



# **Les Ateliers de Giens, comme si vous y étiez**

Table ronde n°1 :

Recherche translationnelle,  
Médecine de précision, médecine  
personnalisée, thérapie ciblée :  
science ou marketing?

F. Barlesi, P.H. Longerey, P. Marquet



# Médecine personnalisée

- Définition de l'EMA: « **Donner au bon patient le bon traitement, à la bonne dose, au bon moment** » ... et pour la bonne durée
- FDA: « Ajuster le traitement médical aux caractéristiques individuelles, besoins et préférences de l'individu à toutes les étapes de la prise en charge, incluant la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi »



# Médecine stratifiée (ou médecine de précision)

- Consiste à identifier des **sous-groupes de patients** chez qui un traitement « ciblé » aura le meilleur rapport bénéfice-risque (et sera donc indiqué)
- C'est un cas particulier de la première étape « le bon médicament au bon patient »



# I – Le bon traitement au bon patient

## 1. Comment ? → recherche translationnelle!

- Classification + précise des maladies basée sur la biologie cellulaire et moléculaire → meilleure compréhension des mécanismes des pathologies
- Approche (pharmaco)génétique/génomique de formes particulières de la maladie → probabilité de succès ou risques d'EI du traitement
- Prise en compte de l'environnement : facteurs de risque du patient (terrain), pathologies associées, autres traitements en cours (interactions)



- Si on connaît les protéines principalement impliquée(s) dans le processus physiopathologique, on peut essayer de mettre au point des « **thérapies ciblées** » sur ces protéines
- Ces protéines peuvent permettre de sélectionner les patients répondeurs → **biomarqueurs**
  - Biomarqueur = caractéristique biologique mesurable, liée à un processus normal ou non, ou à la réponse pharmacologique à un traitement
  - Test compagnon = test de biomarqueur accompagnant une thérapie ciblée



# I – Le bon traitement au bon patient

## 2. Les thérapies ciblées

- Médicament spécifique d'une cible en lien avec la pathologie
- Concept connu et utilisé depuis de nombreuses années dans de nombreux champs thérapeutiques (ex. HTA, antibiothérapie ...)
- Le terme « thérapie ciblée » est plus récent
- Utilisé dans des domaines thérapeutiques où les principes actifs antérieurs ciblaient des processus physiologiques plus que pathologiques (ex. **cancer**, **maladies inflammatoires chroniques**)



# Thérapies ciblées : 2 groupes principaux

- Biomédicaments
  - Surtout anticorps monoclonaux : « mab »
    - Poids moléculaire élevé
    - Voie IV et SC
    - T $\frac{1}{2}$  longue
    - Exemple : trastuzumab Herceptin<sup>®</sup>
  - Protéines de fusion
- Petites molécules, inhibitrices de voies de signalisation
  - Surtout inhibiteurs de tyrosine kinases : « nib »
    - Petites molécules
    - Voie orale
    - Métabolisme hépatique => Interactions médicamenteuses
    - Exemple : imatinib Glivec<sup>®</sup>
  - Inhibiteurs de mTOR
  - Immuno-modulateurs ...

# Thérapies ciblées sur le marché en 2013, dans le domaine du cancer

Inhibiteurs de la tyrosine kinase et apparentés				Anticorps monoclonaux			
DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	Liste en sus	DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	Liste en sus
imatinib	GLIVEC®	2001	Non	rituximab	MABTHERA®	1998	Oui
erlotinib	TARCEVA®	2005	Non	trastuzumab	HERCEPTIN®	2000	Oui
sorafenib	NEXAVAR®	2006	Non	alemtuzumab	MABCAMPAT H®	2001	Radié
sunitinib	SUTENT®	2006	Non	cetuximab	ERBITUX®	2004	Oui
dasatinib	SPRYCEL®	2006	Non	ibritumomab tiutexan	ZEVALIN®	2004	Oui
nilotinib	TASIGNA®	2007	Non	bevacizumab	AVASTIN®	2005	Oui
temsirolimus	TORISEL®	2007	Oui	panitumumab	VECTIBIX®	2007	Oui
lapatinib	TYVERB®	2008	Non	catumaxomab	REMOVAB®	2009	Non
gefitinib	IRESSA®	2009	Non	ofatumumab	ARZERRA®	2010	Oui
everolimus	AFINITOR®	2009	Non	ipilimumab	YERVOY®	2011	Oui
pazopanib	VOTRIENT®	2010	Non	brentuximab vedotin	ADCETRIS®	2012	Non
vandetanib	CAPRELSA®	2012	Non	pertuzumab	PERJETA®	2013	Non
vemurafenib	ZELBORAF®	2012	Non	ado-trastuzumab	KADCYLA®	2013	Non
axitinib	INLYTA®	2012	Non				
crizotinib	XALKORI®	2012	Non				
bosutinib	BOSULIF®	2013	Non				
ponatinib	ICLUSIG®	2013	Non				
afatinib	GIOTRIF®	2013	Non				
regorafenib	STIVARGA®	2013	Non				
dabrafenib	TAFINLAR®	2013	Non	aflibercept <sup>26</sup>	ZALTRAP®	2013	Non



