrire à ce programme s'est fait sur la base des listes du GBMHM et d'une vérification de leur exhaustivité par les responsables régionaux. Un répertoire de ces laboratoires, mentionnant les noms, adresses postales et électroniques, numéros de téléphones et fax des biologistes médicaux, ingénieurs et techniciens concernés a été établi et communiqué par email à l'ensemble des participants. Il est géré par le responsable national et est mis à jour à chaque contrôle de qualité.

Au 31 juillet 2008, ce répertoire comprenait 67 laboratoires de biologie médicale, ce qui correspond à une liste de diffusion email de 104 personnes :

- région Grand-Est : 10 laboratoires ;
- région Nord : 3 laboratoires ;
- région Grand-Ouest : 11 laboratoires ;
- région Grand-Sud-Ouest : 10 laboratoires ;
- région Rhône-Alpes : 8 laboratoires ;
- région PACA : 3 laboratoires ;
- région Île-de-France : 20 laboratoires ;
- Île de la réunion : 2 Laboratoires.

2.4 - Programmes des contrôles qualité

Les programmes des contrôles de qualité ont été établis sur la base d'un rationnel simple. Les cibles ou examens de biologie médicale retenus devaient avoir un impact médical incontestable. Leur volume d'activité devait justifier de la mise en place d'un contrôle qualité qui n'existait pas déjà. Nous nous sommes naturellement basés sur l'enquête d'activité réalisée en 2003 (activité 2002) par le GBMHM et sur les Guides de juste prescription en phase de réflexion dans le programme RuBIH. Les priorités ont été données aux cibles suivantes :

- quantification des transcrits BCR-ABL dans le suivi des patients atteints de LMC ;
- étude qualitative de la clonalité lymphoïde (hors activité Leucémie aiguë lymphoblastique et Maladie Résiduelle ou Minimal Residual Disease) ;
- étude de l'expression de la cycline D1 dans les lymphomes et autres proliférations lymphoïdes ;
- détection des réarrangements du gène BCL2 dans les lymphomes et autres proliférations lymphoïdes ;
- détection des mutations du gène FLT3 dans les Leucémies aiguës myéloblastiques ;
- détection des transcrits PML-RARA dans les Leucémies aiguës myéloblastiques ;
- détection des mutations du gène JAK2 dans les syndromes myéloprolifératifs.

2.5 - Descriptif des contrôles de qualité et participation

Pendant le programme RuBIH, du 1^{er} janvier 2005 au 30 juin 2009, 8 contrôles qualité ont été organisés, au rythme d'environ 1 tous les 6 mois. Chaque contrôle était organisé autour de 2 (CQ1, CQ2, CQ4-6 et CQ8) ou 3 cibles (CQ3) et consistait en l'envoi d'échantillons biologiques codés, accompagnés d'une lettre d'instruction relative aux analyses à effectuer. Le CQ7 a servi à l'organisation de la phase 1 du programme EUTOS (European Treatment and Outcome Studies) (consistant, à l'inverse, en l'envoi d'échantillons et de leurs ratios des laboratoires vers le laboratoire de référence.

Tableau 3 : Bilan des 8 contrôles de qualité organisés dans le cadre du programme RuBIH

N° CQ	Date envoi échantillons	Date envoi résultats	Date réunions	Cibles	Coordonnateurs	N° de labos inscrits
1	26/04/05	27/05/05	21/06/05	BCR-ABL BCL2-IgH	J.-M. CAYUELA (IdF) C. BASTARD (N)	36 32
2	21/11/05	30/12/05	17/01/06	BCR-ABL CCND1	J.-M. CAYUELA (IdF) L. LODE (O)	39 27
3	24/04/06	02/06/06	13/06/06	BCR-ABL FLT3 IgH	J.M. CAYUELA (IdF) P. CORNILLET (E) M.-H. DELFAU (IdF)	40 20 16
4	Sept/06	Nov/06	-	BCR-ABL PML-RARA	E. DELABESSE (SO) B. CASSINAT (IdF)	39 21
5	3/09/06	18/10/06	10/01/07	BCR-ABL JAK2	J.-M. CAYUELA (IdF) V. UGO (O)	40 36
6	14/04/08	22/05/08	17/06/08	BCR-ABL IGH/TCR	J.-M. CAYUELA (IdF) T MOLINA, F. DAVI (IdF)	41 30
7	01/09/08 au 30/05/09	-	5/02/09	BCR-ABL	phase 1 du programme EUTOS	43
8	20/04/09	5/06/09	18/06/09	BCR-ABL IGH/TCR	J.-M. CAYUELA (IdF), F. DAVI (IdF)	43 30

2.6 - Formation continue/évaluation des pratiques professionnelles

Lors des réunions de restitution des résultats des contrôles de qualité organisées à l'attention des bio/pathologistes, ingénieurs et techniciens concernés, des séances de formation continue étaient organisées, sous la forme de présentations orales par une personne compétente. L'ensemble des présentations a été communiqué aux participants.

Classés par cibles, puis dans l'ordre chronologique, les thèmes abordés au cours de ces réunions sont les suivants :

BCR-ABL

- Présentation de l'action de l'European Leukemia Net - C. Preudhomme - CQ1.
- Quantification des transcrits BCR-ABL et décisions thérapeutiques pour les patients LMC - S. Hayette - CQ1.
- Présentation du consensus international pour la quantification des transcrits BCR-ABL pour le suivi des patients LMC (1) - C. Preudhomme - CQ2.
- Présentation du consensus international pour la quantification des transcrits BCR-ABL pour le suivi des patients LMC (2) - N. Grardel- CQ3.
- Compte rendu des résultats BCR-ABL - M.-J. Mozziconacci - CQ5.
- Point sur les recommandations internationales pour la quantification des transcrits BCR-ABL pour le suivi des patients LMC - J.-M. Cayuela- CQ5.
- Critères de validation, formulation des résultats de quantification des transcrits BCR-ABL - P. Cornillet-Lefèvre- CQ5, CQ7 et CQ8.
- Quantification des transcrits BCR-ABL et recherche clinique - F.-X. Mahon, C. Preudhomme - CQ7.
- Programme EUTOS : établissement des facteurs de conversion à l'échelle internationale - J.-M. Cayuela - CQ7 et CQ8.
- Actualité cliniques sur la LMC - M.-J. Mozziconacci - CQ7 et CQ8.

BCL2

- Stratégie du BIOMED1 pour l'analyse des réarrangements BCL2-JH - C. Bastard - CQ1.

CYCLINE D1

- Les isoformes de la cycline D1 et leur valeur pronostique - J.-P. Merlio - CQ2.
- Cycline D1 et Lymphomes du manteau. Intérêt des études de la MR - M. Callanan - CQ2.

FLT3

- Valeur pronostique des mutations de FLT3 - P. Cornillet - CQ3.

JAK2

- Diagnostic des SMP hors LMC - S. Giraudier- CQ5.
- Quantification de JAK2 V617F : méthodes et intérêt - B. Cassinat, E. Lippert - CQ5.

IGH et TCR

- Stratégie du BIOMED1 pour l'analyse de la clonalité lymphoïde B - M.-H. Delfau -CQ3.
- Comment encourager la juste prescription ? - F. Davi, T. Molina - CQ6.
- Interprétation d'images et clonalité lymphoïde T - F. Davi - CQ8.
- La stratégie du BIOMED pour l'analyse de la clonalité lymphoïde T en 2009 - F. Davi - CQ8.
- Intérêt des études de la clonalité T dans la prise en charge des lymphomes cutanés T - M.-H. Delfau - CQ8.

DIVERS

- Place des cellules lyophilisées dans le contrôle qualité - D. Chabas, J. Gabert- CQ2.
- Point sur le RNA Later : problèmes et perspectives - L. Maggi - CQ3.
- Cotation des quantifications de transcrits BCR-ABL : résultat d'une enquête - S. Hayette - CQ3.
- Étude de coût en biologie moléculaire, BCR-ABL et JAK2 - M. Darlington- CQ5.
- Étude de coût en clonalité lymphoïde - M. Darlington- CQ6.
- Évaluation d'un automate de quantification des transcrits BCR-ABL : le GeneXpert® - J.-M. Cayuela - CQ5.
- Résultats du programme STIC « Tyrosines kinase » - C. Preudhomme - CQ6.
- Présentation du programme STIC « MRD et LA » - M.-C. Bene - CQ6.
- Bilan d'activité 2002 -2009 du GBMHM - E. Macintyre - CQ7.
- Cotation : la V2 de Montpellier - E. Macintyre - CQ7 - E. Delabesse, L. Grollet - CQ8.

2.7 - État des lieux et impacts des contrôles de qualité sur la qualité des examens de biologie médicale

D'une façon générale, la nécessité d'entreprendre un processus de standardisation d'un examen de biologie médicale n'apparaît que lorsque les résultats de cet examen sont utilisés pour la prise en charge thérapeutique des patients, que ce soit dans le cadre d'un essai thérapeutique ou non. Il devient alors important que les différents laboratoires de biologie médicale rendent des résultats homologables en termes d'exactitude, de sensibilité et de spécificité. Après avoir défini les cibles dont la qualité des examens méritait d'être évaluée et améliorée et après avoir recensé les laboratoires de biologie médicale concernés, nous avons estimé qu'il était important de procéder d'abord à un état des lieux des techniques employées et des performances atteintes. La mise en place d'un contrôle de qualité régulier n'a été réalisée que pour une des cibles retenue : BCR-ABL.

Quantification des transcrits BCR-ABL.

L'état des lieux (CQ1) montre une grande hétérogénéité méthodologique. Quatre laboratoires sur 34 inscrits ne disposent pas d'une technique de PCR en Temps réel (RQ-PCR) et ne font que la détection des transcrits au diagnostic. On note une tendance au consensus pour les techniques d'extraction (Trizol), les protocoles de *reverse transcription* (EAC), de RQ-PCR (EAC) et la nature du gène de contrôle (ABL majoritaire). Le choix du système de calibration est beaucoup plus variable puisque 9 laboratoires utilisent des lignées, 13 laboratoires des plasmides et 8 laboratoires les 2.

À partir de cet état des lieux, un consensus a été défini de façon collective lors de la réunion du 21 juin 2005. Il a ensuite été diffusé pour être appliqué dans les contrôles de qualité ultérieurs.

Au CQ2, on note une augmentation sensible des laboratoires disposant de la technique quantitative par RQ-PCR (37 *versus* 30) et une large tendance à l'homogénéisation des procédures techniques. On remarque en effet 33/37, 36/37, 32/37 et 34/37 laboratoires qui adhèrent au consensus défini lors du CQ1 pour respectivement, les étapes de RT, de RQ-PCR, l'utilisation de plasmides et l'expression des résultats.

Au CQ3, l'adhésion au consensus technique va de 91 à 100 % selon les étapes. Sont abordés les problèmes de maîtrise de la reproductibilité intra laboratoire par l'utilisation de contrôles internes, de la conversion des résultats à l'échelle internationale, etc.

Au CQ4 et au CQ5, l'adhésion au consensus technique avoisine les 100 %. Le nombre de laboratoires disposant de la technique quantitative par RQ-PCR s'est stabilisé à 41, soit une augmentation de plus d'un tiers de l'effectif du CQ1.

Entre le 26 avril 2005 et le 17 juin 2008, on note une amélioration globale des performances atteintes par l'ensemble des laboratoires français pour la quantification des transcrits BCR-ABL, avec une diminution des laboratoires *out-liers* et une conservation de la dispersion des résultats malgré une augmentation de 30 à 41 du nombre de laboratoires participants (figure 2.1). Au CQ5, on note que 67 % des laboratoires sont capables de rendre des résultats dont le maximum ne diffère que d'un facteur 5 (Figure 2.2). Des résultats similaires ont été obtenus pour le CQ8 (avril/juin 2009).

