

MÉDECINE PERSONNALISÉE ET PRODUITS DE SANTÉ

PERSONALIZED MEDICINE AND HEALTH PRODUCTS

Par Florence TABOULET* et Blandine JUILLARD-CONDAT**

RÉSUMÉ

La « médecine personnalisée » constitue une des innovations majeures récentes de la prise en charge des patients. Nous nous interrogerons sur le concept d'individuation du traitement pour mettre en évidence que le « sur mesure » est très courant en thérapeutique. En revanche, nous montrerons que l'interdépendance entre médicament et diagnostic compagnon qui caractérise les thérapies ciblées pose des problèmes radicalement nouveaux en termes de R&D, d'évaluation clinique, médico-administrative et médico-économique.

MOTS-CLÉS

Individuation du traitement, Développement, Essais cliniques, Mentions légales, Évaluation médico-économique.

SUMMARY

“Personalized medicine” is one of the major innovations in patient care. On the one hand, we will examine the concept of treatment individualisation to highlight that the ‘custom-made’ is already very common in therapeutics. On the other hand, we show that interdependence between drug and companion diagnostic that characterizes targeted therapies raises radically new problems in terms of R & D, clinical and medico-economic evaluation.

* Professeur, Faculté des Sciences pharmaceutiques, Université de Toulouse Paul Sabatier, UMR 1027 Inserm.

** Maître de conférences des universités, Praticien hospitalier, Université de Toulouse Paul Sabatier, UMR 1027 Inserm, CHU de Toulouse.

KEYWORDS

Treatment individualisation, Development, Clinical trials, Legal notice, Medico-economic evaluation.

A l'ère du modèle *blockbuster* succède l'ère de la « médecine personnalisée » à laquelle elle s'oppose diamétralement. En effet, les progrès thérapeutiques ne sont plus à attendre des *médicaments phares* d'un marché pharmaceutique de plus en plus mondialisé, les médicaments *de masse*, vendus chaque année par millions de boîtes et générant plus d'un milliard de dollars cinq ans après leur lancement. Les espoirs s'orientent plutôt du côté des thérapies ciblées, des médicaments choisis *sur mesure*, à partir d'indicateurs quantifiés qui résultent des caractéristiques biologiques du patient, essentiellement génétiques (1), et qui sont mis en évidence grâce à des biomarqueurs spécifiques, les diagnostics compagnons. Nous retiendrons pour ceux-ci la définition proposée par un amendement du projet de règlement européen relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (2) : « tout dispositif destiné spécifiquement à sélectionner les patients présentant une affection ou une prédisposition déjà diagnostiquée qui se prêtent ou non à une thérapie spécifique au moyen d'un médicament ou d'une gamme de médicaments, et qui est essentiel dans ce processus » (3).

(1) Principalement par l'identification de la présence d'une mutation ou la quantification de l'expression d'un gène.

(2) Nous privilégions cette seconde définition car elle est plus complète et plus explicite que celle de la version initiale.

(3) Projet de résolution législative du Parlement européen. Rapport sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (COM(2012)0541 – C7-0317/2012 – 2012/0267(COD)) du 10 octobre 2013, amendement 47 relatif au n°6.

Cette définition appelle deux commentaires :

– Premièrement, la valeur prédictive du résultat du test :

Le diagnostic compagnon est principalement un test de sélection, puisqu'il sert d'une part à identifier les patients qui seront éligibles au traitement, parce que susceptibles d'en tirer le plus grand bénéfice, et d'autre part à identifier ceux pour lesquels il faut au contraire renoncer à traiter, en raison d'un risque accru d'effets indésirables ;

– Deuxièmement, le caractère *essentiel* du lien qui unit les deux produits de santé :

Il y a en effet co-dépendance, notion bien exprimée par le terme *compagnon* : le test est conçu, et n'a de raison d'être, que pour le médicament ; à l'inverse, l'utilisation du médicament ne peut plus être envisagée sans le test, dès lors que celui-ci a montré son utilité pour optimiser le rapport bénéfice/risque pour les patients concernés.

On parle alors de « thérapie ciblée » définie comme le traitement qui n'a démontré de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif déterminé par un test compagnon (4).

Dans un avenir que nous souhaitons très proche, l'avènement de la *médecine personnalisée* va-t-il bouleverser les étapes traditionnelles du cycle de vie du médicament, depuis sa genèse et son développement jusqu'à sa prescription et sa dispensation au malade ? Le cas échéant, les règles qui encadrent actuellement les produits de santé qui ont, rappelons-le, principalement pour origine la législation de l'Union européenne, seront-elles adaptées, et en particulier aptes à promouvoir ces innovations ?

À première vue, la « médecine personnalisée » suppose deux ruptures, deux changements majeurs :

- 1) la personnalisation du traitement, qui semble se situer aux antipodes du modèle des *médicaments vedettes*,
- 2) en raison de l'introduction du diagnostic compagnon, la nécessité de nouvelles méthodes de recherche et développement (R&D), puis d'évaluation médico-administrative en vue de la mise sur le marché et de l'inclusion dans le champ des produits remboursables, et éventuellement enfin, d'évaluation médico-économique.

Pour apprécier l'amplitude de ces transformations, nous nous interrogerons dans un premier temps sur le degré d'individuation des pratiques médicales dans le domaine de la thérapeutique. Nous entendons ici le terme *individuation* au sens de prise en compte de ce qui distingue un individu d'un autre, au sein d'une même sous-population définie sur le plan épidémiologique ou pharmaco-épidémiologique, ou plus large-

ment, au sens de prise en compte de ce qui est particulier au sein de la population générale à traiter. Cette étude mettra en évidence que la « médecine personnalisée » ne constitue pas sur ce point une révolution (I). Nous analyserons ensuite les exigences particulières qu'impose l'association test diagnostic compagnon / thérapie ciblée lors de l'évaluation clinique, médico-administrative et médico-économique, et nous nous demanderons si le cadre juridique relatif à ces produits de santé actuellement en vigueur est adéquat (II).

I. L'INDIVIDUATION EN THÉRAPEUTIQUE

L'identification et la mesure de l'individuation dans la prise en charge des patients nous amènent à distinguer, certes de façon un peu artificielle, deux côtés : l'offre, c'est-à-dire l'arsenal thérapeutique disponible en France aujourd'hui, et la demande :

- tout d'abord le *sur mesure* dans l'offre médicamenteuse, puisque plusieurs catégories de médicaments renvoient directement ou indirectement à une individuation du traitement, et puisque des règles du code de la santé publique (CSP) et du code de la sécurité sociale (CSS) organisent cette individuation,
- puis le *sur mesure* dans la demande opérée par le prescripteur pour son patient, y compris lorsque le médicament est un *produit phare*, massivement commercialisé.