- 16/34 thérapies ciblées dans le cancer sont accompagnées d'un biomarqueur qui objective la cible et conditionne leurs indications
- Donc, médecine « stratifiée » plus que « personnalisée »
- Critères définissant à ce jour une thérapie ciblée?
  - La spécificité moléculaire de la cible   +++
  - Protéine directement impliquée dans le processus pathologique                                    ++
  - La présence d'un biomarqueur           +/-
  - Une population cible restreinte       +/-
- Quelles implications ?
  - Accès au marché accéléré (dès phase II, voire phase I)
  - Image de grande efficacité, d'excellent rapport bénéfice/risque
  - **Acception différente de « thérapie ciblée » pour les chercheurs, les industriels, les agences, les prescripteurs ...**



## – Enjeux des thérapies ciblées :

- La France est en pointe dans l'utilisation de ces thérapies ciblées, grâce aux plans cancer, à l'INCa et aux 28 plateformes de génomique moléculaire
- Les thérapies ciblées doivent être définies plus précisément puisqu'il y a un impact sur leur procédure d'enregistrement (aux USA), d'accès au marché, leur marketing ...
  - Remplir 3 des 4 critères précédents ???
- Leur place dans la stratégie thérapeutique (indications, associations, etc.) évolue rapidement et les conséquences économiques doivent être anticipées

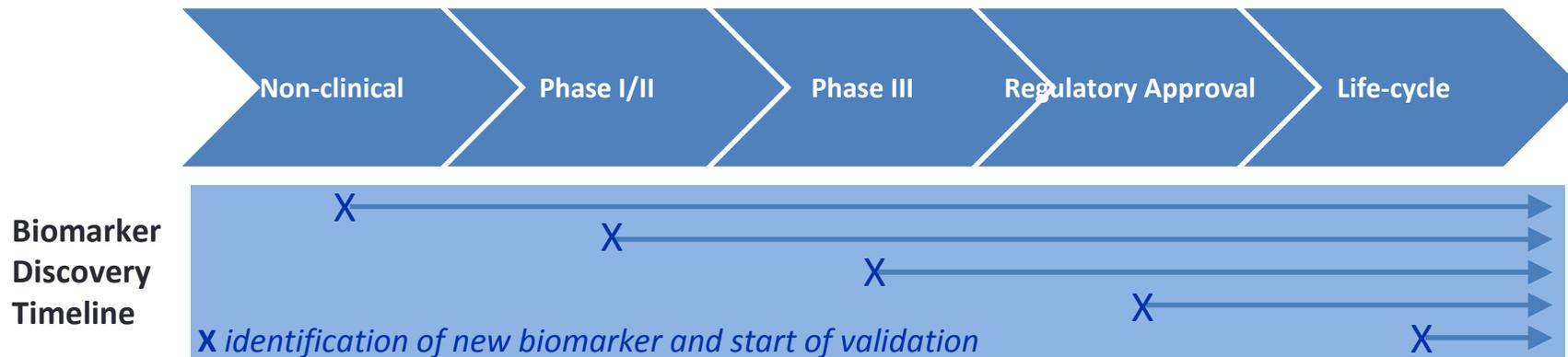


# I – Le bon traitement au bon patient

## 3. Biomarqueurs et tests diagnostiques associés

– Enjeux économiques et cliniques:

- actuellement 13 915 essais cliniques utilisant des BM
- synchronisation entre thérapie ciblée et biomarqueur



- L'identification/validation des biomarqueurs peut survenir à tout moment pendant le développement du médicament
- L'analyse prospective/rétrospective des essais d'enregistrement est acceptable quand un nouvel essai randomisé n'est pas éthique ou réalisable

