

MÉDECINE PERSONNALISÉE : Un appel à action¹

INTRODUCTION

La médecine personnalisée² est un concept de traitement innovant reposant sur l'utilisation d'informations génétiques ou moléculaires permettant de sélectionner la meilleure stratégie pour améliorer les résultats thérapeutiques, notamment en termes d'efficacité et de sécurité, pour un groupe de patients ciblés partageant des caractéristiques biologiques similaires.

Ce livre blanc présente la médecine personnalisée (également appelée « médecine stratifiée » ou « precision medicine »). Il en décrit d'abord les avantages escomptés ainsi que les principales difficultés, avant de dresser une liste de recommandations facilitant la transition vers ce nouveau paradigme. Il vise à sensibiliser et à fédérer tous les acteurs du système de santé luxembourgeois³ dans le but de jeter les bases de cette nouvelle forme de médecine et d'en faciliter la mise en œuvre.

MEDECINE PERSONNALISEE : LES CONCEPTS CLES

Les avancées scientifiques les plus récentes ont permis des développements majeurs en biologie moléculaire, qui ont entraîné l'émergence d'une nouvelle approche des soins de santé. La médecine personnalisée s'appuie sur ces avancées pour améliorer les outils de diagnostic et concevoir des traitements thérapeutiques ciblés. En clair, l'approche standardisée unique, que l'on peut aussi qualifier d'empirique, est remplacée par une stratégie de prise en charge de la maladie spécifique à un groupe donné, fondée sur le principe selon lequel les anomalies moléculaires spécifiques responsables de l'évolution de la maladie (par ex : la carcinogenèse) peuvent être traitées par des médicaments ou des approches spécifiques.

Jusqu'ici, les stratégies de traitement reposaient principalement sur le diagnostic traditionnel de la maladie et, dans de rares cas, sur les biomarqueurs, comme par exemple le récepteur de l'œstrogène (ER) dans le cancer du sein. Dans le cas de l'approche personnalisée, l'efficacité du traitement dépend principalement de la corrélation entre la réponse différentielle du patient et un marqueur biologique. Ces biomarqueurs, définis comme une « caractéristique objectivement mesurée et pouvant indiquer des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réponses pharmacologiques » constituent le fondement de la médecine personnalisée, en ce qu'ils permettent d'identifier une sous-population de patients susceptibles de présenter une réponse à un traitement

¹ Ce papier est soutenu par la Société luxembourgeoise d'Oncologie (SLO)

² « La médecine personnalisée ne désigne pas littéralement la création de médicaments ou d'appareils médicaux uniques à un patient, mais plutôt la capacité de classer les individus en sous-populations en fonction de leur susceptibilité à une maladie ou de leur réponse à un traitement spécifique. » - PCAST (President's Council of Advisors on Science and Technology), septembre 2008

³ Au Luxembourg, les parties prenantes incluent notamment les spécialistes, les généralistes ainsi que les professionnels de santé de première ligne, le ministère de la santé et de la sécurité sociale, la direction de la santé, les patients, la caisse nationale de santé CNS, le LIH, l'Université de Luxembourg, les organisations de patients, les experts en santé publique, les hôpitaux, le LNS, l'IBBL, le LCSB, le PMC et les compagnies pharmaceutiques.

spécifique, ou des patients susceptibles de progresser plus rapidement ou être plus sensible aux effets secondaires. Ces marqueurs peuvent être cellulaires, biochimiques ou génétiques.

AVANTAGES ESCOMPTES

La médecine personnalisée s'accompagne déjà de nombreux avantages, fait qui devrait s'amplifier d'avantage à l'avenir. Les patients bénéficient de traitements plus ciblés, offrant une meilleure garantie d'effets thérapeutiques optimaux. Pour les cliniciens, le principal avantage réside dans la possibilité de prescrire des traitements sur mesure, en évitant les écueils d'une faible efficacité ou d'une toxicité excessive et garantissant ainsi de meilleurs résultats cliniques (e.a. de meilleurs taux de réponse). La médecine personnalisée promet également des performances financières séduisantes pour les payeurs de services de santé, qui pourront optimiser l'affectation des ressources en fonction des résultats. En outre, sur un plan plus général, l'ensemble du système de santé profitera de cette nouvelle approche, qui générera des volumes de données massifs sur les prescriptions précises et les résultats obtenus, favorisant ainsi le développement de nouveaux médicaments et de la pratique clinique, s'inscrivant ainsi dans le concept du « Big Data ».

