

XXVIIèmes Ateliers de Giens – Table Ronde N° 3

La médecine personnalisée : comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement clinique en vue d'une AMM ?

Modérateur « Académique » : Régis BORDET

Modérateur « Industriel » : Dominic CELLIER

Coordinateur : Laurent BECQUEMONT

La personnalisation de la médecine est un des enjeux des prochaines années afin qu'à chaque patient corresponde une prise en charge individualisée. La médecine personnalisée a pour triple objectif : *d'affiner le diagnostic* en identifiant des marqueurs de diagnostic précoce et en permettant de définir des sous-populations de patients dont l'évolution naturelle et le pronostic sont différents ; de *rationaliser la prise en charge thérapeutique* en passant d'une conception de masse où les traitements sont appliqués indistinctement à l'ensemble des malades à une conception individualisée où le traitement est défini patient par patient afin d'en optimiser le rapport bénéfice/risque ; *d'engager le patient dans une démarche préventive*, en augmentant son adhésion et son observance tout en adaptant les programmes de prévention au profil du patient. Au-delà du concept général de médecine personnalisée, la personnalisation de la médecine recouvre trois modalités médicales opérationnelles : les stratégies préventives personnalisées, les stratégies diagnostiques personnalisées et les stratégies thérapeutiques personnalisées. Le développement d'une stratégie de médecine personnalisée peut se faire en deux temps : (i) l'identification des facteurs d'individualisation qui repose sur des études fondamentales et des études de cohortes qui permettent de mettre en évidence une association entre un facteur et une variabilité diagnostique ou thérapeutique au sein d'une population ; (ii) la démonstration que l'identification d'un facteur d'individualisation à l'échelon populationnel ou individuel permet de prédire cette variabilité et d'adopter une stratégie personnalisée préventive, diagnostique ou thérapeutique. Il apparaît cependant que la première étape reste celle d'une médecine stratifiée, permettant d'identifier des sous-groupes susceptibles de répondre de manière similaire par exemple à un traitement. L'étape ultime est celle d'une médecine individualisée capable pour un malade donné, en tenant compte de plusieurs paramètres, d'adapter la stratégie diagnostique, thérapeutique ou préventive.

La personnalisation peut être sous-tendue par différents descripteurs qu'ils soient liés au terrain (âge, genre, comorbidités, profil comportemental, profil socio-économique, mode de vie), biologiques (biologie classique, génomique, protéomique), lésionnels (imagerie, anatomie pathologique), thérapeutiques (associations médicamenteuses, sédentarité, habitudes alimentaires) ou environnementaux (lieu de vie, contact avec des agents polluants, ambiance stressante...). Ce degré de complexité a conduit la Table Ronde à restreindre son champ de réflexion à la personnalisation déterminée par des marqueurs biologiques, incluant la génétique et la génomique. Cette focalisation a permis de se concentrer sur l'intégration des biomarqueurs compagnons au plan de développement d'un médicament ou d'un dispositif médical. Cette focalisation se justifie par l'observation qu'aujourd'hui 500 essais en cours intègrent un biomarqueur compagnon dans le plan expérimental. Les aires thérapeutiques concernées sont le cancer, les maladies métaboliques et vasculaires, les maladies neurologiques et mentales, avec toutefois une prédominance des essais de cancérologie. La Table Ronde, à travers trois exposés thématiques, a pu faire constater que toutes les disciplines médicales ne sont pas au même niveau de maturité concernant l'utilisation de marqueurs compagnons ou le développement d'un couple médicament-marqueur. Le domaine du cancer est particulièrement en avance en particulier via l'analyse génomique tumorale. Néanmoins, la découverte permanente de très nombreux marqueurs rend la construction d'algorithmes difficile d'autant que les marqueurs peuvent évoluer avec le temps avec la nécessité de prendre en compte les phénomènes de résistance. Les autres domaines sont encore balbutiant, avec parfois même la nécessité de stratifier des populations au plan diagnostiques avant même d'envisager la réalisation d'essais thérapeutiques tant le démembrement nosographique reste encore incertain, en particulier pour les pathologies du système nerveux central.

Les biomarqueurs compagnons peuvent avoir plusieurs objectifs : (i) la sélection de populations-cibles pour la stratification des essais cliniques ou pour la définition des catégories de patients concernés par une AMM ; (ii) la prédiction d'une réponse thérapeutique en identifiant les répondeurs et non répondeurs sans oublier l'aide au choix de la dose ou de la durée du traitement ; (iii) la minimisation ou la prévention d'un risque médicamenteux illustrée par le typage HLA chez les patients recevant un traitement exposant au risque de Syndrome de Stevens-Johnson ; (iv) la dimension médico-économique résultant de la réalisation d'un ou plusieurs des objectifs précédents. Le biomarqueur peut nécessiter, avant d'être intégré dans un plan de développement, une validation avec notamment la détermination d'un seuil fondée sur l'utilisation des courbes ROC lorsque la valeur du

biomarqueur dans une population suit une courbe de Gausse. En matière de réponse, deux types de biomarqueurs peuvent être distingués : (i) les biomarqueurs qui prédisent une réponse de type ‘tout ou rien’ ; les biomarqueurs, probablement plus difficiles à utiliser, qui déterminent une plus ou moins grande sensibilité à un traitement donné. Dans certains cas, illustrés par le cas du mélanome, les deux types de biomarqueurs peuvent exister au sein d’une même pathologie.