<sup>1</sup> Simon et al., (2009) JNCI 101, 1446

<sup>2</sup> Patterson et al., (2011) Pharmacogen 12, 939

<sup>3</sup> Mandrekar et al., (2010) Clin Trials 7, 567



## – Enjeux d'évaluation :

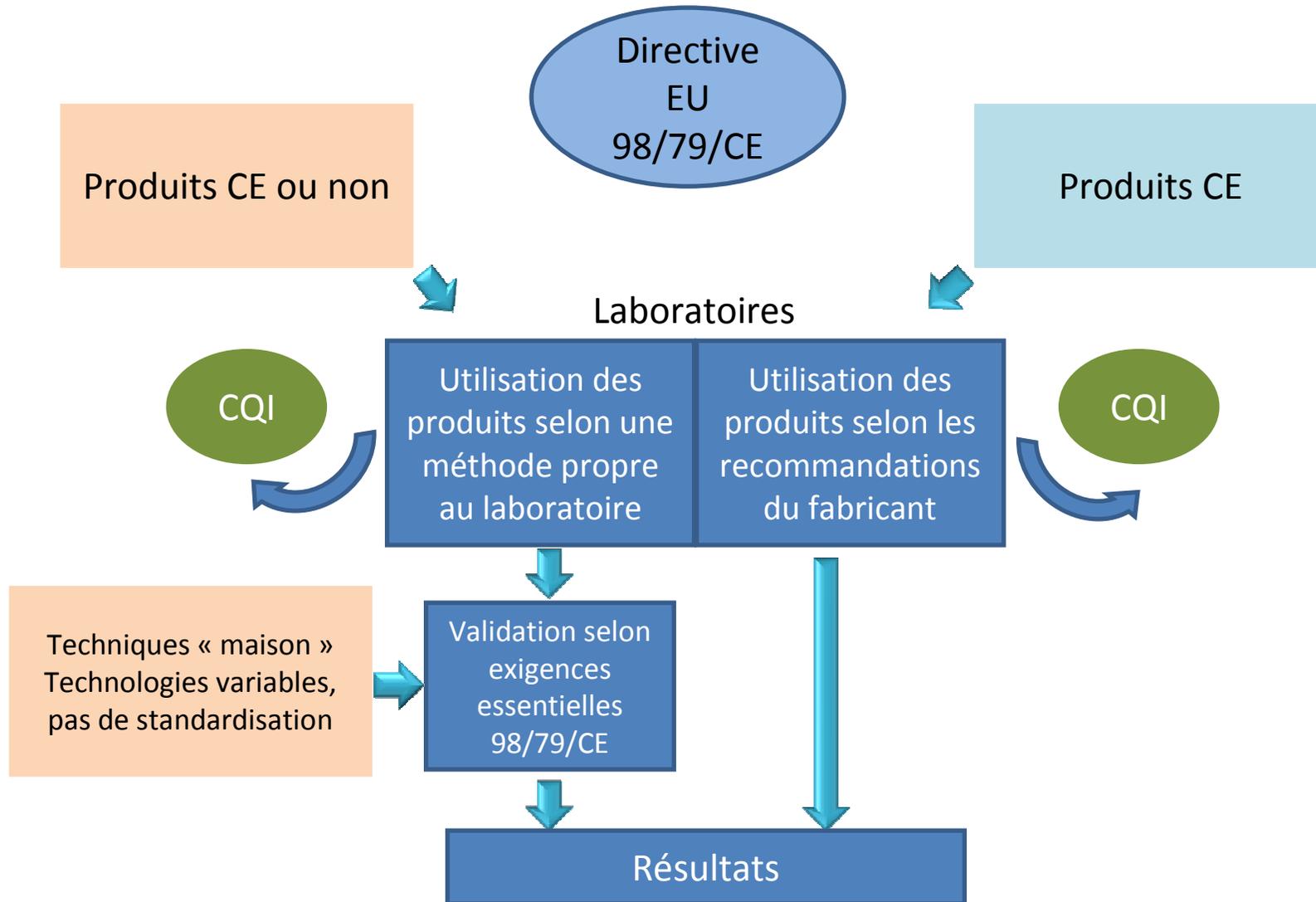
- Nécessité d'évaluer le couple test compagnon / médicament, y compris le bien-fondé de la stratification
- Nouveau guide méthodologique HAS pour une évaluation conjointe
- Validation d'un médicament :
  - Evaluation du B/R → AMM
  - quantité d'effet → admission au remboursement
    - » dans une indication étudiée
    - » pour population définie via un test biologique
- Validation du test permettant la mise en évidence du marqueur spécifique
  - Test = acte professionnel, non validé par l'AMM du médicament
  - Evaluation de l'acte professionnel → admission au remboursement