1. SEGMENTATION DES POPULATIONS DE PATIENTS ET EFFICACITE DES SOINS

Le diagnostic et le traitement ciblés visent à offrir « le bon traitement, à la bonne personne, au bon moment », améliorant ainsi les résultats pour le patient. C'est indubitablement le principal avantage de la médecine personnalisée. La précision accrue de la population de patients constitue une formidable et prometteuse avancée, dans la mesure où une population donnée sera uniquement associée au traitement reconnu comme offrant des résultats optimaux.

Même si la médecine personnalisée et son approche ciblée offrent de meilleurs taux de réponse, il convient de noter que, dans certains cas, le meilleur choix disponible est l'absence de traitement. On évite ainsi que les patients prédisposés à des réactions médicamenteuses indésirables ne reçoivent un traitement potentiellement nocif, ce qui évite à la société des coûts inutiles. Parfois, « ce médicament n'est pas pour tout le monde » signifie « pas pour tout le monde, dont vous ».

Certains médicaments dits de précision sont déjà sur le marché, notamment dans le secteur de l'oncologie, qui est assurément à l'avant-garde de la médecine personnalisée. Par exemple, le trastuzumab est un médicament contre le cancer du sein uniquement efficace sur les tumeurs présentant une surexpression de la protéine du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), laquelle indique une forme agressive de cancer pour laquelle le trastuzumab est efficace. Comme autre médicament de précision, on peut également citer le mésylate d'Imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et celui des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Dans ces exemples, un test moléculaire indique le patient sur lequel le traitement sera le plus efficace (biomarqueur prédictif positif). Dans d'autres contextes, on se sert des biomarqueurs pour exclure des patients de certains traitements. Par exemple, les inhibiteurs de l'EGFR (cetuximab, panitumumab) n'ont pas d'effet sur les cancers colorectaux en cas de mutation de K-ras.

2. PREDICTIVITE DE LA REPONSE

Actuellement, les médicaments sont prescrits de manière empirique sur la base d'études relatives aux antécédents du patient, de son examen physique et des tests de diagnostic disponibles (examens de laboratoire ou d'imagerie) réalisés pour confirmer ou exclure des diagnostics spécifiques. La médecine personnalisée complète cette pratique traditionnelle, le plus souvent, en recourant à l'analyse des biomarqueurs pour associer un patient à un traitement spécifique. Les cliniciens peuvent ainsi prescrire avec assurance un traitement qui s'est avéré plus efficace pour les patients du génotype correspondant, tout en conservant le traitement « standard » pour les patients ne correspondant pas à ce génotype. Le meilleur exemple à cet égard est le taux de réponse tumorale substantiel aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (gefitinib, erlotinib) dans le cancer du poumon non à petites cellules avec mutations actives de l'EGFR.

3. TRANSPARENCE DES DECISIONS MEDICALES

Les approches empiriques actuelles consistent à prescrire les médicaments en fonction de leurs indications. Dans le cas de la médecine personnalisée, le choix du traitement est mieux guidé puisqu'il repose sur des éléments probants relatifs aux biomarqueurs ou encore issus de l'imagerie moléculaire. La médecine personnalisée permet donc des approches thérapeutiques plus transparentes, reposant sur l'utilisation d'analyses et d'outils moléculaires. La décision finale de donner un médicament hors AMM doit néanmoins être réservée à une réunion multidisciplinaire (comme en France) et ne doit en aucun cas être prise par un médecin individuellement.