À partir du CQ6, les efforts ont porté sur la détermination du facteur de conversion à l'échelle internationale (¹⁵CF), pré-requis indispensable à l'application homogène des recommandations thérapeutiques de l'European Leukemia Net. Cette action s'inscrit dans le cadre du programme européen EUTOS (EUropean Treatment and Outcome Studies) pour les patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique». 39 laboratoires de biologie médicale français ont ainsi reçu leur ¹⁵CF le 17 juin 2008. Ces ¹⁵CF ont été établis à partir d'une série d'échantillons distribués centralement et titrés sur l'échelle internationale (CQ6). Une phase de validation et d'affinage de ces ¹⁵CF, par une procédure inverse (envoi d'échantillons titrés localement au laboratoire de

référence), a été entreprise à partir de juin 2008. Au 18 juin 2009, 21 laboratoires de biologie médicale avaient validé leur ¹⁵CF.

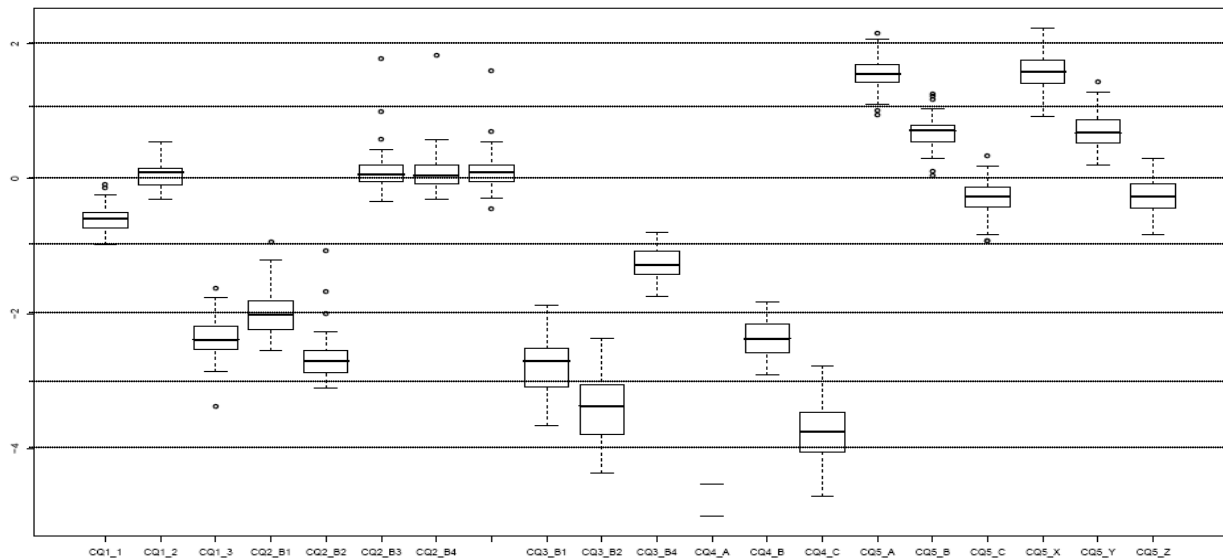


Figure 2.1. Performances atteintes en termes de reproductibilité pour les contrôles de qualité 1 à 5.

Reproductibilité entre laboratoires

(CQ5 RUBIH, janvier 2008, 40 laboratoires)

Labo	A	B	C	X	Y	Z
3	12,51	1,29	0,26	15,16	2,07	0,25
4	199,89	17,79	2,74	169,81	26,95	1,79
5	54,79	6,34	0,75	60,71	8,74	0,66
6	26,24	4,99	0,49	37,90	3,67	0,39
7	45,15	5,82	0,60	47,54	5,90	0,60
8	30,61	4,09	0,28	34,06	3,44	0,35
13	40,74	5,44	0,55	34,65	5,16	0,53
14	34,77	5,10	0,42	16,08	4,56	0,19
15	31,85	4,66	0,43	25,12	4,49	0,42
16	20,45	3,40	0,34	21,11	3,15	0,33
17	25,27	6,11	0,56	44,98	7,06	0,87
18	12,65	2,42	0,12	14,93	1,96	0,15
25	26,73	3,65	0,38	21,09	3,36	0,34
26	25,30	3,30	0,45	26,90	3,30	0,42
27	24,53	3,06	0,35	20,46	4,77	0,42
28	72,46	10,45	1,21	62,07	7,81	0,72
29	31,40	3,47	0,28	32,10	3,29	0,38
30	54,19	5,92	0,85	36,56	19,75	0,86
33	43,27	6,11	0,74	44,79	5,94	0,56
34	49,82	16,35	0,98	72,96	7,63	1,05
36	48,94	8,13	1,01	38,54	6,80	0,84
37	50,87	4,62	0,59	39,12	4,40	0,70
39	38,18	5,46	0,56	67,86	12,96	1,33
40	72,52	10,50	0,94	67,71	10,45	1,92
41	26,48	5,23	0,38	37,77	4,39	0,52
43	45,66	6,74	0,94	63,60	8,25	1,01
44	114,49	14,52	1,07	75,80	8,26	0,75
45	32,92	4,54	0,55	31,49	4,72	0,62
46	41,42	5,80	0,66	51,47	4,47	0,82
47	35,25	5,20	0,59	50,17	7,00	0,83
49	50,69	6,72	0,59	67,26	6,82	0,90
50	34,20	5,04	0,55	46,49	7,18	0,78
51	35,89	5,08	0,40	38,36	4,59	0,49
52	10,16	1,98	0,12	25,05	1,58	0,33
53	34,96	4,26	0,51	28,63	2,90	0,31
54	35,90	2,90	0,50	18,27	2,59	0,25
56	8,56	1,98	0,15	8,31	2,64	0,52
57	48,53	5,69	0,61	38,47	5,21	0,58
59	24,07	3,21	0,27	30,47	3,74	0,37
60	76,00	11,00	1,00	72,00	11,69	2,69

Légende :

A, B, C : Trizol
X, Y, Z : ADNc

Labo. dans la
« boîte » (50 %)

Ratio min/max ≤ 5
(68 %)

Ratio min/max > 5
(32 %)

Figure 2.2. Reproductibilité entre laboratoires atteinte au CQ5.

BCL2

L'état des lieux (CQ1) montre un large consensus pour le protocole BIOMED1, puisque 26 laboratoires sur 29 l'utilisent. Les résultats sont corrects pour 25 laboratoires. On note une erreur pour 4 laboratoires.

Cycline D1

L'état des lieux (CQ2) montre une grande hétérogénéité des techniques utilisées avec 21 laboratoires qui utilisent une technique de détection basée sur la PCR compétitive, contre 7 laboratoires qui utilisent la RQ-PCR. Cela se traduit par une hétérogénéité des résultats. Pour les laboratoires utilisant la PCR compétitive, on ne note pas d'erreur pour les échantillons A, B, C = lignées positives (B, C) ou négative (A). On observe des résultats plus variables pour l'échantillon D = dilution au 1/100 de la lignée cellulaire à translocation IgH-BCL1,

REC-1. Pour les laboratoires utilisant la PCR quantitative, les gènes de contrôle sont variables ABL (5 labos), Gus (1) ou 18s (1). L'expression des résultats est faite soit en équivalent dilution lignées REC-1 ou JVM2, soit par rapport à une droite de calibration, soit par la méthode des DDCT. On note une dispersion des résultats sur plusieurs logs.

FLT3

L'état des lieux (CQ3) montre une grande hétérogénéité des techniques utilisées. Sur 28 laboratoires, 20 ne recherchent que la duplication en tandem de la région juxta-membranaire, et 13 recherchent aussi les mutations affectant l'acide aminé D835. On note aussi que 12 laboratoires travaillent uniquement sur ADN et 8 uniquement sur ARN. Enfin, les amorces d'amplification sont très variables, de même que les techniques d'analyse des produits de PCR ou la formulation des résultats. Sur 19 laboratoires, 17 détectent la mutation dans des dilutions à 5 % et 20 % ; 7 ne la détectent pas dans une dilution à 1 % (dilution de la lignée positive en lignée négative). Les Laboratoires travaillant sur ARN sont plus sensibles puisqu'ils détectent tous la mutation dans la dilution à 1 %.

PML-RARA

L'état des lieux (CQ4) montre une hétérogénéité des méthodes (RT, RT-Q) et de la formulation des résultats. Les résultats sont largement concordants puisque sur 21 laboratoires engagés, on ne note aucun faux négatif (2 échantillons positifs envoyés BCR1 et BCR3) et un seul faux positif (1 échantillon négatif envoyé).

JAK2 V617F

L'état des lieux (CQ5) montre une hétérogénéité des méthodes (extraction, PCR). Les résultats sont bons. Le problème des échantillons positifs faibles est discuté. Aucune différence biologique pour les examens qualitatifs n'a été remarquée entre les laboratoires qui utilisent le kit IPSOGEN et les laboratoires qui ont choisi leurs propres amorces. La comparaison des différentes amorces est prévue par l'European Leukemia Net et la standardisation en français sera reprise ultérieurement, en fonction des conclusions.

Clonalité lymphoïde qualitative Ig/TCR

Globalement, la détection de la clonalité B par analyse des remaniements des gènes codants pour la chaîne lourde des immunoglobulines est reproductible en inter-centre. L'interprétation des résultats mérite standardisation, surtout dans la formulation des réponses et leur intégration dans le contexte clinique. La concertation entre l'hématologie, l'immunologie et hémato-pathologie a permis une analyse intégrée des résultats obtenus à partir des cellules, tissus congelés, et tissus fixés. La reproductibilité de la détection de clonalité T par analyse des gènes codants pour le récepteur T à l'antigène était plus hétérogène, surtout à cause d'une interprétation variable des profils obtenus. Le questionnaire d'activité effectué lors du micro-costing montre que les laboratoires se répartissent équitablement entre ceux qui analysent les produits de PCR en *GeneScan (sizing fluorescent)*, en polyacrylamide, les deux ou en DGGE (TCRG). Il y a clairement besoin de standardiser l'utilisation des amorces de PCR, surtout pour TCRG. Dans le sens de ces constatations préliminaires, le CQ8 a initié le programme d'amélioration de la qualité des examens de la clonalité lymphoïde. Centré sur la clonalité lymphoïde T, il a permis de revenir sur les stratégies d'examen de la clonalité lymphoïde T et de proposer un consensus en accord avec dernières (2009) recommandations du groupe Européen Euro-Clonality (anciennement Biomed 2). Des recommandations en matière d'interprétation des documents d'électrophorèse et de formulation des conclusions d'examens ont été discutées et proposées. Il sera important de maintenir les réunions biennuelles d'accompagnement de l'activité Ig/TCR, qui correspond à environ 28 % de l'activité moléculaire globale (activité LAL y compris).

2.8 - Perspectives

Nous souhaitons pérenniser une plateforme dédiée à l'organisation du contrôle de qualité pour les examens de biologie médicale hospitaliers faisant appel à des techniques de biologie moléculaire en hématologie oncologique. La priorité sera donnée aux examens stratifiants qui impactent sur la prise en charge individuelle des patients (colonnes droites et centrales des GJP).

Cette plateforme fonctionnerait sous la tutelle de la section moléculaire de la Société française d'hématologie (le GBMHM), en se basant sur les *Guidelines for the requirements for the competence of EQAP organizers in medical laboratories* publiées par l'International Federation of Clinical Chemistry of Laboratory Medicine. Il est souhaitable que le label RuBIH continue à être associé à cette démarche de contrôle de qualité/formation continue concertée.