A. L'individuation du côté de l'offre

1. La formulation *sur mesure* du médicament

Pendant des siècles et jusqu'à l'industrialisation du secteur pharmaceutique, les médicaments étaient préparés de manière artisanale. Ce type de fabrication perdure encore aujourd'hui sous plusieurs formes et sous différentes catégories juridiques.

La préparation magistrale est précisément définie par le fait que c'est le médecin (5) qui, moyennant une prescription médicale, en détermine la formule, c'est-à-dire la composition, pour un patient donné ; sa fabrication se fera généralement *ad hoc*, de manière extemporanée (6).

(5) Ou le cas échéant, chacun dans son champ d'activité, le chirurgien-dentiste ou la sage-femme. Pour simplifier, et parce que cela représente l'immense majorité des auteurs des prescriptions, nous utiliserons le terme de médecin pour désigner les membres des trois professions médicales habilitées à prescrire des médicaments.

(6) Article L. 5121-1 CSP.

(4) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

La préparation hospitalière requiert également une prescription médicale. Elle est préparée dans une pharmacie hospitalière, pour répondre aux besoins d'un ou plusieurs patients (7). Citons l'exemple des poches de nutrition parentérale destinées à un bébé prématuré : leur composition est définie quotidiennement, en fonction de la croissance du nouveau-né et de ses paramètres biologiques.

Dans d'autres pans beaucoup plus récents de la médecine, la personnalisation de la composition du médicament est la règle. Ainsi, en allergologie, les allergènes peuvent être préparés spécialement pour un seul individu, soit à des fins thérapeutiques soit à des fins diagnostiques, par toute personne ayant obtenu une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (8).

Enfin, parmi les produits de thérapie innovante, la plupart sont actuellement préparés spécifiquement pour un patient déterminé (9) : préparations de thérapie génique et préparations de thérapie cellulaire, autologues ou hétérologues, et médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (10).

2. La prise en compte des besoins non satisfaits du petit nombre : les médicaments orphelins

Après l'échelle individuelle où les besoins particuliers d'un patient sont analysés pour y apporter une réponse tout à fait personnalisée, vient l'échelle du petit groupe de malades (11). En effet, le constat des besoins thérapeutiques non pourvus de patients atteints de maladies dites « orphelines », qui correspondent à une prévalence très faible, a amené les États à mettre en place un ensemble de mesures destinées à

accélérer la mise sur le marché de médicaments dits « orphelins ». Ainsi, pour éviter que les laboratoires renoncent à investir dans ces axes de recherche jugés non rentables en raison de la petite taille de la population cible, l'Union européenne a introduit une politique incitative en s'inspirant des modèles états-unien et japonais. La législation européenne introduite en l'an 2000 (12) concerne les médicaments destinés à des maladies graves, dont la prévalence dans l'Union européenne est inférieure ou égale à 5 sur 10 000 habitants, et pour lesquelles, soit il n'existe pas d'alternative thérapeutique, soit la rentabilité s'annonce insuffisante (13). Les mesures incitatives s'échelonnent tout au long de la vie du produit : assistance de l'Agence européenne du médicament (EMA) quant à la méthodologie du développement clinique, réduction des redevances dues à l'EMA, et monopole commercial ; en France, ce dispositif est de plus complété par des avantages en matière d'accès au remboursement et de régulation économique.

Notons que dans un rapport récent (14), l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques préconise justement que le modèle des médicaments orphelins serve à de nombreux égards comme référence pour les produits de médecine personnalisée.

3. Les restrictions relatives à la prescription : les médicaments soumis à prescription restreinte

L'arsenal thérapeutique, nous l'avons vu, ne constitue pas sur le plan juridique un bloc monolithique mais au contraire un ensemble composite de plus en plus compliqué en raison du nombre croissant de catégories, issues de règles qui ont pour source le droit de l'Union européenne et/ou le droit national. En 1992, c'est une directive européenne (15) qui a opéré une nouvelle partition des spécialités pharmaceutiques

(7) Idem.

(8) Article L. 4211-6 CSP.

(9) Article L. 5121-1 CSP.

(10) Florence TABOULET, « Les médicaments de thérapie innovante : quelles spécificités en droit pharmaceutique ? » In « L'humain médicament », QUADERNI *Communication, technologies, pouvoir*. Éditions de la Maison des sciences de l'homme. 2013, 81, p. 15-27.

(11) Faut-il envisager ici la particularité des besoins des enfants par rapport à ceux des adultes, dans la mesure où elle justifie la conception de médicaments « à usage pédiatrique », par opposition « à usage adulte » ? Nos connaissances en physiologie, en physio-pathologie et en pharmacocinétique permettent d'établir qu'il ne s'agit pas en fait des *mêmes populations* ; preuve en est que les enfants ne sont pas inclus dans les essais cliniques de médicaments « à usage adulte ». Cette catégorie de médicaments « à usage pédiatrique » n'a donc pas à être abordée dans notre réflexion sur l'individuation en thérapeutique. Notons toutefois que l'indisponibilité de médicaments adaptés à cette sous-population spécifique a conduit le législateur européen à prendre toute une série de mesures incitatives pour les laboratoires : Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004.

(12) Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, et Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

(13) Aurélie MAHALATCHIMY, Florence TABOULET, « L'accès aux médicaments orphelins dans l'Union européenne », In « Le droit de la santé publique dans un contexte transnational », *Les Études Hospitalières* co-dirigé par Anne-Marie DUGUET et Isabelle FILIPPI, Collection « Séminaire d'actualité de droit médical », Bordeaux 2010, p. 407-422.

(14) Rapport n° 306 (2013-2014) de MM. Alain CLAEYS et Jean-Sébastien VIALATTE, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, « Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée », déposé le 22 janvier 2014.

(15) Directive 92/26/CEE du 31 mars 1992 concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain (JOCE L 113 du 30 avril 1992), dorénavant codifiée aux articles 70 à 75 du code communautaire des médicaments à usage humain, transposée à l'article R. 5121-77 CSP.

ayant notamment pour effet de limiter l'accessibilité des médicaments classés dans les catégories de « médicaments soumis à prescription restreinte ». Ainsi, pour ces médicaments, le bien-fondé de la prescription et la licéité de l'ordonnance sont désormais subordonnés :

- au respect du statut du prescripteur habilité à prescrire en raison de sa compétence validée par un diplôme, de son activité professionnelle et de son expérience – catégories des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des médicaments à prescription hospitalière, des médicaments à prescription initiale hospitalière, des médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes –,
- et/ou à la réalisation d'examens biologiques ou d'imagerie médicale et à leurs résultats, s'agissant des médicaments soumis à une surveillance particulière (16).