L’évaluation de ces différentes stratégies personnalisées recouvre trois aspects : (i) l’identification des descripteurs d’individualisation (ii) l’évaluation de l’effet réel de ces différents descripteurs (génétiques, biologiques, cliniques, morphologiques) d’individualisation sur ces différentes stratégies ; (iii) l’évaluation de l’impact de la connaissance de l’existence d’un ou plusieurs descripteurs de personnalisation sur la stratégie de prise en charge mise en œuvre par le médecin voire sur le comportement du patient. Dans le premier cas, l’identification se fait à travers des études expérimentales, des études *in silico*, de cohorte, l’analyse post-hoc d’essais thérapeutiques. Dans le deuxième cas, il s’agit de prouver, par des études d’efficacité, qu’un paramètre qui est associé à un diagnostic ou à une variabilité de réponse à un traitement est suffisamment robuste pour changer significativement la validité du diagnostic, la prédiction d’un risque ou d’un bénéfice thérapeutique ou préventif attendu. Dans le troisième cas, il s’agit de montrer par des études dites d’implémentation que la connaissance de ces paramètres de personnalisation modifie significativement le comportement du personnel soignant ou du patient, avec pour conséquence ou non une modification de la prise en charge et un impact sur l’organisation des soins, les paramètres médico-économiques et l’état de santé des patients. Les deux premiers cas de figure ne posent plus de réel problème au plan méthodologique. De nombreuses études d’association ont été ou sont menées sur des populations importantes, le plus souvent à travers des consortium internationaux (GWAS) avec une formalisation de la démarche intégrant notamment la nécessité d’études de réplication. Des guidelines européens ont permis de formaliser les plans expérimentaux des études d’efficacité avec schématiquement deux types de plans proposés : (i) un plan expérimental dans lequel les patients présentant un marqueur négatifs sont exclus et dans lequel les patients positifs sont randomisés entre le groupe traité par le candidat-médicament et le groupe recevant le placebo ou un traitement de référence ; (ii) un plan expérimental dans lequel la population est stratifiée en fonction du résultats du biomarqueur, chaque strate étant ensuite randomisée entre le groupe traité et le groupe placebo. La méthodologie des études d’implémentation reste à formaliser mais cette réflexion sort du cadre de cette Table ronde.

Les biomarqueurs peuvent être intégrés à différents moments au plan de développement. Trois cas de figure peuvent être schématiquement distingués : (i) les biomarqueurs sont connus avant le démarrage du plan de développement ; (ii) les biomarqueurs dont l'intérêt potentiel est découvert en cours de développement ; (iii) les biomarqueurs qui ne sont identifiés qu'à la fin du développement voire après l'obtention de l'AMM. Dans la première situation, le biomarqueur a pu être déterminé au vu des résultats d'études fondamentales, de l'identification de sous-groupes particulier au sein de cohorte mais aussi d'analyse *in silico* permettant grâce à une modélisation de définir un marqueur d'individualisation pertinent. Dans la deuxième situation, c'est la mise en évidence d'une variabilité de la réponse à un candidat-médicament, avec identification d'un groupe répondeur ou non répondeur mais aussi d'un groupe avec un risque médicamenteux accru, qui conduit à analyser des marqueurs sur des échantillons sanguins ou directement au niveau tumoral dans les essais d'oncologie afin d'identifier un biomarqueur associé à cette variabilité de réponse ou de risque qui pourra être intégré aux essais thérapeutiques ultérieurs. Un exemple en est donné par l'identification de la mutation EGFR comme marqueur de réponse à l'erlotinib dans le cancer du poumon. La troisième situation est la découverte du biomarqueur après la mise sur le marché voire après de nombreuses années d'utilisation d'un médicament caractérisé par une variabilité interindividuelle importante. Des exemples récents ont été apportés par la découverte des anomalies pharmacogénomiques associées à la variabilité de réponse et de risque médicamenteux associés aux anti-vitamines K ou à certains anti-agrégants plaquettaires (clopidogrel). Dans les trois situations considérées, cinq aspects du plan de développement peuvent nécessiter des réponses spécifiques : repérage et optimisation des techniques ; attente et objectif des études ; aspects méthodologiques ; aspects réglementaires ; aspects économiques.