Cette plateforme serait dirigée par un biologiste médical (responsable scientifique), assisté par un technicien de laboratoire médical (responsable technique) ou un qualificateur qui s'occuperait également des démarches collectives d'accréditation auprès du COFRAC (COMité Français d'Accréditation). Elle poursuivrait des objectifs de contrôle qualité et de formations continues fixées par un comité de pilotage associant le responsable scientifique de la plateforme et 7 biologistes représentant les 7 inter-régions du Plan cancer (cancéropôles). On pourrait lui adjoindre un poste à profil de secrétaire /ARC (mi-temps) chargée de la communication, de la

coordination de l'activité de veille à la juste prescription (voir Action 1 ci-dessus) et de l'animation d'un site web.

Cette personne devrait être située dans un laboratoire de biologie médicale possédant les équipements permettant de faire les examens faisant appel aux techniques de biologie moléculaire, les préparations cellulaires et susceptible de l'héberger.

Sur la base d'un contrôle tous les 6 mois, avec 2 cibles par contrôle et une participation de 40 laboratoires par contrôle, le budget prévisionnel annuel hors équipement et locaux est de 85 K€.

Le détail du budget prévisionnel annuel par poste de dépense est le suivant :

- Technicien de laboratoire médical	40000 €
- Secrétaire/ARC (0,5 ETP)	17000 €
- Transport échantillons	5000 €
- Réactifs consommables	10000 €
- Frais de réunion	3000 €
- Congélateur -80°C	10000 €
- Total	85000 €

Le programme sera dans la continuité de ce qui a déjà été entrepris, avec chaque année, un contrôle BCR-ABL et l'alternance de 3 autres cibles dont la mise en évidence ou la quantification a un impact médical incontestable et dont le volume d'activité justifie la mise en place d'un contrôle qualité multicentrique, comme JAK2, Clonalité Lymphoïde qualitative (IGH, TCR), CCND1, BCL2-IgH ganglionnaire, autres marqueurs génétiques des hémopathies malignes. L'amélioration observée avec l'harmonisation de BCR-ABL laisse supposer que le même effet devrait avoir lieu avec les autres cibles fréquentes qui se sont avérées peu reproductibles (comme CCND1, FLT3 et clonalité TCRG), surtout à cause de l'hétérogénéité des techniques utilisées.

Certaines cibles associées à des pathologies plus rares méritent cependant d'être soumises à un contrôle de qualité en raison de leur impact sur la décision thérapeutique. Il s'agit par exemple de certains marqueurs tumoraux à impact pronostique (c-KIT, RAS, Notch1) ou permettant d'évaluer la réponse au traitement des patients atteints de leucémies aiguës (WT1, PML-RARA, CBF β -MYH11, AML1-ETO, BCR-ABL e1-a2, mutations de ABL ou NPM1, quantification clonospécifique des réarrangements Ig et TCR, état mutationnel des IgH ...). Nous pensons que la prise en charge des examens relatifs à ces cibles ne doit pas se faire de façon multicentrique, mais doit plutôt être restreinte à quelques centres soumis à un contrôle de qualité intégré avec une approche européenne. Il est fort probable que l'accréditation exigera également une restriction du nombre de laboratoires de biologie médicale qui exercent ces activités spécialisées, sous forme d'un réseau français et/ou européen. L'identification de tels réseaux a été en partie réalisée lors des programmes STIC d'onco-hématologie biologique (LLC / Pr S. Raynaud en 2003 ; cibles « Tyrosine Kinases » / Pr C. Preudhomme en 2005 ; maladie résiduelle cellulaire et moléculaire des Leucémies Aiguës / Pr M.-C. Béné en 2006). La plateforme de contrôle de qualité pourrait évidemment avoir des missions inscrites dans le cadre des contrôles européens.

La combinaison de contrôles de qualité et de la formation continue du personnel médical et technique, ainsi que son organisation participative ont été largement plébiscités par l'ensemble des bénéficiaires. Cette démarche correspond également à l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et éventuellement aux procédures d'accréditation. Une telle éventualité nécessiterait une concertation appropriée avec des évaluateurs indépendants. Là encore, une approche nationale serait appropriée pour les cibles haut débit et une approche oligocentrique avec intégration européenne pour les cibles rares. L'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale impose que les laboratoires de biologie médicale soient accrédités avant 2016. Dans ce cadre, ils devront faire procéder au contrôle de la qualité des résultats des examens qu'ils réalisent par des organismes d'évaluation externe de la qualité.

Il est à noter que l'INCa a financé le prolongement des contrôles qualité nationaux de RuBIH pendant une année supplémentaire en 2009, toujours sous la coordination de Jean-Michel Cayuela et d'Elizabeth Macintyre, en concertation avec la Plateforme de génétique moléculaire (PFGM) de l'AP-HP. Dans l'idéal, les réunions de CQ/FC pourraient à terme s'autofinancer par facturation aux participants. Ceci nécessitera la mise en place d'une structure publique/privée, ou au moins une gestion appropriée, en concertation avec l'INCa et/ou l'AP-HP.

Finalement, l'extension de cette dynamique à la cytométrie de flux pour les hémopathies malignes est à envisager, dans la continuité et l'extension du STIC06 *Maladie Résiduelle des LA*. Le GHU-Sud de l'AP-HP a choisi d'utiliser son budget d'Assistant de recherche biologique (ARB) pour embaucher une qualicienne de cytométrie de flux, en cohérence avec cette dynamique (voir Action 6). **3. Action 3 : Recensements concertés d'activité moléculaire (E. Macintyre)**

Le recensement d'activité nationale d'oncogénétique somatique moléculaire a commencé sous l'égide du Groupe de biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM) en 2003, quand le Dr K. Beldjord et le

Pr E. Macintyre ont colligé l'activité analytique nationale de 2002, recensée dans plus de 50 centres et détaillée dans la demande initiale du programme RuBIH en 2004. Si ce recensement a permis une évaluation de l'hétérogénéité de l'activité analytique, variant de 41 actes/100 000 habitants en PACA à 193 actes/100 000 habitants en Île-de-France, il n'a abordé ni la phase pré-analytique, ni la répartition d'actes au diagnostic par rapport au suivi moléculaire, ni les flux inter-laboratoires. Il était également impossible de déterminer si cette hétérogénéité reflétait trop d'activité en Île-de-France ou une insuffisance en PACA (à titre d'exemple). L'auto-recensement a continué à l'échelle nationale lors de la première évaluation de l'activité Tumorothèque (hors lymphome) en septembre 2005), en parallèle avec un recensement régional, et à l'échelle régionale pour l'activité de plateformes de génétique moléculaire. À titre d'exemple, l'activité moléculaire à l'AP-HP a été effectuée sous l'égide de RuBIH en 2006, avant d'être reprise par la Plateforme de génétique moléculaire (PFGM)/Centre des innovations technologiques en oncologie et hématologie (CITOH) de l'AP-HP à partir de 2007.

Depuis, les recensements nationaux sont assurés par l'INCa, en concertation avec les instances régionales pour :

- l'activité de tumorothèque /ressources biologiques (<http://www.e-cancer.fr/Ressources-biologiques>) ;
- l'activité moléculaire de BCR-ABL des « plateformes d'oncogénétique somatique moléculaire ».

Il est fort probable que l'implantation progressive de l'informatique médicale et d'une nomenclature uniforme des actes (voir le référentiel des actes BHN/PHN au http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R300/rubrique.jsp coordonné par le CHU de Montpellier, dit « la V2 de Montpellier »), ainsi que l'application de la T2A à la biologie innovante, rendra de plus en plus automatique le recensement de l'activité moléculaire hospitalière. L'auto-recensement a contribué à l'acceptation de l'auto-évaluation concertée, importante dans une démarche d'évaluation collective des pratiques professionnelles, mais il est jugé ni nécessaire, ni approprié de continuer cette activité au-delà du programme RuBIH.

4. Action 4 : Analyse médico-économique, nomenclature, forfaits et facturation (E. Macintyre et M. Darlington)

4.1. Méthodologie et cibles

Cet aspect du projet a démarré en juin 2005 suite à l'embauche d'un chargé de mission économiste et biostatisticienne, Méryl DARLINGTON, sous la direction de Valérie SEROR (IPC Marseille) pour les aspects médico-économiques et d'Elizabeth MACINTYRE pour la partie biologique. Les *micro-costings* étaient réalisés à l'AP-HP Necker pour l'ensemble des cibles, en binôme avec l'AP-HP Saint-Louis (BCR-ABL, J.-M. CAYUELA et JAK2, B. CASSINAT), l'AP-HP la Pitié-Salpêtrière (F. DAVI) et l'AP-HP Henri Mondor (M.-H. DELFAU) (clonalité lymphoïde). Seul l'examen du tissu et des cellules fraîches ou cryoconservées a été évaluée et la phase pré-analytique du tissu fixé n'a pas été abordée.

Nous avons réalisé un *micro-costing* des coûts consolidés des actes fréquents en onco-hématologie moléculaire effectués par (RT) PCR qualitatif et quantitatif. Comme pour les CQ/FC, nous avons priorisé les actes fréquents qui impactent sur la prise en charge individuelle des patients, et qui pourraient justifier une nomenclature NABM. Nous avons également préférentiellement évalué les cibles pour lesquelles un kit diagnostique existe. Une analyse détaillée d'un nombre limité d'actes, nous a permis de déterminer les coûts réels génériques extrapolables à l'ensemble des PCR effectués en onco-hématologie à partir d'ADN ou d'ARN et également d'évaluer l'impact de la décentralisation/ centralisation sur leur coût de revient. L'évaluation médico-économique dans ses détails dépasse l'objectif de ce document, mais l'interprétation biologique et médicale est résumée ci-dessous.

Les cibles analysées en détail sont :

- Phase pré-analytique et conservation cellulaire, extraction d'ADN et/ou ARN à partir du matériel frais ou cryoconservé ;
- BCR-ABL qualitatif (dépistage par RT-PCR au diagnostic) et quantitatif (par PCR en temps réel) ;
- JAK2 V617F qualitatif ;
- Clonalité lymphoïde qualitatif : IgH VDJ et TCRG.

Il est à noter que les trois activités BCR-ABL/p210, JAK2 et clonalité lymphoïde qualitatif correspondent aux deux tiers de l'activité nationale et que chaque cible est analysée au moins 10 000 fois par an en France.

Les stratégies pré-analytiques et analytiques ont également été évaluées sur le plan national dans l'ensemble des laboratoires de biologie médicale membres du réseau RuBIH par le biais des questionnaires dans le cadre des réunions de CQ/FC). Ce jumelage entre questionnaires et *micro-costings* a permis l'évaluation économique à partir de stratégies techniques consensuelles. Une telle approche a également permis aux laboratoires de biologie médicale de se familiariser et de s'approprier l'approche médico-économique, et également d'impacter, lors des échanges avec l'équipe médico-économique, sur la méthodologie utilisée pour les *micro-costings*. À titre d'exemple, l'attribution du gros matériel d'une manière dégressive en fonction du débit (voir 4.2.2 ci-dessous) résulte d'une demande de biologistes médicaux d'intégrer les conséquences d'une implantation progressive des plateformes pluridisciplinaire, plutôt que d'attribuer 100 % du prix d'achat à une seule catégorie d'acte (choix initial des économistes).