Par rapport aux médicaments de droit commun, ces barrières à l'accès constituent bien évidemment d'abord des verrous de sécurité supplémentaires afin que les patients pour lesquels le rapport bénéfice/risque ne serait pas satisfaisant, ne soient pas traités par ces médicaments. Mais inversement, réserver aux praticiens « experts » ces groupes de médicaments sensibles suppose en corollaire un appel à exploiter pleinement le monopole qui leur est confié. Ces restrictions à l'activité du praticien répondent à des motifs d'ordre strictement sanitaire. Elles visent à optimiser le caractère *sur mesure* de la prescription, sa pertinence, tant du côté de la qualité du prescripteur que du côté des besoins du patient, à un moment donné (17).

4. Les dérogations aux règles traditionnelles de remboursement

Si la recherche de la personnalisation du traitement émane essentiellement de règles du code de la santé publique, d'autres règles, cette fois introduites dans le code de la sécurité sociale et donc dotées d'une dimension socio-économique, poursuivent également le même objectif. Il s'agit en l'occurrence de dispositions dérogatoires aux principes généraux qui définissent l'ouverture des droits à la prise en charge.

Deux sortes d'exceptions peuvent être distinguées (18).

- 1) D'un côté, des exceptions par excès, le remboursement des médicaments ne répondant pas aux règles de droit commun. Elles correspondent à des incita-

tions financières positives, qui traduisent une politique volontariste d'encouragement de l'utilisation du produit de santé en levant, partiellement ou totalement, l'obstacle du financement.

- La prise en compte des besoins particuliers de patients fragiles, pour lesquels une grippe peut s'avérer redoutable, est ainsi à l'origine de la gratuité des vaccins antigrippaux (19).
 - Par ailleurs « la compassion » vis-à-vis de patients atteints de maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique, a amené à organiser, à titre dérogatoire, la mise à disposition de spécialités pharmaceutiques qui n'ont pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché en France. C'est le régime de l'autorisation temporaire d'utilisation nominative, la demande étant adressée à l'ANSM, par un médecin, pour un patient donné (20).
- 2) De l'autre, des exceptions par défaut, lorsque des conditions supplémentaires viennent s'ajouter à celles prévues par les règles de droit commun. Elles correspondent à des incitations financières négatives.

Citons le *micro-réseau de santé* (21) instauré entre prescripteur et pharmacien d'officine autour du patient ou du toxicomane pour mieux sécuriser la dispensation et assurer le suivi du patient. Ce dispositif de personnalisation de la prise en charge du patient est organisé comme suit : lors de la prescription des produits visés par ces règles (traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés, médicament hypnotique et médicament psychostimulant (22)), le patient doit indiquer au prescripteur le nom du pharmacien d'officine qu'il choisit pour la délivrance. Le médecin doit mentionner ce nom sur la prescription. La prise en charge de la dépense pharmaceutique n'est autorisée que si la dispensation a été exécutée par le pharmacien désigné. Pour certains médicaments, la prise en charge peut en outre être subordonnée à un protocole de soins, élaboré par le médecin traitant et le médecin conseil, et signé par le patient (23).

(16) Article R. 5121-77 CSP.

(17) Marine AULOIS-GRIOT, Florence TABOULET, « Médecins et pharmaciens face aux médicaments à prescription particulière : entre logiques sanitaires et logiques économiques » *Médecine & Droit* 2007 ; 84, p. 83-89.

(18) Blandine JUILLARD-CONDAT, Florence TABOULET, « Le périmètre en mosaïque des médicaments remboursables : pourquoi tant d'exceptions ? » *Médecine & Droit* 2010 ; 103, p. 122-133.

(19) Il s'agit des personnes âgées de soixante-cinq ans et plus, des femmes enceintes, des personnes atteintes de certaines affections, des personnes obèses, de l'entourage familial de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave, des personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement, de certains professionnels de santé.

(20) Article L. 5121-12 CSP.

(21) Article L. 6321-1 CSP.

(22) Il s'agit des spécialités contenant les substances suivantes : buprénorphine à haut dosage, flunitrazépam, méthadone, méthylphénidate.

(23) Article L. 162-4-2 CSS modifié par la loi de financement de la sécurité sociale du 21 décembre 2006, et arrêté d'application du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif.

Après avoir vu que le *sur mesure* est bien une caractéristique et un même un objectif de quelques pans de l'offre médicamenteuse, il faut maintenant nous demander si la massification de certains segments du marché pharmaceutique condamne toute individualisation du traitement.

B. Le modèle du *blockbuster* : du produit de masse au traitement personnalisé, pour un patient singulier

1. Le succès du blockbuster, un médicament adapté à chacun, au cas par cas

Comment expliquer que quelques petites décennies aient suffi pour que l'ère de la préparation magistrale laisse le pas à l'ère du *blockbuster* ? Les raisons sont multiples, très certainement, dans un contexte d'industrialisation et de mondialisation. Mais la principale cause de cette révolution est incontestablement liée aux progrès prodigieux de la pharmacologie fondamentale. En effet, les découvertes des cibles – récepteurs ou enzymes, sur lesquels se fixent les médicaments pour modifier les fonctions cellulaires – et des mécanismes d'action de certaines molécules ont permis d'établir les lois de portée universelle de la pharmacodynamie.

Ces nouvelles connaissances ont été utilisées pour l'élaboration de méthodes de *screening* grâce auxquelles des substances actives aptes à lutter contre une maladie ou un dysfonctionnement ont été identifiées. Ainsi, si la maladie est très répandue, au moins dans nos pays industrialisés, par exemple les maladies métaboliques ou cardiovasculaires, le médicament testé a vocation à être utilisé chaque année par des centaines de milliers de patients dans le monde. En effet, dans de nombreux domaines, a pu être dessiné un profil type de la maladie auquel va correspondre un médicament, associé à des indications thérapeutiques bien précises et bien codifiées. De surcroît, avec les années, grâce au développement de l'évaluation des pratiques médicales et, en France, grâce à l'essor du travail de la Haute Autorité de santé, les stratégies de prise en charge des patients font de plus en plus l'objet de protocoles standardisés. Il en résulte que l'hétérogénéité des pratiques diminue, avec en corollaire – on l'espère –, une réduction de pertes de chances pour les malades.

Le postulat de départ est que le patient à traiter est bien comparable à l'un des milliers de patients testés dans l'essai clinique (24). Notons que dans certains cas, afin de le vérifier, le médecin peut être amené à prescrire des examens préalables pour affiner son diagnostic ; par exemple, un antibiogramme pour identi-

(24) Certes, les limites bien connues des essais cliniques, réalisés dans des conditions artificielles, bien éloignées de celles de la population traitée en vie réelle, sont incontournables. Il en résulte une connaissance partielle et biaisée des effets du produit, principalement en termes d'effets indésirables.

fier précisément le spectre du germe et optimiser en conséquence le choix de l'arme antibiotique.