## – Enjeux de qualité :

- Il existe un catalogue de biomarqueurs validés qui accompagnent les thérapies ciblées AMM
- Programme des biomarqueurs émergents (molécules en cours d'évaluation)
- Garantir une standardisation et une harmonisation des procédures pour la caractérisation des biomarqueurs
  - Grande diversité des techniques employées → favoriser l'application d'un standard qualité pour tous les laboratoires et généraliser un contrôle qualité national
  - Permettre un accès au marché des tests compagnons standardisés et harmonisés

# Environnement réglementaire pour produire un résultat diagnostique in vitro



## II – La bonne dose



### 1. Choix de la première dose

- Pharmacogénétique et médecine personnalisée (bon usage, lutte contre la iatrogénie) → demande d'inscription des tests suivants à la nomenclature NABM/CCAM

Tests	Indications
HLA*B57:01	Abacavir
UGT1A1*28	Irinotecan
CYP2D6/CYP2C19	Choix des antidépresseurs dans le cas d'EI ou résistances
CYP3A5	Adaptation dose tacrolimus
TPMT	Azathioprine
DPYP	5FU, capécitabine



## 2. Adaptation posologique par méthode PK

- Choix de la dose initiale par approche de PKpop → estimation des paramètres PK individuels en fonction de facteurs biométriques (taille, poids), démographiques (âge, sexe), pathologiques et de biomarqueurs biologiques (ex. créatinine sérique)
- Suivi thérapeutique pharmacologique
  - Pour individualiser la dose des médicaments à marge thérapeutique étroite, sur la base d'une concentration sanguine ou d'un index d'exposition systémique
  - L'une des plus anciennes modalités de médecine personnalisée basée sur un biomarqueur
  - concerne aujourd'hui une centaine de principes actifs



## III – Le bon moment

1. Prévention, détection précoce
2. Stratégie, séquence des lignes de traitements  
(maladies chroniques)
3. Chronothérapie



Alors ...  
science ou marketing?



# Arguments scientifiques

- Réalité scientifique et médicale :
  - Preuves expérimentales et cliniques des bénéfices thérapeutiques
  - Exemples d'application clinique de recherches académiques
- Un début de réponse à la complexité
- Objectif : limiter les échecs à tous les niveaux (thérapeutiques, industriels, autorités, payeurs)



# Arguments scientifiques

- Amélioration / Progression des connaissances
  - Fondamentales
  - Echappement aux thérapies ciblées → nouvelles cibles?
- Enjeux scientifiques ouverts:
  - Bioinformatique
  - Partage des données scientifiques (cancer et hors cancer)
  - Outils technologiques (NGS, imagerie, MS ...)
  - Autres -omiques, épigénétique ...



# Arguments marketing

- Contexte économique contraint
- Création et utilisation du terme thérapie ciblée : marketing scientifique et industriel!
- Tout n'est pas innovation dans les thérapies ciblées
- Marketing industriel : règles du jeu claires (agences)
- Moteur positif (ex. orphan drug model)
  - Promotion / diffusion
  - Appropriation plus rapide des résultats démontrés
- Education
  - Marketing institutionnel et industriel de la science (pas de survente)
  - Communication vis-à-vis du grand public (ex. site INCa)
- Stratégie d'entreprise: recherche de cibles / biomarqueurs pour renforcer l'efficacité du développement



# Recommandations de la TR1

- Bien différencier médecine stratifiée (ou « de précision ») et médecine personnalisée
- Renforcer la recherche translationnelle en médecine personnalisée / stratifiée
  - AVIESAN, INSERM encouragent les liens entre recherche et soin
  - Industrie : Etude phase III → phénotypes cliniques suggérant une étude génétique complémentaire (PRA)
  - Pour tous : cohortes et registres post-AMM : grande variabilité des patients influençant le B/R → nouvelle voie de recherche



- Mise à disposition des données brutes
  - études complémentaires (post-AMM)
  - périmètre de la nouvelle directive Européenne et de sa transposition ?
- Nécessité de BDD médicales individuelles « riches » et protection des données individuelles
- Les résultats de la RC mettraient en moyenne 17 ans à être mis en pratique → recommandations sous forme d'actions précises au moment de la prise de décision → algorithmes décisionnels informatisés



- Médecine personnalisée et standardisée
  - Sur des critères consensuels (ex. Ras et cetuximab / panitumumab cancers colorectaux)
  - Avec des méthodes d'analyse validées (ex. Her2)
  - Avec des algorithmes validés (ex. exploration génotypique et phénotypique de la DPD et traitements par 5-fluorouracile)