Les examens moléculaires sont composées de plusieurs « briques élémentaires ». L'évaluation médico-économique de ces briques peut se faire individuellement, ou regroupée en analyse forfaitaire. Si les « briques » sont compatibles avec le paramétrage classique des Systèmes de Gestion des Laboratoires (SGL) et une harmonisation progressive des actes hors nomenclature, elles ne le sont pas avec la « forfaitisation » du remboursement des actes de biologie moléculaire, ni avec la comparaison des différentes stratégies de diagnostic, ni avec l'évaluation nationale de l'activité de biologie médicale. Nous avons jugé qu'il était nécessaire de faire le *micro-costing* en briques élémentaires, notamment pour identifier des coûts génériques, mais que ces briques doivent progressivement être remplacées par des forfaits spécifiques lors du passage à la nomenclature. Cependant, la phase pré-analytique doit être séparée de la phase analytique, sauf en cas d'automatisation totale, comme pour BCR-ABL par GeneXpert®. Nous avons classé comme phase pré-analytique : la réception, l'enregistrement sanitaire, la conservation des ressources biologiques primaires, leur transformation en acides nucléiques (ADN et/ou ARN) et l'évaluation de l'« amplifiabilité » des acides nucléiques. Les activités plus spécifiquement associées aux CRB/PRB, telle l'annotation dans les bases de données de recherche clinique et la cession du matériel n'ont pas été évaluées.

Parce que l'ensemble des cibles citées ci-dessus bénéficient de kits de détection et/ou de l'automatisation, nous avons également étudié, quand c'était possible, l'impact médico-économique de l'automatisation et/ou l'utilisation des kits. Pour certains kits, tels JAK2 (Société IPSOGEN) ou Ig/TCR (kits Biomed 2/IVS), leur utilisation impacte peu sur la stratégie d'analyse, le temps personnel et le besoin de gros matériel, mais peut

apporter un gain de fiabilité et/ou de reproductibilité inter-centre, qui doit être objectivé lors des évaluations CQ/FC. En revanche, la quantification de BCR-ABL « p210 » dans le cadre du suivi des patients atteints de Leucémie myéloïde chronique (LMC) par l'automate GeneXpert® (Société Cepheid), par technique de PCR semi-nichée totalement automatisée, remplace toute la phase pré-analytique et impacte fondamentalement la répartition des coûts. Suite à une évaluation pilote favorable des performances biologiques de l'automate dans le suivi de la maladie résiduelle sanguine, il a été décidé de procéder à une évaluation de la reproductibilité intersites dans trois sites de l'AP-HP, tous membres de la Plateforme de génétique moléculaire (PFGM), coordonnée par le Professeur M. MARTY. Seul l'aspect médico-économique sera présenté brièvement ici. L'évaluation biologique et médico-économique est actuellement en cours de rédaction pour publication (Cayuela, Darlington, Macintyre, Seror *et al.*).

4.2 Résultats et interprétation (Annexe 4 pour détails des questionnaires et des *micro-costings*)

4.2.1 Impact du débit

Le coût de revient individuel diminue de manière exponentielle avec l'augmentation du débit. C'est le débit qui représente la variable qui impacte le plus sur le coût consolidé de tous les actes évalués. Il en découle qu'il n'y a pas de coût « absolu » d'un acte, et que toute politique de remboursement des actes doit intégrer le débit souhaité et/ou accepté dans un contexte de politique médicale donnée. Logiquement, le taux de remboursement d'un acte sera fixé au plateau, quand le taux de variance est, au moins, inférieur à 10 % et, pour une efficacité maximale, inférieur à 1 %. La dissémination des courbes des coûts moyens en fonction du débit permet aux laboratoires de biologie médicale d'estimer leur capacité à réaliser un acte sans perte, en fonction de leur activité. La comparaison des coûts de BCR-ABL « gold-standard » et « GeneXpert® » montre qu'un laboratoire de biologie médicale à faible débit (moins de 500 suivis annuel) a intérêt, à performance biologique équivalente, à utiliser l'automate, tandis qu'un laboratoire de biologie médicale qui effectue plus que 600 suivis de BCR-ABL par an a intérêt à garder la technique classique (Fig. 4.1C), du point de vue économique.

Fig. 4.1 Coûts moyens en fonction du débit

Fig. 4.1A Pré-analytique cellulaire, ARN et ADN

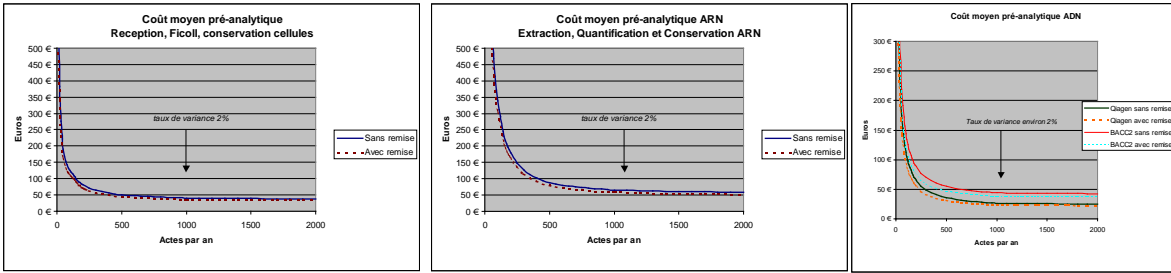


Fig. 4.1B BCR-ABL (analytique) : RT qualitatif versus RQ quantitatif

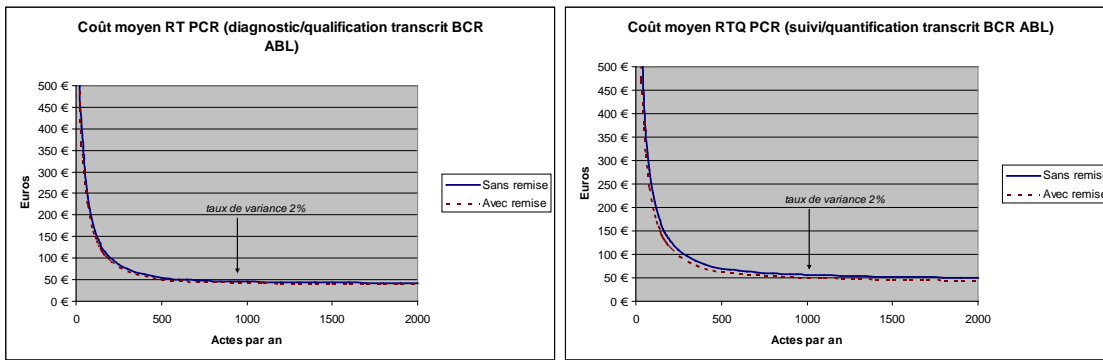


Fig. 4.1C BCR-ABL RQ - classique (pré-analytique et analytique) versus GeneXpert®

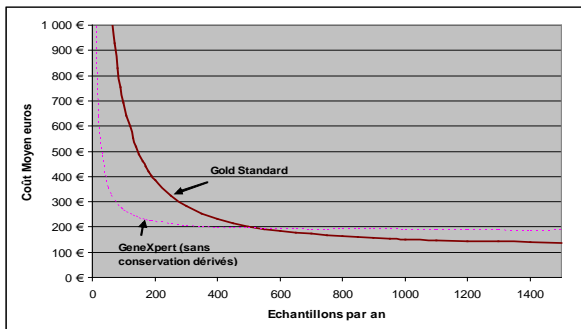


Fig. 4.1 D JAK2 « maison » (dit méthode Levine) versus kit

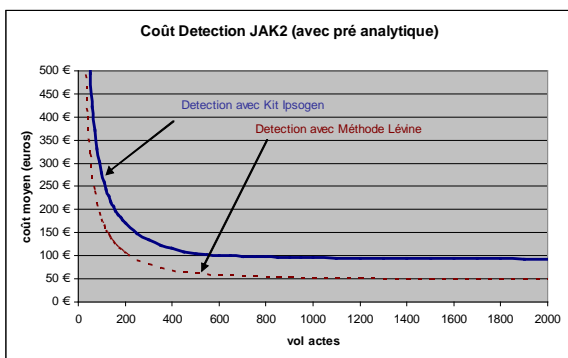


Fig. 4.1E Clonalité IgH « fait-maison » GeneScan® +/- PAGE versus kit IVS GeneScan®

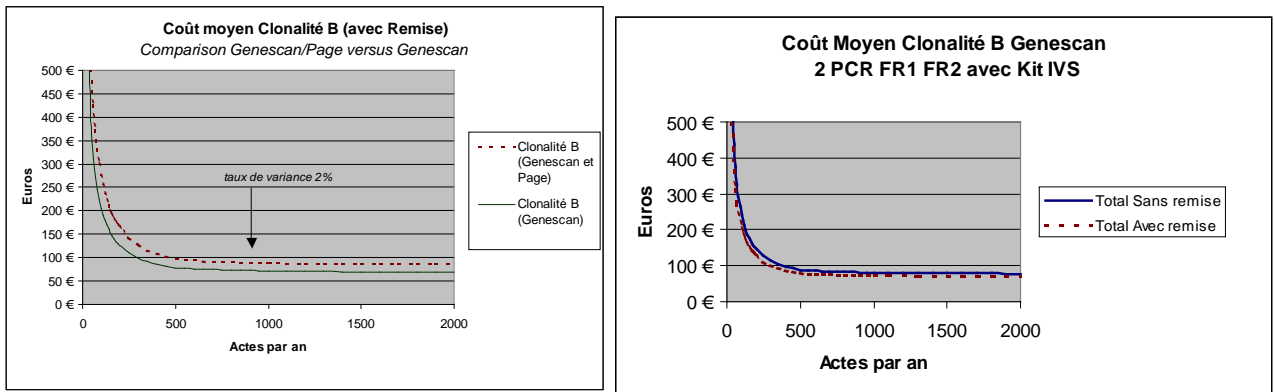


Fig. 4.1F Clonalité TCRG « fait-maison » PAGE +/- Genescan® versus kit IVS PAGE

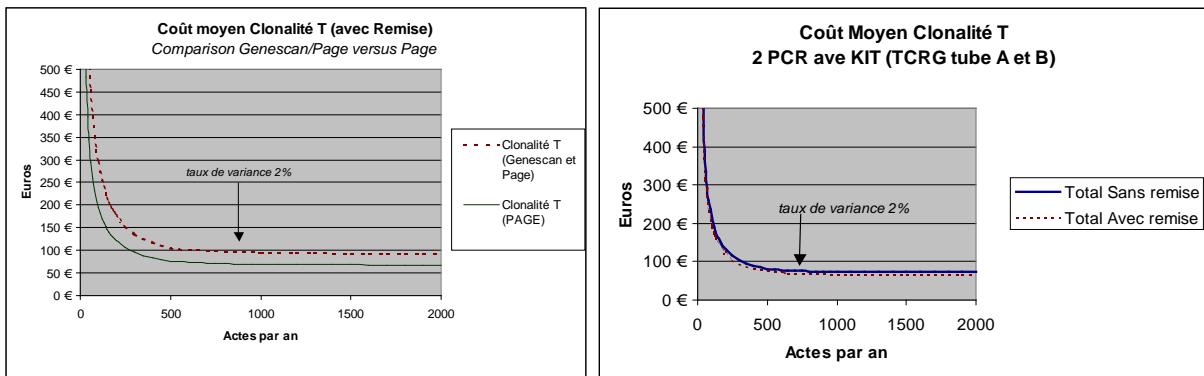
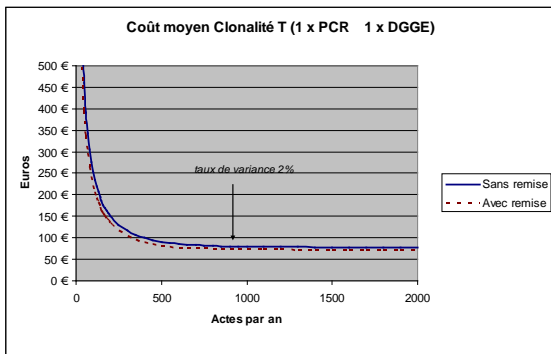


Fig. 4.1G Clonalité TCRG DGGE



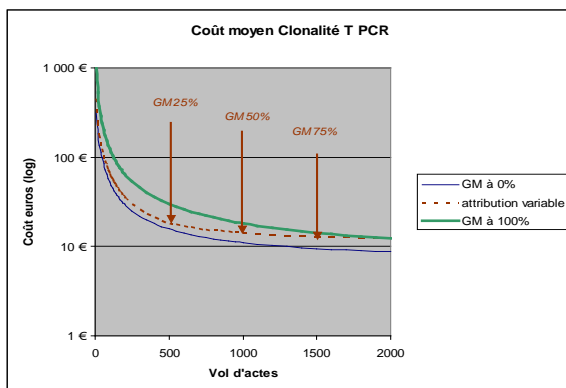
4.2.2 Proportionnalité des coûts et gestion consolidée des dépenses.

