

# L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE FACE À LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : changement de paradigme dans le développement des nouveaux médicaments

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** Le coût de la pharmacothérapie devient de plus en plus important dans le budget des soins de santé. Par ailleurs, l'industrie pharmaceutique est confrontée à l'épuisement de la filière des «médicaments phare», prescrits à large échelle et dotés d'une excellente rentabilité («blockbusters»). En raison de l'hétérogénéité des patients, il existe une grande variabilité interindividuelle des réponses thérapeutiques observées. Il convient donc de mieux détecter les potentiels « bons répondeurs » de façon à ne pas gaspiller les ressources dans la prescription de médicaments coûteux à de mauvais répondeurs. L'essor de la médecine personnalisée ou de la médecine dite de précision offre certainement des opportunités à l'industrie pharmaceutique, mais l'expose aussi à de nouveaux défis importants.

**MOTS-CLÉS :** Industrie pharmaceutique - Médicament phare - Médecine personnalisée - Recherche et développement - Thérapie ciblée

**PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND PERSONALIZED MEDICINE :  
A PARADIGM SHIFT IN THE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS**

**SUMMARY :** The cost of pharmacotherapy is increasing in the health care budget. The pharmaceutical industry is facing the exhaustion of medications that are largely prescribed and have a high profitability (blockbusters). Because of patient heterogeneity, there is a great interindividual variability of the responses to drug therapy. Thus, it is essential to better detect potential «good responders» to avoid waste of resources resulting from the prescription of expensive drugs to poor responders. The development of personalized medicine, or precision medicine, certainly offers opportunities to the pharmaceutical industry, but also exposes it to new big challenges.

**KEYWORDS :** Blockbuster - Personalized medicine - Pharmaceutical industry - Research & Development - Targeted therapy

## INTRODUCTION

Le secteur «recherche et développement» de l'industrie pharmaceutique, qui a été une formidable «success story» dans la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, vit des moments plus difficiles depuis la dernière décennie (1). Alors que le coût de développement d'un nouveau médicament a considérablement augmenté, la chance d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les molécules investiguées a sensiblement diminué. Par ailleurs, et sans doute plus problématique encore, obtenir le remboursement (décidé au niveau national) des médicaments ayant passé la première étape de l'AMM (accordée par l'Agence Européenne du Médicament ou EMA) s'avère être l'aboutissement d'un parcours de plus en plus critique, en Belgique, comme dans beaucoup d'autres pays européens. Ceci s'explique par la demande d'un prix jugé excessif pour une plus-value thérapeutique estimée insuffisante ou discutable par comparaison aux médicaments déjà disponibles (2). L'industrie pharmaceu-

tique a subi des critiques quant à sa stratégie de développement des médicaments (3) et devra, à l'avenir, répondre par des approches innovantes en changeant de paradigme et en privilégiant des traitements mieux ciblés (4) (Fig. 1).

Certains aspects pharmaco-économiques de la médecine personnalisée ont été analysés dans un article connexe de ce numéro (5). Le but du présent article est de discuter comment la médecine personnalisée constitue un nouveau défi pour l'industrie pharmaceutique, mais aussi comment elle peut offrir de réelles opportunités pour le développement de nouveaux médicaments particulièrement performants.

## LE MÉDICAMENT «BLOCKBUSTER» : LA FIN DU RÊVE ?

Pendant longtemps, le rêve de tout patron de l'industrie pharmaceutique a été que sa firme découvre, développe et commercialise ce qu'il est convenu d'appeler en anglais, un «blockbuster» (6). De nombreuses «success stories» ont ainsi été vécues entre les années 80 et les années 2000, par exemple avec la découverte des bloqueurs du système rénine-angiotensine, des statines ou encore des inhibiteurs de la pompe à protons pour ne citer que quelques exemples parmi les plus emblématiques. Ces nouvelles classes thérapeutiques ont permis de conquérir des marchés considérables et ont