4. RENTABILITE

Les coûts des soins de santé augmentent à un rythme accéléré sous l'effet du vieillissement de la population et du développement massif de nouvelles technologies innovantes. Il est en outre nécessaire d'optimiser la disponibilité et la qualité des soins, tout en maintenant un coût raisonnable. Même si le système actuel devra faire face à des défis majeurs sur le long terme, la médecine personnalisée offre un meilleur potentiel d'investissement aux payeurs des soins de santé. Il sera en effet plus simple d'affecter les ressources en fonction des résultats nettement supérieurs de certains traitements.

Tandis que la médecine personnalisée implique de limiter le nombre potentiel de patients éligibles à un médicament, elle offre de meilleures performances cliniques. De plus, l'accélération du cycle de développement des médicaments et la réduction du nombre de patients inclus dans les essais cliniques sont susceptibles sur le long terme d'optimiser les coûts de découverte et de développement. On espère ainsi que la médecine personnalisée basée sur les biomarqueurs puisse réduire les coûts de développement de nouveaux médicaments.

La découverte de biomarqueurs adaptés pourrait donner une seconde vie thérapeutique à des principes actifs abandonnés en cours de développement, qui pourraient être prescrits uniquement aux patients sur lesquels ils exerceraient un effet bénéfique.

Pour résumer, la médecine personnalisée pourrait permettre d'éviter de nombreuses pratiques inefficaces (par ex : échec d'essais cliniques, approches inefficaces, traitements onéreux, hospitalisations suite à des effets indésirables), aboutissant à une utilisation plus rentable et viable des budgets de santé.

DEFIS

Même si la médecine personnalisée offre un formidable potentiel, la mise en œuvre de cette « innovation radicale » dans la pratique clinique est un parcours semé de nombreuses embûches : détermination de la validité clinique des associations entre la maladie et une variante génétique/génomique (découverte) ; utilisation de nouvelles formes d'essais cliniques permettant de valider les biomarqueurs prédictifs potentiels (validité) ; démonstration de l'impact positif de cette médecine sur la santé publique (utilité clinique et rentabilité) ; promotion de l'acceptation et de la mise en pratique de la médecine personnalisée dans les modèles de soins cliniques (mise en œuvre).

À ces difficultés s'ajoute le financement des études de mise en œuvre, la promotion d'une meilleure standardisation des systèmes de collecte de données, la création d'un cadre réglementaire flexible et le financement des tests de diagnostic et des médicaments.

1. SENSIBILISATION DES ACTEURS ET ATTENTES

Les interactions entre génomique et médecine sont complexes. Il convient de ne pas donner de faux espoirs aux patients, qui ne sont pas toujours conscients que l'efficacité des traitements dépend de ces liens complexes.

Dans l'approche personnalisée, le choix des options de traitement dépend de certaines conditions. Même lorsque les tests indiquent une sensibilité (pourcentage d'identification des patients pouvant bénéficier du traitement) et une spécificité (pourcentage d'identification des patients ne pouvant pas profiter du traitement) élevées, le succès de la thérapie n'est pas garanti.

Les résultats de la médecine personnalisée dépendent des performances prédictives et de la précision du test de diagnostic (ainsi que d'autres variables « génétiques ») servant à identifier les populations de patients susceptibles de profiter ou non des traitements ciblés. En effet, si un test donne un résultat négatif alors qu'il n'est pas suffisamment fiable, le patient n'aura pas accès au traitement ciblé alors que celui-ci aurait pu lui être bénéfique.

Si la validité clinique du biomarqueur n'est pas parfaitement avérée, ou si aucun biomarqueur n'est identifié, il n'existe alors aucun moyen d'associer un traitement à une sous-population de patients. Dans ce cas, le traitement standard basé sur des études empiriques reste sans doute la meilleure option de traitement.

Par ailleurs, les associations de patients doivent être impliquées dans la sensibilisation à la médecine personnalisée.

2. MODE DE DEVELOPPEMENT DES ETUDES

Les spécialistes s'accordent actuellement sur le fait que les délais de développement des médicaments sont trop longs, du fait de la lenteur des études précliniques et de la conception obsolète des essais cliniques. La méthodologie des études cliniques doit s'adapter à ce nouveau paradigme. Il devient urgent de négocier un environnement d'essai beaucoup plus dynamique avec les autorités de réglementation.