La contribution du gros matériel, temps du personnel (technicien de laboratoire médical, biologistes médicaux, secrétaires...) consommables et petit matériel, réactifs (kits et autres) et environnement varient également avec le débit et entre les différents examens (Fig. 4.3). L'éclatement de nos budgets ne favorise pas une vision globale de notre efficacité, où nous avons tendance à considérer les variables négociables chaque année, comme les réactifs, comme éléments d'impact majeur sur le coût de revient, quand c'est principalement le personnel, le gros matériel et certains kits qui sont déterminants.

4.2.2.1 Contribution du gros matériel aux coûts réels : plateformes par rapport aux services

Avec l'implantation progressive d'accès aux équipements lourds dans des plateformes pluridisciplinaires, par rapport aux services individuels, il était important de déterminer la part appropriée du gros équipement à attribuer à une activité donnée. L'approche adoptée a consisté à une attribution dégressive en fonction du débit, en variable continue (Figure 4.2). L'introduction de cette modification, demandée par les biologistes médicaux a aidé l'acceptation de la pertinence d'une approche médico-économique « à l'écoute ».

Figure 4.2 : Attribution en variable continue du gros matériel (GM).



4.2.2.2 Consommables et kits

Lors de cette analyse, sont considérés comme kits :

- Qiagen et BACC2 / GE pour l'extraction de l'ADN ;
- JAK2 V617F d'IPSOGEN ;
- IgH et TCRG d'IVS ;
- Cassette M.BCR-ABL p210 de Cepheid.

La part du budget représentée par les consommables de base varie relativement peu, surtout par rapport à la perception de l'importance de cette variable par la plupart des laboratoires de biologie médicale. Comme l'illustre la figure 4.1A et B, les remises de 25 % sur les réactifs de base, hors kits, impactent pas ou peu. Il est également à noter que les différentes stratégies analytiques, comme BCR-ABL RT-PCR multiplex *versus* BCR-ABL RQ monoplex ou TCRG PAGE (sans GeneScan®) *versus* TCRG DGGE, ont un coût de revient similaire, pour un débit donné.

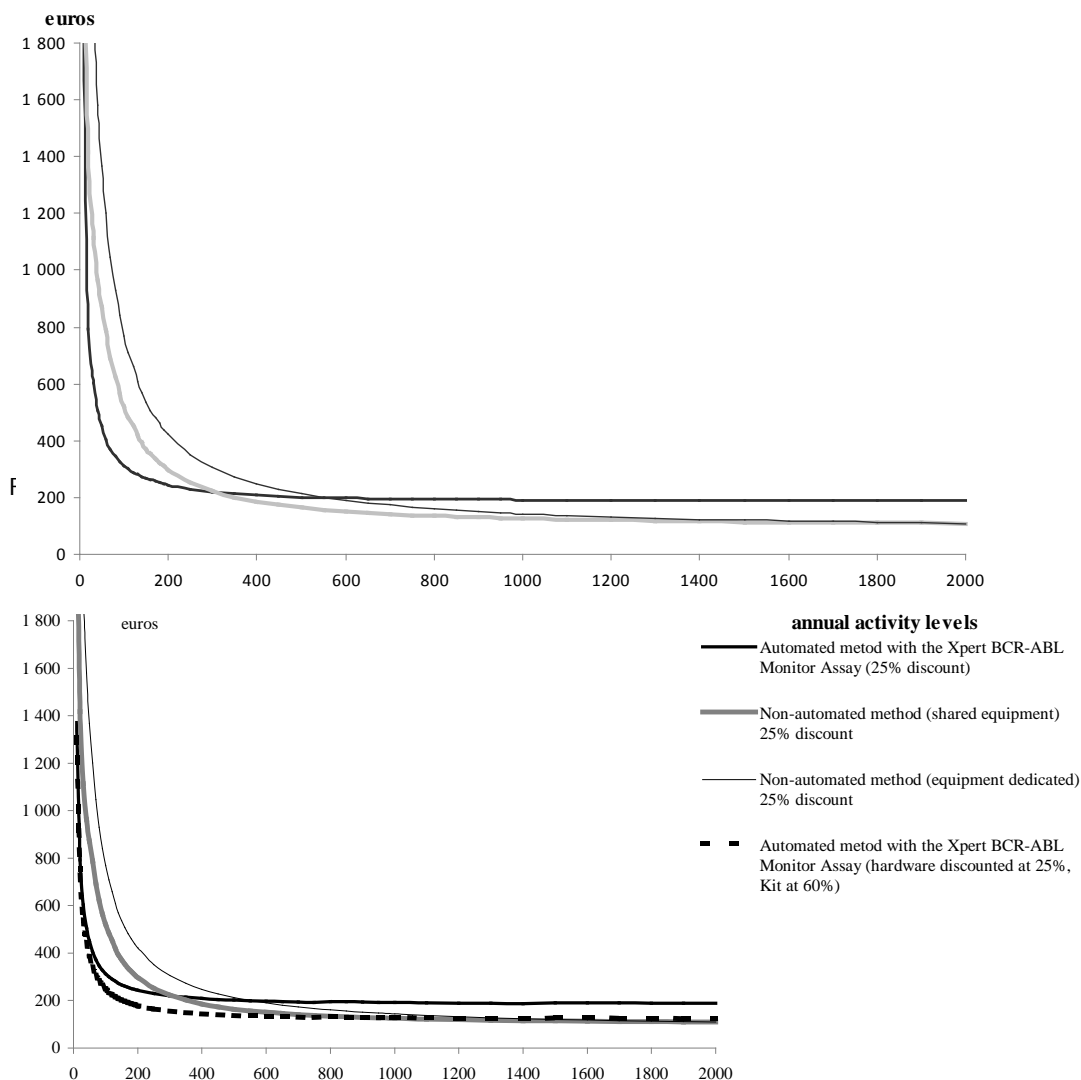
En revanche, l'utilisation des kits impacte plus, mais variablement. Un kit qui n'occasionne pas de gain de temps de personnel, comme JAK2/IPSOGEN, est associé à un coût de revient supérieur (Fig. 4.1D) ce qui, d'un point de vue uniquement biologique, semble difficile à justifier en l'absence de supériorité de performances (reproductibilité en intra ou inter-laboratoire, sensibilité, risque de faux négatif/positif....) objectivées lors des contrôles qualité, au moins pour les laboratoires de biologie médicale à débit important. En revanche, ces kits qui ont l'avantage du label CE, sont appropriés pour les laboratoires de biologie médicale polyvalents à débit faible. Bien évidemment, d'autres considérations de politique biologique et/ou de respect de la législation concernant la propriété intellectuelle peuvent intervenir.

Pour l'extraction de l'ADN, l'utilisation des colonnes Qiagen n'augmente pas le prix de l'extraction d'ADN par rapport à l'utilisation des réactifs maison, mais donne un rendement inférieur. En revanche, le kit BACC2 GE (Nucléon) est proche des techniques maison en termes de rendement et est supérieur, pour une qualité égale, au kit Qiagen. La différence entre les kits Qiagen et BACC2 GE vient essentiellement de la contribution du temps de technicien au coût consolidé. L'extraction étant en cours d'automatisation, son coût doit être réévalué, mais l'évaluation fait ici servira de point de comparaison, qui doit en tout cas être faite en coût consolidé. Pour TCRG (Fig. 4.1.F) et IgH (Fig. 4.1.E), le coût du kit IVS est compensé par un gain de temps de

technicien. C'est souvent le cas pour les kits complexes et/ou fragiles. Dans toutes ces comparaisons, les courbes avec et sans kits sont parallèles, car les réactifs impactent relativement peu sur le coût global, par rapport au coût de personnel et gros matériel.

Pour BCR-ABL, la situation est différente quand nous comparons la RQ-PCR classique avec la quantification par GeneXpert® (Fig. 4.1C). Malgré le coût relativement élevé des kits/cassettes individuels, la diminution importante des besoins en personnel et équipements lourds et l'absence de toute phase pré-analytique, rend le coût de revient global des analyses par GeneXpert® moins important pour les débits d'analyses faibles. En revanche, à débit important, les techniques manuelles reviennent moins chères. Il est à noter que cette comparaison comprend la conservation d'ARN dans la configuration classique, mais pas par le GeneXpert®, et par conséquent, soulève plusieurs questions de stratégie médicale, qui doivent être intégrées à la réflexion médico-économique, mais qui dépassent le cadre de ce rapport. Est actuellement à l'étude une évaluation supplémentaire des performances biologiques et l'identification des situations cliniques où une analyse automatisée pourrait être considérée comme fiable. Une fois et seulement si ces considérations sont satisfaites, il est évident que la quantification automatisée pourrait avoir sa place dans des plateformes non spécialisées, à proximité des prescripteurs, avec recours à des plateformes de référence plus spécialisées, capables également d'assurer les examens supplémentaires (détection des transcrits BCR-ABL rares, niveaux de transcrits faibles, détection des mutations ABL, conservation du matériel pathologique ...). La figure 4.3.A illustre la comparaison des coûts consolidés sans remise d'analyse classique, sans conservation d'ARN, par rapport à l'analyse par GeneXpert®. La figure 4.3.B, avec remise à 25 % et avec la remise nécessaire sur le kit du GeneXpert® pour arriver au même coût de revient que l'examen classique (25 % sur l'automate et 65 % sur les cassettes). Il est à souligner que le premier critère de choix analytique est la performance biologique. Il faut également noter que, pour l'instant, ce kit GeneXpert® est sans concurrence, et par conséquent, il est prématuré d'envisager une bascule vers le dosage automatisé, sans évaluation plus approfondie.

Figure 4.3.A BCR-ABL sans remise

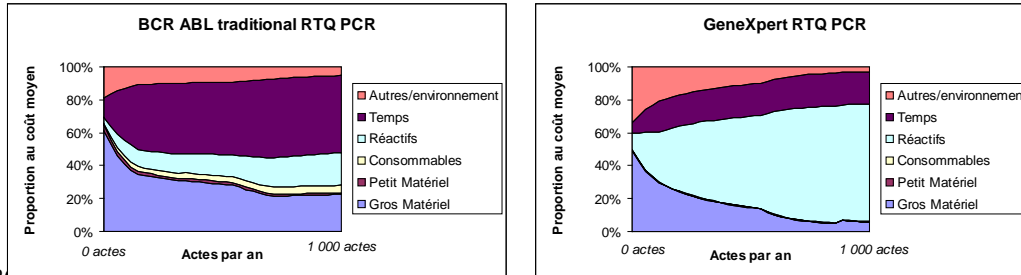


4.2.2.3 Personnel

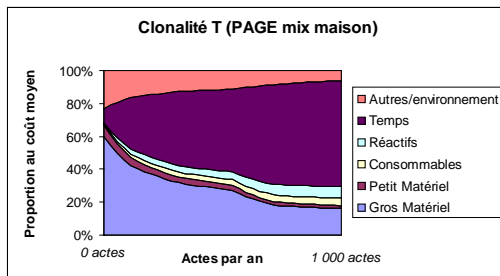
Comme l'illustre la Figure 4.3, la proportionnalité des coûts varie d'une manière importante entre certains examens moléculaires. Si BCR-ABL quantifié par l'automate GeneXpert® impacte surtout sur le budget de consommables (kits), la clonalité lymphoïde Ig/TCR impacte surtout sur le temps de personnel (médical et non-médical) et BCR-ABL « classique » est entre les deux.