(1) Professeur Ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

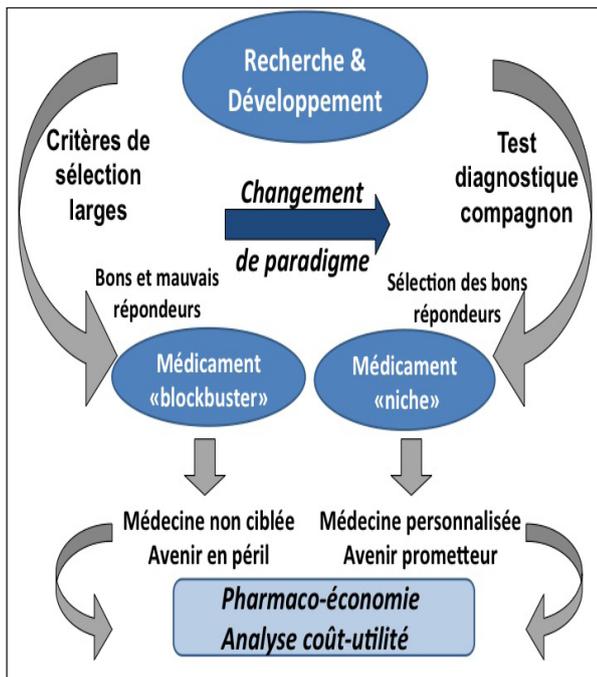


Fig. 1. Illustration du changement de paradigme dans le développement de nouveaux médicaments avec l'avènement de la médecine personnalisée.

entraîné des profits colossaux pour l'industrie pharmaceutique.

La mise au point d'un blockbuster est, cependant, devenue de plus en plus hypothétique (7, 8). Dans beaucoup de pathologies, l'arsenal thérapeutique mis à la disposition des praticiens est déjà bien fourni et relativement performant. Dans ces conditions, tout nouveau médicament a de plus en plus de difficultés à «se faire une place au soleil». C'est d'autant plus le cas si l'efficacité varie selon le patient considéré rendant la prédiction de la réponse thérapeutique, à l'échelle d'un individu, incertaine et la réponse moyenne, à l'échelle d'un groupe de patients, pas toujours très attractive. La difficulté s'accroît encore s'il existe le moindre signal d'alerte quant à d'éventuelles manifestations indésirables. En effet, les agences réglementaires sont devenues de plus en plus prudentes à donner l'AMM et exigent d'avoir tous leurs apaisements quant à la parfaite sécurité du produit (9). De plus, une fois le médicament commercialisé, les praticiens, eux aussi, peuvent émettre des réserves vis-à-vis de son utilisation en clinique s'il existe un risque, même limité, de survenue d'effets secondaires, *a fortiori* si l'efficacité attendue n'est pas exceptionnelle en moyenne et si elle est difficilement prévisible à titre individuel.

## LE PROBLÈME DES BONS ET MAUVAIS RÉPONDEURS

La réponse à un médicament est éminemment variable d'un malade à l'autre (10). Cette variabilité dépend d'une série de facteurs liés au médecin, au malade et au médicament. Le médecin, d'abord. Celui-ci doit poser le bon diagnostic et, idéalement, proposer un traitement étiologique plutôt que symptomatique. Ainsi, lorsqu'on compare l'efficacité d'un antibiotique chez un patient porteur d'une infection bactérienne et chez un autre atteint d'une infection virale, il est évident que la réponse au traitement sera sensiblement différente. Le malade, ensuite. Chaque patient est particulier, non seulement par son empreinte génétique, mais aussi par les conditions d'environnement dans lesquelles il vit, et certaines caractéristiques (dont la variabilité inter-individuelle dans le métabolisme du médicament) peuvent incontestablement influencer sur l'efficacité (mais aussi la sécurité) du médicament prescrit (11). Le médicament, enfin. La réponse au traitement est la résultante d'une pharmacocinétique favorable et d'une pharmacodynamie optimale, deux paramètres qui ont été bien analysés dans les essais cliniques de phases I-III au cours du développement du médicament (10). Dans le contexte de médecine personnalisée discuté présentement, l'attention sera focalisée sur le patient (10).

Les essais cliniques dans lesquels les médicaments sont validés avant de recevoir l'AMM ont recruté des patients répondant à des critères d'inclusion et d'exclusion relativement stricts (12). Au cours des études dites «pivotales» de phase III, mises en route pour obtenir l'AMM dans des indications précises, la firme qui développe le médicament est cependant confrontée à un dilemme. Elle peut, en effet, proposer des critères d'inclusion relativement larges (et, donc, des critères d'exclusion limités). Dans ces conditions, le recrutement d'un grand nombre de patients sera plus facile et plus rapide et les patients enrôlés se rapprocheront davantage des patients de la vie réelle. Cette qualité ouvre la porte à des indications très larges, sans restriction importante, reconnues par les instances réglementaires comme l'EMA en Europe. Le revers de la médaille est que les patients peuvent être très hétérogènes et que la réponse au médicament peut être assez variable d'un patient à l'autre (en termes d'efficacité, mais aussi de sécurité). À l'inverse, la firme peut choisir de sélectionner des patients répondant à des critères d'inclusion et d'exclu-

sion très stricts. L'avantage est de sélectionner un groupe de patients homogènes qui sont sensés répondre le mieux au médicament testé, tout en garantissant le meilleur profil de tolérance. Outre le fait que le recrutement sera plus difficile et donc plus lent, la conséquence d'une telle démarche est que le médicament ne sera indiqué (et/ou remboursé) que pour la niche limitée de patients qui ont été recrutés dans les essais cliniques et pour laquelle la validation attendue a été apportée (12).