Ainsi, le médicament apparaît en définitive conçu *sur mesure* pour chacun des patients, avec la particularité que, la maladie se présentant de manière similaire pour une population très large, ce *sur mesure* équivaut à une taille unique ! C'est ensuite, par l'éventuel ajustement de la posologie, avec ses deux dimensions, la dose et la fréquence des prises, que la variabilité de la réponse des patients au médicament (25) est prise en compte au fil du traitement au long cours. De plus, pour certains médicaments – médicaments à marge thérapeutique étroite, médicaments sensibles comme les anticancéreux, ... – et pour certaines catégories de patients, un suivi des données pharmacocinétiques peut être réalisé pour optimiser l'adaptation posologique ou, le cas échéant, arrêter le traitement.

Enfin, à cette stratégie personnalisée de prise en charge du patient, s'ajoute le travail vigilant du pharmacien, officinal et/ou hospitalier, qui concourt à atteindre l'objectif de la pharmacie clinique : administrer le *bon* médicament, à la *bonne* dose, sur la *bonne* voie, au *bon* moment, et au *bon* patient (26).

2. La personnalisation du traitement

Ainsi, même si une spécialité pharmaceutique est vendue à l'échelle mondiale par millions de boîtes, la vente de ces produits manufacturés ne s'apparente en rien à celle de produits de consommation ordinaires, vendus effectivement en masse, de façon anonyme. La différence est particulièrement nette pour les médicaments prescrits (27) qui constituent l'immense majorité du marché, tant en quantité qu'en valeur. Ces médicaments préconisés par le praticien viennent en effet rejoindre, au cas par cas, les besoins thérapeutiques d'un patient pris en charge de manière individualisée, à l'issue d'un *colloque singulier* qui allie bien souvent à l'examen clinique l'analyse attentive de toute une série de paramètres cliniques et biologiques et des données d'imagerie médicale (28). Cette per-

(25) Celle-ci résulte de nombreux facteurs :

- des facteurs intrinsèques physiologiques comme l'âge, le sexe, le poids, ou encore le polymorphisme génétique,
- des facteurs pathologiques tels que l'insuffisance rénale, hépatique ou encore l'obésité,
- et des facteurs extrinsèques, tels que les caractéristiques du médicament et les interactions médicamenteuses.

(26) « La règle des 5 B » : Haute Autorité de santé. Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments, disponible sur le site, <http://www.has-sante.fr/guide/SITE/5B.htm>.

(27) Sont habilités à prescrire des médicaments, les membres des professions médicales, médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, chacun dans son champ de compétence.

(28) Les épidémiologistes, les professionnels de santé publique et les économistes dont les sciences ont un objet à dimension populationnelle reprochent couramment aux cliniciens de ne savoir compter que jusqu'à un !

sonnalisation du traitement est bien au cœur de la médecine. C'est ce qu'affirme l'article L. 1110-5 du code de la santé publique qui précise que le médecin doit délivrer « les soins les plus appropriés ». L'article 32 du code de déontologie médicale (29) est encore plus explicite : « Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins conscien- cieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science ». Deux personnes sont ainsi précisément dési- gnées : le patient d'une part, le médecin d'autre part. La relation interpersonnelle qui s'établit, caractérisée, selon l'expression célèbre (30), par « une confiance face à une conscience » (31), se démarque à l'évidence radicalement des traitements en série.

Ces quelques réflexions nous amènent à conclure que le caractère « personnalisé » n'est aucunement propre à la « médecine personnalisée ». Au contraire, le *sur mesure* est une caractéristique et une qualité, de toute pratique médicale. C'est une des raisons pour les- quelles le terme « médecine personnalisée » tend à être abandonné au profit de l'expression « médecine stra- tifiée » qui correspond en outre beaucoup mieux à la segmentation des populations par groupe qui résulte de l'utilisation du diagnostic compagnon. Cette expression est d'ailleurs retenue par la Haute Autorité de santé qui, dans sa récente publication sur les tests compagnons associés à une thérapie ciblée, donne pour « Médecine personnalisée » la définition sui- vante : « terme consistant en un abus de langage à proscrire et à remplacer par le terme Médecine « stra- tifiée » compte tenu du fait que la validation du cou- ple marqueur/traitement est fondée sur une approche populationnelle classique de validation de thérapeu- tique. La particularité de cette approche est limitée au fait que la population des patients est stratifiée en sous-populations en fonction du marqueur pressenti comme prédictif » (32).

Or, cette stratification effectuée au vu des résultats des tests compagnons est de nature à influencer plusieurs phases du cycle de vie du médicament.

(29) Article R. 4127- 32 CSP.

(30) Expression à notre avis toujours en vigueur, même si le texte inté- gral d'origine, prononcé par un Président de l'Ordre des médecins dans un contexte sociologique et culturel très différent, est aujourd'hui obso- lète en raison de l'évolution des relations médecin-malade.

(31) Louis PORTES, « Du consentement à l'acte médical » (Communication à l'Académie des Sciences Morales et Politiques, 30 janvier 1950), in *À la recherche d'une éthique médicale*, Paris, Masson et PUF, 1955, p. 163.

(32) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

II. LA PRISE EN COMPTE DU COUPLE DIAGNOSTIC COMPAGNON / THÉRAPIE CIBLÉE

La spécificité de la « médecine personnalisée » ou plu- tôt « stratifiée » réside donc bien dans le lien étroit entre le médicament et le dispositif médical de diag- nostic *in vitro* qui utilise des données de biologie moléculaire propres au patient. Ce qui est original et nouveau, ce n'est pas que la stratégie thérapeutique soit conditionnée au résultat d'un examen biologique. Le biomarqueur du diabète, la glycémie, a été identi- fiée dès 1848, et avec les années, les biomarqueurs se sont multipliés dans de nombreux champs, en bacté- riologie, en virologie, en parasitologie, en hématolo- gie, en cardiologie, en cancérologie, etc. Qui plus est, nous l'avons vu, dans le cas des médicaments soumis à surveillance particulière (33) (5^e catégorie de la clas- sification des médicaments soumis à prescription res- treinte), la licéité de la dispensation est habituelle- ment conditionnée au résultat d'un examen biolo- gique. Ce qui est original et nouveau donc, c'est que le critère qui détermine le bien-fondé de la prescrip- tion soit de nature génétique, et ce pour des raisons qui relèvent à la fois de l'ordre spéculatif et de l'ordre technique : notre compréhension des phénomènes, d'une part, et notre maîtrise de l'instrument de pré- diction, le test compagnon, d'autre part, sont encore très incomplètes.

En termes de gestion des produits de santé, le double défi de la « médecine personnalisée » consiste premiè- rement à organiser conjointement le développement du médicament et le développement du biomarqueur compagnon, et deuxièmement à optimiser l'évalua- tion des effets du médicament, tant en ce qui concerne l'évaluation clinique réalisée par le labora- toire qu'en ce qui concerne l'évaluation médico-admi- nistrative et médico-économique.