Fig. 4.3 Proportionnalité des coûts BCR-ABL classique et automatisé et TCRG

4.3A BCR-ABL classique versus GeneXpert®



4.3B Clonalité T (PAGE mix maison)



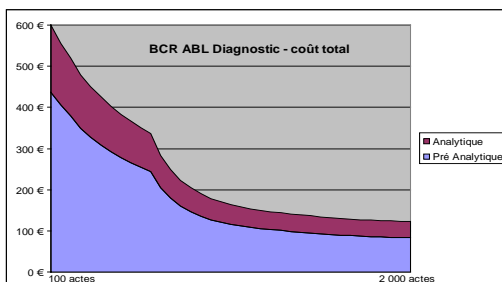
4.2.3 Vers la forfaitisation des bilans moléculaire

Pré-analytique et analytique

Schématiquement, les activités de pré-analytique cellulaire (séparation et conservation cellulaire) et moléculaire (extraction, qualification et conservation de l'ADN et/ou de l'ARN) peuvent se faire d'une manière prévisionnelle (activité type CBR/PRB) ou suite à une prescription analytique. En onco-hématologie, le *banking* prévisionnel est rare et le *banking* est essentiellement conduit par une prescription analytique, dont les indications hospitalières augmentent rapidement avec l'identification de marqueurs moléculaires qui stratifient individuellement le diagnostic et/ou la thérapeutique.

L'analyse des coûts réels de BCR-ABL à partir de l'ARN montre que la phase analytique revient moins chère que le pré-analytique (Fig. 4.4) dû largement à la nécessité d'évaluer la qualité de l'ARN. Par conséquent toute multiplication des bilans transcriptionnels entre différents laboratoires/plateformes moléculaires, avec multiplication des phases pré-analytiques est à minimiser, d'autant plus qu'un aliquot d'ADNc retrotranscrit de l'ARN peut être utilisé pour la quantification de plusieurs transcrits.

Fig. 4.4 Pré-analytique versus Analytique en ARN pour RT BCR-ABL



Pour les examens effectués à partir d'ADN, les phases analytiques reviennent plus chères que le pré-analytique (Fig. 4.1), mais le regroupement des différentes analyses dans un laboratoire unique (les IgH et TCR, par exemple) réduira tout de même le coût global. Les doublons analytiques doivent être réduits ou justifiés.

Ces observations amènent également à constater que l'arrêt de toute prescription inappropriée doit se faire le plus rapidement possible car même l'enregistrement et la conservation d'un prélèvement dont la prescription n'est pas appropriée coûte relativement cher (41 € pour un débit de 1000 prélèvements annuels, sans remise). Une facturation, même virtuelle, de toute prescription inappropriée est éventuellement à envisager et contribuerait à la juste prescription. D'un point de vue politique biologique, si la facturation inter- et intra-établissements, prévue par la T2A, est amenée à être remplacée par une facturation centrale, il serait souhaitable d'éviter les doublons, y compris en inter-établissement et de trouver un moyen de tracer le flux de prélèvements assujettis à cette pratique. Le TIB (voir Action 5) pourrait assurer ce besoin pour les doublons inter-SGL.

Une fois un maximum d'analyses regroupé sur une plateforme appropriée, il est clair que le coût de revient de chaque analyse additionnelle (transcrit rare, mutation variant ou cible rare Ig/TCR) est moins important s'il est effectué localement que si l'ensemble des phases pré- et analytiques sont réalisées *ex-nihilo* sur une autre plateforme. En revanche, au sein de la plateforme spécialisée, ces analyses rares reviendront plus chères individuellement, à cause du débit faible.

4.3 Exploitation macro-économique de l'impact du débit

Une fois les courbes du coût de revient générées, il est possible de les utiliser afin de calculer le débit optimal d'examen par laboratoire de biologie médicale, d'extrapoler les coûts de revient d'autres marqueurs moléculaires en fonction de leur fréquence d'analyse et d'évaluer l'impact de la délocalisation.

4.3.1 Calcul des seuils optimaux et minimaux d'examens par laboratoire

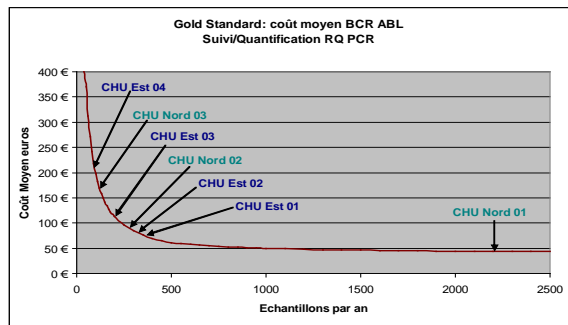
Le tableau 4.2 synthétique résume les coûts consolidés pour l'ensemble des cibles analysées, aux taux de variance (gradient de la courbe) de gauche à droite de 1 %, 2 %, 5 % et 10 % respectivement. Nous avons considéré qu'un taux de variance de 2 % est optimal, du point de vue d'efficacité, mais qu'un taux de variance de 10 % est envisageable, afin de favoriser la proximité clinico-biologique. Schématiquement, le seuil optimal (2 %) d'un laboratoire de biologie médicale est de l'ordre de 1000-1200 actes par an en pré-analytique et entre 600 et 1100 actes par an en analytique, en fonction de la cible. Il est à préciser qu'il n'est pas possible de mélanger les différentes analyses, en considérant toute analyse par PCR comme équivalente. Ces données montrent également qu'une diminution du débit de 1000 à 500 actes par an augmentera les coûts de revient de l'ordre de 30 % pour la phase pré-analytique et de 5-20 % pour la phase analytique (taux de variation à 10 % par rapport à 2 %). Si nous acceptons une augmentation des coûts de l'ordre de 10 % par rapport à l'efficacité maximale, afin de favoriser la proximité clinico-biologique, le débit minimal pour la phase pré-analytique est d'environ 900 actes par an (ADN ou ARN) et environ 500 actes pour la phase analytique. En intégrant ces considérations à l'évaluation de l'activité nationale, il est relativement facile de calculer le nombre de laboratoires nécessaires à l'échelle nationale pour une activité donnée. Il est bien évidemment important d'intégrer le transport de prélèvements dans ces calculs. Évaluer l'activité nationale dépend de l'utilisation des codes d'activité comparables. Le développement d'une nomenclature nationale des actes hors-NABM [les Biologie hors nomenclature (BHN)], coordonné par le CHU de Montpellier, permettra un recensement national, une fois les libellés des codes harmonisés entre les différentes disciplines. Dans le cadre de l'analyse médico-économique effectuée ici, la cotation proposée dans la « V2 de Montpellier », si elle est fixe, permettrait à chaque laboratoire de biologie médicale de calculer si leur débit permet d'assurer un examen sans perte. En revanche, si la rémunération des BHN devient variable (le BHN flottant), il semble important de réévaluer les cotations des différentes disciplines, et/ou d'envisager une répartition appropriée entre les disciplines biologiques ou par GHM.

Tableau 4.1 Coût de revient des phases pré-analytique et analytique en onco-hématologie en fonction du débit

Acte	Taux de variation (gradient du courbe)											
	1% (très stable)			2% (assez stable)			4%			10%		
	Nbre d'actes	Euros	BHN	Nbre d'actes	Euros	BHN	Nbre d'actes	Euros	BHN	Nbre d'actes	Euros	BHN
Pré-analytique (comprend enregistrement sanitaire du dossier)												
Cellulaire (Sédimentation/Ficoll, conservation cellulaire pendant 1 an)	1 300	34 €	126	1 100	35 €	130	800	38 €	141	450	47 €	174
Extraction ARN (ARN, RT, Gene contrôle, conservation ARN pendant 1 an)	1 700	52 €	193	1 200	55 €	204	950	59 €	219	600	72 €	267
Extraction ADN (Kit BACC2 Nucleon sang total ou post-ficoll)	1 100	39 €	144	1 000	39 €	144	750	42 €	156	450	50 €	185
Extraction ADN (Kit Qiagen sang total type JAK2) identique extraction post ficoll reactifs maison	1 100	23 €	85	1 000	23 €	85	900	24 €	89	500	31 €	115
Analytique (comprend rendu biologique)												
BCR ABL diagnostic (RT PCR multiplex - identique 2 monoplex)	1 200	41 €	152	900	43 €	159	750	44 €	163	550	49 €	181
BCR ABL suivi (RTQ PCR)	1 600	46 €	170	1 100	49 €	181	800	53 €	196	550	59 €	219
Clonalité B (2 PCR, 1 puit GeneScan) mix maison	1 000	71 €	263	750	74 €	274	600	76 €	281	500	78 €	289
Clonalité B (2 PCR, 1 puit GeneScan) avec kit IVS	1 000	72 €	267	700	74 €	274	600	76 €	281	450	82 €	304
Clonalité T (2 PCR, 2 gels) mix maison	900	70 €	259	800	70 €	259	600	73 €	270	450	79 €	293
Clonalité T (2 PCR, 2 gels) avec kit IVS	900	69 €	256	750	69 €	256	600	72 €	267	450	77 €	285
Clonalité T méthode DGGE (1 PCR, 1 gel)	950	73 €	270	800	74 €	274	600	78 €	289	500	82 €	304
JAK2 (avec Kit Ipsogen)	650	82 €	304	600	83 €	307	550	83 €	307	450	87 €	322
JAK2 (avec mix maison)	1 100	38 €	141	700	39 €	144	600	40 €	148	450	43 €	159
Conversion Euro BHN					0,27 €	1						

Si nous comparons ces débits « optimaux » à la situation en 2006 pour 2 parmi les 4 GHU à l'AP-HP, pour l'activité BCR-ABL (protéines/points de cassures p210/M et p190/m ; recensement RuBIH/PFGM), nous pouvons facilement voir que le coût de revient individuel varie de 44 € (CHU Nord 01) à 219 € (CHU Est 04) et que le coût de revient moyen du GHU Nord est de 54,6 €, par rapport à 102 € pour le GHU Est. Ces chiffres expliquent pourquoi les CHU individuels pouvaient avec légitimité évaluer leurs BHN d'une manière hétérogène, à condition que les tarifs les plus bas émanent des centres avec débit important, et vice versa (ce qui n'était pas toujours le cas !).