Avec l'objectif de maximiser le potentiel de vente, les firmes ont, pendant longtemps, privilégié la première stratégie. Cependant, il apparaît, de plus en plus, que cette démarche a des limites majeures. En effet, tester le médicament sur une population hétérogène de patients ne peut aboutir qu'à des réponses variables, avec certes de bons répondeurs mais aussi des mauvais répondeurs. La résultante fait que la réponse moyenne au traitement peut ne pas s'avérer spectaculaire et, finalement, à peine meilleure que celle qui pourrait être obtenue par de nombreux autres médicaments déjà sur le marché pour traiter cette pathologie. Or, le prix demandé pour les nouveaux médicaments, *a fortiori* s'ils sont considérés comme innovants, est largement supérieur à celui de médicaments plus anciens. Dans ces conditions, au moment de la négociation pour obtenir le remboursement, les payeurs (mutuelles en Belgique, compagnies d'assurance dans certains autres pays) peuvent se montrer réticents quant à rembourser le médicament au prix demandé. Ainsi, des médicaments, de plus en plus nombreux, reçoivent l'AMM avec des indications relativement larges parce qu'ils ont démontré leur efficacité et leur sécurité par rapport au placebo (critères minimum exigés par l'EMA), mais n'obtiennent pas le remboursement dans divers pays de la communauté européenne (dont la Belgique) en raison d'un rapport coût/plus-value jugé excessif par comparaison à ce qui est déjà disponible sur le marché (2).

La médecine personnalisée, ou plus précisément, la thérapie individualisée en fonction de caractéristiques génétiques ou moléculaires précises, est une alternative susceptible de solutionner, au moins en partie ce problème majeur auquel doivent faire face la plupart des compagnies pharmaceutiques (13). L'essor de la médecine personnalisée offre certainement des opportunités, mais représente également de nouveaux défis pour l'industrie pharmaceutique en général (tableau I).

TABLEAU I. OPPORTUNITÉS ET DÉFIS POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE LIÉS AU DÉVELOPPEMENT DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Opportunités	Défis
Optimiser le processus de développement des nouveaux médicaments	Accepter le concept du médicament ciblé plutôt que celui du «blockbuster»
Maximiser la réponse thérapeutique dans une niche de patients sélectionnés	Trouver et développer le test de diagnostic «compagnon» idéal
Sauver des médicaments <i>a priori</i> condamnés pour manifestations indésirables rares	Arriver à un prix raisonnable dans une population niche plus limitée

## LES OPPORTUNITÉS DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

### 1) OPTIMISER LE PROCESSUS DE DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

L'approche inhérente à la médecine personnalisée, en particulier l'utilisation de biomarqueurs conduisant à un «pharmacodiagnostic» (14), devait permettre d'optimiser le processus de développement de nouveaux médicaments en le rendant plus performant, plus rapide et, *in fine*, moins dispendieux (8, 15). C'est incontestablement dans le domaine de l'oncologie que les progrès ont été les plus sensibles au cours de la dernière décennie (16).

### 2) MAXIMISER LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE DANS UNE NICHE DE PATIENTS SÉLECTIONNÉS

La sélection de patients *a priori* «bons répondeurs», par l'utilisation de biomarqueurs, phénotypiques ou génotypiques, prédictifs de la réponse pharmacologique est un gage d'efficacité supérieure lors de l'utilisation du médicament en pratique clinique. En effet, elle limitera le gaspillage des ressources de santé publique en évitant de prescrire le médicament à des patients non répondeurs, point important d'un point de vue pharmaco-économique lors de l'analyse du rapport coût-utilité discuté par ailleurs (5). La démonstration d'une excellente efficacité, et donc d'une plus-value évidente, dans une niche de patients judicieusement sélectionnés, permettra de négocier plus facilement un prix élevé lors des discussions pour obtenir le remboursement du traitement (2).