A. Vers un co-développement (34)

1. Les développements du diagnostic compagnon et de la thérapie ciblée

Les conditions de mise sur le marché des diagnostics compagnons, dispositifs médicaux de diagnostic *in*

(33) Une analyse réalisée en 2011 montrait que 810 spécialités pharma- ceutiques étaient associées à ce statut, soit environ 7% de l'ensemble des produits commercialisés.

Inès BOURGOGNE, « Médicaments à prescription restreinte : analyse quantitative en 2011 ». *Thèse de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie de Montpellier*, juillet 2012.

(34) Pour toute cette partie, voir : Clara CAMBON, « Médicament et diagnostic compagnon aux États-Unis et dans l'Union européenne. Enjeux, défis et perspectives : vers une médecine personnalisée », *Thèse de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie de Toulouse*, juin 2013.

in vitro (DMDIV), sont bien différentes de celles requises pour une spécialité pharmaceutique : d'un côté, certification (ou marquage 'CE'), moyennant attestation de conformité aux exigences essentielles, et même en l'occurrence, jusqu'à présent (35), moyennant une auto-certification, et de l'autre, autorisation de mise sur le marché (AMM).

La comparaison des durées moyennes des phases de recherche et développement, deux à quatre années pour les diagnostics compagnons contre une douzaine d'années pour le médicament, illustre bien le différentiel d'investissement requis pour les deux secteurs industriels, et surtout les difficultés de synchronisation des deux processus, compte tenu de l'intrication étroite de l'évaluation des deux produits. La gestion optimale de l'interdépendance des deux stratégies de développement peut relever de la quadrature du cercle. En tout cas, en raison des contraintes budgétaires des firmes, elle est toujours d'une grande complexité, à la fois sur le plan scientifique, méthodologique, organisationnel, stratégique, juridique et économique.

Sans entrer dans des développements trop techniques, quelques considérations sur les aspects méthodologiques méritent d'être faites. S'agissant du diagnostic compagnon, la certification, basée sur la conformité aux exigences essentielles, repose notamment sur les performances du dispositif, tant les performances analytiques, à savoir la sensibilité et la spécificité analytiques, que les performances cliniques associées à la destination du dispositif, en l'occurrence ici la capacité à discriminer les patients répondeurs ou non répondeurs à la thérapie ciblée (36). Si les performances analytiques peuvent commencer à être évaluées isolément, indépendamment du médicament, il est clair que les performances cliniques ne peuvent être appréciées qu'au vu des réponses des patients au médicament, soit après les premiers essais cliniques sur le médicament. De surcroît, pour que les recommandations officielles retiennent l'utilisation du biomarqueur et pour qu'en France celui-ci soit admis au remboursement, il faut aussi démontrer son utilité clinique, c'est-à-dire son aptitude à améliorer le devenir clinique des patients, en aidant à la prise de décision dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique. Sa valeur ajoutée doit être prouvée, puisqu'il doit per-

mettre de ne pas traiter inutilement des patients chez lesquels le traitement serait inefficace, et à l'inverse, de ne pas entraîner de perte de chance par l'identification d'un marqueur non ou peu prédictif en excluant des patients d'un traitement qui leur apporterait en réalité un bénéfice.

Pour concilier au mieux le développement des deux produits, l'idéal est que le diagnostic compagnon ait été validé avant le démarrage de la phase III du médicament. Ainsi, seuls sont inclus dans l'essai clinique les patients répondeurs. Cette stratification des patients, appelée « stratégie d'enrichissement », permet une amélioration de la puissance statistique de l'essai et donc une réduction du nombre de patients à inclure. Des médicaments de thérapie ciblée ont ainsi obtenu une AMM à partir d'essais thérapeutiques réalisés à partir d'effectifs très réduits. La médecine stratifiée, à l'instar des médicaments orphelins, a ainsi ébranlé les règles d'or de la recherche clinique traditionnelle, et des concessions ont été réalisées lors de l'expertise contradictoire par les autorités de santé.

En février 2014, en France, la Haute Autorité de santé a publié un document destiné à aider les laboratoires de diagnostic à concevoir des modèles d'études cliniques (37). Ce manuel de référence réalise une synthèse globale et propose une analyse critique de quatre schémas de développement (38). L'étude « d'interaction marqueur/traitement », basée sur une double randomisation, est préconisée comme le seul schéma apte à démontrer de façon concomitante et avec un bon niveau de preuve l'utilité clinique d'un test identifiant un marqueur présumé prédictif et le caractère ciblé d'une thérapie. L'objectif de ces préconisations concerne principalement le test compagnon et non le médicament. Le développement du médicament doit donc être conçu en prenant en compte ces recommandations.

2. Les relations entre les firmes

Si le premier couple de produits de « médecine personnalisée », Herceptin® / Herceptest (1998 aux États-Unis et 1999 en Europe) pour le cancer du sein HER2-dépendant a été porté par un même laboratoire, le laboratoire Roche, il est fréquent que les promoteurs responsables des deux produits soient deux firmes distinctes, appelées à se rapprocher pour combiner au mieux les deux processus de R&D. À cette fin, de nombreuses questions scientifiques, techniques, organisationnelles se posent. Toutes sont en

(35) La proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* du 26 septembre 2012 précitée préconise que les dispositifs destinés à être utilisés comme diagnostics compagnons fassent partie de la classe C de la classification des DMDIV, ce qui implique notamment la mise en place d'un système complet d'assurance de la qualité avec audit par l'organisme notifié.

(36) Le rapport sur la proposition de règlement d'octobre 2013 précité prévoit que le fabricant fournisse la preuve clinique liée à l'impact d'un essai positif ou négatif d'une part sur le mode de prise en charge du patient, d'autre part sur les résultats en matière de santé, lorsqu'il est utilisé selon les indications d'intervention thérapeutique.

(37) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

(38) Les schémas d'étude classés « détermination de l'effet du traitement et identification exploratoire de marqueurs présumés prédictifs » comportent trois *design* différents : l'étude « ciblée », l'étude de « comparaison de stratégies » et les analyses en sous-groupes *a posteriori*.

définitive liées à des choix stratégiques : comment répartir entre les deux parties les investissements et les retours sur investissement, en sachant que le devenir du produit ne se confond pas forcément avec le devenir du couple. En effet, d'autres tests, d'autres techniques diagnostiques, d'autres thérapies ciblées (39) et, avec les années, des génériques de la thérapie ciblée initiale pourront être mis sur le marché par d'autres laboratoires. Comment alors assurer au mieux la coordination des équipes et de leurs projets ? Quel modèle concevoir pour le partage des bénéfices et des risques ? Comment assurer la protection industrielle pour chacun des produits et pour ce qui relève de leurs interrelations ? Comment assurer la protection des données de santé collectées lors des essais puisqu'elles pourraient à court terme ou à long terme être utiles pour d'autres projets de développement (40) ? Quel modèle économique global proposer, dans un avenir très incertain, en partant des bases actuelles du marché mondial qui affiche des prix moyens voisins de 50 € pour les diagnostics compagnons et de 50 000 € pour les médicaments anticancéreux ?