La conception des essais doit être plus flexible et notamment permettre l'utilisation de biomarqueurs pour la création de sous-groupes pertinents constituant des cohortes de patients restreintes mais « enrichies », sur lesquelles la réponse au traitement pourra être testée. Ce recentrage s'écartant des essais cliniques traditionnels améliorerait l'efficacité clinique pour les patients éligibles. En fait, les essais innovants ciblant une population « enrichie » de patients atteints d'un certain type de cancer, sélectionnés en fonction de leur expression ou absence d'expression d'un biomarqueur, portent en principe sur des échantillons plus restreints que les essais traditionnels ouverts aux critères d'inclusion moins spécifiques, puisqu'ils offrent des avantages supérieurs et reposent sur d'autres hypothèses statistiques. Par conséquent, le développement de nouveaux agents sur des populations « enrichies » peut s'avérer plus rapide, moins onéreux et déboucher sur une plus grande disponibilité de nouveaux principes actifs. On pense en outre pouvoir démontrer l'innocuité et l'efficacité de traitements jusque-là infructueux sur des sous-groupes de patients correspondant à des marqueurs génétiques spécifiques.

On pourrait au final trouver l'équilibre adéquat : une amélioration des cadres réglementaires allégeant les processus de développement des médicaments en parallèle d'une protection stricte des patients participant aux études.

3. FINANCEMENT

L'accès au traitement doit notamment comprendre des indicateurs clairs permettant de choisir les nouveaux tests/traitements couverts par l'assurance maladie. Il convient également d'identifier les difficultés méthodologiques spécifiques à l'évaluation des combinaisons test/médicament. Pour les indications hors AMM, un avis d'un comité pluridisciplinaire devra être soumis.

4. FORMATION

Il est crucial d'intégrer les connaissances sur la médecine personnalisée dans les programmes de formation universitaires et professionnels afin de sensibiliser les jeunes médecins, infirmiers et pharmaciens aux problèmes complexes soulevés par la génomique et la protéomique.

De nouveaux modèles de formation doivent donc être mis en place, en délaissant les environnements d'apprentissage traditionnels au profit de centres dédiés. L'échange d'informations entre experts et la communication doivent être favorisés au niveau local et mondial, via la mise en place de réseaux axés par domaine d'expertise. Ainsi, les cliniciens spécialisés collaborant avec des laboratoires universitaires ou des entreprises pharmaceutiques ou spécialisées dans le diagnostic pourraient s'avérer une précieuse source d'informations.

5. STANDARDISATION

L'un des principaux obstacles à l'identification des biomarqueurs est l'absence de standardisation des modes de collecte, de manipulation et de stockage des échantillons. Pour obtenir les échantillons nécessaires aux essais de validation, la communauté de chercheurs devra adopter une approche uniforme de la découverte et de la validation des biomarqueurs.

Les pratiques internationales de stockage des tissus doivent être standardisées. Des référentiels à grande échelle devront être établis aux niveaux local et international pour que les chercheurs du

monde entier aient accès aux données scientifiques, aux biopsies et aux informations stockées dans les bio banques gérées par le secteur.

Chaque fois que possible, il conviendra de reclassifier les entités cliniques et leurs sous-types, mais aussi de réviser les approches thérapeutiques puisque le développement des données moléculaires permet une meilleure compréhension de l'origine des maladies.

Enfin, concernant spécifiquement le cancer, l'hétérogénéité biologique des tumeurs est de plus en plus souvent démontrée sur un même siège et on peut établir une distinction entre la tumeur principale et les métastases. La tumeur peut également évoluer tout au long de la maladie et du traitement, entraînant l'expression de marqueurs moléculaires différents. Ce phénomène contribue évidemment à la complexité du pronostic et/ou de la valeur prédictive des biomarqueurs ainsi que de leur interprétation.