### 3) SAUVER DES MÉDICAMENTS A PRIORI CONDAMNÉS POUR MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES RARES

Les manifestations indésirables des médicaments peuvent être directement liées au mécanisme d'action. Dans ce cas, elles sont relativement prévisibles, assez fréquentes et facilement détectables dans les essais cliniques de phases I-III. Cependant, elles peuvent aussi être indépendantes du mécanisme d'action. Dans ce cas, elles sont inattendues, imprévisibles et, heureusement, beaucoup plus rares; elles ne surviennent que chez quelques individus qui présentent des caractéristiques spécifiques les exposant à une concentration excessive du médicament pour une posologie standard ou à la présence, en proportion inhabituelle, de métabolites particuliers. C'est ici que la pharmacogénétique ou la pharmacogénomique peuvent s'avérer utiles en apportant des explications rationnelles aux phénomènes observés isolément. Le plus souvent, en effet, les manifestations indésirables peuvent s'expliquer par des particularités dans le métabolisme du médicament (par exemple, liés à un polymorphisme de certaines isoformes du CYP P450). Plutôt que condamner définitivement le médicament, en ne donnant pas l'AMM ou en le retirant du marché, il paraîtrait plus logique d'exclure de la prescription uniquement les patients qui présentent le profil de risque, tout en laissant bénéficier des effets favorables du médicament, tous les autres patients qui ne sont pas à risque (17).

## LES DÉFIS DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

### 1) ACCEPTER LE CONCEPT DU MÉDICAMENT CIBLÉ PLUTÔT QUE CELUI DU «BLOCKBUSTER»

Il convient que l'industrie pharmaceutique accepte, d'abord et avant tout, de changer de paradigme. Elle ne doit plus privilégier, envers et contre tout, cette hypothétique quête du Graal que représente le fameux médicament «blockbuster», efficace et sûr chez une grande part de la population, et donc tellement attractif, mais devenu de plus en plus rare. Elle doit, au contraire, reconnaître que l'avenir réside, sans aucun doute, dans le développement de la médecine personnalisée où la thérapeutique sera individualisée en fonction du phénotype et, si possible, du génotype du patient. Le concept et la planification des essais cliniques, qui ont fait le fondement de la médecine factuelle, devront évoluer en conséquence (12).

### 2) TROUVER ET DÉVELOPPER LE TEST DE DIAGNOSTIC «COMPAGNON» IDÉAL

La médecine personnalisée s'apparente, en quelque sorte, à la médecine de précision. Dans le domaine de la pharmacothérapie, elle ne trouvera toute sa plénitude que si des tests biologiques prédictifs de la réponse thérapeutique sont développés, avec une bonne validité analytique et clinique et à un coût acceptable (14, 15, 18). La première génération des tests diagnostiques «compagnons» reposait sur la détection d'un biomarqueur unique doté, si possible, d'une bonne sensibilité et spécificité (par exemple, présence du biomarqueur HER2 dans le cancer du sein prédisant une bonne réponse à l'herceptine). Cependant, avec les progrès dans les connaissances concernant la physiopathologie des maladies, de nouvelles générations de tests diagnostiques sont en développement, basées sur un véritable profilage individuel du patient grâce à une combinaison d'analyses multiples plus ou moins complexes, en ce compris des calculs biostatistiques sophistiqués (14, 18).

### 3) ARRIVER À UN PRIX RAISONNABLE DANS UNE POPULATION NICHE PLUS LIMITÉE

L'industrie pharmaceutique est confrontée à des difficultés de rentabilité économique croissante, après avoir connu son heure de gloire avec l'avènement des «blockbusters». En effet, les coûts de développement d'un nouveau médicament ciblé peuvent rester considérables, compte tenu des exigences croissantes, en matière d'efficacité et de sécurité, réclamées par les instances réglementaires. Dès lors, le retour sur investissement risque d'être problématique si un prix élevé n'est pas accordé pour un nombre limité de patients (*a priori* très bons répondeurs). Par ailleurs, les commissions de remboursement des médicaments sont effrayées devant les prix parfois exorbitants demandés (comme dans le cas des maladies orphelines) et sont assez réticentes à répondre favorablement aux demandes, déjà nombreuses et qui ne feront que croître à l'avenir, de médicaments ciblés très onéreux. La solution ne peut être trouvée que dans une approche pharmaco-économique globale de qualité prenant en compte l'ensemble des paramètres susceptibles d'influencer le rapport coût-utilité du traitement (5, 19).