Il n'existe pas de réponse unique à toutes ces interrogations. Les firmes doivent bâtir leurs stratégies et les adapter tout au long des développements des produits, en tenant compte de toutes les règles de droit pharmaceutique, de droit commercial, de droit de la concurrence, de droit de la propriété intellectuelle, aussi bien en Europe qu'aux États-Unis et dans tous les pays où le couple de produits a vocation à être commercialisé.

B. Vers une évaluation médico-administrative commune

1. Les aspects institutionnels

L'environnement juridique du couple diagnostic compagnon / médicament se caractérise par une double dualité susceptible de freiner la commercialisation de ces produits innovants :

- dualité de statut, DMDIV *versus* médicament, avec en Europe des autorités de tutelle distinctes,
- et dualité des régimes de part et d'autre de l'Atlantique, puisqu'aux États-Unis, les initiatives prises par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans ce domaine sont nettement plus avancées qu'en Europe (41).

(39) C'est par exemple le cas du test Herceptest utilisé pour de nouveaux médicaments pour le cancer du sein avec surexpression de HER2, comme Perjeta®, et Kadcyla®.

(40) Voir sur ce sujet l'étude d'Emmanuelle RIAL-SEBBAG dans ce numéro.

(41) Voir la thèse de Clara CAMBON, précitée (n°34).

Au niveau de l'Union européenne, tout d'abord, l'Agence européenne du médicament, comme son nom l'indique bien, n'est compétente ni pour les dispositifs médicaux, ni pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Précisons que la réforme du cadre juridique de ces produits de santé actuellement en discussion (42) ne prévoit pas de les confier à l'EMA.

S'il n'est pas question d'étendre le domaine de compétence de l'agence à la totalité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, de la qualité à l'innocuité, il nous semblerait souhaitable de fédérer l'expertise quant à la validité clinique du produit puisque le binôme diagnostic compagnon / thérapie ciblée ne peut être dissocié. Le modèle de ce qui a été mis en place pour les médicaments de thérapie innovante combinés, qui incorporent comme partie intégrante du médicament un ou plusieurs dispositifs médicaux ou dispositifs médicaux implantables actifs, à savoir un comité spécifique, le Comité des thérapies innovantes, pourrait servir de référence.

En l'absence de lignes directrices au niveau de l'Union européenne, la France a souhaité combler cette lacune en rédigeant le guide méthodologique de l'évaluation des diagnostics compagnons que nous avons déjà mentionné et cité, document associé à une annexe scientifique. Soulignons qu'il apparaît *a priori* surprenant que ce soit la Haute Autorité de santé qui ait travaillé sur le sujet et non l'ANSM alors que celle-ci est précisément en charge de l'évaluation des produits de santé. Mais l'initiative de la Haute Autorité de santé ne s'avère nullement incongrue si l'on considère que les règles relatives à son statut et ses missions figurent dans le code de la sécurité sociale (43), et qu'elle est précisément en charge d'évaluer périodiquement le service attendu et le service rendu des produits de santé et en particulier des dispositifs médicaux. L'objectif de ce guide est par conséquent de déterminer les critères sur lesquels seront fondées les décisions de prise en charge par l'Assurance maladie. Le document précise d'ailleurs explicitement à propos de l'analyse comparative des différents schémas d'étude que « ces appellations ne préjugent pas de la possibilité d'inscrire un test diagnostic au remboursement dans les circonstances où le test ne serait pas cliniquement utile au sens du présent guide. » (44)

Ces règles nationales pourraient servir de premières pierres à l'édification de normes harmonisées au niveau planétaire. En effet, compte tenu de la petite taille des populations concernées et de la complexité

(42) Proposition de règlement du 26 septembre 2012 et Rapport sur cette proposition du 10 octobre 2013 précités.

(43) Article L. 161-37 CSS et suivants.

(44) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

des processus d'analyse en jeu, il est urgent pour les laboratoires de disposer d'un cadre réglementaire commun (45). Des discussions devraient être menées parallèlement au sein des conférences ICH (46) relatives au développement des médicaments et au sein du groupe de travail pour l'harmonisation mondiale de la réglementation des dispositifs médicaux (International Medical Device Regulators Forum), mis en place par l'Australie, le Brésil, le Canada, la Chine, les États-Unis, le Japon et l'Union européenne.

D'ores et déjà, des rapprochements entre l'Agence européenne du médicament et la *Food and Drug Administration* sont en cours et des ateliers sont organisés depuis 2009 dans ce domaine (47).

Comme nous l'évoquions plus haut à propos des mesures spécifiques qui encadrent les médicaments orphelins, des dispositions incitatives comparables pourraient être introduites.

2. L'élaboration des mentions légales

Un autre point très important à la fois pour les industriels, les autorités de tutelle, les organismes payeurs et les professionnels de santé, est le libellé des mentions légales, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui définit officiellement le bon usage du médicament. Pour les thérapies ciblées, la question est de savoir s'il faut faire mention du diagnostic compagnon et, le cas échéant, comment. Là encore, il serait intéressant pour les industriels que des normes explicites existent, et si possible qu'il s'agisse de normes ICH de portée internationale.

Trois principales options peuvent être envisagées en France, sachant que les indications thérapeutiques définies dans le RCP définissent généralement le contour des indications thérapeutiques remboursables ; cependant, rappelons que pour toute spécialité pharmaceutique, les indications thérapeutiques remboursables peuvent être plus étroites que celles de l'AMM (48).

(45) C'est ce que préconise notamment la Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions : « Des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sûrs, efficaces et innovants dans l'intérêt des patients, des consommateurs et des professionnels de la santé », du 26 septembre 2012 COM(2012) 540 : p. 5.

(46) International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

(47) Voir http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000349.jsp
Et plus précisément : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004205.pdf

(48) Art. L. 162-17 CSS.

a) Mention précise du test et des résultats du test pour l'éligibilité au traitement

C'est la règle en vigueur aux États-Unis. La FDA met ainsi à disposition la liste des tests diagnostiques compagnons utilisables pour chaque thérapie ciblée (49). Le couple des deux produits de santé ne peut être dissocié, avec l'inconvénient que si un nouveau test est mis au point, il est peu probable que le laboratoire du médicament demande à modifier le RCP en raison du coût extrêmement élevé d'une demande de modification du dossier d'AMM.

Notons que dans certains RCP européens, comme celui du Zelboraf® (50), indiqué chez les patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, le libellé de l'indication ne mentionne pas la nature précise du test à utiliser, mais dans le paragraphe du RCP relatif aux propriétés pharmacologiques, le nom de marque du test utilisé dans les essais cliniques est mentionné (51).

b) Mention du biomarqueur, sans précision du test, et mention des résultats du test pour l'éligibilité au traitement

La seconde option consiste à mentionner le biomarqueur, mais sans indiquer précisément le test. C'est le cas par exemple dans l'Union européenne pour le RCP de l'Herceptin® (52). Il est stipulé que le médicament ne doit être utilisé que pour « les tumeurs présentant soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée ». Il est noté un peu plus loin : « L'étude de HER2 doit être effectuée dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation adéquate des procédures d'analyses. » Figure également le seuil à partir duquel il faut renoncer à traiter par Herceptin® (53).

(49) Voir <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>

(50) RCP de Zelboraf®, disponible sur le site de l'EMA.

(51) Le RCP mentionne : « Dans les essais cliniques de phase II et III, les patients éligibles ont été identifiés au moyen d'une détermination par réaction en chaîne par polymérase en temps réel (Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800). Ce test dispose du marquage CE et est utilisé afin de déterminer le statut mutationnel BRAF à partir d'ADN isolé de tissus tumoraux fixés au formaldéhyde et inclus en paraffine (FFPE) ».

(52) RCP d'Herceptin®, disponible sur le site de l'EMA.

(53) Le RCP précise : « La surexpression HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés, et l'amplification du gène HER2 doit être détectée par FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ou par CISH (Chromogenic In Situ Hybridisation) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients pourront bénéficier du traitement par Herceptin s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou par CISH. »

Dans le cas du Kalydeco®, indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs d'une mutation particulière, le RCP mentionne que « si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé, afin de confirmer la présence de la mutation G551D sur au moins un allèle du gène CFTR avant d'instaurer le traitement » (54). Il n'y a donc pas dans ce cas à proprement parler de dose seuil ; c'est sur la seule présence ou absence de cette mutation que s'appuiera la décision clinique.

Cette option, la plus fréquemment utilisée dans les RCP européens, présente l'avantage de permettre une adaptation continue aux innovations.

c) Aucune mention du biomarqueur dans le RCP

La troisième option consiste à ne pas faire figurer dans le RCP l'existence du biomarqueur et *a fortiori* l'existence et les modalités d'utilisation du diagnostic compagnon. C'est le cas dans l'Union européenne d'un médicament destiné au traitement du mélanome non résecable ou métastatique, Yervoy®, dont la mise sur le marché a été octroyée en 2011 moyennant une procédure centralisée. L'indication mentionnée dans le RCP (55) est la suivante : « Yervoy® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) », il n'y a donc aucune mention d'un biomarqueur.

En revanche, en France, l'avis de la commission de la transparence (56) mentionne un biomarqueur (mutation B-RAF) et également le test et les résultats quantitatifs. Ceux-ci ont également été retenus pour déterminer les indications thérapeutiques remboursables, l'agrément à l'usage des collectivités stipulant : « l'initiation du traitement est subordonnée aux résultats d'un test garantissant que la tumeur ne présente pas de mutation du gène B-RAF » (57).

La discordance entre ces deux périmètres ne permet pas d'établir clairement ce que sont les données actuelles de la science, dotées d'un haut niveau de preuve, d'autant que les recommandations de l'INCA (58) préconisent dans certaines situations l'utilisation du Yervoy® chez des patients dont la tumeur présente une mutation du gène B-RAF. Dès lors, un praticien peut vraisemblablement être tenté de ne pas limiter

ses prescriptions aux seules indications thérapeutiques remboursables pour éviter au patient non répondeur un risque de perte de chance. Compte tenu du coût extrêmement élevé de ces médicaments, la question de l'efficacité de ces produits mérite d'être posée.

C. Vers une évaluation médico-économique globale

Sur le plan économique, on peut estimer que les thérapies ciblées représentent plus de la moitié des dépenses totales de médicaments anticancéreux en France, soit plus d'un milliard d'euros par an (59). Ce constat est à rapprocher du fait que depuis 2004, plus de la moitié des AMM européennes centralisées concernant les médicaments de cancérologie ont été octroyées à des thérapies ciblées. Or les médicaments innovants, et susceptibles d'avoir un impact majeur sur les dépenses de santé, entrent précisément dans le champ d'application de l'évaluation médico-économique, récemment défini en France (60). Le décret relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé prévoit qu'un avis d'efficacité devra être formulé par la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique de la HAS, pour tout médicament ou dispositif médical remplissant les deux conditions suivantes :

- amélioration du service médical rendu majeure, importante ou modérée
- et impact significatif attendu sur les dépenses de l'Assurance maladie.

Les règles récemment établies en France par la HAS dans ce domaine sont-elles adaptées au cas particulier du couple diagnostic compagnon / thérapie ciblée ? Nous envisagerons successivement les questions relatives aux aspects méthodologiques de cette évaluation, à ses résultats, et à leur utilisation à des fins de décision publique.

1. Les aspects méthodologiques

La thérapie ciblée et son test diagnostic compagnon doivent être considérés comme des biens complémentaires au sens économique du terme ; il est donc clair qu'ils doivent faire l'objet d'une évaluation conjointe. L'efficacité du couple thérapie ciblée / test compagnon sera donc déterminée par les quatre facteurs suivants : validité analytique et clinique du marqueur, efficacité clinique du produit, coût du test, et coût du produit.

Sur le plan méthodologique, ces quatre facteurs devront être intégrés dans l'arbre décisionnel utilisé

(54) RCP de Kalydeco®, disponible sur le site de l'EMA.

(55) RCP de Yervoy®, disponible sur le site de l'EMA.

(56) Avis de la commission de la transparence du 6 novembre 2013, disponible sur le site de la HAS.

(57) Arrêté du 6 avril 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités, JO du 24 avril 2012.

(58) Institut national du cancer. Société française de dermatologie, « Recommandations professionnelles : mélanome cutané métastatique », septembre 2013. Disponible sur le site.

(59) INCA. Situation de la chimiothérapie des cancers. Rapport 2012. Juillet 2013. Disponible sur le site.

(60) Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé.

pour l'évaluation médico-économique (61). Les branches initiales de cet arbre sont en premier lieu la stratégie de sélection utilisant un test compagnon, *versus* une stratégie de sélection n'utilisant pas le test compagnon (stratégie de référence). Les branches suivantes devront prendre en compte d'abord les données relatives au test compagnon (délai d'obtention des résultats, faux positifs et faux négatifs) et ensuite celles relatives à l'efficacité clinique de la thérapie ciblée. Par conséquent, les données sur les valeurs prédictives ainsi que sur l'utilité clinique du test diagnostique ont la même importance dans le cadre des modélisations médico-économiques que les données d'efficacité clinique du médicament. Or, du fait des modalités d'accès au marché des tests diagnostiques rappelées dans la première partie de cet article, un problème spécifique de disponibilité de ces données se pose.

L'existence d'un test compagnon est donc à l'origine de quelques spécificités méthodologiques pour l'évaluation économique des thérapies ciblées. Néanmoins, on peut considérer que ces particularités sont marginales et que les règles classiques de bonnes pratiques de l'évaluation médico-économique s'appliquent au couple thérapie ciblée / diagnostic compagnon. Ces bonnes pratiques figurent notamment dans le « guide relatif aux choix méthodologiques faits par la HAS en matière d'évaluation médico-économique » (62) mis à disposition depuis 2011. Dans sa publication précédemment citée relative aux méthodes d'évaluation des tests compagnons associés à une thérapie ciblée (63), la HAS indique que « l'évaluation médico-économique d'un dossier revendiquant un test compagnon associé à une thérapie ciblée ne nécessite pas actuellement l'élaboration d'un guide méthodologique spécifique ».

2. Les résultats

S'agissant de l'efficacité des thérapies ciblées, deux hypothèses opposées peuvent être énoncées.

D'une part, on peut penser que le surcoût induit par l'utilisation d'un test diagnostique est compensé par des économies sur les coûts inutiles liés aux traitements inadéquats : selon cette hypothèse, la stratégie ciblée serait coût-efficace, principalement du fait qu'elle présente une rentabilité clinique supérieure, mesurée par le nombre d'événements évités pour le traitement d'un certain nombre de patients. Ce ciblage des

patients permet d'obtenir des taux de réponse aux traitements beaucoup plus élevés que ceux des traitements classiques, estimés entre 25% et 80% selon les classes thérapeutiques (64).

D'autre part, on peut aussi rappeler, à l'instar du Professeur Jean-Paul Moatti, que les progrès thérapeutiques obéissent à la loi des rendements décroissants, notamment du fait du traitement des cas plus difficiles et plus complexes (65). Dans le même rapport, le Professeur Thomas Tursz rappelle qu'en 40 ans, dans le domaine du traitement du cancer avancé du poumon, la survie moyenne a été augmentée de 8 mois alors que le coût moyen du traitement a augmenté entre 100 et 1 000 fois.

Une analyse globale fait apparaître des résultats très hétérogènes. Certaines études mettent en évidence que la stratégie ciblée est plus coût-efficace que la stratégie non ciblée, ou ciblée sur des critères uniquement cliniques, tandis que d'autres, à l'inverse, concluent à des ratios coût-efficacité supérieurs aux seuils d'efficacité communément admis (66). Enfin, d'autres études indiquent à partir de quel prix du diagnostic compagnon d'une part, et de la thérapie ciblée d'autre part, la stratégie globale est coût-efficace (67).

Ceci nous conduit à nous interroger sur les modalités d'utilisation par les pouvoirs publics des résultats de l'évaluation médico-économique relative aux produits de santé.

3. L'utilisation des résultats de l'évaluation médico-économique

En Grande-Bretagne, les résultats d'évaluations médico-économiques ont conduit à refuser la prise en charge dans certaines indications du Xalkori®, une thérapie ciblée utilisée dans certains cancers du poumon (68). En France, selon les dispositions du code de la sécurité sociale (69), un médicament pourra être pris en charge par l'Assurance maladie si son service médical rendu n'a pas été jugé insuffisant. D'après ces

(61) Rémi MARTY, Stéphane ROZE, Groupe de travail « Biomarqueurs du LEEM, « Valorisation et modélisation médico-économique du couple test diagnostique compagnon et thérapie ciblée ». Octobre 2013. Disponible sur le site.

(62) Haute Autorité de santé. « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS ». Octobre 2011.

(63) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

(64) Brian B SPEAR, Margo HEATH-CHIOZZI, Jeffery HUFF, Clinical application of pharmacogenetics, 2001, p. 201-4 7(5).

(65) Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques précité (n°14).

(66) Rémi MARTY, Stéphane ROZE, groupe de travail « Biomarqueurs du LEEM, « Valorisation et modélisation médico-économique du couple test diagnostique compagnon et thérapie ciblée ». Octobre 2013.

(67) Patricia MARINO, Carole SIANI, François BERTUCCI, Henri ROCHE, Anne Laure MARTIN, Patrice VIENS, Valérie SEROR, « Economic issues involved in integrating genomic testing into clinical care: the case of genomic testing to guide decision-making about chemotherapy for breast cancer patients », Breast Cancer Res Treat, 2010 (9).

(68) NICE technology appraisal guidance 296, « Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene ». Septembre 2013.

(69) Article R. 163-3 CSS.

dispositions, un refus de prise en charge par l'Assurance maladie ne peut donc pas être motivé par une évaluation médico-économique défavorable. En revanche, le même code prévoit que les résultats de l'évaluation médico-économique constituent un des critères de fixation du prix des spécialités pharmaceutiques remboursables (70). Rappelons que ce critère n'est pas le seul à être pris en compte. Il doit notamment être pondéré par la taille de la population cible : dans le cas des médicaments orphelins, dont nous avons vu dans la première partie de cet article qu'ils constituaient un modèle en matière de thérapie ciblée, cette prise en compte a pu aboutir à des niveaux de prix particulièrement élevés.

Le lien étroit entre le médicament et le dispositif médical de diagnostic *in vitro* constitue donc la spécificité majeure de la *médecine stratifiée*. L'association a des conséquences à chaque étape de la vie des produits : lors de leur développement, mais aussi lors de leur évaluation médico-administrative d'une part, et médico-économique d'autre part. Néanmoins, on peut considérer que ces spécificités ne sont pas de nature à remettre en cause en profondeur l'encadrement juridique existant relatif aux spécialités pharmaceutiques et aux DMDIV, ainsi que le fonctionnement des institutions d'évaluation.

(70) Articles L. 162-16-4, L. 162-16-5 et L. 162-16-6 CSS.

CONCLUSION

Les apports du couple test compagnon / thérapie ciblée sont incontestablement précieux : *stratégie d'enrichissement* lors des essais cliniques, à l'origine d'une meilleure connaissance des effets du médicament et, en corollaire, aide à la décision médicale pour une prise en charge thérapeutique plus appropriée, et enfin, à terme, sans doute un moyen de gagner en efficience. Mais il ne faut pas oublier que parmi tous ces avantages, l'un d'eux a un caractère ambivalent : s'il s'avère en effet pertinent de renoncer à utiliser la thérapie ciblée pour les patients non répondeurs, ceux-ci sont en définitive précisément exclus des bénéfices de l'arme thérapeutique. La *médecine personnalisée* met ainsi en exergue les limites du « *cure* ». Les promesses associées à l'objectif d'individuation véhiculées par l'expression ne sont donc pas tenues pour tous. Alors, à défaut de « *cure* », puisse la *médecine personnalisée* induire un *enrichissement* de l'éthique du « *care* » pour que tous, malades répondeurs et malades non répondeurs, bénéficient toujours de ce *supplément d'âme* (71) que requiert toute personne. ■

(71) Henri BERGSON. « Les deux sources de la morale et de la religion », PUF, 2013.