Fig. 4.5 : Activité BCR-ABL dans 2 GHU de l'AP-HP en 2006



4.3.2 Coûts génériques

Les courbes permettent également d'extrapoler les coûts de revient d'autres marqueurs moléculaires en fonction de leur fréquence d'analyse. Il est clair que réaliser la détection des transcrits de fusion fréquents comme le BCR-ABL revient à un prix nettement inférieur par rapport à toute cible rare. Dans ce contexte il est à noter que si les BCR-ABL/p210, JAK2 et clonalité lymphoïde qualitatif correspondent aux deux-tiers de l'activité moléculaire en onco-hématologie, le tiers restant correspond à plus de 100 cibles différentes, dont au moins 20 avec impact thérapeutique individuel, avec un débit national qui varie de moins de 100 examens par an jusqu'à environ 1000-2000 examens par an (chiffres approximatifs). Si nous prenons l'exemple des transcrits de fusion illustré pour le BCR-ABL dans la figure 4.5, il est habituel qu'une plateforme « leucémie » réalise plus que 1000 BCR-ABL, mais moins que 300 transcrits de fusion MLL-AF4, E2A-PBX1 et TEL-AML1, tous classés « recommandé/protocolaire » dans les GJP. Bien évidemment, le coût de revient de ces analyses est plus important, même si la validation biologique regroupée est intégrée.

4.3.3 Impact de la délocalisation

Prenons l'exemple de BCR-ABL/LMC (fréquent) par rapport aux 4 transcrits et fusion (BCR-ABL, MLL-AF4, E2A-PBX1 et TEL-AML1) recherchés dans les LAL de la lignée B (rare).

Dans le tableau 4.2 est illustrée l'évaluation des coûts nationaux de l'examen de BCR-ABL/p210 (technique non automatisée classique) dans le cadre du diagnostic et du suivi des LMC (19 717 analyses quantitatives recensées par l'INCa en 2007) et les 4 transcrits actuellement effectués devant un diagnostic de LAL (800 nouveaux cas par an), en fonction du nombre de centres analytiques ($n = 1, 7$ ou 30 , avec débit équivalent) en intégrant les coûts de transport et le temps de préparation des colis. Il est clair que la centralisation d'une activité fréquente comme BCR-ABL p210 dans un seul laboratoire de biologie médicale français rapporte relativement peu de bénéfice par rapport aux désavantages de la délocalisation, à fiabilité biologique équivalente. En revanche, l'augmentation du coût global en multicentrique est importante pour la détection et le suivi des cibles rares, comme celles des LAL.

Tableau 4.2 : Impact de la délocalisation sur BCR-ABL et LMC par rapport aux bilans moléculaires des LAL (tous âges confondus)

LMC

8 000 screening (diagnostic/qualification 1 multiplex) par an, dont 10% positive qui sont suivis (quantification) tous les 3 mois pendant 5 ans

Nombre de laboratoires en France	Vol screening/diag par an par labo	Coût moyen screening/diag (coût transporteur + emballage inclus)	Coût moyen screening/diag avec (coût d'acheminement par La Poste + emballage inclus)	Vol suivi par an par labo	Coût moyen suivi (coût transporteur + emballage inclus)	Coût moyen suivi avec (coût d'acheminement par La Poste + emballage inclus)
1	8 000	183 €	144 €	16 000	187 €	149 €
7	1 143	172 €	142 €	2 286	174 €	144 €
30*	267	189 €	189 €	533	168 €	168 €

LAL

800 screening (diagnostic/qualification 4 transcrits testés) par an, dont 30% positive qui sont suivis (quantification) tous les 3 mois pendant 2 ans

Nombre de laboratoires en France	Vol screening/diag par an par labo	Coût moyen screening/diag (coût transporteur + emballage inclus)	Coût moyen screening/diag avec (coût d'acheminement par La Poste + emballage inclus)	Vol suivi par an par labo	Coût moyen suivi (coût transporteur + emballage inclus)	Coût moyen suivi avec (coût d'acheminement par La Poste + emballage inclus)
1	800	228 €	189 €	1 920	188 €	150 €
7	114	455 €	424 €	274	329 €	299 €
30*	27	1 144 €	1 144 €	64	937 €	937 €

* : Le coût d'acheminement dans le troisième cas (30 laboratoires qui pratiquent l'acte en France) est 0. C'est-à-dire, que le prélèvement est effectué dans le CHU ou se trouve le laboratoire. Donc, les coûts d'acheminement calculés pour les deux autres cas (1 seul laboratoire et 7 laboratoires) montrent les coûts supplémentaires pour emballer (45 minutes par échantillon/patient) et transporter les prélèvements vers les laboratoires qui pratiquent ces actes.

4.4 Nomenclature, facturation, accréditation et labellisation

À la lumière des considérations évoquées plus haut, il est évident que le taux de remboursement de l'acte est un choix politique, déterminé entre autre par le débit considéré comme souhaitable. Ces considérations sont à intégrer lors de toute proposition de transfert des activités de Biologie hors nomenclature (BHN), vers la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Schématiquement, les constats du programme RuBIH encourageraient un remboursement variable pour les examens moléculaires (ADN ou ARN) en fonction du débit. Bien que le tableau 4.1 permette de faire des propositions de remboursement pour les activités haut débit, il est impossible de réaliser au même tarif la détection et la quantification des cibles rares, même si ces activités sont relativement centralisées, par exemple dans les réseaux identifiés lors des programmes STIC. Il est souhaitable que ces considérations soient intégrées par la Caisse nationale d'assurance maladie et la Haute Autorité de Santé lors de tout transfert des examens moléculaires vers un remboursement NABM. Les débits d'examens des trois cibles évaluées ici (BCR-ABL/p210, JAK2 et clonalité lymphoïde qualitative) pourraient justifier un remboursement NABM. Par contre, le débit faible des autres cibles pourrait justifier leur inclusion dans l'enveloppe MIGAC/MERRI des laboratoires de référence appropriés. Il est cependant souhaitable que le taux de remboursement de ces activités rares soit uniforme et décidé d'une manière consensuelle par le réseau des laboratoires de référence, en fonction du débit national et individuel.

Ces considérations encouragent une centralisation de l'analyse des cibles rares, sous forme de réseau pérenne avec les laboratoires d'onco-hématologie haut débit. Les critères de sélection de ces laboratoires de biologie médicale dépassent le cadre du programme RuBIH mais notre rôle en tant que biologistes médicaux est d'encourager les laboratoires à participer aux réunions d'assurance qualité/formation continue, leur capacité à rendre des résultats reproductibles et, pour les cibles rares, la réalisation des examens dans des laboratoires spécialisés en recherche translationnelle, impliqués dans la recherche clinique et, de préférence, en partenariat avec une structure EPST impliquée dans la thématique en question. Si la centralisation dans un objectif économique devient incontournable, notre priorité est d'encourager une recherche clinique excellente et compétitive sur le plan international. Il faut également souligner qu'il faut dépasser un certain seuil

analytique afin de pouvoir refuser la prescription inappropriée des examens rares. Il est évident que ces critères deviennent indispensables pour tout résultat avec impact diagnostique et/ou thérapeutique individuel, ce qui est le cas pour la grande majorité des examens classés comme indispensables ou recommandés/protocolaires dans les GJP ainsi que la majorité d'examens cités dans la « V2 de Montpellier ». L'organisation des réunions de AQ/FC pour l'ensemble de cibles avec impact thérapeutique individuel est envisagée dans le rapport « Action 2 : Assurance qualité, formation continue et évaluation des pratiques professionnelles ».

4.5 À prévoir

Il est fort probable qu'avec l'application de la tarification à l'activité et la mise en place des partenariats public/privés, le secteur public hospitalier et universitaire aura de plus en plus besoin des évaluations médico-économiques, *micro-costings* ou autres. Le maintien de cette expertise, ainsi que les connaissances doubles de la biologie médicale et du secteur médico-économique, est déterminant pour l'exploitation optimale des budgets de santé. Il est à souligner que l'accès, même ponctuel, à une telle expertise pérenne plutôt qu'à une série d'agents contractuels est fortement souhaitable pour les analyses économiques en biologie médicale, notamment mais pas exclusivement lors des STIC. La création de l'URC économique à l'AP-HP répond à cette demande, mais l'interaction entre les pôles de biologie et cette structure mérite d'être renforcée. Il serait approprié d'envisager la réalisation des *micro-costings* par les ingénieurs et/ou cadres médico-techniques, en concertation avec les médico-économistes de l'URC médico-économique.

4.6 Conclusions médico-économiques

Le programme RuBIH nous a permis de :

- Apprendre à intégrer la dimension médico-économique dans notre pratique de biologie médicale ;
- Comprendre l'impact essentiel du débit et identifier des seuils pour les phases pré-analytique (1000 analyses par an) et analytique (500 analyses par an) ;
- Comprendre l'importance d'une gestion consolidée entre personnel, fonctionnement et gros matériel ;
- Évaluer l'impact des kits et objectiver que certains kits peuvent diminuer le coût de revient, s'il y a gain de temps de personnel et/ou de besoin de gros matériel ;
- Participer à la préparation de la partie moléculaire (chapitre 16) de la nomenclature BHN « V2 de Montpellier » ;
- Préparer une demande de nomenclature NABM à la Haute autorité de Santé (HAS) pour 3 activités haut débit (> 1000 analyses par an), robuste en multicentrique si accompagnées par les CQ/FMC de RuBIH et disponibles sous forme de kit : M-BCR-ABL, JAK2 V617F et clonalité à visée diagnostique IgH/TCRG.

5. Action 5 : Informatique médicale en onco-hématologie biologique (pré-analytique et analytique) (P. Villarese)

Au début du programme RuBIH, il a été décidé de développer un *web based* Transporteur d'information biologique (TIB) afin d'assurer la prescription connectée (en lien avec les GJP) en inter-institution ainsi que la traçabilité des transferts des prélèvements et des résultats. Le TIB a été développé en partenariat avec la société Télémédecine, est opérationnel et facilement consultable à l'adresse <https://tib.aphp.fr>. L'outil comprend : une aide à la prescription (Fig. 5.1), les GJP sous une forme de menu déroulant, un annuaire des laboratoires de biologie médicale qui assurent les examens moléculaires et la traçabilité de l'état d'avancement de l'examen, ainsi que toute transmission des résultats. Il a également été conçu comme aide au maintien à jour de la liste des prélèvements protocolaires.

Si cet outil n'était pas prévu comme un système de gestion du laboratoire (SGL), ni comme une base de données d'onco-hématologie multicentrique clinique et/ou biologique, sa « niche » dans une architecture d'informatique médicale en pleine évolution n'était pas claire en 2006-2007. Cette incertitude, ainsi qu'une difficulté de la part des biologistes médicaux à dégager le temps d'alimenter un nombre croissant de bases (SGL, *banking* informatisé, e-CRF, bases cognitives locales ...) expliquait une certaine réticence à son utilisation. Il a par conséquent été peu sollicité et exploité, à cause d'incertitudes compréhensibles concernant sa place par rapport aux divers SGL de biologie et/ou d'anatomo-pathologie, logiciels de pré-analytique/tumorothèques/*banking*, e-CRF et bases de données de valorisation cognitive et/ou de recherche clinique.

Fig. 5.1 Copie d'écran du TIB : illustration des menus déroulants d'aide à la prescription

Prescription

Patient

Recherche antériorité

Nom* :

Prénom* :

Nom de jeune fille :

Date de naissance* :

Sexe* : Homme Femme

Protocole :

N°Randomisation :

Sélectionnez un groupe de pathologie en cliquant sur un onglet du tableau, puis une pathologie dans la colonne de gauche du tableau.