## CONCLUSION

L'industrie pharmaceutique est à un virage de son histoire. Certes, elle a connu les plus grands succès avec le développement de médicaments issus de la chimie et la mise sur le marché de véritables «blockbusters» validés dans de grands essais cliniques contrôlés. Cette filière semble, cependant, s'essouffler. Le premier grand tournant a été le développement de molécules issues de la biotechnologie avec, récemment, l'incroyable essor des anticorps monoclonaux conduisant au concept de traitement ciblé et de médecine de précision. Avec l'avènement de la médecine personnalisée, on assiste à un second tournant dans le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments davantage individualisés. La médecine personnalisée impose, certes, une nouvelle vision et des contraintes supplémentaires pour l'industrie pharmaceutique, mais elle représente aussi une formidable opportunité à saisir. Cette approche peut, en effet, améliorer considérablement l'efficacité du médicament à l'échelle individuelle, tout en garantissant une meilleure sécurité, pour le bien de tous. L'industrie pharmaceutique se doit de relever ce nouveau défi dans un environnement où tous les partenaires investis dans la santé (actionnaires, agences réglementaires, payeurs, médecins, patients) doivent être préparés à cette révolution de la médecine personnalisée pour qu'elle devienne un scénario «win-win» pour tous (13, 20).

## BIBLIOGRAPHIE

- Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M.— The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, **10**, 428-438.
- Scheen AJ.— De la plus-value thérapeutique au surcoût d'un nouveau médicament : à propos d'un hiatus croissant. *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 1931-1932.
- Abou-Gharbia M, Childers WE.— Discovery of innovative therapeutics: today's realities and tomorrow's vision. 1. Criticisms faced by the pharmaceutical industry. *J Med Chem*, 2013, **56**, 5659-5672.
- Abou-Gharbia M, Childers WE.— Discovery of innovative therapeutics : today's realities and tomorrow's vision. 2. Pharma's challenges and their commitment to innovation. *J Med Chem*, 2014, **57**, 5525-5553.
- Bruyère O, Reginster J-Y, Ethgen O.—La médecine personnalisée : aspects pharmacoéconomiques. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 339-342.
- Service RF. — Surviving the blockbuster syndrome. *Science*, 2004, **303**, 1796-1799.
- Debnath B, Al-Mawsawi LQ, Neamati N.— Are we living in the end of the blockbuster drug era? *Drug News Perspect*, 2010, **23**, 670-684.
- Jorgensen JT.— Are we approaching the post-blockbuster era ? Pharmacodiagnosics and rational drug development. *Exp Rev Mol Diagn*, 2008, **8**, 689-695.
- Hartford CG, Petchel KS, Mickail H, et al.— Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model in response to ICH E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP risk-management guidelines. *Drug Saf*, 2006, **29**, 657-673.
- Thummel KE, Lin YS.— Sources of interindividual variability. *Methods Mol Biol*, 2014, **1113**, 363-415.
- Allorge D, Lorient MA.— La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2004, **62**, 499-511.
- Ernest P, Jandrain B, Scheen AJ.— Forces et faiblesses des essais cliniques : évolution en fonction de l'essor de la médecine personnalisée. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 232-236.
- Willke RJ, Crown W, Del Aguila M, et al.— Melding regulatory, pharmaceutical industry, and U.S. payer perspectives on improving approaches to heterogeneity of treatment effect in research and practice. *Value Health*, 2013, **16**, S10-15.
- Cavalier E.— Approche globale et personnalisée des biomarqueurs. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 257-261.
- Halim AB.— The biggest challenges currently facing companion diagnostic advancement. *Exp Rev Mol Diagn*, 2014, **14**, 27-35.
- Stahel R, Bogaerts J, Ciardiello F, et al.— Optimising translational oncology in clinical practice : strategies to accelerate progress in drug development. *Cancer Treat Rev*, 2015, **41**, 129-135.
- Avery M.— Personalized medicine and rescuing «unsafe» drugs with pharmacogenomics : a regulatory perspective. *Food Drug Law J*, 2010, **65**, 37-65, i-ii.
- Jorgensen JT.— Companion diagnostics: the key to personalized medicine. Foreword. *Exp Rev Mol Diagn*, 2015, **15**, 153-156.
- Faulkner E, Annemans L, Garrison L, et al.— Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine-payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research: a report of the ISPOR personalized medicine special interest group. *Value Health*, 2012, **15**, 1162-1171.
- Patel HN, Ursan ID, Zueger PM, et al.— Stakeholder views on pharmacogenomic testing. *Pharmacotherapy*, 2014, **34**, 151-165.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.