6. RECRUTEMENT DES PATIENTS

Les essais d'efficacité et d'innocuité représentent également des difficultés majeures en termes de recrutement pour la médecine personnalisée. L'identification et le recrutement de cohortes de patients répondant au profil ciblé peuvent s'avérer très longs. En outre, les patients savent rarement qu'ils peuvent participer à des essais cliniques. Ainsi, la création d'un site d'essais cliniques national facilitant l'accès à ces informations pourrait constituer une avancée majeure (par ex : www.clinicaltrials.gov ou à travers le CIEC du Luxembourg Institute of Health).

Le recrutement des patients est également rendu plus compliqué par les problèmes de traitement et de sécurité des données. Par conséquent, les consentements sont généralement restrictifs et ne permettent pas l'utilisation des échantillons de patients dans les futurs projets d'études nationaux ou internationaux. La protection de la confidentialité doit faire l'objet d'un débat à l'échelle de la société. Il est important de tenir compte de ces préoccupations tout en créant pour l'avenir un consentement rationalisé et valide au niveau international.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations suivantes mettent en valeur les points qu'il convient de faire progresser afin d'accélérer le développement et la mise en pratique de la médecine personnalisée.

1. Contribuer aux niveaux national et européen à l'instauration d'un processus de validation rationalisé afin de faciliter le co-développement de différents médicaments ainsi que celui de médicaments et de diagnostics compagnons.
2. Organiser régulièrement des sessions d'information faisant intervenir tous les acteurs afin de partager à un stade précoce les informations et résultats les plus récents des traitements personnalisés.
3. Favoriser l'adoption rapide par les spécialistes et le LNS de nouvelles technologies pharmacodiagnostiques rentables et/ou de nouveaux biomarqueurs validés. Examiner la

validation de méthodes d'analyse génomique intégrales remplaçant les tests génétiques individuels.

4. Permettre, au niveau des réglementations internationales, une approbation rapide.
5. Développer un système de formation pour tous les professionnels de la santé pour permettre une plus grande connaissance technique, ainsi qu'une sensibilisation accrue et de susciter des attentes réalistes.
6. Il est essentiel d'organiser des ateliers sur les aspects cliniques et financiers, réunissant les organismes scientifiques, les acteurs gouvernementaux et l'industrie impliqués dans la réglementation et le financement des soins.
7. Promouvoir des réseaux de partage de données impliquant tous les acteurs, aux niveaux national et international, et mettre en place des directives claires relatives à la collecte, au traitement, au stockage et à l'exploitation des données partagées.

REFERENCES

CE - Commission européenne. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil, du 27 octobre 1998, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med* 2007;9(10):665-674.

Royaume de Belgique. Arrêté royal du 14 novembre 2001 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. MB du 14 novembre 2001.

Vlaamse Raad voor Wetenschapsbeleid. De uitbouw voor het translationeel onderzoek in Vlaanderen. 2008.

Proposition de résolution du 19 novembre 2010 relative à la médecine personnalisée et aux défis pour notre système de soins de santé, Chambre des représentants de Belgique, Doc 0648/001.

Voorstel van Resolutie van 12 december 2010 tot de verbetering van therapietrouw bij patiënten, Parl. St., De Kamer, Leg 53 doc 0907/001

http://economie.fgov.be/nl/consument/Gereguleerde_prijzen/Geneesmiddelen

[http://economie.fgov.be/nl/ondernemingen/securite_produits_et_services/Medische_hulpmiddelen /](http://economie.fgov.be/nl/ondernemingen/securite_produits_et_services/Medische_hulpmiddelen/)

Huybrechts M, Hulstaert F, Neyt M, Vrijens F, Ramaekers D. Trastuzumab in Early Stage Breast Cancer. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. Rapports 34C du KCE (D/2006/10.273/25).

KB 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten.

Postma MJ, Boersma C, Vandijck D, Vegter S, Le HH, Annemans L. Health technology assessments in personalized medicine: illustrations for cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011. Aug;11(4):367-9.

Wet 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek, BS 30 december 2008, 68774

Annemans L., Awaka A., Broeckx D., Pauwels P., Simoens S., Van Belle S., Van Cutsem E., Van Hoof E., De Grève J. Stratified Medicine: a call for action. Working paper, 2012