LAL	LNH	LLC	MM	LAM	MDS	SMP	Greffe	Examens	FRALLE	GRAALL	Autres Protocoles
Pathologies	Analyses obligatoires		Analyses recommandées		Analyses optionnelles						
LAL-B	<input checked="" type="checkbox"/>	Immuno-phénotypie EGIL/ENL (...)	<input type="checkbox"/>	Tel-Aml1 Recherche (...)	<input type="checkbox"/>	FLT3-ITD (...)					
LAL-T	<input checked="" type="checkbox"/>	BCR-ABL (FISH) (...)	<input type="checkbox"/>	Clonalité T (TCR) (...)	<input type="checkbox"/>	FLT3-Mutation (...)					
LAL ?- clonalité	<input checked="" type="checkbox"/>	BCR-ABL_Recherche (...)	<input type="checkbox"/>	E2A-PBX1_Recherche_(RT-PCR) (...)	<input type="checkbox"/>	Tel-Aml1 Recherche (fish) (...)					
LA ?- Phénotype	<input checked="" type="checkbox"/>	Caryotype standard (...)	<input type="checkbox"/>	MI1-AF4_Recherche_(RT-PCR) (...)	<input type="checkbox"/>						
LAL MRD	<input checked="" type="checkbox"/>	MLL-Translocation (Fish) (...)	<input type="checkbox"/>	Maladie résiduelle LAL (Semi-quantification) (...)	<input type="checkbox"/>						
	<input checked="" type="checkbox"/>	Cyto-morphologie (...)	<input type="checkbox"/>	Clonalité B (IgH) (...)	<input type="checkbox"/>						
			<input type="checkbox"/>	Maladie résiduelle LAL (Quantification) (...)	<input type="checkbox"/>						
			<input type="checkbox"/>	Index_ADN (...)	<input type="checkbox"/>						

Valider **Annuler**

Une présentation orale de chaque dynamique régionale a été présentée lors d'une réunion nationale en septembre 2007.

La dévolution du budget, accompagné par une liberté d'utilisation dans un contrat d'obtention des objectifs, notamment l'égalité d'accès à un diagnostic précis, la mise en place d'une dynamique régionale dans le contexte d'un réseau national et l'application des Guides de juste prescription a favorisé une utilisation hétérogène.

L'essentiel du budget de RuBIH était consacré aux Ingénieurs de recherche biologique (IRB) et Assistants de recherche biologique (ARB), affectés aux 7 régions au prorata de leur démographie. Certaines régions ont essayé d'embaucher du personnel transverse, notamment dans le Grand Est, d'autres ont embauché des techniciens pour les secteurs moléculaires individuels, afin d'accompagner la mise en place de nouveaux examens moléculaires, mais toujours dans un contexte de coopération inter-site. Il est, cependant, difficile de juger les actions menées à bien par ces embauches, dans un contexte de restriction budgétaire progressive, et cet aspect du projet a été progressivement repris par l'INCa, lors de la labellisation des tumorothèques et plateformes hospitalières de génétique moléculaire.

L'ensemble des régions a plébiscité l'intérêt des guides de juste prescription et leur réunions clinico-biologique de préparation (Action 1), les réunions de contrôle qualité/formation continue (Action 2) et la possibilité d'utiliser les ARB pour l'évolution technologique. Bien que l'intérêt du TIB est souligné par plusieurs, cet outil était considéré comme prématuré et/ou source d'incertitude concernant sa place dans l'architecture de l'informatique médicale. Plusieurs coordonnateurs régionaux ont souligné l'impossibilité de « régionaliser » l'ensemble des examens parce que les réseaux nationaux des protocoles cliniques existent, et donnent satisfaction. Il est cependant probable que les réseaux régionaux de RuBIH, en concertation avec les actions de l'INCa, ont contribué au décloisonnement des différentes tendances « clanistes » anciennes.

Une des difficultés de cet aspect du programme relève des différences du métier d'Assistant de recherche clinique (ARC) et d'Assistant de recherche biologique (ARB). Si la place des ARC par rapport aux services et protocoles cliniques et aux DRC (et les URC à l'AP-HP) commence à se stabiliser et à être compris, c'est moins le cas pour le personnel de recherche translationnelle dans les laboratoires. Le programme RuBIH n'a pas su clarifier cette situation, qui dépasse le cadre d'un STIC.

Il faut également signaler que l'attribution régionale d'un budget de transfert de prélèvements n'était pas appropriée, sans le TIB, dans la mesure où il était trop difficile de décider une priorité pour l'utilisation de ce budget par rapport aux transferts protocolaires, financé ou non par l'industrie ou les PHRC. En revanche, s'il est décidé de procéder à la dissémination de l'utilisation du TIB, comme moyen d'avoir un recensement

exhaustif du transport des prélèvements, il est relativement aisé d'y intégrer un système approprié de transport. De la même manière, l'attribution régionale du budget de contrôle qualité/formation continue mais sa réalisation nationale a occasionné plusieurs problèmes de rapatriement de ce budget.

7. Action 7 : gestion financière et management des réseaux

L'attribution prévisionnelle des budgets régionaux a posé plusieurs problèmes, dont la majorité était inhérente à la nature inhabituelle du projet. La redistribution des budgets régionaux vers l'AP-HP pour rembourser la participation aux contrôles de qualité était particulièrement problématique pour certaines régions, mais facile pour d'autres.

Pour la coordination centrale, la communication entre la DRCD (Département de la Recherche Clinique et du Développement) et la gestion locale à Necker étaient compliquées par les changements à l'URC Cochin/Necker et à la DRCD, et les circuits méritent d'être simplifiés.

Résumé par rapport à la méthodologie annoncée en 2004

Résumé de l'avancement par rapport à la méthodologie annoncée en 2004

1) Création de **comités/pathologie** composés de cliniciens (adulte et pédiatrie) et biologistes médicaux qui représentent l'ensemble de groupes coopérateurs nationaux et européens

- Réalisée et à pérenniser

2) Création d'un **réseau régional de coordination logistique** de la biologie médicale innovatrice, complémentaire aux Centres de ressources biologiques (CRB) et en interaction étroite avec les protocoles multicentriques. Ce réseau sera assuré par des Assistants de recherche biologique (ARB) et des Ingénieurs de recherche biologique (IRB), en interaction avec les Directions de recherche clinique (DRC) et les Unités de recherche clinique (URC).

- Trop ambitieux, transféré à l'INCa et les Directions hospitalières et/ou de recherche clinique.

3) Développement d'un **cahier d'information électronique**, véritable outil d'échange entre le dossier patient et les bases de données des laboratoires, les CRB et les protocoles cliniques, dans le respect de la confidentialité et de la traçabilité.

Réalisé mais prématuré

4) Structuration d'un **réseau de transfert des prélèvements biologiques**.

Pas réalisé (dépend des accords de centralisation)

5) **Évaluation médico-économique** des débits optima et de l'impact de la centralisation, en s'appuyant sur l'évaluation des coûts de la (cyto)génétique moléculaire du programme Innovations 2000-2002. Cette évaluation servira également de base à l'évaluation médico-économique comparative de l'analyse par les techniques de génétique multiparamétrique (« *les arrays* »).

Réalisée

6) Mise en place d'un système de **contrôle de qualité national**, sous contrôle de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et en interaction avec les programmes de standardisation européens.

Réalisée

À pérenniser

CQ/FC/EPP (probablement lié à l'accréditation et de préférence sous la surveillance de l'AFSSAPS et/ou le COFRAC) ;

Réactualisation clinico-biologique des GJP avec la SFH ;

Potentiellement, développement supplémentaire du TIB ;

Accompagnement de la pluridisciplinarité et la synergie des réseaux post-STIC, entres autres au sein des plateformes de génétique moléculaire de l'INCa ;

Interaction plus étroite entre les biologistes médicaux et une URC médico-économique.

Conclusions

Pour assurer une égalité d'accès à un diagnostic précis des hémopathies malignes, dans le cadre du réseau RuBIH, nous avons :

1 - créé des Guide de juste prescription ;

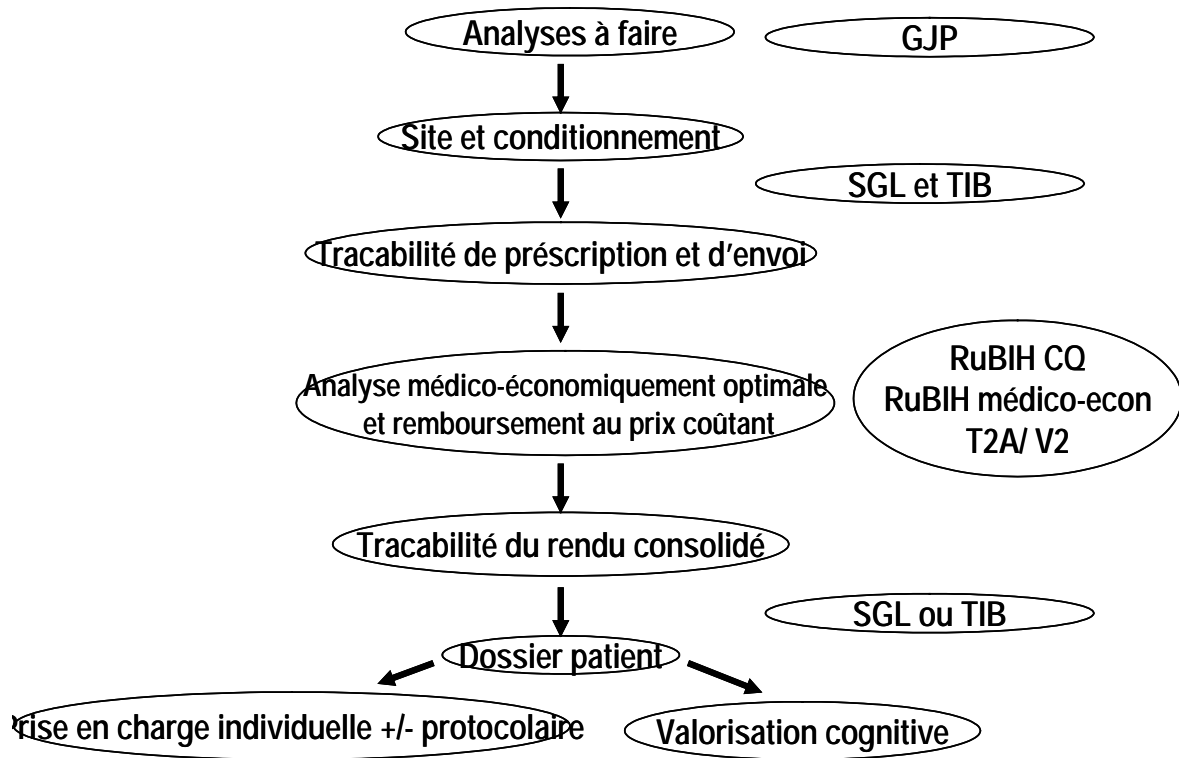
2 - mis en place un système de Contrôle qualité et formation continue pour biologistes médicaux et cliniciens qui préparent l'accréditation et participent à l'harmonisation, la standardisation et l'évolution technologique ;

3 - effectué un *micro-costing* des 3 examens de biologie médicale (M.BCR-ABL, JAK2 et clonalité à visée diagnostique IgH/TCRG) et de la phase pré-analytique moléculaire (ADN et ARN) qui montre l'impact primordial du débit sur le coût de revient consolidé et qui objective l'influence variable des kits sur ce coût ;

4 - développé un Transporteur d'informations biologiques, complément des GJP et outil de prescription connecté intersites qui permettra le suivi national des flux des prélèvements ;

5 - laissé émerger une dynamique suprarégionale grâce au financement des postes d'Assistants/techniciens de recherche biologiques qui a contribué au décloisonnement des acteurs impliqué dans le diagnostic moléculaire des hémopathies malignes.

L'ensemble de ces actions contribuera à la mise en place progressive des parcours idéaux pour les prélèvements de biologie médicale innovatrice (voir p1.)





52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Tous droits réservés - SIREN : 185 512 777
Conception/réalisation : INCa
Illustrations : droits réservés
ISSN 1760-7728

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr