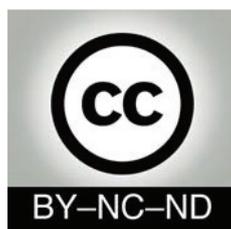




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

T H E S E

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juillet 2019 par

Mme KO Beily

Née le 7 juin 1992

À Sainte-Foy les Lyon

**Les enjeux d'accès pour tous à la médecine de précision,
en Oncologie.**

JURY

Mme. FERDJAOUI MOUMJID Nora, Maître de Conférences en Économie de la santé - HDR

Mr. BLAY Jean-Yves, Directeur Général du centre Léon Bérard

Mr. SPÄTH Hans-Martin, Maître de Conférences en Économie de la santé -HDR

Mme. MICHALLET Mauricette, Pr Emérite UCBL1

Mme. LÉONCE Camille, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université
- Présidence du Conseil Académique
- Vice-Président du Conseil d'Administration
- Vice-Président de la Commission Recherche
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

Frédéric FLEURY
Hamda BEN HADID
Didier REVEL
Fabrice VALLEE
Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**
 - Monsieur Christian BARRES (Pr)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Michel TOD (PU – PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
 - Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
 - Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
 - Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
 - Madame Sarah HUET (AHU)
 - Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
 - Madame Florence MORFIN (PU – PH)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
 - Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Serment des Pharmaciens

Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*



- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels de santé*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant et du Président du jury :

Remerciements

Le travail de synthèse que nécessite la rédaction d'une thèse est un travail difficile, mais à présent que je me retrouve face à mes remerciements, je me sens toute aussi impuissante...

A ma Présidente du jury,

Professeur N Ferdjaoui Moumjid, Maître de Conférences en Économie de la santé, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Vous avez fait partie intégrante de mes études de pharmacie, des enseignements communs aux UELC d'économie de la santé. C'est un plaisir de terminer ce parcours académique sous votre présidence.

A mon Directeur de thèse,

Professeur J-Y Blay, Directeur Général du centre Léon Bérard, pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci d'avoir accepté de prendre part à ce projet, et pour m'avoir soutenue dans mon choix de sujet. Je vous adresse mes remerciements sincères pour vos conseils, vos encouragements et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mon Tuteur pédagogique,

Professeur H-M Späth, Maître de Conférences en Économie de la santé, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse et de m'avoir guidé dans ce travail. Un grand merci pour tous vos retours précieux, qui m'ont challengé et permis d'améliorer qualitativement ce travail en y apportant de l'ouverture grâce à de nouvelles réflexions et perspectives. Veuillez croire en mes remerciements les plus sincères.

A mon Jury,

Pr M Michallet et Mme C Léonce,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter d'être membre de mon jury. Pour votre disponibilité et votre temps, soyez assurée de mes sincères remerciements.

À mon Dou,

Merci pour ton soutien, pour ta présence, pour cette complicité rassurante. Pour n'avoir jamais « lâché » les bras face à cette sacrée MIP. Cette année a été particulièrement dure pour moi, mais on y est arrivé. Le retour est proche, la vie à deux aussi ! À toi, à nous, à demain.

À mon père,

Mon papa KO, 27 ans plus tard il est temps de te remercier pour tous les efforts que tu as réalisés pour me permettre de suivre ce long parcours universitaire. Merci d'avoir été là et de t'être occupé de moi, pour que je devienne celle que je suis aujourd'hui. La relève est arrivée, accompagne-la, elle sera chanceuse !

À mes Juliette(s),

Après toutes ces années, je n'arrive plus à compter... 15 ans !? Je ne vous remercierai jamais assez pour tous ces moments partagés. C'est avec vous que j'ai grandi, avec vous que j'ai appris. Je ne vois pas l'avenir sans vous ! A tous nos futurs projets !

À mon Magic Burô,

Aahaha, je ne sais tellement pas quoi écrire de raisonnable sur ces quelques lignes quand je pense à vous ! Vous êtes mon burô et je suis votre SAF. J'ai passé les meilleures années étudiantes de ma vie à vos côtés et je ne vous en remercierai jamais assez ! On continue notre tour de France avec Florzan et on se retrouve tous chez la Bech à Marseille pour LA régalaade des retrouvailles avant d'attaquer les mariages à venir comme il se doit...version MB ! Spéciale dédicace à ma Gridou (j'te kiffe aussi ma Bertuck tkt), ravie de te soutenir dans l'un des plus beaux moments de ta vie ! Dad's, Moirlux, Jo... Les gars va falloir se dépêcher à la passer hein ☺ #LaRépressionDuSAF !

À ma famille,

Ma mamie Paule, mes tantes, mes couuuuzs (même si certains se trompent de date... ☺), Olivia, mon oncle Gilbert. Mais aussi les Bruckert, les Rocher-Pouget, les Trossat, les Gaydon ! Vous êtes ma grande famille ! Merci à vous d'être là!

À mes gueulAF,

Ce serait long et risqué (pour vous) de dévoiler tous vos noms de gueulAF ! Merci pour tous ces moments aussi fous soient-ils ! Vous êtes une bonne bande de tarés et je ne m'y suis jamais sentie autant à ma place... Spécial dédicace à notre nouvelle recrue : Patrick ! #Zennzation !!

À tous mes amis,

De la fac : Clément, mon binôme. Ma Lodjo. Elsa, Aline (et Croustille), ma Caro, Marie, La Liot, Yann, Bouvard... je me rends bien compte qu'écrire tous les noms risque d'être compliqué et fastidieux ! Une petite dédicace tout de même à mes momoches préférés Marrhyon et Benoit qui me supportent depuis bien des années, à Margaux et tous mes amis bouchers ! ☺

À tous ceux qui ont croisé mon chemin, des USA (Lizzie, John, Chris, les Schranck, Lisa, Jacob...) au Vietnam (Kévin, Valentine, Alex², Aude, Bryan, Sohrana...) en passant par Paris ou Bâle (Sandro la chocolatine, Lulu, Eugénie & Tavel) et qui ont tous participé à enrichir ma vie. Un grand MERCI pour tous les souvenirs gravés !

Je dédie cette thèse à ma petite sœur,

Table des matières

Remerciements	8
Table des matières	11
Liste des abréviations et acronymes.....	13
Liste des figures	15
Liste des tableaux.....	15
Introduction générale	16
1. La Médecine de précision: concept, évaluation et accès au marché en France.....	18
1.1. Principes généraux de la médecine de précision.....	19
1.1.1. Concept de la Médecine de Précision.....	19
1.1.2. Biomarqueurs.....	22
1.1.3. Tests diagnostiques et tests compagnons	23
1.2. Principes généraux de développement et validation clinique du couple TC/CDx.....	25
1.2.1. Modalité d'évaluation et de validation des biomarqueurs	25
1.2.2. Modalité d'évaluation et de validation des tests compagnons	26
1.2.3. Mise à disposition du couple TC/ CDx.....	27
1.3. Accès au marché en France et coûts engendrés.....	27
1.3.1. Parcours réglementaire et processus d'évaluation	27
1.3.2. Accès au remboursement	28
1.3.3. La médecine de précision en chiffre	33
1.4. Perceptions des acteurs concernés	34
2. État des lieux de la Médecine de Précision en France.....	36
2.1. Introduction	37
2.2. Méthodes.....	38
2.2.1. Bases de données & Mots clefs	38
2.2.2. Chronologie des recherches.....	39
2.2.3. Critères de sélection	39
2.2.4. Analyse des documents retenus	40
2.3. Résultats.....	41
2.3.1. Résultats méthodologiques	41
2.3.2. Les grands succès thérapeutiques de la médecine de précision	41
2.3.3. Enjeux scientifiques et techniques.....	42
2.3.4. Enjeux organisationnels	48

2.3.5.	Enjeux éthiques et sociétaux	56
3.	Discussion.....	61
3.1.	Synthèse des résultats phares	62
3.2.	Limites de mon travail.....	65
3.3.	Recommandations	66
3.3.1.	Des connaissances scientifiques en évolution permanente	66
3.3.2.	Cadre réglementaire autour de la Médecine de précision	69
3.3.3.	L’union fait la force : des échanges multidisciplinaires primordiaux.....	73
3.3.4.	Une réflexion éthique et sociétale, dans quelle direction ?	75
3.4.	Perspectives de mon travail.....	77
	Conclusion.....	79
	Liste des Annexes.....	82
	Bibliographie	89

Liste des abréviations et acronymes

AcSé : Accès sécurisé aux thérapies ciblées	CPNCP : Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
ADN : Acide Désoxyribonucléique	CRC : Cancer Colorectal
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	CT : Commission de la Transparence
AM : Assurance Maladie	DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	DM : Dispositif Médical
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic <i>In Vitro</i>
ARIIS : Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé	EMA : European Medicines Agency
ARN : Acide Ribonucléique	ERC : Essai clinique Randomisé Contrôlé
ASA : Amélioration du Service Attendu	EI : Effets Indésirables
ASCO : American Society of Clinical Oncology	FISH : Hybridation In Situ en Fluorescence
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu	GHS : Groupe Homogène de Séjour
ASR : Amélioration du Service Rendu	HAS : Haute Autorité de Santé
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation	PdS : Professionnels de Santé
BDSP : Banque de Données en Santé Publique	HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux	IHC : Immunohistochimie
CEESP : Commission Évaluation Économique et de Santé Publique	ISI : Innovation Stratégique Industrielle
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé	INCa : Institut National du Cancer
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	LCM : Leucémie Chronique Myéloïde
CLIP² : Centre Labélisé INCa de Phase Précoce	LEEM : Les Entreprises du Médicament
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie	LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
CNEDiMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé	MP : Médecine de précision
CPPC : Cancer du Poumon à Petites Cellules	NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
	NGS : Next Generation Sequencing
	NIH : National Institute of Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ON : Organisme Notifié

OS : Overall Survival – Survie Globale

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PIB : Produit Intérieur Brut

PME : Petite ou Moyenne Entreprise

PSTIC : Programme de soutien aux techniques innovantes, coûteuses ou non

Q-PCR : Réactions en Chaîne de Polymérase Quantitative

R&D : Recherche & Développement

RIHN : Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature de biologie et d'anatomopathologie

SA : Service Attendu

SIRIC : Site de Recherche Intégré sur le Cancer

SNC : Système Nerveux Central

SR : Service Rendu

SS : Sécurité Sociale

TAT : Turn Around Time

TC : Thérapie ciblées

UELC : Unité d'Enseignement Librement Choisie

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Liste des figures

Figure 1: Principe de la MP	20
Figure 2: Les différents niveaux de blocage des TC (14)	21
Figure 3: Capabilité de détection des altérations génomiques en fonction des méthodes	24
Figure 4: Illustration de l'interaction Marqueur/Traitement (20)	26
Figure 5 - Processus d'inscription sur la LPPR ou LAP (30).....	30
Figure 6: Principales étapes pour la prise en charge et la tarification d'un DM (73)	32
Figure 7: Changement de l'approche d'analyse du génome (35)	41
Figure 8: Répartition des ressources de R&D selon les phases de développement (40)	44
Figure 9: Principe des essais Umbrella (14)	46
Figure 10: Principe des essais Basket (14)	47
Figure 11: Les 28 Plateformes de génétique moléculaires des cancers en France (14)	49
Figure 12: Visualisation des données génomiques via le logiciel IGV (49)	51
Figure 13: Mécanisme d'hétérogénéité intratumorale (57)	67

Liste des tableaux

Tableau 1: Mots clefs recherchés pour cette étude bibliographique	39
-------------------------------------------------------------------------	----

Introduction générale

Le cancer est devenu depuis 2004, la première cause de mortalité en France ; causant plus de 150 000 décès par an depuis 2003. Les prévisions futures sont à la hausse : selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 15 millions de personnes seront décédés à la suite d'un cancer d'ici 2030 (14,34). De par son expansion mondial et l'implication de différents facteurs prédominants croissants (hérédité, environnement et comportements à risque tels que le tabac ou l'alcool), le cancer se pose aujourd'hui en France et dans le monde, comme un enjeu de santé publique majeur.

On fait face aujourd'hui à un réel avènement de la médecine de précision, portée en partie par les progrès considérables réalisés autour de la génomique avec notamment le développement des techniques de séquençage à haut débit, repoussant les limites de l'expertise clinique. Révolution technologique, elle permet d'analyser simultanément plusieurs gènes, par l'utilisation d'algorithmes dédiés. Les conséquences de cette analyse ciblée à grande échelle offrent des outils diagnostics majeurs aux professionnels de santé (PdS) et sont sources d'innovation pour les patients. En effet, ces tests permettent en partie d'identifier les patients portant une anomalie génétique pour lesquelles une thérapie ciblée existe et pour laquelle ces derniers seront répondeurs, offrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques. C'est cette approche théragnostique qui porte l'espoir et l'engouement perçu autour de la médecine de précision et qui contribue aux efforts déployés dans le développement de nouvelles molécules ciblées innovantes ; permettant de maximiser l'efficacité des traitements via une meilleure prise en charge tout en maîtrisant les coûts de santé en évitant notamment le tâtonnement thérapeutique et le « gaspillage » médicamenteux. Celle-ci apparaît comme la voie thérapeutique la plus prometteuse en cancérologie et elle recense déjà des applications réussies dans le domaine du diagnostic, du pronostic, de la thérapeutique ou du suivi au long-terme des patients.

L'objectif de ce travail bibliographique est de réaliser un premier état des lieux de l'intégration de cette médecine de précision dans le système de santé en France, avant notamment la publication du 4e Plan Cancer ; afin d'évaluer les démarches entreprises dans notre pays au regards des différents enjeux soulevés. Dans un premier temps, nous avons passé en revue les différentes composantes de la médecine de précision, à savoir : les thérapies ciblées, les biomarqueurs et les tests compagnons associés tout en décrivant brièvement les principes de validation et de mise à disposition de ces derniers dans le système de santé actuel. Dans un deuxième temps, nous avons présenté les premiers résultats encourageants de cette médecine de précision. Nous avons identifié les différents enjeux engagés et avons décrit les actions mises en place par notre pays pour optimiser son intégration. Enfin, nous avons également essayé d'identifier les limites présentes et avons émis des recommandations pour les années à venir.

1. La Médecine de précision: concept, évaluation et accès au marché en France

1.1. Principes généraux de la médecine de précision

1.1.1. Concept de la Médecine de Précision

1.1.1.1. Médecine de précision

Le concept de la médecine dite de précision n'est pas nouveau, mais son utilisation est récente. En effet, les premières citations sur le sujet datent des années 1990. Elles ont fait suite au grand projet initié à cette période, nommé « The Human Genome » consistant en l'identification de la totalité du génome humain, qui sera finalement publié en Avril 2003 (1).

Malgré la popularité que rencontre cette médecine de par son concept « innovant et accrocheur » (2) pour l'avenir de la médecine et toutes les publications qu'elle génère, il reste néanmoins difficile de trouver une définition consensuelle du terme. Celle-ci reste partagée et débattue. On distingue ainsi différents « avatars » : médecine de précision (MP), médecine stratifiée, médecine des 4P, médecine génomique ou encore médecine personnalisée. Les deux premières s'accordent sur l'importance de l'identification et de la caractérisation des mécanismes cellulaires et moléculaires dont certaines sont ciblées par un traitement dit « ciblé ». Elles mettent ainsi en valeur la stratification des populations de patients, dont seuls ceux répondeurs se verront bénéficier du médicament concerné. La Médecine des 4P est une formule plus ancienne et large qui signifie « Prédictive, Préventive, Personnalisée et Participative ». La Médecine génomique, met-elle en avant les outils permettant cette personnalisation, puisque les progrès majeurs réalisés en génomique à l'origine d'une meilleure caractérisation des tumeurs et de la compréhension des mécanismes de résistance sont liés à l'avènement de nouvelles technologies innovantes. Cette médecine « habilitée » par les technologies s'est vu également appelée « médecine génétiquement informée » par le National Institute of Health (NIH). La médecine personnalisée, terme très répandue, se veut peut-être plus extrême dans sa caractérisation, puisqu'après tout, chaque bonne médecine se veut personnalisée : il s'agit ici d'un traitement fait « sur mesure » au regard des caractéristiques spécifiques de la tumeur d'un individu (2,3,4,5,6,7). Il apparaît donc plus pertinent de s'attacher à l'objectif de cette médecine, plus qu'à sa définition propre.

La MP est une stratégie thérapeutique qui utilise des caractéristiques biologiques, génomiques et environnementales spécifiques d'une personne pour prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies. Elle permet de planifier le traitement, déterminer l'efficacité du traitement ou établir un pronostic, adapté à chaque patient (8). Elle peut ainsi s'assimiler au « *bon traitement pour le bon patient, à la bonne dose et au bon moment grâce aux avancées dans la connaissance du génome, de la génétique et des corrélations entre le génome et la physiologie* » (9).

Cette médecine a fait naître un nouveau paradigme, prenant en compte les spécificités génétiques de chacun. Elle a fait évoluer considérablement la stratégie thérapeutique actuelle ; reconfigurant la nosologie fondée davantage sur le profil moléculaire des pathologies que sur les symptômes ou l'analyse histologique des tissus (Figure 1). De ce fait, la caractérisation de la tumeur devient le critère central de la décision thérapeutique, relayant l'organe au second rang dans le choix du traitement ; bousculant ainsi tous les protocoles de références établis (4,10).

La MP est un concept en pleine croissance. Devenue incontournable, elle s'applique aujourd'hui dans de nombreuses spécialités de la médecine et s'impose comme essentielle dans la prise en charge globale des patients. On note toutefois que l'oncologie reste le secteur le plus avancé et recensant le plus d'innovations, tant dans le diagnostic que dans l'arsenal thérapeutique mis à disposition, faisant de « l'oncologie personnalisée » une réalité clinique (11,12). Elle est associée à des progrès majeurs dans la prévention, le diagnostic et le choix thérapeutique (2,4). Cela s'explique notamment par le fait que le cancer soit une pathologie très hétérogène, la rendant ainsi une cible pertinente pour la médecine de précision.

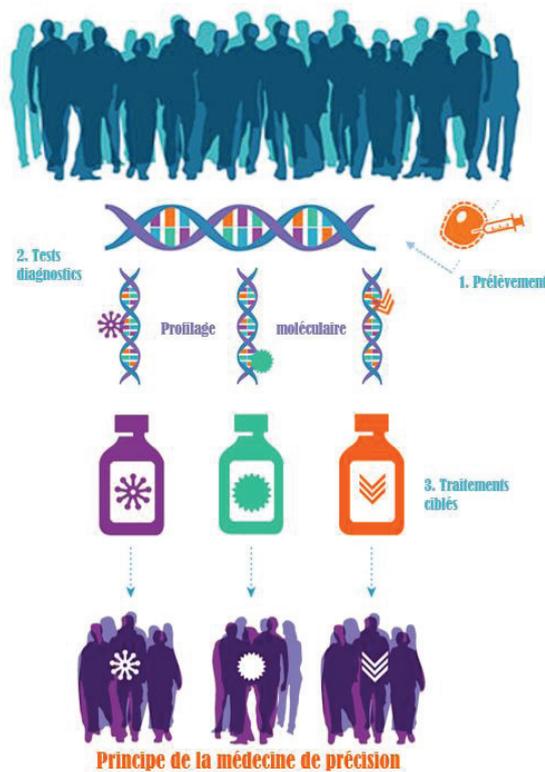


Figure 1: Principe de la MP

1.1.1.2. Thérapies ciblées

Depuis le développement et la mise sur le marché en 2000 du *trastuzumab*, indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2 et de l'*imatinib* limitant l'indication aux patients présentant une leucémie myéloïde chronique (LMC) portant le chromosome de Philadelphie (13), on assiste à une réelle explosion du marché des thérapies ciblées (TC), représentant désormais ¼ des anticancéreux disponibles (14). On compte actuellement en oncologie, 43 thérapies ciblées, dont 28 se sont vu accordées une autorisation de mise sur le marché (AMM) entre 2012 et 2016, illustrant l'intérêt de masse présent autour de ces molécules (Annexe 1). Celles-ci couvrent plus de 100 indications et agissent sur près de 20 mécanismes distincts d'oncogenèse, présentés en Annexe 2 (14).

Les thérapies ciblées peuvent être de deux types : soient des biomédicaments (Anticorps monoclonaux, protéine de fusion) soient des « petites molécules chimiques » (de faible poids moléculaires leur conférant certaines propriétés) (7,14). Elles ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation des cellules tumorales, en agissant sur les voies de signalisation. Un premier mécanisme est de venir bloquer des transmissions essentielles à la survie de la tumeur (messagers, récepteurs...), induisant la mort cellulaire (Figure 2). Un second mécanisme vise à bloquer l'angiogenèse, empêchant la cellule de fabriquer de nouveaux vaisseaux et par conséquent de s'alimenter. Les immunothérapies spécifiques visent à restaurer, stimuler et/ou renforcer les cellules immunitaires (CART-cell). Ces propriétés leur permettent ainsi d'agir sur des mécanismes oncogéniques communs à différentes pathologies : le *bévacizumab* par exemple, agit sur 6 tumeurs solides différentes. Toutefois, la majorité de ces molécules n'a qu'une seule indication thérapeutique (14).

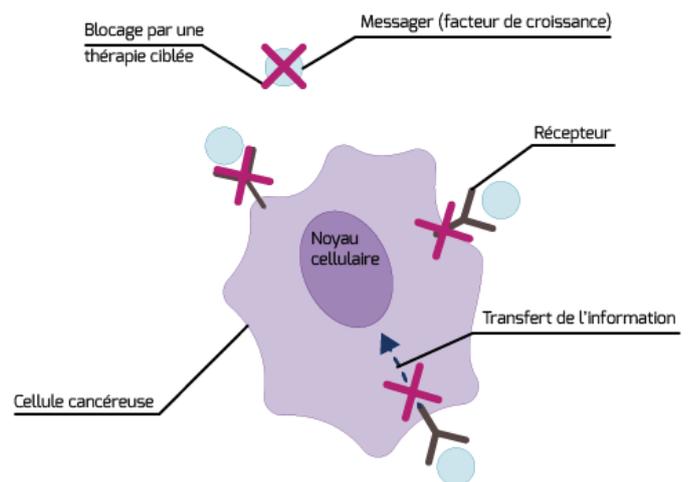


Figure 2: Les différents niveaux de blocage des TC (14)

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), on définit une thérapie ciblée comme « un traitement n'apportant de bénéfices que chez certains patients, identifiés par un marqueur prédictif, lui-même détecté par un test compagnon ». Ces thérapies ciblées n'ont pas pour but de remplacer les traitements actuels, mais au contraire de venir compléter l'arsenal thérapeutique avec pour objectif de proposer une thérapie efficace au bon patient afin d'améliorer sa qualité de vie, sa survie et l'efficacité de son traitement ; rejoignant ainsi le concept devenu slogan « *du bon médicament, au bon patient, à la bonne dose et au bon moment* ».

L'attente autour de ces thérapies est forte, autant de la part des professionnels de santé que des patients. Même si elles ont déjà prouvé leur efficacité pour certains patients par rapport aux thérapies conventionnelles (7), de par la stratification des patients qu'elle impose, les thérapies ciblées s'adressent encore à une minorité de patients, présentant un stade avancé ou métastatique de la pathologie (94% des patients concernés) (14).

1.1.2. Biomarqueurs

La notion de biomarqueur n'est pas récente, puisque le premier ayant été considéré et utilisé comme tel n'est autre que la glycémie, dans le diabète (19). Un biomarqueur est défini par le NIH comme une « *caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur des processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique* » (15). Il permet donc de distinguer un état physiologique normal d'un état pathologique ou d'une réponse à un traitement.

Les biomarqueurs sont hétérogènes (16), tant dans leur nature (acide aminé, protéine...) que dans leur localisation (sang, urines, selles, tissus tumoraux ou normaux et autres liquides organiques) et sont présents en faible quantité chez chacun de nous. Ces affirmations leur confèrent ainsi différents rôles, utiles tant en recherche fondamentale que clinique. On distingue ainsi différents types de biomarqueurs (13,17, 19) :

- Biomarqueur de risque : évalue le risque de développer une pathologie
- Biomarqueur prédictif : prédit l'activité clinique, la réponse à un traitement ciblé, orientant les PdS dans leurs décisions thérapeutiques (ex : Chromosome de Philadelphie dans les LMC). Ce sont les biomarqueurs les plus employés en Oncologie et hématologie (38% au total) (18).
- Biomarqueur diagnostic : oriente et/ou facilite le diagnostic et détermine ainsi l'accès à un traitement ciblé.
- Biomarqueur pronostic : oriente et/ou facilite la stratégie thérapeutique en aidant les PdS à déterminer les résultats probables (survie globale (OS), agressivité de la tumeur) chez les sous-groupes de patients (ex : la mutation du gène TP53). Il permet de prédire ou de suivre l'évolution d'une pathologie.
- Biomarqueur de suivi de la maladie : permet d'évaluer l'efficacité du traitement en amont et de suivre la maladie résiduelle sur le long terme.

Ils peuvent être également appelés « Biomarqueurs compagnons » quand ils sont effectivement associés à une thérapie ciblée. Ce sont alors des outils d'orientation thérapeutiques qui en guidant le diagnostic prédictif par sélection de la population répondeuse et en assurant le suivi de la maladie, permettent la prescription des thérapies ciblées, à bon escient (7,19).

En oncologie, l'identification des biomarqueurs présente divers atouts. Il permet entre autre de repérer les gènes de susceptibilité aux cancers, de préciser un diagnostic ou un pronostic et permet également d'optimiser la pharmacothérapie en fonction du profil génétique d'un individu. Bien qu'ils aient toujours joué un rôle dans le diagnostic et dans la surveillance des traitements (6) et qu'ils participent significativement à l'espoir des stratégies personnalisées, on note un manque de biomarqueurs et de nombreux verrous limitent encore leur utilisation. En effet, malgré une grande abondance de biomarqueurs candidats en recherche biomédicale, le nombre de biomarqueurs validés reste relativement faible. On estime que sur plus de 200 molécules ciblées développées, une vingtaine seulement sont couplés à un biomarqueur compagnon (6). Hors, il est important de noter qu'ils sont essentiels pour l'intégration de la médecine de précision dans la pratique clinique et la stratification des sous-populations répondeuses à un traitement. Il est donc primordial de soutenir les efforts faits pour la découverte de nouveaux biomarqueurs, à tous les stades de développement.

1.1.3. Tests diagnostiques et tests compagnons

1.1.3.1. Le « Théragnostic »

Néologisme qui dérive de la contraction de « thérapeutique » et « diagnostique », face à une co-utilisation quasi indissociable de ces derniers, on entend par « Théragnostic », l'utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur pour orienter la thérapeutique du patient, en fonction de son statut pour ce dernier (19,20). Il découle de l'utilisation conjointe d'une thérapie ciblée avec un test diagnostique permettant le « profilage moléculaire ». Il est alors surnommé « test compagnon » (CDx).

Le « profilage moléculaire » qui consiste en la détection des biomarqueurs est un concept clef de la médecine de précision. Il fait appel à diverses techniques d'analyse, qui sont aujourd'hui utilisées quotidiennement au sein des laboratoires spécialisés et cela à des fins de diagnostic clinique. Parmi celles-ci, on identifie principalement l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), les réactions en chaîne de polymérase quantitative (qPCR) ou encore le séquençage de nouvelle génération (NGS) (18). Le NGS, révolution technologique alimentant la médecine de précision, est une technique d'analyse moléculaire qui séquence de multiple fragments d'ADN/ARN très rapidement. C'est une méthode à haut débit, permettant de séquencer un plus grand nombre de cibles à la fois. La taille variant d'une dizaine à une centaine de gènes, selon l'indication (21,22). Chacune de ces techniques se distinguent par différents facteurs tels que le délai de résultats (TAT), le coût, la quantité de tissu

nécessaire et bien évidemment la capacité de détection de la technique utilisée (Figure 3). Jusqu'à ce jour, les coûts, le délai et la précision des techniques de NGS ne répondaient pas aux exigences requises pour les diagnostics courants. Cependant, les coûts diminuent parallèlement à l'augmentation de la qualité et de la rapidité des tests (23). Il ne reste que peu de temps avant que le NGS soit rentable par rapport aux tests actuels sur les biomarqueurs.

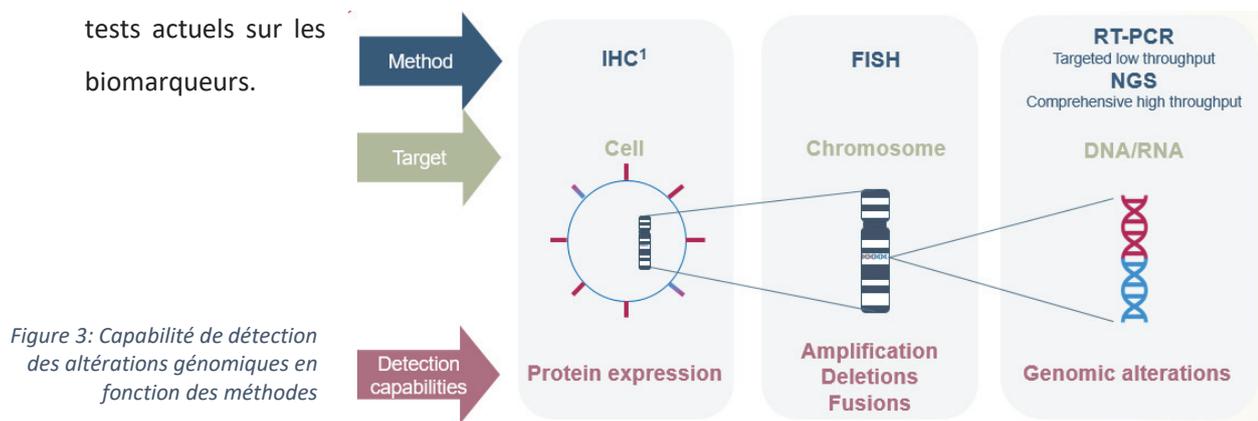


Figure 3: Capacité de détection des altérations génomiques en fonction des méthodes

1.1.3.2. Tests compagnons

La HAS définit les tests compagnons comme des « tests diagnostiques permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée » (20). Il accompagne le traitement et offre aux médecins des outils fiables et puissants aidant leurs décisions thérapeutiques.

Les tests compagnons constituent un groupe spécifique des tests diagnostiques puisque les informations qu'ils génèrent influencent le rapport bénéfice/risque (B/R) du traitement ciblé couplé (24). Historiquement utilisés post-AMM, ils interviennent aujourd'hui de plus en plus en amont dans les phases de Recherche et Développement (R&D), impactant ainsi la manière de développer les nouvelles molécules et d'initier les essais cliniques. Ils ont un rôle primordial dans la stratégie personnalisée et ce à tous les stades la prise en charge, en permettant notamment :

- De sélectionner les patients répondeurs au traitement en amont de sa prescription en fonction de la présence ou non d'une caractéristique spécifique (biomarqueur compagnon) et donc de prédire la réponse au traitement : stratification de la population.
- D'évaluer précocement l'efficacité ou la toxicité d'un médicament.
- De minimiser ou prévenir les effets indésirables ainsi que le suivi de la maladie résiduelle.

Un exemple de test compagnon ayant réussi est le test HercepTest[®], permettant de détecter les populations avec surexpression HER2+. Ce test offre des informations décisives sur les individus et leurs caractéristiques génétiques, permettant l'identification des patients répondeurs (ici HER2+) et renforce ainsi l'efficacité du médicament chez cette population cible répondeuse.

Une étude réalisée par l'organisation des entreprises du médicament (LEEM) en 2012 montrait que sur un ensemble de 18 465 essais cliniques de phase II et III, 582 incluait des tests compagnons (25). C'est une proportion encore faible mais qui tend à croître depuis ces dernières années, notamment grâce aux progrès techniques réalisés. Ils permettent aux acteurs de santé, aux payeurs et aux patients un gain de certitude vis-à-vis des bénéfices apportés par le médicament en sélectionnant les patients les plus à même d'en bénéficier. Ce ciblage moléculaire s'inscrit dans une stratégie coût-efficacité rentable puisque les dépenses engendrées par ces tests seront compensées par l'économie réalisée sur le gaspillage médicamenteux évités ; réservant les prescriptions onéreuses aux situations pertinentes (24). Une analyse économique présentée à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2009 estimait que plus de 600 millions de dollars auraient pu être ainsi économisés aux Etats-Unis (USA) si la prescription des traitements anti-EGFR se limitait aux patients avec gène KRAS « sauvage » (26).

1.2. Principes généraux de développement et validation clinique du couple TC/CDx

1.2.1. Modalité d'évaluation et de validation des biomarqueurs

L'évaluation scientifique d'un biomarqueur représente la première étape du développement d'une thérapie ciblée couplée, quand il est identifié au stade de la recherche. Toutefois, il peut l'être à tous les stades de développement voir même dans certains cas, après la mise sur le marché d'un médicament (7).

Une fois identifié, un biomarqueur doit, pour avoir la possibilité d'être intégré au parcours de soin, être validé cliniquement et statistiquement. Afin de pouvoir justifier d'une technique maîtrisée (robustesse et reproductibilité de l'analyse) et de sa pertinence clinique (intérêt médical ou biologique), le biomarqueur va effectuer plusieurs études cliniques successives. La première nommée « pilot set » aboutit à une preuve de concept. La seconde « test », si elle donne droit à un avis favorable, permettra la réalisation de la dernière étude surnommée « validation test », qui équivaut à une étude multicentrique et multiethnique (20). Il est important de souligner que ce biomarqueur doit être précisément identifié et caractérisé puisqu'il pourra être amené, selon son utilité, à définir et sélectionner la population

répondeuse au traitement qui lui est associé. Il doit donc valider des exigences de validation importante, affirmer sa reproductibilité, sa précision, sa fiabilité, sa sensibilité ainsi que sa spécificité.

1.2.2. Modalité d'évaluation et de validation des tests compagnons

Pour devenir « compagnon », un test diagnostique doit justifier de son caractère prédictif (20). Une évaluation synchrone (non dissociée de l'efficacité du traitement) est obligatoire avec pour double objectif : de démontrer que le traitement est efficace que chez une catégorie de patients (répondeurs) et que le test compagnon permet d'améliorer la prise de décision thérapeutique. Celle-ci est réalisée par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTs), commission de la HAS, qui évalue les tests selon 3 critères (20):

- La validité analytique : « aptitude *in vitro* à réaliser la mesure d'intérêt avec exactitude et fiabilité » (Sensibilité, reproductibilité, robustesse...).
- La validité clinique : « aptitude à prédire avec précision et fiabilité le phénotype clinique d'intérêt » (OS, Survie Sans Progression (SSP) ...).
- L'utilité clinique : « Aptitude à améliorer le devenir clinique des patients en évènements cliniques mesurables et à apporter une valeur ajoutée en terme d'optimisation de décision de traitement et en corollaire de stratégie thérapeutique ». De loin le critère le plus regardé et attendu, il est indispensable car il atteste de la valeur ajoutée apportée par le test évalué ; concept même des tests compagnons qui implique que : le marqueur modifie l'effet du traitement, le traitement est efficace uniquement sur la population répondeuse (+) et est par conséquent sans intérêt clinique chez les patients non répondeurs (-) (Figure 4).

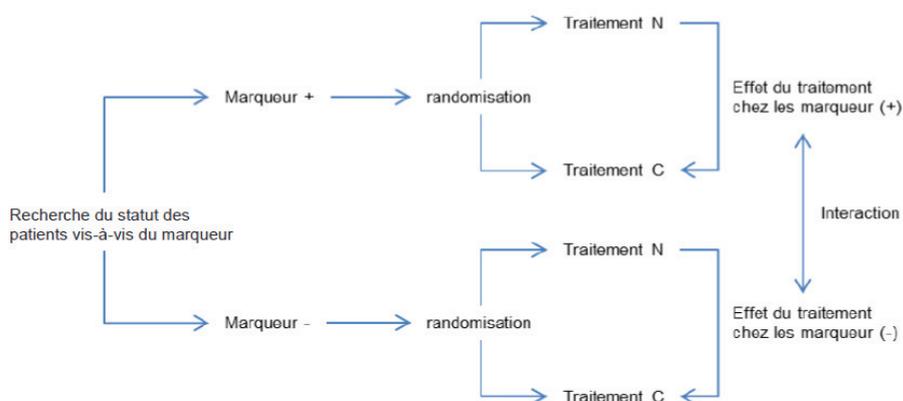


Figure 4: Illustration de l'interaction Marqueur/Traitement (20)

1.2.3. Mise à disposition du couple TC/ CDx

Comme nous avons pu le voir, le biomarqueur a un rôle clef dans la revendication du caractère ciblé d'une molécule d'intérêt. Celle-ci peut survenir au cours du développement de la molécule, on parle alors de co-développement (démarche prospective) ou bien après la mise sur le marché de la molécule (démarche rétrospective).

La première démarche, préférée et préconisée par les instances réglementaires a pour avantage d'améliorer considérablement les étapes de R&D notamment en diminuant les coûts associés aux essais cliniques. La méthode de référence encore utilisée (mais qui nécessiterai une évolution de son design) est l'essai clinique randomisé contrôlé (ERC) dont les critères de jugement et les objectifs sont prédéfinis à l'avance (7). Il en va de soi que le biomarqueur et le test compagnon doivent être développés le plus en amont possible du développement de la molécule, le double objectif étant de pouvoir utiliser le biomarqueur pendant la recherche clinique et de faire valider le test sur ce dernier par la même occasion.

La deuxième, quant à elle rétrospective, est une démarche historique qui se base sur l'analyse des résultats de précédent essais cliniques, pour lesquels aucune stratification de la population a été réalisée. Les données rassemblées serviront de base au test qui sera donc développé *a posteriori*. Elle a pour avantage d'optimiser l'efficacité du traitement en augmentant le ratio B/R grâce à une meilleure stratification de la population répondeuse et/ou de diminuer les risques d'effet secondaires. Elle est souvent préférée par les industriels puisqu'elle permet notamment de réutiliser, dans de nouvelles indications, de vieilles molécules ayant perdu leur AMM ou leur remboursement. Cette démarche se révèle néanmoins plus complexe, demandant des essais cliniques supplémentaires augmentant ainsi le coût, la complexité et le temps de développement d'un médicament (5).

1.3. Accès au marché en France et coûts engendrés

1.3.1. Parcours réglementaire et processus d'évaluation

En France, un médicament qu'il soit ciblé ou non doit, pour être mis sur le marché, se voir accorder une AMM, résultant de l'évaluation de son ratio B/R. Cette autorisation est accordée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ou l'European Medicine Agency (EMA) (si demande centralisée). Cette dernière est obligatoire pour les thérapies ciblées, ouvrant au

marché européen. Le biomarqueur, considéré quant à lui comme une entité biologique n'est pas soumis à une réglementation particulière, mais peut faire l'objet de brevets.

Les tests compagnons appartiennent eux à la classe des Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro* (DMDIV) et répondent donc à la directive européenne 98/79/CE (27). Contrairement aux médicaments, ils ne sont pas soumis préalablement à une AMM mais nécessite le marquage CE, attestant de leur conformité (fonction du risque) aux exigences essentielles de santé et de sécurité de la directive. Appartenant aux DMDIV non listés (Annexe I), le marquage peut être octroyé par le fabricant lui-même, sans intervention d'un organisme notifié (ON) : on parle d'auto-certification (28).

Une révision de cette directive a été entamé depuis 2012, dans une approche commune et européenne d'harmonisation et de modernisation des procédures réglementaires afin d'améliorer la sécurité liée à ces tests et favoriser l'innovation. Elle comprend notamment la mise en place d'un règlement spécifique aux DMDIV avec la création d'une nouvelle classification (Classe A à D selon les risques associés), s'appuyant sur la classification de la « Global Harmonization Task Force ». Cette mise à jour renforce également les obligations des fabricants de produits CE, avec l'intervention requise d'un ON et la remise de documents spécifiques sur les techniques de conception, de validité et de performance clinique relative au test soumis à une évaluation (29).

1.3.2. Accès au remboursement

1.3.2.1. Accès au remboursement des thérapies ciblées

L'accès au remboursement pour un médicament se fait sur demande des industriels de santé auprès de la Commission de Transparence (CT) de la HAS. L'avis de la CT, évalue respectivement le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Le SMR évalue l'intérêt clinique du médicament pour une prise en charge par la solidarité (remboursement ou non). Il prend en compte l'efficacité du médicament et ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle et son intérêt pour la santé publique (ISF). L'ISF évalue le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité ; il est jugé positif s'il répond à un besoin de santé et/ou s'il participe à réduire les ressources engagées dans l'amélioration d'un état de santé. L'ASMR, quant à elle, répond à la question du progrès thérapeutique apporté par ce médicament par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur ajoutée, en prenant en compte : la qualité de la démonstration (comprenant notamment le choix du comparateur et le design de l'étude), la quantité d'effet ajoutée et sa pertinence clinique (données

d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie) ainsi que le besoin médical dans l'indication évaluée (74). Cet avis de la CT sera ensuite transmis à deux instances : l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) fixant le taux de remboursement et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) fixant le prix du médicament. La décision finale concernant le prix du médicament relève du Ministère de la Santé qui la publie dans le Journal Officiel (JO).

Les exigences de la CT par rapport aux thérapies ciblées sont communes à celles des médicaments (comparaison directe à un comparateur cliniquement pertinent) et ce statut « ciblé » n'octroie pas un remboursement de facto. Toutefois, les autorités compétentes accompagnent et valorisent les thérapies ciblées puisque sur 92 évaluées, 95% ont reçu un SMR suffisant et 38% ont obtenu un ASMR compris entre I et III. Cela représente néanmoins un coût : en 2014, à l'hôpital, les thérapies ciblées représentaient plus de 50% des dépenses remboursés liés aux anticancéreux inscrit sur la liste en sus des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) (14).

1.3.2.2. Accès au remboursement des tests compagnons

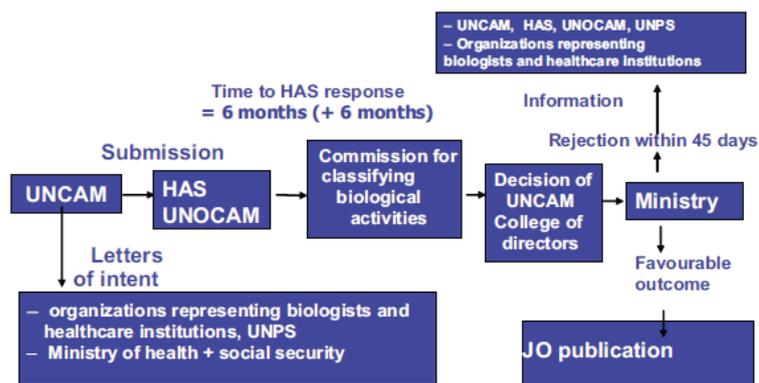
En France, tout comme pour la majorité des pays européens et américain, la procédure de remboursement d'un test diagnostique est long, complexe et non adaptée aux spécificités de la médecine de précision ; décourageant certains à l'utilisation de ceux-ci (24). Le principe de remboursement est différent selon où le test est réalisé (hôpitaux publics, privés et/ou laboratoires). En France, pour pouvoir accéder à un remboursement, il est nécessaire d'adresser une demande au CNEDiMITS qui procédera à l'évaluation au remboursement du test : on parle d'évaluation médico-technique. Dans le cas d'une primo-inscription, l'avis de la CNEDiMITS repose sur deux critères, le service attendu (SA) et l'amélioration du service attendu (ASA). Le SA équivaut au service clinique apporté notamment par l'amélioration clinique de l'état du patient et se base sur l'intérêt du produit en lui-même et pour la santé publique. Son évaluation, si positive, donne lieu à une recommandation de prise en charge par l'Assurance Maladie (AM). L'ASA, quant à elle, mesure le progrès apporté au regard du traitement de référence. Elle prend en compte notamment l'amélioration apporté par rapport à la mortalité, la morbidité, la qualité de vie et la commodité d'emploi pour les patients. S'il s'agit d'un renouvellement d'inscription, l'appréciation sera faite sur le service rendu (SR) et l'amélioration du service rendu (ASR). Les niveaux attribués par la CNEDiMITS varient en fonction de l'arsenal thérapeutique disponible utilisé comme comparateur. Ainsi, pour un même dispositif médical (DM), l'évaluation sera différente pour chaque indication (73).

Il est a noté que cette demande d’inscription sur la liste des produits remboursables ne peut être entreprise par l’industrie du diagnostic elle-même. Elle doit être réalisée par une société savante, un professionnel de santé ou par les autorités de santé, ce qui complique d’autant plus la demande d’évaluation. Après avis favorable de ce dernier, le dossier est transmis à l’UNCAM qui décidera si le test peut être remboursé et de sa tarification unitaire.

Le test diagnostic est alors répertorié dans la liste nationale pour obtention d’un code de remboursement, transmis par la suite aux différents établissements de santé. Il existe deux types de listes (Figure 5):

- **La liste des produits et des prestations remboursables (LPPR)** : pouvant donner droit à une prise en charge totale par l’AM. Cette liste porte sur le DM lui-même, dans sa « bonne utilisation ».
- **La liste des actes et prestations (LAP)** : ici c’est l’acte professionnel réalisé comme technique ou geste technique, dans un but diagnostic, pronostic ou préventif.

Figure 5 - Processus d'inscription sur la LPPR ou LAP (30)



Il est important de noter la nuance : ce ne sont pas les tests en eux-mêmes qui sont remboursés mais l’acte biologique qui y est associé. Ainsi, un test sera pris en charge s’il est prescrit par un médecin. La plupart des tests compagnons remboursés sont inscrit uniquement dans la LAP (et ne sont donc pas remboursés en ville et non pris en charge par l’AM). C’est le cas du test HercepTest®. Cela démontre un choix stratégique des autorités à accompagner l’introduction d’une nouvelle technologie dans l’organisation du système de santé.

Cette procédure de remboursement peut durer plusieurs années, freinant considérablement l’accès à l’innovation pour les patients et décourageant les industriels du diagnostic dont la plus-value de leur test, n’est pas encore justement reconnue auprès des instances dans les décisions de financement et de remboursement. Ce manque de reconnaissance pour la valeur apportée par le service couplé du test compagnon avec la thérapie ciblée souligne la nécessité de modernisation des procédures réglementaires historiques, basée uniquement sur la valeur apportée par le médicament.

Par ailleurs et faisant suite à la loi de financement de la SS de 2008, la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) offre une expertise médico-économique supplémentaire à la HAS, permettant de mesurer l'intérêt de la stratégie ou du produit évalué pour la société. L'efficacité évaluée est établie par comparaison des coûts engendrés (moyens utilisés) aux résultats attendus ou observés ; par l'analyse comparative face à une alternative thérapeutique et repose également sur la qualité de vie des personnes concernées. Cet avis d'efficacité concerne uniquement certaines demandes d'inscription sur la LPPR et est demandé pour les produits revendiquant une ASMR élevée et/ou qui est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'AM. L'objectif étant la hiérarchisation des différentes options envisageables selon une allocation optimale des ressources engagées. La publication de l'avis émet une recommandation sur la prise en charge par l'AM de la technologie ou produit évalué. La CEESP est ainsi garante de la validité scientifique, de la méthodologie et de la qualité déontologique des évaluations médico-économiques et de santé publique demandées par la HAS en précisant notamment dans sa conclusion : le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) du produit, l'appréciation du niveau d'incertitude et les éléments permettant d'apprécier l'impact d'une variation de prix sur la RDCR (75). Cet avis d'efficacité est destiné principalement au CEPS, en vue de la négociation de tarification. Toutefois, ces avis sont accessibles librement sur le site internet de la HAS pour information.

1.3.2.3. Tarification des dispositifs médicaux et négociation du prix

La fixation du tarif de remboursement et du prix d'un médicament ou d'un DM est réalisé par le CEPS, via un accord-cadre conclu avec les organismes demandeurs. Il participe ainsi à la définition de la politique économique des produits de santé. Le tarif de remboursement ou le prix proposé, prend en compte principalement (73) :

- De l'ASA, l'ASR, ou le cas échéant, des résultats de l'étude médico-économique
- Des volumes de ventes attendus ou observés
- Des montants remboursés par l'Assurance Maladie, attendus ou observés
- Des conditions réelles d'observation
- De la populations cible
- Du tarif des médicaments à même visée thérapeutique et de ceux pratiqués à l'étranger

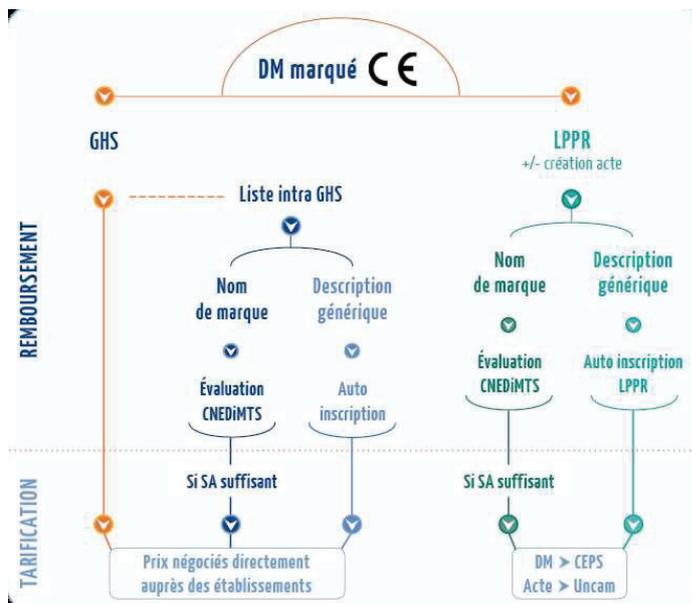


Figure 6: Principales étapes pour la prise en charge et la tarification d'un DM (73)

1.3.2.4. Dispositifs de soutien à l'innovation

Comme nous avons pu le voir, le circuit de validation et la prise en charge du couple TC/CDx est fastidieuse et peut s'avérer être un processus long et complexe ; plus particulièrement pour les tests compagnons. Les autorités sanitaires sont conscientes de cette nécessité de synchronisation et d'harmonisation des procédures afin d'encourager et favoriser l'innovation des tests compagnons et proposent, en attendant, des aides et soutiens financiers à l'innovation.

A l'image des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour les médicaments, des dispositifs ont été mis en place par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), pour accompagner l'innovation médicale, sur une période limitée, favorisant un accès précoce aux produits ou technologies innovantes pour les patients. Cela passe essentiellement par le financement des tests compagnons jusqu'à leur prise en charge par la collectivité (31,32). Quelques projets phares sont décrits ci-dessous :

- **PHRC/PSTIC** : financements respectivement des études nécessaires à la validation de la faisabilité clinique d'une part et de l'utilité clinique et médico-économique de l'innovation d'autre part.
- **Forfait innovation** : ciblent les produits, prestations et/ou actes innovants pour lesquels la HAS a considéré que les données n'étaient pas suffisantes mais démontrant un intérêt potentiel. Il sera accordé sous condition de la réalisation d'une étude clinique ou médico-économique (Annexe 3).

- **Forfait RIHN** : mécanisme de prise en charge conditionnelle ; financé par les enveloppes MERRI, qui permet une prise en charge précoce des actes innovants pour lesquels un intérêt clinique a été démontré (mais pas encore intégré à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) ou la Classification Commune des Actes Médicaux (CCCAM)). Ce forfait permet d'évaluer les actes en « condition réelle » ; favorisant ainsi leur validation et leur inscription à la nomenclature concernée.

1.3.3. La médecine de précision en chiffre

En 2018, les dépenses de santé ont représenté plus de 11% du Produit Intérieur Brut (PIB) de la France (+1,1 par rapport à la moyenne des pays de l'Union Européenne (UE)) (31). Dans un contexte où les ressources et dépenses de santé sont scrutées, la médecine de précision crée un réel paradoxe limitant l'Eldorado que représente les thérapies ciblées. Elle est source d'innovation et d'amélioration dans la prise en charge des patients et inspire à une économie vis-à-vis notamment du gaspillage médicamenteux qui envahit les systèmes de santé, en délivrant les médicaments onéreux seulement dans les situations adéquates, évitant ainsi le « tâtonnement thérapeutique » et les effets indésirables associés à un manque d'efficacité (33). Néanmoins, bien que ne représentant que 4% du coût du cancer pour l'Assurance maladie en 2004, elles restent relativement chères puisque le prix moyen mensuel estimé d'une thérapie ciblée est de 3 200€ par patient (14). Cela s'explique notamment par la « prescription jusqu'à progression » de ces nouvelles molécules. Or, dû à une efficacité supérieure de ces traitements, on assiste aujourd'hui à une réelle chronicisation de certaines pathologies ; impactant un petit peu plus le budget alloué aux dépenses de santé. À cela vient s'ajouter le coût des tests diagnostiques, et ceux engendrés par les données générées qu'il convient de stocker. Même si les tests compagnons représentent une partie minime des ressources allouées aux diagnostics in vitro (<1% des dépenses totales de santé), les coûts associés à ces thérapies personnalisées complexifient les décisions émises à leurs égards et tiraillent les différents acteurs de santé (prescripteurs, industriels et payeurs) entre la volonté de soigner tous les patients et celle de maintenir les dépenses de santé, particulièrement regardées aujourd'hui.

1.4. Perceptions des acteurs concernés

Comme décrit précédemment dans la partie 1.1.1, le concept de « médecine de précision » n'est pas nouveau, puisque le premier traitement ciblé ayant été mis à disposition a près de 20 ans. Toutefois, c'est seulement à partir de 2014 qu'on constate un réel engouement autour de cette thérapeutique personnalisée. Comment a-t-elle été perçue ? Quels sont les acteurs concernés et comment se positionnent-ils face à celle-ci ?

Pour les patients, les premiers résultats obtenus par ces traitements ciblés (comme ceux recueillis chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+ et traitées par *trastuzumab*) ont été une réelle source d'innovation et d'espoir thérapeutique, en particulier dans le domaine de l'oncologie. Diversifiant l'arsenal thérapeutique et offrant de nouvelles perspectives à ceux en échec thérapeutique, son développement est « attendu » par les patients. Toutefois, depuis 2000, même si le nombre de thérapies augmente, les patients restent encore peu informés sur le principe, les caractéristiques et les « bienfaits » de cette personnalisation. Celle-ci reste encore bien méconnue du grand public, les seuls informés se limitant souvent aux patients concernées par un traitement ciblé et leurs proches.

Pour les professionnels de santé et plus particulièrement les oncologues, le développement de cette médecine a été très appréciée puisqu'elle leur offre notamment des outils diagnostiques et thérapeutiques plus performants et précis, favorisant une meilleure prise en charge des patients. Toutefois, comme le souligne la pétition « L'appel des 110 » signée et publiée dans le Figaro en 2016, la sphère médicale a émis dès le début son inquiétude quant à la faisabilité de cette application clinique, notamment au vue des coûts « injustifiés » pratiqués (78). Cette revendication est d'autant plus importante dans ce cas, puisqu'elle oblige d'une certaine manière les professionnels de santé à rationaliser les soins à un nombre limité de patients ; allant à contresens de leurs valeurs et obligations.

Enfin pour les autorités sanitaires, en charge de la validation, de la mise à disposition et/ou du remboursement de ces nouvelles thérapies, cette médecine de précision est apparue comme un nouveau challenge de taille à relever. Il a fallu pour ses instances, s'adapter à ces nouvelles caractéristiques via de nouvelles procédures réglementaires (décrites notamment dans la partie 1.2 et 1.3), intégrer ce changement de pratique dans leurs évaluations et au sein de notre système de santé via des aides financières exceptionnelles (comme décrites dans la partie 1.3.2.4). Ce challenge s'avère complexe au vue des spécificités, du manque de recul et de la pression des différents acteurs au sujet des prix (hospitaliers vs industriels) ; néanmoins on note un réel engagement de ces instances qui soutiennent l'innovation et

favorise son accès en proposant de nouvelles mesures adaptées aux besoins nationaux grandissants ; essayant ainsi de satisfaire toutes les parties impliquées.

Depuis 2014, l'engouement émis autour de cette personnalisation de la médecine est toujours présent, de même que les appréhensions qu'elle soulève. Le développement croissant de ces molécules aux prix toujours plus élevés alertent plus que jamais les questions sur la soutenabilité globale du système de santé ; menaçant l'équité d'accès des patients aux traitements innovants et de qualité et posant une réelle question d'éthique aux professionnels de santé, sur la mise à disposition de ces traitements à un nombre limité de patients, les obligeant à refuser l'accès à un traitement ciblé à certains patients. Nous sommes à une période charnière où ces questions mélangeant tous les acteurs (hospitaliers, industriels et autorités) nécessitent une réflexion fondamentale qu'il convient de mener rapidement si l'on veut continuer de favoriser l'innovation (5,24).

2. État des lieux de la Médecine de Précision en France

2.1. Introduction

Avec l'annonce du plan France Médecine Génomique 2025, la France affirme sa volonté d'intégrer pleinement cette médecine de précision dans le parcours de soin, offrant ainsi un accès optimisé et de qualité au plus grand nombre. En plus de répondre à un enjeu de santé publique, le plan français soutenu et piloté par l'Etat, ambitionne de faire émerger une filière industrielle nationale de médecine génomique et vise à positionner la France dans le « peloton de tête » des pays engagés. Toutefois, l'intégration de ces nouvelles techniques dans la pratique clinique et l'objectif national s'avèrent plus compliqués et nécessitent de nombreux efforts qui soulèvent de multiples questions. Quels sont les enjeux de cette intégration ? Quelles actions entreprend la France pour répondre à ces nouveaux besoins ? Quels en sont leur impact ? Malgré les économies réalisables sur le gaspillage médicamenteux actuel, peut-on soutenir cette médecine ? Quels comportements adopter et à quelle échelle ? En effet, au-delà des questions méthodologiques d'évaluation et de mise à disposition de ces innovations, l'impact de la médecine de précision questionne sur l'organisation du système de soins (allant de la recherche fondamentale à la prise en charge des patients), sur l'agencement des essais cliniques et sur celle des différents acteurs impliqués ainsi que sur la nature de leur collaboration. Mais également sur l'éthique de ces nouvelles pratiques et sur les informations qu'elles génèrent, participant toutes à la soutenabilité globale du système de santé.

L'objectif principal de ce sujet de recherche a donc été de réaliser un état des lieux de l'intégration de cette médecine de précision au sein de notre système de santé actuel.

De ce fait, il nous a paru intéressant d'identifier les différents enjeux soulevés, qu'ils soient scientifiques, organisationnels, éthiques, sociétaux ou économiques. Pour cela, nous avons définis des objectifs secondaires, nous permettant de juger des dispositions mises en place pour soutenir le système et favoriser l'accès aux soins innovants pour tous. Nous avons ainsi détaillé pour chaque enjeu, les actions mises en place et celles à venir, mais également les freins relatifs à ces derniers ; afin d'évaluer si la France suit ou non, une bonne direction dans l'intégration de cette médecine. Tout en essayant de répondre à ces objectifs secondaires, nous avons tenté d'émettre des recommandations qu'il faudra à tout prix appréhender rapidement, si l'on veut faire de cette médecine de demain, une médecine pérenne dans le temps et accessible à tous.

2.2. Méthodes

2.2.1. Bases de données & Mots clefs

Base de données :

La bases de données utilisée majoritairement a été Pub Med, accompagné de recherches menées sur le moteur de recherche « Google ».

Pub Med m’a éclairé tout au long de ce travail de recherche pour trouver les articles pertinents et porteurs de cette thèse me permettant de définir le contexte, les objectifs, les enjeux et les limites de la médecine de précision. La recherche a été réalisé uniquement en anglais. Ce serveur m’a permis d’accéder à beaucoup de publications. Pour celles qui n’étaient pas disponibles sur PubMed, introuvables ou payantes, j’ai utilisé la base de données de la Bibliothèque Universitaire Lyon 1, regroupant un nombre important d’ouvrages accessibles.

Toutefois, j’ai également réalisé des recherches sur « Google » en anglais et en français. Celles-ci se limitaient néanmoins à des recherches précises pour lesquelles un étayement était nécessaire. Ce serveur m’a été utile pour accéder à des sites tels que celui de l’Institut National du Cancer (INCa) ou encore celui du Ministère de la santé ; me donnant accès directement à des rapports détaillés sur les thérapies ciblées et les programmes en cours tel que le Plan Cancer 2014/2019 ou encore sur les principes de remboursement et systèmes de soutien à l’innovation mis en place par les autorités de santé et la DGOS. Je l’ai également utilisé pour accéder aux sites d’entreprises pharmaceutiques pour obtenir les Résumé Caractéristique Produit (RCP) des thérapies développées et « fiche patho » associées. Certains experts scientifiques développent également leur opinion via des vidéos mises en ligne sur des sites tels que « Youtube », mais publiés via des « comptes » de confiance tels que le « Centre Gustave Roussy », très actif sur ce réseau.

Mots clefs :

Selon la partie à développer, les mots clefs ont sensiblement variés. Toutefois, l’utilisation de « Precision medicine » était quasiment tout le temps présente, c’est pour cela que ce terme n’apparaîtra pas dans le tableau qui suit.

THEME		AND		
Générale	oncology	paradigm	genomic	France
Enjeux	Health care professional	ethic	Economic	challenge
Thérapie ciblée	oncology	challenges	cost	efficacy
Biomarqueurs	Clinical research	utility	Companion	biomarkers
Tests diagnostics	Companion diagnostic	genetic	reimbursement	oncology
Essais cliniques	Clinical trials	Basket	Umbrella	AcSé

Tableau 1: Mots clefs recherchés pour cette étude bibliographie

2.2.2. Chronologie des recherches

La première étape de mon travail de recherche s'est fait quotidiennement de par mon expérience professionnelle qui m'a permis de découvrir le concept de la médecine de précision via le lancement du *larotrectinib* dans plus de 17 indications différentes, pour les patients présentant des fusions NTRK. La suite de mes recherches s'est effectué via la lecture de publications sur le sujet. Il n'y a pas eu de recherche « structurée » sur les sujets – la chronologie a été de comprendre dans un premier temps l'intégration actuelle de la médecine de précision, ce qu'elle est pour ensuite développer ses enjeux et ses limites. Par ailleurs les recherches n'ont pas suivi un ordre puisque chacune des parties de ce travail sont étroitement liées et ont été remise en question, jusqu'au dernier jour de rédaction.

2.2.3. Critères de sélection

Au regard de l'effervescence que génère la médecine de précision et son environnement, des critères de sélection ont été essentiels et nécessaires à l'optimisation de mes recherches. Pour cela, je me suis limité au vu des critères de sélection suivants :

- Année de publications :
 - o > 2000 : pour les informations concernant les concepts de la MP, des biomarqueurs et des tests compagnons.

- > 2014 : pour les enjeux clefs qui évoluent fortement depuis 2014 ; la dernière publication retenue pour ce sujet datant de Février 2019.
- Critères dans PubMed: « Published in the 5 years ».
- Langues : Anglais & Français (avec une préférence pour les publications en Français (aisance et d'autant plus axé sur la situation en France)).
- Spécificité des thématiques : Je me suis particulièrement intéressée aux publications questionnant les enjeux scientifiques, organisationnels, éthiques et économiques de la médecine de précision et de son intégration au sein de notre système de santé. La première sélection se réalisant notamment, après la recherche par mots clefs et date de publication, aux titres et à l'introduction. Certaines ne m'apportant aucune information supplémentaire à celles déjà collectées ont été écartées, d'autres à l'inverse m'étayant sur un point à développer ou même m'apportant d'autres réflexions ont été retenues.

2.2.4. Analyse des documents retenus

Selon la complexité, la langue et le sujet développé, le nombre de lecture a varié. Néanmoins, on peut comptabiliser une moyenne de 10 à 15 lectures, parfois saccadées des documents retenus. Et autant de « fiches de note » prises pour chaque publication.

Selon les publications lues, les informations retenues étaient soit :

- Des **définitions précises** : la médecine de précision, les thérapies ciblées, les biomarqueurs et les tests compagnons...,
- Des **procédures actuelles** : autorisation de mise sur le marché, prise en charge et tarification des produits de santé et/ou DMDIV...,
- Des **questions ouvertes** poussant la réflexion, notamment sur les enjeux éthiques et économiques pour lesquelles les actions ne sont pas « suffisantes » à l'analyse,
- Les **actions** entreprises et celles à venir et à l'inverse celles non prioritaires, me permettant d'identifier les objectifs exprimés sur un point de vue scientifique, organisationnel, éthiques, sociétale et économique,
- Des **exemples** illustrant mes propos, qu'ils soient chiffrés ou nominatifs.

2.3. Résultats

2.3.1. Résultats méthodologiques

A la fin de ce travail de recherche, j'ai comptabilisé près de 80 documents sauvegardés, la majorité sont en français, publiés entre 2014 et 2019. Parmi les documents retenus, la majorité sont des articles scientifiques (48), suivis de rapports ou guides méthodologiques (17) publiés notamment par les autorités compétentes telles que la HAS ou les organismes publiques (INCa, Plan Cancer, France Médecine génomique 2025). Je me suis également appuyé sur des dossiers ou communiqués de presse (écrites ou relayés sur les réseaux sociaux) (7) et sur des sites internet (5), tel que celui du ministère de la santé pour approfondir les systèmes de soutien à l'innovation, par exemple.

2.3.2. Les grands succès thérapeutiques de la médecine de précision

Appréciée pour les progrès thérapeutiques réalisés et redoutée pour les ressources engagées, la médecine de précision soulève bien des questions quant à l'avenir et la soutenabilité du système de santé, afin de répondre aux besoins nationaux qui ne cessent de s'accroître. Cela fait environ 15 ans que la médecine de précision n'appartient plus seulement au domaine de la recherche mais s'intègre également à la pratique clinique quotidienne. En effet, les progrès de la génomique ont déjà des retombées cliniques et pratiques notables dans l'amélioration du diagnostic (ex : prédisposition au cancer du sein) et dans le dépistage prénatal de certaines anomalies du fœtus (ex : trisomie) (14, 79). Ces applications sont favorisées par le changement de pratique qui tend vers l'analyse d'un grand nombre de gènes à la fois (et non plus gène par gène), et dont la finalité serait le séquençage de l'exome ; élargissant ainsi le périmètre du diagnostic tout en précisant ses résultats (Figure 7) (35).

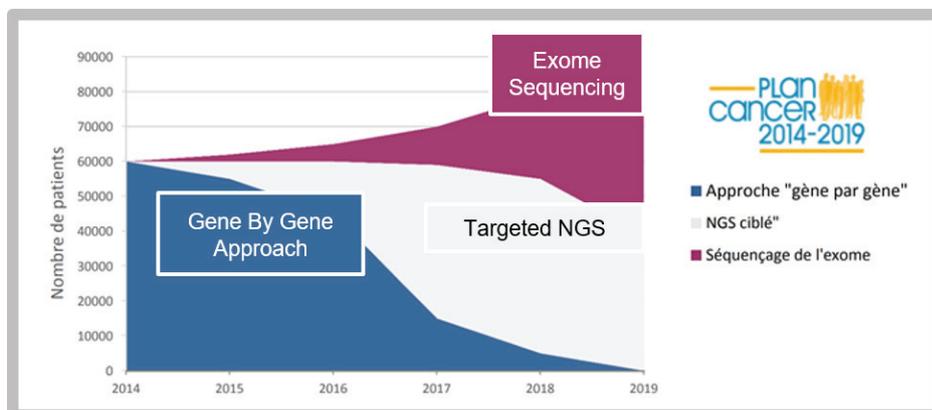


Figure 7: Changement de l'approche d'analyse du génome (35)

Cela s'illustre notamment avec des succès thérapeutiques pour certaines indications tels que l'*imatinib*, le *trastuzumab* ou encore le *vémurafénib* indiqués respectivement dans la LMC avec translocation BCR-ABL, le cancer du sein avec surexpression HER 2+ et le mélanome métastatique présentant la mutation V600 sur le gène BRAF (14). Ces traitements ont démontré des résultats « spectaculaires », révolutionnant les protocoles thérapeutiques de ces pathologies ; offrant ainsi aux patients une amélioration significative de leur réponse au traitement, de leur survie globale et évidemment de leur qualité de vie (13, 36).

Néanmoins, les résultats obtenus ne sont pas extensibles à toutes les localisations (comme le montre l'essai SHIVA) et ces traitements sont accessibles à une population encore très restreinte, pour laquelle une altération moléculaire est ciblée par un médicament (ex : ALK dans 1-2% des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC), TRK dans 1,5% des cancers colorectaux (CRC)) (14). Le développement et l'expansion de cette médecine au plus grand nombre soulève de nombreux enjeux qu'il convient d'appréhender. Ces derniers impliquent tous les acteurs de santé à tous les stades de développement et de mise à disposition d'une molécule ciblée. Certains se jouent notamment autour des biomarqueurs et de leur impact sur le développement et l'utilisation des médicaments : on parle d'enjeux scientifiques et techniques.

2.3.3. Enjeux scientifiques et techniques

Comme nous avons pu le voir précédemment, la médecine de précision trouve son essence même dans les thérapies ciblées qui sont elles-mêmes indissociablement liées aux biomarqueurs et CDx qui conditionnent l'accès à ces dernières en identifiant les populations susceptibles de répondre à ce traitement. La recherche et le développement de biomarqueurs est donc essentiel et primordial. Néanmoins, même si des efforts considérables sont mis en place pour développer de nouveaux biomarqueurs, la réalité en est bien moins fructueuse. En phase de développement, 30 à 50% des thérapies sont associées à « leur » biomarqueur compagnon. Post-AMM, seul 1/10^e de ces biomarqueurs sont commercialisés (5). Si l'on prend l'exemple du cancer du poumon, 1^e cause de mortalité en France et dans le monde, près de la moitié (47%) des types de cancer n'ont pas de biomarqueurs identifiés (37). Or notre manque de connaissance sur les processus tumoraux est en partie lié au faible nombre de biomarqueurs identifiés. L'un des enjeux majeurs qui se pose aujourd'hui est donc la recherche de biomarqueurs en phase précoce afin de favoriser l'accès rapide aux traitements innovants, au plus grand

nombre de patients. Cela passe notamment par une remise en cause du système de R&D actuel : de la recherche fondamentale aux essais cliniques, de nombreuses évolutions nécessaires se profilent, pour faire de cette médecine théorique, une réalité pratique.

2.3.3.1. *Optimisation du système de R&D par la recherche de biomarqueurs*

Même si de nombreuses avancées scientifiques ont été réalisées, des freins persistent dans la compréhension des mécanismes tumoraux. Ces incompréhensions peuvent être à l'origine d'effets indésirables, de non réponse à un traitement à l'initiation (résistance primaire) et/ou à l'apparition de résistances secondaires (progression de la maladie après une période de rémission). De plus, face à des patients qui n'ont pas de traitements adaptés suite à la cartographie de leur tumeur, il est indispensable d'augmenter l'offre thérapeutique pour assurer un égal accès aux thérapies ciblées, au plus grand nombre.

L'enjeu scientifique majeur réside donc dans l'amélioration des connaissances scientifiques sur le génome tumoral, qui peut être en partie appréhendé par l'identification précoce de biomarqueurs robustes. Aujourd'hui, seule une poignée de biomarqueurs prédictifs est couplée à des thérapies ciblées. Les plus connus sont les 3 décrits plus hauts dans la partie 2.3.2, auxquels on peut ajouter les gènes EGFR, KRAS, NRAS et KIT (13). Comme le souligne l'Académie Nationale de Pharmacie dans son rapport de mai 2014 portant sur les « *Biomarqueurs, thérapies ciblées et stratifiées en cancérologie* », il est indispensable d'intégrer dès le début des phases de R&D la recherche de biomarqueurs d'intérêt peu importe leurs caractéristiques (tolérance, résistance, thérapeutique...), afin que tous les acteurs puissent bénéficier au maximum des atouts qu'offrent l'utilisation de biomarqueurs en phase précoce (38,39). On peut citer comme avantages:

- L'amélioration de la compréhension des mécanismes d'oncogenèse afin de mieux appréhender les phénomènes de résistances aux traitements et proposer plus de possibilités thérapeutiques aux patients en échec thérapeutique.
- « L'enrichissement de population » ; en identifiant dès la phase I les patients répondeurs permettant ainsi une meilleure sélection de la population cible à des stades précoces, ne limitant plus leur indication à des stades avancés et/ou métastatiques et à l'inverse évitant les prescriptions aux patients non répondeurs, engendrant des EI et des coûts associés.

- D'améliorer la compréhension du mécanisme d'action des molécules en développement ainsi que celui des populations répondeuses ; permettant d'anticiper la phase III.
- La substitution, par le biomarqueur, d'un critère d'évaluation clinique dont le suivi est long et coûteux.
- La réduction du nombre d'essais cliniques initiés et le taux d'échec de programmes associés grâce au surplus d'informations collectées.

Ils permettent ainsi aux hospitaliers d'affiner leur stratégie thérapeutique (sensibilité et spécificité des traitements) en appréhendant en partie les résistances primaires et en favorisant la mise à disposition rapide de nouveaux traitements innovants et efficaces pour ceux en échec thérapeutique ; défendant ainsi la recherche et la prescription du « bon médicament au bon patient ».

Promettant un réel intérêt scientifique (décrit ci-dessus), cette démarche présente aussi des intérêts économiques notamment pour les acteurs industriels ; dont les profits colossaux portant majoritairement sur le modèle « blockbuster » ayant fait leur succès entre les années 1980 et 2000, s'essouffent aujourd'hui (12). Malgré la population cible restreinte et le bouleversement de stratégie qu'obligent ces thérapies ciblées, les industriels démontrent un intérêt fort pour celles-ci. Comme décrit dans la partie 1.3.4, ces molécules bénéficient d'un *a priori* positif de la part des hospitaliers, des organismes payeurs et des patients. Les industriels y voient donc une possibilité de « redorer » leur image, d'autant plus recherchée après les nombreux scandales publiés, vis-à-vis des marges « excessives » que réalisent les industries pharmaceutiques.

De manière générale, les phases de R&D sont des étapes à risque et coûteuses pour les industriels (figure 8), puisque sur le faible nombre de molécules qui franchissent la ligne d'arrivée, 30% seulement sont rentables et/ou suffisent à couvrir l'investissement (40).

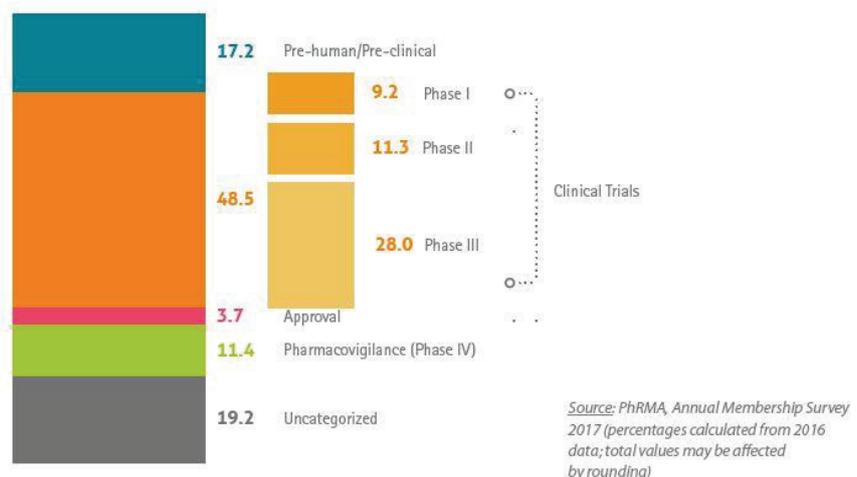


Figure 8: Répartition des ressources de R&D selon les phases de développement (40)

L'optimisation des phases de R&D est par conséquent d'autant plus intéressante qu'elle permettrait des réductions de coûts, bénéfiques à l'ensemble des acteurs. En effet, elle permettrait aux industriels de réduire en partie le coût des essais cliniques ; notamment par :

- L'identification rapide (dès la phase I) des traitements peu efficaces et/ou au contraire ceux démontrant un réel bénéfice nécessitant un intérêt de développement.
- En étant un critère d'évaluation de l'efficacité et de toxicités de ces derniers (ex : biomarqueur de toxicité)
- De pouvoir définir, stratifier la sous-population répondeuse au traitement. La taille du marché est certes réduite, mais si la stratification est réussie, les coûts impactés aux essais de phase III seront fortement diminués. L'efficacité sur une population restreinte mais répondeuse permettra aux industriels d'augmenter le ratio B/R de leurs médicaments, argument soutenant leur dépôt de demande d'AMM et/ou remboursement.

Le budget alloué aux essais cliniques serait donc réduit et l'amortissement de l'investissement par conséquent plus rapide. Cette stratégie permettrait de développer ces nouvelles thérapies ciblées à des prix plus bas, raisonnables à la fois pour les industriels, les hospitaliers et les organismes payeurs. Par ailleurs, cette stratégie pourrait permettre le développement et la mise à disposition de molécules innovantes rapidement et à l'inverse la suppression de celles inefficaces. Une source d'économie considérable pourrait ainsi être réalisée sur l'abandon des molécules inefficaces ainsi que sur une meilleure organisation et préparation aux différentes phases d'essais cliniques. Cette proactivité est maintenant envisageable de par les informations recueillis grâce aux biomarqueurs compagnons.

Pour les autorités compétentes, Ces derniers offrant des informations primordiales sur les populations répondeuses ou non, permettent d'optimiser les prescriptions « onéreuses » aux seuls populations susceptibles d'y répondre, réduisant les effets indésirables et les coûts associés. Cette optimisation faciliterait également l'évaluation entreprise pour chaque molécule concernée ; mettant plus de raison dans le prix des médicaments. Cela amènerait certainement à des avis plus en accord avec les demandes initiales faites par les industriels. De plus, l'extension d'indications de « vieilles » molécules, par recherche de biomarqueurs rétrospectifs, à des seules populations cibles répondeuses permettrait, en améliorant leur efficacité (ASMR), d'améliorer le ratio B/R (puisque le médicament concerné est plus efficace), sans en augmenter leur coût. C'est une opportunité pour tous les acteurs, permettant aux industriels d'étendre leurs indications, aux organismes payeurs de proposer des associations médicamenteuses plus efficaces sans augmentation du coût et offrent ainsi aux prescripteurs de

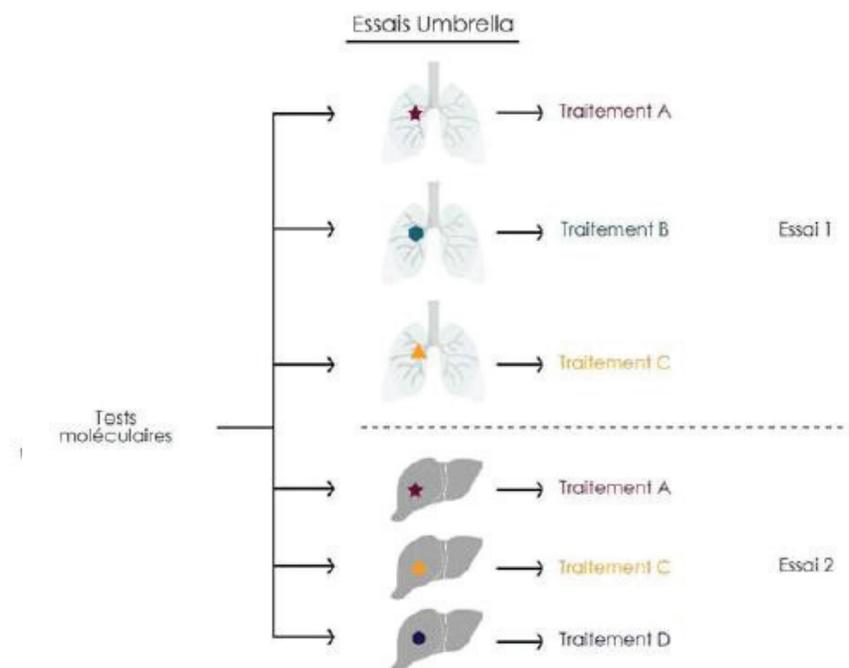
nouveaux choix thérapeutiques pour des niches thérapeutiques, à des prix raisonnables. En particulier pour des localisations tumorales orphelines telles que le système nerveux central (SNC) ou le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) puisque certaines, très courtisées, proposent déjà plusieurs thérapies ciblées (ex : cancer du poumon) (14).

2.3.3.2. Evolution des modèles d'essais cliniques

Le changement de paradigme qu'a suscité la médecine de précision impacte toutes les étapes du circuit du médicament. A l'inverse du « *one-size-fits-all* » des blockbusters, les « *niche-busters* » ciblent une petite population de patients présentant l'altération génétique ciblée. Les essais cliniques étant indispensables au développement de nouveaux médicaments, une évolution de ces derniers a donc été obligatoire afin de s'adapter aux spécificités moléculaires de la MP, pour évaluer l'efficacité de ces traitements ciblés dans chaque type voire sous-type de cancers. Le Plan Cancer 2014/2019 l'inscrit notamment dans ses objectifs principaux : « *Développer de nouveaux modèles expérimentaux pour valider les données de génomiques, développer de nouveaux marqueurs dérivés de la protéomique, tester le criblage de nouveaux médicaments et valoriser ces programmes* ».

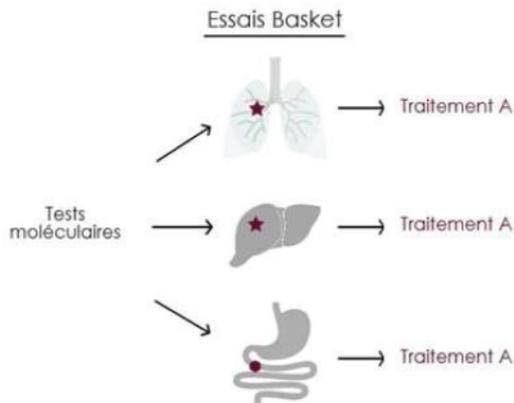
Dans ce cadre, deux nouveaux modèles ont été développés pour permettre un accès précoce à certains traitements prometteurs tout en garantissant un suivi rigoureux nécessaire au vu du faible recul actuel que nous avons.

Les essais « Umbrella » consistent en l'évaluation de plusieurs médicaments ciblant plusieurs altérations mais toutes localisées sur un seul type de cancer (Figure 9).



Plusieurs traitements visent différentes cibles dans une même localisation

Figure 9: Principe des essais Umbrella (14)



Un seul traitement visant une ou plusieurs cibles dans différentes tumeurs

Figure 10: Principe des essais Basket (14)

Les essais « Basket » quant à eux, testent un médicament dans plusieurs localisations tumorales présentant une altération ciblée par le médicament évalué (Figure 10) (6,14). Ces deux nouveaux modèles permettent d'élargir le nombre d'indications si une efficacité est démontrée et/ou à l'inverse définir l'absence d'intérêt pour certaines localisations. L'évaluation peut porter sur de nouvelles molécules mais également sur celles ayant déjà une AMM dans

d'autres types de cancers ou pour des stades plus précoces. Toutefois, afin de répondre aux enjeux de mise à disposition rapide de traitements innovants aux patients, pour la majorité en échec thérapeutique, il est indispensable d'agir dès les premières phases. Faisant suite aux modèles des Centres Labélisés INCa de Phase Précoce (CLIP²) initiés en 2010, visant à soutenir des centres experts (adultes et pédiatriques) dans la réalisation d'essais cliniques de phase précoces, une nouvelle approche a été développée : les essais AcSé.

Le programme AcSé initié en 2013 par l'INCa, avec le soutien de l'ANSM, regroupe des essais cliniques de phase II, destinés aux patients cancéreux en échec thérapeutique, présentant une altération génétique ciblée par un traitement ciblé pour lequel une indication existe déjà pour une autre localisation tumorale (32,41). Comme le montre le 1^e essai sur le *crizotinib* (ciblant les mutations ALK, MET et ROS1), mis en place en Juillet 2013 par UNICANCER et cofinancé avec la fondation ARC, ces types d'essais présentent plusieurs bénéfices (42):

- **Pour les patients en échec thérapeutique**, ces essais offrent de nouveaux espoirs thérapeutiques et favorisent un accès sécurisé et gratuit à ces molécules innovantes en utilisation hors-AMM, sur l'ensemble du territoire.
- **Pour les autorités compétentes**, ils permettent un meilleur encadrement de ces prescriptions « hors-AMM » et favorisent la collecte des données (pharmacovigilance et efficacité) obligatoire pour l'évaluation de ces molécules dans de nouvelles indications.
- **Pour les professionnels de santé** et la recherche académique, ils proposent de nouveaux protocoles thérapeutiques pouvant améliorer l'état d'un patient en échec thérapeutique. Ils

permettent également d'identifier parmi toutes les indications étudiées, de nouvelles pistes prometteuses (notamment dans les maladies rares) non retenues initialement par les industriels dans leur stratégie de développement.

- **Pour les industriels**, ils permettent d'évaluer l'efficacité de la molécule concernée rapidement ou à l'inverse de supprimer les molécules candidates décevantes, évitant ainsi les coûts importants liés aux essais cliniques se révélant inutiles. Ils permettent également parfois de réutiliser d'anciennes molécules.

L'originalité de ces essais et leur intérêts multiples sont reconnus mondialement, ce programme comptabilisant déjà deux communications à l'ASCO depuis 2016 (41). D'autres essais ont été lancés et appréciés, notamment un second essai portant sur le *vémurafénib* lancé en 2014, ciblant l'anomalie BRAF V600 et plus particulièrement l'essai E-SMART mis en place pour la population pédiatrique en juin 2016. Ces initiatives (CLIP² et AcSé) ont permis depuis 2017 de conduire une multitude d'essais cliniques en phase précoce et de récolter les données proportionnelles nécessaires à l'élaboration des dossiers de soumissions. Très utile pour la recherche académique et les industriels, ces essais favorisent l'investissement dans les biomarqueurs prédictifs. Les premières retombées concernant l'utilité des essais précoces sont encourageantes, 12% de réponse clinique a été recensé contre 6% au cours des années 2000-2005 (44). D'autres essais AcSé apparaissent depuis 2017 dans le cadre des « immunothérapies et cancers rares », ciblant par ailleurs les niches thérapeutiques et les cancers rares (11 au total identifiés); offrant ainsi une option de prise en charge à plus de 550 patients en échec thérapeutique. En annexe 4 sont listés l'ensemble des anomalies recherchées dans le cadre des programmes AcSé (32).

2.3.4. Enjeux organisationnels

2.3.4.1. Développement d'infrastructures adaptées

Si pour beaucoup de molécules, aucun biomarqueur n'a encore été associé, les évolutions technologiques offrent de nouvelles perspectives. Effectivement, les tests diagnostiques ont un rôle central et majeur dans le développement et/ou la mise à disposition des thérapies ciblées, puisqu'ils permettent en établissant le portrait moléculaire de la tumeur, d'identifier les patients susceptibles d'être répondeurs à des thérapeutiques onéreuses. Les besoins sont réels, importants et les intentions futures de « cartographie complète » des tumeurs, évoquées notamment par le NIH via son projet d'Atlas des tumeurs (TCGA) illustré en *Annexe 5*, appellent à un nombre de tests encore plus soutenus dans les

prochaines années (11). En effet, en analysant un plus grand nombre de gènes, on augmente les possibilités d'identification d'anomalies susceptibles d'être ciblées par un traitement ciblé, augmentant les chances de survie des patients cancéreux. Pour garantir cet accès, il semble essentiel d'adapter et de sécuriser le parcours de soins, en accompagnant les établissements dans l'optimisation de leurs infrastructures et la coordination de leurs acteurs. Il apparaît indispensable de retravailler les interfaces de recherche (fondamentale, clinique) en faveur d'une filière industrielle, mais également d'optimiser les ressources humaines impliquées et les relations qu'elles entretiennent.

Dans ce contexte, l'INCa a déjà réalisé un pas important et nécessaire avec la création en 2006 de 28 plateformes génomiques (Figure 11); donnant accès aux tests compagnons de manière précoce et gratuite, à l'ensemble des citoyens français. S'inscrivant dans les axes du Plan Cancer 2014/2019 (Action 6.1 et 6.2), ces plateformes ont pour objectifs de tracer un maillage territorial suffisant pour assurer la prise en charge rapide des prélèvements et la réalisation de tests innovants afin de garantir un accès équitable et une qualité des soins à tous. Ainsi en 2015, 140 000 personnes ont bénéficié d'un test moléculaire, conditionnant l'accès à 21 thérapies ciblées pour 83 000 d'entre eux (ex : test recommandé pour les mutations actives EGFR pour lequel l'INCa et la DGOS ont respectivement débloqué 1,7 et 2,5 millions d'euros entre 2009 et 2011) (14,35). La semi-centralisation de ces tests (réalisés uniquement dans des laboratoires de référence accrédités) limite également les disparités d'interprétation entre hôpitaux soulevés par les tests anatomopathologiques ; luttant aussi contre les inégalités (45). De plus, via un programme de financement axé sur la détection des biomarqueurs émergents, ces plateformes favorisent l'arrivée de nouvelles molécules innovantes en phase clinique (5,14). Depuis leur création, ces plateformes ont permis l'identification et la validation de 5 nouveaux biomarqueurs conditionnant l'accès à 8 thérapies ciblées et d'autres sont en cours de validation (5).

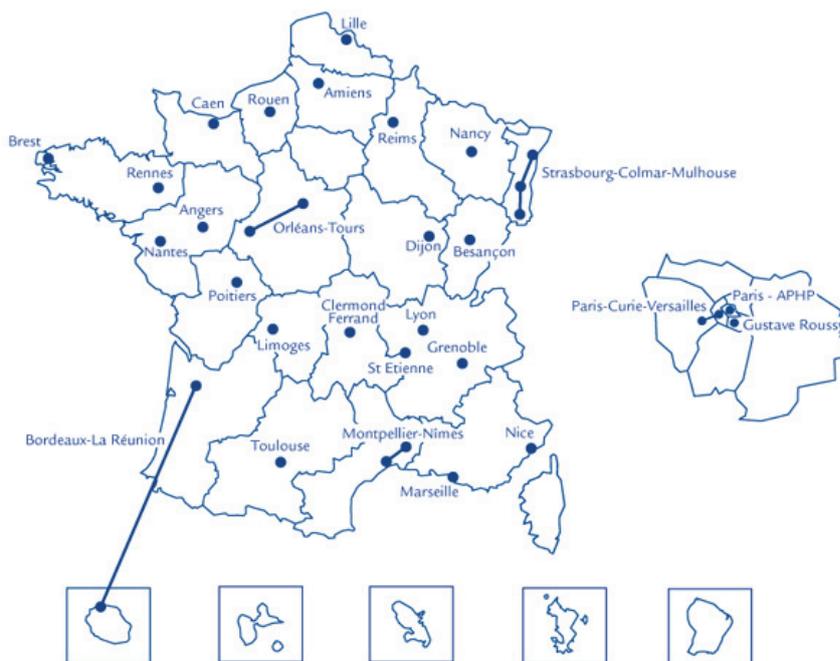


Figure 11: Les 28 Plateformes de génétique moléculaires des cancers en France (14)

Toutefois, les progrès technologiques et plus particulièrement ceux réalisés dans le séquençage haut-débit se multiplient à une vitesse surprenante et plus soutenue que prévue ; ce qui demande une adaptabilité rapide du système de santé (23). 35 000 tests NGS ont été pratiqués via les plateformes en 2016 (14). Dans ce cadre, AVIESAN soutenu financièrement par l'Etat essaye d'anticiper ce virage technologique et les conditions nécessaires à sa faisabilité. Aligné avec les objectifs du Plan « France Génomique 2025 », 2 plateformes pilotes génomiques (AURAGEN et SeqOIA) ont vu le jour : la finalité étant l'intégration et l'optimisation du NGS dans le parcours de soin et son déploiement rapide au sein de 12 plateformes, en 5 ans ainsi que la réalisation d'études médico-économiques afin d'en évaluer l'impact pour les patients pris en charge (46,47). Ce projet répond à 3 enjeux majeurs : santé publique, scientifique & technologique et enfin économique. A terme, ces plateformes « industrialisées » permettront, directement, un accès égal aux techniques de séquençage de routine pour tous, une économie tests-dépendants (nombre de tests réalisés), réduisant les coûts unitaires de ces derniers. Indirectement, elles feront progresser la compréhension des pathologies, favorisant l'identification de nouveaux biomarqueurs et molécules innovantes qui pourront déboucher sur de nouveaux protocoles et tests compagnons. S'appuyant sur des infrastructures existantes, c'est un projet ambitieux et fédérateurs, rassemblant différents acteurs des régions concernées, qu'ils soient hospitaliers, universitaires ou encore industriels.

L'utilisation massive et grandissante de ces tests pose toutefois la question des données « Big Data » générées qu'il convient de stocker. En 2013, plus de 15 Pétaoctets de données ont été générés dans le monde (1). Pour les plateformes pilotes, celles-ci seront centralisées au sein des partenaires universitaires (CHU Grenoble et l'AP-HP). Mais les besoins futurs appellent à la création d'autres structures d'accueil internationales mutualisées telles que les bio-banques et tumorothèques. Une valorisation de ces dernières est essentielle puisque la collecte des données du plus grand nombre, nécessaire à la compréhension des variabilités individuelles, alimente le financement de la recherche sur les biomarqueurs et favorise la mise en place de standards industriels accessibles à toutes les structures de recherches (académiques, industrielles) améliorant la compréhension des mécanismes tumoraux. Cela nécessite une standardisation des processus et soulève toutefois certaines questions portant sur la qualité des échantillons stockés nécessitant la-aussi des ressources et la mise en place de protocoles internationaux concernant par exemple la collecte et le transport du matériel génétique ; alourdissant un peu plus la complexité d'accès à cette médecine de précision (44).

2.3.4.2. Une réorganisation des acteurs de santé

2.3.4.2.1. L'essor de nouvelles professions

L'application clinique de la médecine de précision est un objectif largement partagé à travers l'Europe, qui enthousiasme fortement la sphère médicale et les patients. Comme décrit précédemment, elle fait intervenir de nombreuses techniques pour lesquelles des ressources sont déjà déployées afin d'anticiper les besoins, projets nationaux soutenus par des organismes publics en terme financier et d'infrastructures. Mais elle implique également de la main d'œuvre « nouvelle » et c'est ce capital humain qui tend à devenir la ressource rare et coûteuse au sein des plateformes.

Le manque le plus soulevé et notable est celui de bio-informaticiens dont le rôle est central pour faire face aux besoins que demandent toutes les technologies en « omique » (14,48). C'est finalement « au carrefour de ces disciplines qu'est née la bio-informatique » (1). Leur savoir-faire est requis tant en phase précoce (phase pré-analytique des tests) qu'en phase d'analyse des résultats qui requiert une expérience de pointe. Ils sont aussi susceptibles d'intervenir après, dans l'accompagnement des médecins pour le partage des données complexes et parfois « incertaines » avec le patient (44). Mais on constate également un manque de biostatisticiens et généticiens spécialisés. En effet, les technologies innovantes générant des données complexes (Figure 12) et l'évolution rapide des connaissances en génomique leur confèrent un rôle majeur (44). Pour évaluer la pertinence des résultats, les médecins, malgré leurs connaissances avérées, devront faire appel régulièrement à des cliniciens spécialisés en médecine génétique pour mettre à jour l'interprétation des données et les sensibiliser à la communication adéquate (4).

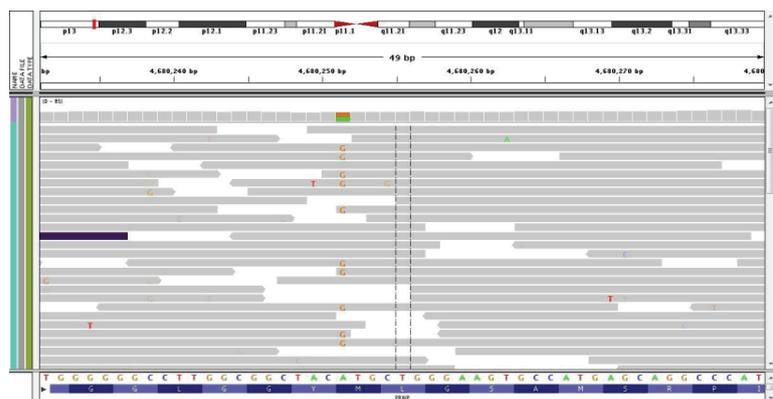


Figure 12: Visualisation des données génomiques via le logiciel IGV (49)

2.3.4.2.2. Réforme des formations du corps médical et réorganisation interne

Cela demande également une évolution en profondeur de la formation des professionnels de santé dès les premières années d'études. La médecine de précision faisant de l'organe le critère secondaire dans le choix du traitement remet en cause toute la structure académique actuelle. Les acteurs

de santé ; que ce soit au sein même du corps médical (médecins, biologistes, praticiens, pharmaciens, prescripteurs) ; ou au sens large (industriels, instances politiques...) doivent apprendre à collaborer. Pour le corps médical, un décloisonnement des spécialités est indispensable afin de s'adapter à cette nouvelle nosologie. La complexité des données générées et analysées demandent également un accompagnement. Comment former les « hospitaliers » au changement de pratique ? A court terme, la mise en place de guidelines et de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) systématique est essentiel pour acquérir les connaissances nécessaires (genetic literacy) et intégrer ces données au parcours de soin (4,44). En profondeur, cela peut notamment être appréhender par la création de nouveaux enseignements transdisciplinaires, une approche des pathologies sous un angle moléculaire et génomique et la mise en place de nouvelles filières telles que la bio-informatique et la bio-statistique (48). Les 2 plateformes pilotes régionales offrent une première opportunité en incluant les universités régionales dans leur programme ; permettant une formation continue aux nouvelles pratiques et nouveaux outils technologiques. Néanmoins, la formation doit être généralisée et ne pas se limiter aux facultés et centres de recherche associés « privilégiés », au détriment des autres puisque cette médecine de précision implique toutes les spécialités de médecine, sur l'ensemble du territoire (50).

En effet, cette réorganisation touche l'ensemble du territoire et donc également le circuit de ville, qui se trouve promu à de nouvelles missions variées. Le développement croissant des thérapies ciblées per os (77% des TC) est un bénéfice significatif pour la qualité de vie des patients dont le traitement est pris à domicile (14). Néanmoins, malgré la diminution des hospitalisations liées à la prise orale de ces traitements, un effort doit être réalisé sur la gestion des effets indésirables et les modalités de prescription de ces derniers, pour lesquels un manque de recul est noté (14). Plusieurs recommandations ont déjà été publiées par l'INCa afin d'accompagner les professionnels de santé et notamment les médecins généralistes dans l'évolution de leur relation avec les patients, mais également les pharmaciens dans la délivrance de ces thérapies ciblées et le suivi des effets indésirables. Ils seront confrontés à des interactions plus prenantes avec le milieu hospitalier, avec des protocoles plus strictes et des données plus complexes à analyser et expliquer aux patients.

Comme décrit, la médecine de précision fait interagir de multiples acteurs qu'ils soient médecins, bio-informaticiens, biologistes, ingénieurs, statisticiens, pharmaciens, chercheurs, etc. (10). L'intervention d'un tiers dans la relation médecin/patient paraît inévitable et tend à s'accroître dans le futur. Il est indispensable d'appréhender ces nouveaux échanges par une collaboration transversale continue entre

tous les acteurs que cette médecine implique afin d'appréhender au mieux toutes les facettes qu'elle nous dévoile et qui passe par un exercice d'équipe obligatoire.

2.3.4.2.3. Collaboration entre industriels

La médecine de précision représente, comme nous avons pu l'évoquer, un réel défi pour les industriels du médicament qui font face à l'épuisement du modèle « blockbusters », ayant fait leur succès au cours de cette dernière décennie. Mais celle-ci leur offre toutefois de formidables opportunités pour le développement de nouveaux médicaments innovants et performants (12). L'optimisation du système de R&D, qui passe notamment par l'utilisation de biomarqueur compagnon en phase précoce est un premier axe prometteur, mais qui demande également des connaissances dans le domaine du diagnostic que les industries du médicament n'ont pas, ou peu (5). L'établissement de partenariats avec des spécialistes du domaine est inévitable. Il convient également d'aborder ce virage thérapeutique en interne, avec le découplage des départements par aires thérapeutiques et la création de certains dédiés spécifiquement aux biomarqueurs et/ou au diagnostic, afin de répondre au nouveau concept (51).

Tandis que l'industrie pharmaceutique est à un virage de son histoire ; l'industrie du diagnostic est quant à elle en plein essor et se retrouve placée au cœur de ce nouveau paradigme, soulevant pour elle de nouveaux enjeux. Les industries du diagnostic sont pour la majorité des petites entreprises (95% sont des petites ou moyennes entreprises (PME), pour lesquelles le développement d'un test compagnon ne peut pas satisfaire un business model à lui seul (52). Cela s'explique d'une part par le manque de ressources financières de ces entreprises dont les capacités d'investissements sont restreintes et pour lesquelles les coûts des essais cliniques sont trop élevés. D'autre part, le test compagnon n'a d'utilité que s'il est couplé à son médicament ciblé. La pertinence du diagnostic seul n'est donc pas suffisante. La nécessité de ces molécules est un réel frein à l'indépendance de ces entreprises mais elles leur sont pourtant nécessaires face à la pression qu'exerce les organismes payeurs (le prix des tests est revu à la baisse chaque année). De plus, elles font face à un problème de durée ou plus exactement à une différence de temps de développement entre le test diagnostic et le médicament associé. Se pose en effet la question de la rentabilité de ces tests diagnostiques dont le développement demande entre 2 à 4 ans, sensiblement « faible » comparé aux 12 en moyenne demandés pour un médicament (52). Or les deux sont indissociables. Comment combler l'écart, comment organiser sa R&D et l'utilisation du test développé le temps de la validation du médicament ?

Il convient de dire que la réalisation des tests compagnons et l'accès aux thérapies ciblées sont indissociables et fortement liés. Ces tests représentent un atout considérable pour les industriels dans le développement de leur nouveau modèle de thérapie individualisée ; leur offrant la possibilité d'une plus-value significative pouvant impacter favorablement la négociation de prix avec les instances réglementaires. Il apparaît donc adéquat pour ces deux industries de collaborer et de se synchroniser pour que chacun puisse en tirer les meilleurs bénéfices. Cela peut s'illustrer par exemple via le financement conjoint des essais cliniques très coûteux ou encore par la formation conjointe des professionnels de santé. Laissant à chaque industrie experte dans son domaine, la possibilité de former le corps médical aux nouvelles pratiques et outils technologiques ; indispensable et qui nécessite une qualité exemplaire.

L'émergence et la valorisation de l'innovation pose toutefois la question de la brevetabilité des innovations, qui est essentielle au développement industriel mais qui peut constituer une réelle entrave à celles-ci et soulever des questions éthiques. Titre de propriété intellectuelle, le brevet d'invention confère à son détenteur, un droit exclusif (avec ou sans droit d'exploitation) et le monopole d'exploitation de son innovation, pendant une durée de 20 ans. Ces protections qu'offrent les brevets par les droits exclusifs en vigueur stimulent l'inventivité et donc les innovations scientifiques. Toutefois, ces brevets font l'objet de nombreux débats et se révèlent complexes lorsqu'on les applique au secteur biomédical et pharmaceutique. Par exemple, sont exclus de brevet, les méthodes diagnostiques appliqués au corps humain mais ne le sont pas, les substances ou produits mises en œuvre par ces techniques. Certes les tests ne soignent pas, mais ils apportent une plus-value prédictive significative. Par ailleurs, ces brevets remettent en cause un postulat stipulant l'exigence de ne pas breveter le vivant. En effet, selon la déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, le patrimoine génétique est un bien commun qui ne peut se voir privatiser : « il est le patrimoine de l'humanité » (77). Les brevets influent fortement l'inventivité et l'excellence scientifique ; mais parfois, ils peuvent avoir l'effet contraire et devenir un frein et un obstacle au plus grand nombre (76) ; notamment quand ils nécessitent la constitution de grandes bases de données d'individus. C'est d'ailleurs l'une des raisons du litige entre le laboratoire Myriad Genetics et l'Institut Curie (soutenu par d'autres institutions françaises et européennes) au regard des tests de prédisposition au cancer du sein et des ovaires (BRCA1&2). L'institution de brevets accélère les progrès réalisés dans un domaine, toutefois s'ils sont trop larges ou s'ils décrivent des méthodes incomplètement validées, ils nuisent alors à la compétition qui impacte négativement l'innovation et fixe les prix excessifs. Suite à ce conflit, de nouveaux types de brevets spécifiques ont été créés, les « licences d'office » qui facilite le devoir d'obligation lorsque l'intérêt

publique l'exige. Toutefois, une discussion doit être engagée, afin d'adapter les brevets aux exigences de cette médecine, tout en favorisant l'innovation par la valorisation de la créativité proposée.

Elle pose également la question de la répartition des profits. Comment déterminer le partage ? Comment mettre en place des accords de co-marketing entre deux partenaires pour lesquels la différence de coût unitaire est majeure ; inférieure à 500 euros pour les tests et supérieure à 10 000€ par an pour une thérapie ciblée (52)? Cette question est sensible puisqu'elle se pose plus particulièrement lorsque les deux sociétés sont de tailles différentes et qui dans ce contexte, représente la majorité des cas.

2.3.4.2.4. Partenariat Public/Privé

Le dynamisme des partenariats est primordial à l'intégration des biomarqueurs dans les stratégies de développement de nouvelles molécules et plus globalement à l'investissement. Certaines entreprises du médicament ayant des ressources suffisantes, telles que Pfizer ou encore Roche ont déjà abordé ce changement de paradigme en créant leur propre filière diagnostic et des partenariats communs via « Foundation Medicine » pour le développement des tests compagnons (53). D'autres achètent et intègrent directement des entreprises diagnostiques telles que Dako ou encore Genentech au sein de leur structure (5).

Mais ces collaborations doivent également intégrer des acteurs non industriels si elles veulent être pérennes et innovantes. En effet, la médecine de précision demande beaucoup de ressources variées (cohortes à grande échelle, données générées, ressources biologiques...). Elles doivent donc être transdisciplinaires et/ou trans-sectorielles ; impliquant tant les industriels, les chercheurs académiques que les réglementaires ; mêlant épidémiologie, expertise clinique ou encore sciences humaines & sociales.

Dans le domaine de la recherche, cette transversalité offre des avantages tant à la recherche fondamentale (financement interdisciplinaire sur le long terme) qu'à la recherche clinique (mise à disposition rapide de médicaments et/ou tests impactant directement les décisions thérapeutiques). C'est une réelle synergie pluridisciplinaire qu'offrent ces Partenariats Public/Privé (PPP), permettant de répondre aux multiples et divers défis technologiques, scientifiques, médicaux, socio-économiques et humanitaires que soulève la médecine de précision (70). Ils permettent en effet d'aborder des questions socio-économiques ou encore psycho-sociales par une approche commune et facilitent d'autant plus la mise en place de projets transdisciplinaires. De plus, comme décrit dans la partie 2.3.4, ces PPP sont

importants au développement des bio banques, pour le partage de données entre les différents acteurs indispensables. Cela a pour bénéfice de promouvoir le transfert de connaissances et de pratiques qui sont essentiels ; favorisant par ailleurs, l'identification et le développement de biomarqueurs et l'accès à des innovations pour lesquelles les ressources peuvent être limitées.

Plusieurs PPP européens ont été mis en place pour favoriser l'intégration de la médecine de précision. Nous pouvons citer « Programme H2020 », « Innovative Medicine Initiative » ou encore la base de données cliniques prospectives initiée par le NIH nommé « NCI-Match » (70). Ces PPP offrent un « écosystème d'innovation » adapté aux enjeux divers de la médecine de précision. Elle s'avère également favorable aux investissements privés (industriels notamment), incitant ces derniers à s'impliquer dans des secteurs perçus comme peu attractifs, dont les ressources semblent limitées mais relevant d'un enjeu de santé public majeur.

Toutefois, cette expertise pluridisciplinaire associant des parties prenantes aussi variées peut s'avérer « compliquée » à mettre en place (71). Cela s'explique en partie par les nombreuses et parfois importantes disparités qui existent entre les méthodes de travail des académiques et des industriels. Pour pallier à cette limite, il convient de renforcer l'interface entre la recherche publique (fondamentale et clinique) et les industriels du médicament et du diagnostic. Les académiques devront également voir en ces PPP une réelle possibilité d'échange récurrent et à long terme avec d'autres acteurs experts dans leur domaine et non plus seulement une opportunité unilatérale de financer leurs projets de recherche. Il apparaît important de changer les mœurs le plus tôt possible dans la formation de ces derniers, impliquant la découverte du milieu industriel via des stages « découverte », des ateliers et cours de management et d'entrepreneuriat ; afin de construire une image positive de l'industrie auprès des étudiants et jeunes praticiens. Les « Rencontres Internationales de Recherche », organisées une fois par an par l'Alliance pour la recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) vise à optimiser cette acculturation public/privé afin de sensibiliser les deux parties aux bénéfices mutuelles d'une collaboration étroite.

2.3.5. Enjeux éthiques et sociétaux

L'avènement de ce nouveau paradigme qu'est la médecine de précision s'explique en partie par les importants progrès réalisés dans le domaine de la génomique, notamment au regard des techniques de séquençage haut-débit qui défie chaque jour un peu plus les délais et coûts de séquençage. Ces techniques ont permis de préciser les diagnostics de certaines pathologies et d'aider les professionnels de santé dans

leur décision thérapeutique. Elles offrent des espoirs considérables, toutefois comme évoqué dans la partie 2.3.4.1, ces nouvelles technologies génèrent une quantité de données « Big data » considérable qui ont la particularité d'être probabilistes et incertaines. De plus, parmi les data générées, on retrouve les informations génétiques recherchées (celles pour lesquelles on a réalisé le test) mais également des données « secondaires », « excédentaires » ou encore « inattendus » (4,44). Ainsi, l'évolution rapide des connaissances et techniques dans le domaine médical et génomique ainsi que la mise à disposition de ces informations générées qu'il convient de stocker, analyser et interpréter soulèvent des questions éthiques, sociologiques, psychologiques et juridiques autour du patient et de sa place au sein de sa prise en charge qui ne sont pas simples à aborder.

Comme le souligne plusieurs études (4,65), les patients ont aujourd'hui une envie croissante d'être au cœur de leur santé et acteurs directs des décisions les concernant. Les changements de pratiques engendrées par la médecine de précision et l'intérêt des individus à avoir accès aux informations leur étant relatives impactent considérablement la relation médecin/patient. On passe d'une relation « paternaliste » entre le médecin et le patient à une demande de « partenariat » où le patient est relativement libre et autonome face à sa prise en charge (65). La mise en responsabilité du patient et le développement de son autonomie s'inscrivent dans une optique favorable dans le suivi thérapeutique, mais ce concept devient tout de même complexe, quand on l'applique à la médecine de précision. En effet, les informations dont il disposera lui conféreront une responsabilité accrue dans les décisions thérapeutiques le concernant. Mais qu'en est-il lorsque ces données sont incertaines ? L'information délivrée peut-elle et doit-elle être la même ? Selon des chercheurs en sciences sociales, les résultats probabilistes et incertains (et plus particulièrement les résultats excédentaires) peuvent être source de complexité cognitive d'interprétation (66). Elles peuvent d'autant plus être source d'anxiété puisqu'elles peuvent pareillement concerner et impacter des personnes apparentées. Faut-il alors toutes les rechercher ? Est-ce éthique de partager des informations secondaires délétères avec les patients ?

Le partage d'information rejoint également un second point éthique : quel comportement entreprendre face à un patient dont l'analyse du génome ne présente aucune mutation ciblée par une thérapie ciblée existante ? Que dire au patient sans option thérapeutique ? Il est très sensible d'aborder une discussion présentant des informations délétères pour lesquels aucun traitement n'est envisageable (44).

Pour contrer ces deux situations, la Société Européenne de Génétique Humaine favorise l'analyse ciblée de « panels » limitant ainsi les recherches à des gènes connus comme susceptibles de jouer un rôle dans l'oncogénèse ou d'autres pathologies à composante génétique ; évitant ainsi la gestion des données

secondaires (4). Toutefois, les données générées sont plus sensibles, plus complexes et nécessitent une information adaptée et claire auprès des patients afin d'appréhender toute incompréhension et/ou anxiété face à ces données.

Cet équilibre est difficile à trouver mais il doit absolument être perçu comme juste et suffisant par les patients. Un des risques majeurs d'un manque de communication avec ces derniers est de voir se former une deuxième offre dans le domaine du diagnostic, non encadrée par le système de soin. C'est en partie déjà le cas quand on prend l'exemple des tests génétiques vendus sur internet. On peut citer parmi les 42 sociétés recensées (67) dans ce marché en 2009: 23andMe (Filiale de Google), EasyDNA ou encore AccuMetrics/Viaguard. Ces tests génétiques sont vendus directement aux internautes via leur site internet. Ils proposent de prédire les risques génétiques de développer telle ou telle pathologie, par l'analyse d'un échantillon buccale réalisé et envoyé par le patient lui-même (48,67). Le partage de résultats est ensuite dispensé sous forme brute et sans accompagnement médical ou consultation génétique, dans un délai de 3 à 8 semaines. Ces tests relativement chers (environ 250\$ pour 23andMe et 500\$ pour AccuMetrics/iaguard) sont pourtant très populaires aux USA et connaissent un engouement semblable en Europe, qu'il convient de maîtriser. Cet avènement s'explique en partie, par la diversité des tests proposés (plus de 700 différents, dont les plus courants sont détaillés dans l'annexe 6, renforcé par le mouvement de « santéisme » observé actuellement (67). Il apparaît donc important de mettre en garde la population sur ces pratiques mensongères et parfois faussées réalisées sans aucun suivi médical : les résultats transmis par ces tests de susceptibilité sont aléatoires et imprécis (ils varient d'une société à l'autre), la fiabilité des tests n'est pas prouvée et aucune analyse ne prend en compte les facteurs personnels et environnementaux du « client ». En France, le recours aux tests est encadré par le code de santé publique (Articles R1131-4 et suivants). Leur utilisation doit être entreprise dans le cadre d'une pratique médicale et des modalités d'information, de prescription et de partage des résultats doivent être respectés. Dans le cas échéant, la personne ayant réalisé l'achat sera passible d'une amende de 15 000€ et d'un an de prison (68). Des mesures ont également été prises dans le cadre de la révision des lois de bioéthique de 2004, comprenant d'une part l'interdiction pour les particuliers de se prévaloir des résultats de ces tests et d'autre part, la réalisation par l'Agence de la biomédecine, d'une veille des tests proposés afin de s'assurer de la qualité et la validité de ces derniers.

Afin de limiter la popularisation de ces tests, mais plus généralement de restreindre le manque de connaissances autour de la médecine de précision et de ses implications, il est fondamental d'éduquer le grand public à ces nouvelles pratiques via des campagnes de sensibilisation et d'information, en décrivant

notamment les risques, limites et implications associés à ces tests tout en soulignant l'importance d'un soutien médical dans l'analyse de ces résultats complexes. La médecine de précision dans son ensemble, redessine les pratiques et impacte considérablement la relation médecin/patient. Il convient donc de former les citoyens afin qu'ils soient en mesure d'avoir les connaissances scientifiques suffisantes pour comprendre ces nouvelles pratiques et connaître les différentes options disponibles afin de prendre une décision réfléchie et éclairée. De nombreuses actions peuvent être mises en place, que ce soit via des sites dédiés à la génétique pour le grand public tel que « *Mongenome.fr* » ou encore des vidéos explicatives sur des sites nationaux comme celui de l'INCa notamment ; afin d'améliorer et d'optimiser l'information transmise au public (44). Celles-ci doivent être envisagées pour le grand public certes, mais également pour les professionnels de santé et associations de patients (décrites dans la partie 2.3.4.2.2), dont le rôle est central dans le partage des informations. Le médecin généraliste et le pharmacien d'officine notamment vont voir leur rôle se modifier : ils deviennent coordinateurs du partage d'information avec le patient.

Par ailleurs, ces pratiques étant nouvelles, une méconnaissance significative des besoins et attentes des patients vis-à-vis de ces technologies est notable. Il semble donc indispensable d'évaluer l'effet sociologique de ces pratiques sur les patients afin d'identifier les axes d'amélioration, notamment en terme d'information. Cette évaluation permettra d'orienter vers de nouvelles perspectives de recherche (optimisation de l'information et de la prévention) mais également d'accompagner les patients et guider les aidants dans cette nouvelle démarche. La mise en place d'un observatoire pour améliorer la connaissance des effets sociologiques de la médecine génomique est une première idée proposée par Laviolle (44); offrant la possibilité de suivre les actions mise en place, les partager si elles s'avèrent positives et/ou alerter le comité éthique, le cas échéant.

La question de ces tests vendus sur internet par des sociétés externes et étrangères alerte également sur les risques de détournement des données collectées. Comment s'assurer du respect de confidentialité des données par ces sociétés privées ? Imaginons qu'elles soient vendues à des compagnies d'assurance ou encore disponibles aux employeurs ; un tel détournement pourrait avoir des conséquences très graves sur la vie privée des utilisateurs. De manière générale, ces tests génèrent une importante quantité de données confidentielles qu'il convient de stocker. Aujourd'hui, c'est le rôle de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) de protéger les données et de garantir leur confidentialité. Or, les besoins nationaux estimés sont croissants et obligent, face à ce changement d'échelle, un déploiement et un renforcement du dispositif au regard du nombre de data à sécuriser et stocker. La volonté d'une filière

industrielle révèle également des obligations de traçabilité qu'il convient d'intégrer aux enjeux de gouvernance cités. En effet, la médecine de précision repose essentiellement sur les données et implique un partage scientifique important et continu entre tous les acteurs européens et mondiaux: l'archivage et la mise à disposition régulière de données représentent donc un défi crucial pour les années à venir. La création des banques de données gigantesques internationales devra également être encadrée et ces banques devront être soumises à une réglementation commune et en conformité avec la CNIL afin de ne pas freiner les échanges scientifiques, indispensable au développement de cette médecine de précision.

De plus, au vu de l'évolution rapide des connaissances dans le domaine et la nécessité d'utiliser et de réutiliser les échantillons des patients au-delà de la demande initiale, une réflexion doit être entreprise au regard des formulaires de consentement génétique et la rédaction d'une charte concernant l'utilisation de ces données est souhaitable. En Suisse par exemple, le « *Swiss Personalized Health Network* » anticipe ces réflexions avec la création d'un consentement généralisé à l'ensemble des spécialités et hôpitaux. Il vise à obtenir le consentement des patients pour la réutilisation de leurs données à des fins de recherches. Ce consentement dynamique devra donc être flexible : il pourrait tout à fait être ajustable en fonction des différentes éventualités et choix disponibles proposés aux patients, en autorisant la réutilisation éventuelle des données génétiques à distance du prélèvement initial.

3. Discussion

3.1. Synthèse des résultats phares

Face à une réelle course européenne contre le génome comme le montre le projet anglais « Genomic England 2012 », quelle est la volonté française ? La France est un pays innovant qui contribue fortement aux programmes de recherche fondamentale ; qui est attractif à travers ses essais cliniques et dont les techniques de séquençage à haut-débit sont des technologies maîtrisées (54). La France est globalement favorable au concept de personnalisation de la médecine (13). Ces efforts ont ainsi favorisé le développement de la génomique, lui conférant une place privilégiée au sein des acteurs internationaux promouvant la médecine de précision. Ceci s'explique notamment par un soutien national confirmé, appuyé par des projets majeurs tels que les « Plan Cancer » ou encore France Médecine Génomique 2025 dont la majorité des objectifs portent sur l'optimisation et l'intégration de la médecine de précision dans les pratiques cliniques de routine (7,35,55). Les perspectives s'avèrent encore plus soutenues et précises pour les années à venir, le Plan Cancer 3 l'illustrant avec ses deux principaux objectifs : renforcer l'accès rapide à tous et lutter contre les inégalités.

La cancérologie est un exemple classique d'application réussie de la médecine de précision ; tant dans le diagnostic, le pronostic et/ou la prédiction d'efficacité d'une TC, que dans le suivi des récurrences (19). On compte, 15 ans après la première AMM octroyée au *trastuzumab*, 43 thérapies ciblées développées comme anticancéreuses (représentant 60% des AMM délivrées dans le traitement du cancer), comptabilisant plus d'une centaine d'indications (14). La réussite de cette personnalisation thérapeutique a demandé des adaptations multiples, que ce soit en terme d'essai cliniques, d'infrastructures ou encore de capital humain, faisant naître également des enjeux éthiques demandant une réflexion profonde.

En effet, cette médecine de précision implique de nombreux outils, infrastructures et professionnels dont les capacités sont à anticiper. La structuration de 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers permettant l'accès gratuit à l'ensemble des citoyens français à des thérapies ciblées par détermination de biomarqueurs spécifiques à chaque localisation tumorale via des tests fiables, est un premier exemple marquant de cette volonté. C'est un réel schéma de coopération pluridisciplinaire impliquant divers acteurs de santé (cliniciens, pathologistes, biologistes moléculaires...). Toutefois dans ce domaine, il est essentiel d'accroître encore plus la cohésion et l'interaction entre les différentes parties impliquées ; les PPP sont une première proposition avantageuse, encourageant les attitudes responsables et efficaces, en faveur d'une collaboration multidisciplinaire ; permettant également un financement interdisciplinaire. Mais ces derniers restent complexes à mettre en place, dû aux approches encore

disparates entre les secteurs hospitaliers et industriels (différences de méthodes de travail). Or, c'est dans cette capacité d'échange pluridisciplinaire que réside le développement de bio banques optimisant par conséquent le partage et le stockage de données et donc l'enrichissement des connaissances sur le génome tumoral, favorisant ainsi l'identification et le développement de biomarqueurs et de tests compagnons ; nourrissants ainsi de nouveaux espoirs thérapeutiques pour les patients. De plus, face à des besoins nationaux grandissant estimés à plus de 10 000 séquençages de génome par an, la France a su amorcer un premier virage technologique afin de s'adapter et de renforcer ses capacités via les plateformes pilotes AURAGEN et SeqOIA, dont les premiers résultats sont attendus prochainement. Toutefois, celles-ci nécessiteront une standardisation des processus afin de répondre à cette « industrialisation » et proposer des tests fiables et de qualité en grand nombre.

En oncologie, la recherche clinique et l'utilisation hors AMM est plus importante que dans d'autres spécialités. Les ATU sont en diminution : si cette tendance est cohérente pour les ATU nominatives, elle l'est beaucoup moins pour les ATU de cohorte qui représentent une réelle opportunité pour les patients d'accéder plus rapidement aux traitements ; tout en favorisant le recueil d'informations indispensables à la recherche. Pour cela et afin de s'adapter aux principes de cette nouvelle approche (changement de nosologie), de nouveaux modèles d'essais cliniques sont apparus (essais Basket et Umbrella). Ils reposent sur le profil génétique des tumeurs des patients, faisant de la localisation tumorale un critère secondaire. Des programmes tels que CLIP², SIRIC ou encore les essais AcSé offrent des premiers résultats prometteurs et leur extension est fortement attendue par la sphère médicale et les patients. L'essai E-SMART permettrait notamment d'inclure plus de 260 enfants en échec thérapeutique et vise à tester 10 molécules au sein du même essai. Le nombre d'essais cliniques augmentent considérablement : entre 2010 et 2015, 57 études pivot ont été mises en place, incluant entre 32 et 3222 patients (41). Cet engouement s'accompagne d'un enthousiasme de la part des industriels, indispensable aux ressources et à l'innovation.

Soutenus par la chute des brevets dans le domaine public de la majorité des molécules ayant fait la renommée du modèle « blockbuster » et sous la pression des génériques associés, les TC et la MP au sens large redéfinissent complètement les enjeux et opportunités des entreprises du médicament, qui voient en ces « niche-busters » la possibilité de redorer leur image auprès du grand public (12,56). Les industriels dévoilent une motivation marquée pour ces nouvelles thérapies prometteuses et les initiatives se multiplient. Les pipelines sont pleins, promettant entre 40 et 45 nouvelles molécules par an d'ici 2021, pour les maladies rares et l'oncologie (56). Cela s'explique notamment par la possibilité, grâce à un

diagnostic précoce permis par les tests diagnostiques et biomarqueurs compagnons, de mieux définir les populations cibles ; réduisant certes leur taille de marché mais offrant plusieurs avantages. Pour le développement de nouvelles molécules, cela permettra d'une part, un gain de temps et d'argent au niveau de la réalisation des essais cliniques (ciblage des médicaments candidats prometteurs ; petite population ciblée en phase III ; diminution des effets indésirables). D'autre part, elle confère à ces molécules un taux d'efficacité significativement supérieure qui sera reconnu lors de la soumission d'une demande d'AMM auprès des instances réglementaires et de remboursement. Ces avantages peuvent aussi concerner de vieilles molécules « déchuées » n'ayant pas ou perdu leur AMM. Elle leur offre la possibilité d'étendre leur brevet et/ou le nombre d'indications associées ; offrant ainsi de nouvelles opportunités aux patients en échec thérapeutique.

La médecine de précision est l'espoir de tous dans l'innovation de demain. Malgré tout, elle nous confronte à des incertitudes multiples et diverses questionnant des enjeux éthiques et sociaux. La découverte d'informations excédentaires notamment doit être anticipée dès à présent. Les conflits au regard de ces données « imprévisibles » et potentiellement « délétères » peuvent être prévenus par la multiplication de « panels » ciblant uniquement des altérations génétiques actionnables. La révision des consentements génétiques est également nécessaire afin de s'adapter aux différents niveaux de partage des données et à la réutilisation ultérieure d'échantillons. Les aspects réglementaires de la protection des données produites doivent également être précisés au vu de l'ensemble des données qui doivent être stockées. La CNIL a déjà entrepris des démarches pour sécuriser l'utilisation de ces données mais les projets de cartographie complète du génome d'un individu et les besoins nationaux croissants (notamment avec l'avènement des technologies de séquençage haut-débit « industrielles » et la constitution de panels à grande échelle) obligent à un déploiement et un renforcement du dispositif. La complexité de celui-ci est que le partage scientifique dépasse les frontières, il se doit donc international ; son encadrement doit l'être également pour ne pas freiner les échanges scientifiques, essentiels au développement de la recherche et notamment celle autour des biomarqueurs. Ces enjeux de gouvernance sont un défi crucial pour les années à venir.

Tous voient les thérapies ciblées comme l'espoir de la recherche de demain, mais qu'en est-il pour les tests compagnons ? Même si l'intérêt autour des biomarqueurs est croissant, peu sont commercialisés. La valeur ajoutée des tests diagnostiques est encore incomprise, que ce soit par les professionnels de santé ou les instances réglementaires et payeurs. De nombreuses guidelines et brochures sont en cours de développement ou déjà disponibles afin d'aider dans cette démarche ; mais la problématique d'accès à

ces tests reste omniprésente et freine encore l'innovation et l'intégration complète de cette médecine de précision dans les pratiques courantes. Elle est drivée par des verrous réglementaires, économiques et éthiques.

3.2. Limites de mon travail

Ce travail de recherche présente des limites, qu'elles soient propres à ma méthode de travail ou à celles du sujet développé.

Une première limite est relative à la nature de mes recherches qui sont bibliographiques uniquement. Malgré le choix de mots clefs pertinents, les textes retenus et étudiés étaient tous publiés ; hors beaucoup de discussions sont faites autour de ce sujet sans être pour autant relayées dans les bases de données de littérature. En effet, aucune discussion (hormis celles avec mon directeur de thèse, le Pr J-Y Blay) n'a été réalisée avec des experts dans le domaine ; qui auraient pu partiellement pallier à cette problématique. De plus, je n'ai effectué mes recherches sur aucune base de données multidisciplinaires (telle que *Web Of Science* ou encore la banque de données en santé publique *BDSP*), expliquant parfois mon manque de données sur, par exemple, l'impact de la médecine de précision sur les pharmaciens.

D'autres articles ne sont pas encore publiés ou ne le seront pas. Il est important de souligner un biais de « billet de publications ». Le frein à publier des résultats négatifs est très courant dans le domaine scientifique, à tort. Même si, pour les professionnels de santé travaillant majoritairement en milieu hospitalier le gap est réduit, notamment grâce à une pratique, une expérience quotidienne et une vieille bibliographique associée (inclusions dans les essais cliniques, protocoles thérapeutiques...) ; il est bien plus difficile pour les personnes extérieures et celles non formées d'acquérir toutes les connaissances et les dernières nouveautés dans le domaine et par conséquent de comprendre avec clarté le sujet, les enjeux et les limites qu'elle implique.

Une limite supplémentaire est liée au sujet en lui-même. La médecine de précision est une « nouvelle » approche qui est, au moment où l'on écrit ses lignes, déjà en train d'évoluer et de définir un peu plus ses contours. Il a été, par conséquent, relativement compliqué de travailler sur ce sujet. Deux raisons se distinguent :

La première est l'évolution rapide autour du concept de la médecine personnalisée pour laquelle les informations écrites seront déjà obsolètes ou incomplètes à la fin de l'année 2019 ou début 2020. Cette

raison est tout à fait cohérente, puisque nous faisons un état des lieux d'un concept qui se définit et dont l'intégration aux pratiques courantes est une problématique actuelle.

La deuxième, étant une conséquence de la première est l'engouement autour de celle-ci, qui entraîne des publications de masses, inondant les bases de données et débats, dévoilant les opinions et les recommandations de chacun. Cet engouement, aussi favorable soit-il au développement de ce concept, peut néanmoins être néfaste car aucune définition claire du sujet et de ses principes est disponible ; comme le montre le débat autour du nom propre du concept de personnalisation de la médecine. La compréhension du sujet demande plus d'efforts car un tri soutenu des publications et des opinions propres à chacun doit être réalisé en parallèle.

3.3. Recommandations

3.3.1. Des connaissances scientifiques en évolution permanente

3.3.1.1. *Freins en terme de connaissances scientifiques*

Comme discuté dans la partie 3.3.1, on note des freins en terme de connaissances scientifiques qui empêchent la compréhension des mécanismes d'oncogénèses et limitent l'identification de nouveaux biomarqueurs. Il existe des phénomènes d'hétérogénéité inter-tumorale (expression moléculaire d'une tumeur différente entre 2 individus) et intratumorale (caractéristiques génétiques différents entre les cellules cancéreuses d'un même individu) spatiale et/ou temporelle pouvant être à l'origine de résistance aux traitements, pour lesquelles il convient de mener une réflexion. Ces phénomènes mis en évidence grâce aux avancées réalisées dans les domaines « omiques » ont de lourds impacts sur l'efficacité d'un traitement et sont à l'origine de 13% de la mortalité mondiale due à un cancer (14,57).

Le concept même de la médecine de précision est de prédire la réponse à un traitement en ciblant spécifiquement certaines anomalies de la tumeur présente chez une population restreinte de patients, pour ainsi proposer une thérapie optimale pour laquelle le patient ne développera pas de résistances (57). Or, tous les patients n'ont pas la même réponse au traitement attendue, même si ces derniers présentent la même altération moléculaire ciblée par une thérapie ciblée. L'essai sur le *crizotinib* portant sur les patients atteints de cancer du poumon porteur de la translocation du gène ALK a démontré une réponse chez 60% des patients. Que s'est-il passé pour les autres 40% ? Par ailleurs, une même altération génétique n'aura pas la même réponse à un traitement selon sa localisation tumorale. On peut prendre l'exemple des essais Basket prometteurs, permettant d'évaluer un traitement dans différents types de

cancers en les modulant selon le profil génétique de la tumeur d'un individu. Les résultats se sont avérés décevants. L'exemple de la mutation du gène BRAF relativement fréquente dans tous types de cancers confondus (7%) en est un bon exemple : l'utilisation du *vémurafénib* chez les patients atteints de mélanome présentant la protéine BRAF V600 mutée a suscité un réel engouement au sein de la sphère médicale avec des réponses objectives pour 56% des patients en phase I et 53% en phase II, réponses validées significativement au cours de la phase III (HR :0,44 ; p<0,0001). Pourtant, l'utilisation de ce dernier n'a pas donné les résultats espérés puisque sa prescription s'est avéré être un échec pour les CRC et tumeurs cérébrales (58). On ne peut donc pas se baser uniquement sur la présence ou non d'une altération génétique pour prédire la réponse à un traitement. L'approche actuelle est non satisfaisante, il reste donc d'importants efforts à mener pour comprendre la raison de cette hétérogénéité. Une évolution des essais cliniques est également à prévoir puisqu'ils sont nécessaires à l'évaluation et la démonstration de l'efficacité dans des localisations données.

L'hétérogénéité intratumorale illustrée dans la figure 13 ci-dessous est d'autant plus importante qu'elle peut être à l'origine de « faux négatifs » lors de la réalisation des tests diagnostiques et qu'elle soulève plusieurs questions : Quelle est l'efficacité d'une thérapie ciblée dès lors que l'altération

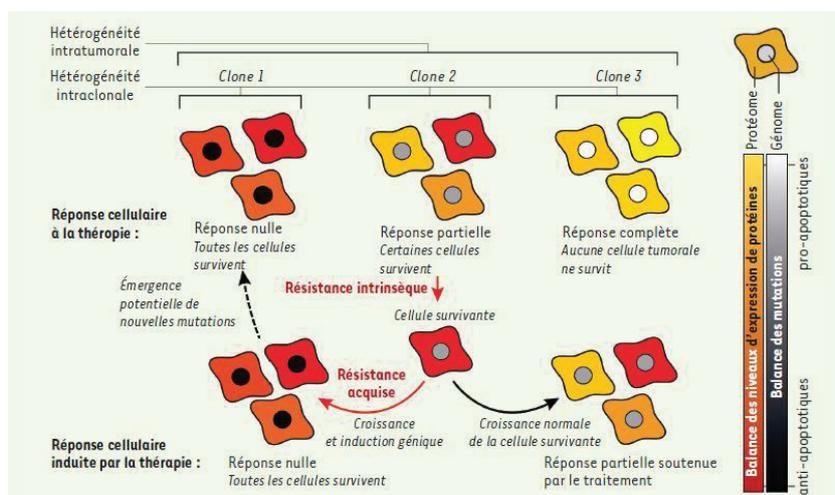


Figure 13: Mécanisme d'hétérogénéité intratumorale (57)

génétique ciblée n'est présente que dans une sous-population de cellules cancéreuses ? Quelles sont les toxicités susceptibles d'apparaître suite à une utilisation concomitante de thérapies ciblées ? Faut-il arrêter ou switcher le premier traitement qui reste efficace pour une partie des cellules cancéreuses ? Peut-on financer de telles associations ? (59). Cette problématique est d'autant plus importante dans le domaine de la cancérologie où l'enjeu principal est de minimiser cette hétérogénéité intratumorale afin d'obtenir une réponse complète sur l'ensemble de la tumeur et ainsi limiter la progression tumorale.

Il apparaît essentiel d'axer nos réflexions sur ces mécanismes d'hétérogénéité impliqués dans l'oncogenèse afin d'être capable de comprendre et surmonter ces mécanismes de résistances aux traitements, qui représente un échec thérapeutique pour les patients et des coûts associés « gaspillés » (13).

3.3.1.2. Perspectives d'évolution, les espoirs de demain

Les avancées réalisées notamment sur les biopsies liquides sont une première piste prometteuse qui permettraient de contrôler cette signature dynamique. Ces biopsies réalisées par prise de sang présentent l'avantage tout d'abord d'être moins invasives et plus quantitatives (16). Par ailleurs, l'accessibilité à l'ADN tumoral circulant qu'amènent ces nouvelles méthodes de détection offre également la perspective de suivre des biomarqueurs prédictifs en continue, informations pertinentes pour évaluer la réponse au traitement au long terme pour ainsi identifier de potentielles résistances secondaires (13,57). C'est une technique qui nécessite toutefois d'apporter des preuves (utilité clinique) mais dont les premiers résultats prometteurs pourraient être appliqués en routine : l'étude réalisée par Barrera et al (60) portant sur le gène EGFR, ayant démontré un taux de concordance entre les prélèvements tissulaire et sanguin de 90%, appuie dans ce sens et balaye les questions de discordances potentielles émises (16,61,62). Comme le souligne le Pr Richard Schilsky, « la compréhension de cette dynamique et de cette diversité est essentielle pour affiner la prise en charge » (63).

Une deuxième approche devient également envisageable de par les progrès réalisés dans le domaine de la bio-informatique et de la bio-statique : l'analyse computationnelle, décrite dans (57) par Roux J, Gouzé JL et Hofman P. La mise en place d'algorithmes mathématiques équivaut à coder chaque réaction biochimique par une équation mathématique. Ces algorithmes permettraient *in fine* d'allier les analyses multiplexes aux analyses dynamiques (hétérogénéité intratumorale) et de les retranscrire sous forme de résultats moléculaires ; rendant accessible la compréhension des voies de signalisation cellulaire impliquées dans l'oncogenèse et les mécanismes de résistance. Ils étayeraient ainsi sur le choix thérapeutique mais également en amont, sur le choix de biomarqueurs potentiels. Les prédictions faites restent aujourd'hui incertaines mais les espoirs sont soutenus afin de comprendre les raisons quantitatives de l'efficacité variable d'une thérapie.

3.3.2. Cadre réglementaire autour de la Médecine de précision

3.3.2.1. *Freins réglementaires*

La médecine de précision se traduit par la prescription d'une thérapie ciblée la mieux adaptée parmi plusieurs traitements disponibles, dont le choix est guidé par l'identification d'un biomarqueur prédictif de réponse via le test compagnon qu'il lui est associé. Les biomarqueurs et tests compagnons ont donc un rôle clef : leur développement et mise à disposition rapide en recherche translationnelle favorise l'investissement qui engendre de l'innovation et soutient l'intégration de la médecine de précision en oncologie. Les progrès technologiques et des succès historiques tels que le biomarqueur HER2 identifié par HercepTest® et couplé au trastuzumab alimentent considérablement les travaux développés autour des biomarqueurs. Néanmoins, malgré un nombre important justifiant de leur validité clinique, peu démontrent une réelle utilité clinique ; principal frein à l'incorporation de ces derniers dans les pratiques cliniques.

Cela s'explique notamment par la complexité et l'absence de guidelines spécifiques sur les principes et les méthodes de développement des biomarqueurs. Le principal besoin formulé concerne la validation/qualification clinique de ces derniers. Comme le suggère certains groupes de travail (16,28), il est essentiel de définir des approches plus rigoureuses et claires concernant le développement de biomarqueurs, si l'on souhaite un jour faire de la médecine de précision théorique, une réalité pour tous et à long terme. Des efforts ont été réalisés à ce jour afin de définir des standards (HAS, NCI aux USA, REMARK ou encore l'étude EXPRESS) (6,20), mais la finalité d'interprétation reste vague et suscitent encore aujourd'hui, beaucoup d'incompréhension.

Par ailleurs, la même complexité administrative est exprimée pour les tests diagnostiques compagnons, couplés à des thérapies ciblées. Les demandes sont variées et concernent tant les phases de développement que les procédures de mise sur le marché et d'accès au remboursement.

3.3.2.2. *Perspectives d'évolution dans l'accès au marché du couple TC/CDx*

Tout d'abord, il apparaît essentiel de moderniser les procédures d'AMM entre les thérapies ciblées et leur tests compagnons et de proposer une procédure synchrone et commune. Après tout, leur utilisation est indissociable, pourquoi leur évaluation le serait ? Cela concerne notamment la différence de durée entre les 2 procédures de mise sur le marché : une différence de 8 ans est inenvisageable pour

la rentabilité de petites entreprises de diagnostic qui ne peuvent pas utiliser leur test tant que le médicament n'est pas autorisé. Il est indispensable de mener des efforts pour proposer une procédure coordonnée et cohérente à ce type d'innovation, mêlant thérapies ciblées et tests compagnons.

Par ailleurs, les procédures de validation clinique et de mise à disposition restent longues et coûteuses. Un effort de clarification des procédures doit donc être instaurée afin de favoriser le principe de co-développement, prôner par les autorités de santé. En effet, la découverte et la validation de biomarqueurs sont étroitement liés au développement de la médecine de précision. Ils interviennent à toutes les échelles de la phase de R&D de la thérapie ciblée, mais ont également un intérêt dans le dépistage, la prévention et le caractère prédictif des informations recueillies. Ils permettent de comprendre et d'appréhender l'évolution d'une pathologie, ou la réponse au traitement ; tout en offrant des perspectives intéressantes en terme économique et médical. Ils permettent donc de maximiser l'efficacité d'un traitement, offrant ainsi une meilleure prise en charge du patient impactant positivement la maîtrise des coûts de santé engagés. Il apparait essentiel de favoriser les projets de recherche autour de ces biomarqueurs, de la recherche fondamentale aux pratiques cliniques. La valorisation d'un travail collaboratif et multidisciplinaire entre les différents acteurs (chercheurs, hospitaliers, industriels et ingénieurs) est une première approche séduisante pour laquelle il faut soutenir les efforts et faciliter la mise en place. La mise à disposition de brochures explicatives est un bon début, mais les décisions et leurs applications ne doivent pas tarder.

De plus, une incohérence des principes de remboursement s'ajoute à la liste des plaintes à inscrire sur les mises à jour urgentes. Il est étonnant qu'une entreprise du diagnostic soit obligé de passer par un « tiers » pour soutenir une demande de remboursement ; contrainte qui n'existe pas pour les médicaments et qui complique d'autant plus ce long processus. Il est donc recommandé d'instaurer un accès direct à la HAS pour les demandeurs mais également de définir des délais de publication d'avis et des méthodologies de procédures précises. Par ailleurs, il faudrait, tout comme la procédure d'AMM, regrouper les procédures d'inscription au remboursement gérées actuellement par deux instances différentes (CT et CNEDiMTS) ou au minima, aligner les délais d'évaluation afin de garantir un accès rapide et semblable au couple TC/CDx. En exemple, Herceptin® a reçu son AMM en 2000 tandis que son test compagnon, HercepTest® a été mis à disposition seulement en 2007.

Il apparait également important d'élargir cette standardisation des procédures à une échelle européenne, voir mondiale afin de faciliter l'accès à l'innovation au plus grand nombre ; au-delà des frontières. Cet aspect est d'autant plus important dans le champ de la médecine de précision, qui

nécessite une quantité importante de données alors qu'elle ne s'adresse qu'à une population restreinte de patients. Cette harmonisation permettrait le recrutement de patients plus important dans les essais cliniques, par exemple, favorisant la constitution de données et l'exploitation des résultats soumis à une évaluation par les autorités de santé, tout en garantissant un accès à ces espoirs thérapeutiques au plus grand nombre.

3.3.2.3. Perspectives d'évolution de l'accès au remboursement du couple TC/CDx

Dans ce contexte financier « tendu », la question du coût et de l'efficacité économique de la MP est sensible et fondamentale. Pour garantir un accès équitable sur le long terme à la MP, il apparaît essentiel de moduler les mécanismes de financement/remboursement actuels. Ainsi, une séparation entre les scientifiques effectuant l'évaluation de la pertinence médicale et les payeurs impliqués dans l'évaluation au remboursement des tests diagnostiques (Assurance Maladie pour les deux évaluations) doit être réalisée, pour éviter les conflits d'intérêt.

De plus, une amélioration significative des procédures d'accès aux tests diagnostiques doit être réalisée afin de définir une démarche claire et facilitée pour les entreprises, notamment vis-à-vis des critères d'évaluation. Une procédure commune et standardisée permettrait par ailleurs de garantir la fiabilité des tests et l'homogénéisation des résultats en favorisant une utilisation conforme. Certes des soutiens à l'innovation sont mis en place par la DGOS (ex du RIHN, du forfait innovation) et des apports financiers importants sont réalisés par l'Etat et l'INCa, mais ces derniers sont des aides temporaires qui ne peuvent par conséquent être pérennes sur la durée. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques faisant intervenir les biomarqueurs, les tests diagnostiques et les thérapies ciblées demandent une attention particulière puisque malgré les coûts directs engendrés, c'est une stratégie fiable qui peut permettre de réaliser des économies attendues dans ce contexte où les ressources sont limitées.

Comme initié par la loi n 2008-1330 de « financement de la Sécurité Sociale (SS) pour 2008 », il faut mettre en place des études médico-économiques systématiques, afin de soutenir le dossier de demande de remboursement et de réduire les incertitudes émises par les commissions d'évaluation. Ces études médico-économiques permettrait de définir, en fonction des résultats d'efficacité en vie réelle, différentes prises en charge (tarifs). Des propositions telles que le « paiement au résultat » ou encore des « conventions de partage de risque » entre les industriels et le CEPS seraient pertinentes. Elles permettraient de mieux juger du « coût-utilité » de ces traitements et de limiter les prix « excessifs »

demandés par les industriels. La première proposition « au résultat », est très appréciée par les hospitaliers et les payeurs puisqu'une prise en charge est « réclamée » à la condition d'un résultat thérapeutique, évitant notamment les frais liés au tâtonnement thérapeutique. Depuis le décret du 02/10/12, le rôle du CEESP est justement d'évaluer cet aspect médico-économique via l'avis d'efficience émis ; offrant une première solution adéquate. Toutefois, la réalité depuis sa mise en place est limitée, tout comme le nombre d'analyses réalisées. Il est donc essentiel de maintenir les efforts mis en place dans le développement de ces études dont la réalisation mériterait d'être systématique. Elles devront néanmoins s'adapter aux spécificités et prendre en compte la complexité de cette approche personnalisée en portant une attention particulière à la démonstration de l'utilité clinique de ces innovations ; puisque le réel enjeu de la médecine de précision est avant tout de trouver les patients répondeurs. Il sera donc important, via ces études pharmacoéconomiques, d'être attentif et exigeant sur la fiabilité des tests pour éviter des faux négatifs qui reviendrait à prescrire un traitement ciblé coûteux à un patient non-répondeur ; recréant ainsi le gaspillage médicamenteux que la médecine de précision tend à faire disparaître.

Il est à noter que l'évaluation médico-économique la plus courante actuellement est une analyse coût/utilité (ACU). Ces ACU prennent en compte notamment comme critère le nombre d'années de vie gagnées sur leurs qualités respectives, autrement appelées « QUALYS ». Reliées aux coûts associés, les ACU nous permettent de définir un coût par QALY gagnée. Le seuil actuel utilisé dans la majorité des pays développés est de 30K€/QALY (72). Au regard des prix élevés des thérapies ciblées, il serait judicieux de revoir sensiblement ce seuil à la hausse et/ou d'adapter un modèle d'analyse plus adapté pour répondre plus justement aux exigences de cette personnalisation.

Toutefois, les instances réglementaires sont au courant de l'enjeu présent autour des tests compagnons et le place au cœur de leurs réflexions. Plusieurs guides produits par la HAS ont été partagé auprès des industriels (ex : Guide d'évaluation technique du couple médicament/test compagnon) afin de répondre aux besoins. De plus, la médecine de précision au sens large bénéficie d'un *a priori* positif de la part des prescripteurs, évaluateurs et payeurs ; favorisant généralement son accès rapide aux patients.

Mais malgré cette volonté partagée et confirmée, comme le montre les Plan Cancer précédents et le 4^e à venir, on assiste encore à des incohérences. En début d'année 2019, la HAS a rendu un avis défavorable au remboursement des signatures génomiques dans les cancers du sein de stade précoce, alors que ces derniers ont prouvé leur utilité clinique ; allant complètement à contresens des objectifs soutenus. Comme le souligne le Pr Fabrice André, oncologue spécialiste de la prise en charge des cancers

par médecine personnalisée, « il faut une réelle volonté politique pour passer d'une médecine de masse à une médecine de précision » (64). En effet, dans ce contexte où les coûts de santé croissants sont difficilement contrôlables et suscitent des conflits d'intérêts entre acteurs, des mesures doivent être mises en place afin de soutenir un environnement favorable à l'intégration de la médecine de précision dans la pratique courante. Elle apparaît comme une solution pérenne à la maîtrise des dépenses de santé (réduction du coût total de prise en charge), de manière indirecte (diminution des coûts liés aux EI, hospitalisations et diagnostics tardifs); mais elle requiert pour cela, des décisions importantes qui nécessitent un soutien et un portage politique. Ces décisions sont d'autant plus importantes car elles ont un impact sur l'investissement en France. Or, cette personnalisation de la médecine nécessite de forts investissements, plus particulièrement autour des biomarqueurs prédictifs, pour accompagner ce changement de paradigme et arrêter l'escalade de prix croissants autour de traitements se révélant peu efficace pour les patients.

3.3.3. L'union fait la force : des échanges multidisciplinaires primordiaux

Comme nous avons pu le voir dans la partie 2.3.4, la médecine de précision nécessite une étroite collaboration entre la recherche fondamentale, clinique et industriels. Il apparaît indispensable de maintenir les efforts réalisés autour des partenariats public/privé ; permettant d'optimiser le partage de connaissances mais surtout de données ; afin de favoriser le développement de nouveaux biomarqueurs, la mise en place de nouveaux essais cliniques (tels que décrits dans la partie 2.3.3), une meilleure segmentation des patients... C'est finalement ce décloisonnement qu'offre la recherche translationnelle qui va optimiser cette synergie d'efforts entre acteurs, permettant de tendre vers des applications cliniques de plus en plus nombreuses et performantes.

Afin de faire face à ce changement de pratique considérable, des actions doivent être mis en place dès les bancs de l'université afin d'encourager des attitudes responsables et efficaces ; en faveur d'une collaboration multidisciplinaire. Les RCP réunissant tous les experts est un exemple permettant des échanges réguliers et offrant une communication efficace au bénéfice du patient.

Nous avons parlé des études de médecine, puisqu'ils sont les premiers touchés par ce nouveau paradigme. Toutefois, comme le souligne cette transdisciplinarité, il est important d'étendre ces motivations à l'ensemble du territoire pour ne pas favoriser un nombre limité d'universitaires ; mais il ne faut également pas oublier les étudiants en pharmacie, qu'ils se destinent à une carrière hospitalière, industrielle

officinale ou encore à la recherche. La formation professionnelle continue doit s'adapter au nouveau rôle des pharmaciens biologistes (nouveaux schémas diagnostic et protocoles thérapeutiques) et pharmaciens hospitaliers dont le rôle dans l'éducation thérapeutique est croissante. Il doit prendre en compte l'évolution des relations entre les patients et les pharmaciens d'officine dont le rôle est clef dans, par exemple, le signalement des effets secondaires associés à une thérapie ciblée et l'accompagnement du patient, appuyé par l'essor des médicaments *per os*. En ce qui concerne la filière industrielle, comme nous avons pu le voir dans la partie 2.3.4.2.3, celle-ci fait face à un nouveau virage, devant intégrer au plus vite les nouvelles technologies en « omiques » et tests compagnons. Si les grandes familles de métiers devraient persister, il apparaît néanmoins important d'acquérir dès le 1^e cycle des études de pharmacie, les compétences complémentaires nécessaires en statistique et gestion de la donnée, nanotechnologies, biophysique, biologie, « omiques », etc. La transversalité et les contacts multidisciplinaires seront essentiels, tout comme les bi-compétences. À défaut de préparer les étudiants à des domaines encore non identifiés, il faut dès maintenant les préparer à leur compréhension afin d'anticiper l'accessibilité future à ces formations quand elles pourront être mises à disposition, lors de leur cursus initial ou de formation ultérieure. Une formation précoce aura pour avantage d'aiguiser le sens critique des étudiants.

D'un point de vue plus général, il serait intéressant d'intégrer dès la Première Année Commune aux Études de Santé (PACES), les notions fondamentales de cette médecine et des enjeux qu'elles suscitent ; les promotions étant multidisciplinaires, cela favorise les échanges tout en prodiguant les premières connaissances fondamentales à la compréhension de cette nouvelle approche. De plus, des unités d'enseignement librement choisies (UELCs) communes aux étudiants de médecine et de pharmacie et spécifiques à la médecine de précision et ses applications pourraient être mises à disposition des étudiants des deux filières, afin de favoriser dès les premières années, une collaboration et un échange de connaissances, pratiques et opinions.

Pour faire de cette thérapeutique une révolution efficiente, le choix de notre société vis-à-vis d'un « partenariat » entre les différentes parties est fondamental et se place au cœur du débat. Le dialogue est le meilleur moyen de réunir toutes les parties prenantes de cette société ; il apparaît essentiel d'informer et d'éduquer le plus grand nombre que ce soit des professionnels de santé, des patients, des associations de malades ou des citoyens. Une seconde recommandation est d'inclure systématiquement les citoyens dans le parcours de soin à condition qu'ils soient (eux et leurs proches) informés correctement sur les

résultats, traitements disponibles et risques encourus ; afin de leur laisser un choix libre et éclairé dans leur décision thérapeutique.

3.3.4. Une réflexion éthique et sociétale, dans quelle direction ?

Au regard de ce changement de pratique et de cette volonté d'autonomie de la part des patients, les professionnels de santé sont mis face à un réel paradoxe éthique vis-à-vis du niveau d'informations à partager avec ces derniers. Comment trouver le bon niveau d'échange entre le principe « de respect d'autonomie » qui consisterait à partager avec le patient l'ensemble des données le concernant ; et celui de « non-malfaisance » visant cette fois-ci à limiter les échanges aux données recherchées initialement ? Cela soulève la question fondamentale du statut du génome du patient. Le patient est-il propriétaire de son génome ? Selon le principe choisi, la réponse varie et le principe de « partenariat » est alors discutée. Il est important d'anticiper ces questions, puisque face à ces revendications contemporaines de maîtrise de santé, les patients expriment leur « droit à l'innovation » et s'ils ne peuvent pas l'obtenir par le système actuel, ils iront le chercher ailleurs, là où il est accessible directement. C'est le risque des tests vendus directement sur internet par des sociétés privées, au risque de se voir développer une médecine privatisée. L'intégration de cette médecine génomique et de toutes ses composantes dans la pratique clinique demande un effort de l'ensemble des professionnels, institutions et acteurs dans le domaine. Elle s'inscrit dans une démarche interdisciplinaire indispensable et favorable à son développement. Néanmoins, elle ne doit pas oublier d'impliquer tout autant les patients et les citoyens au sens large, si elle se veut sécuritaire et pérenne dans le temps. En effet, leur savoir est complémentaire à celui des professionnels de santé. Comme le cite le P. Marvanne, membre du comité de patients de l'Institut Curie, le patient est « celui qui vit la maladie et complète ainsi le savoir de celui qui la traite ». Par conséquent, leur formation est capitale si l'on souhaite contrôler les informations et techniques proposées. Tous comme les professionnels de santé, il serait judicieux de les éduquer dès l'école, afin d'en faire des acteurs de leur santé, puisque leur implication est essentielle à tous les stades de décision (médecine scolaire ?). De par leur témoignage et leur partage d'expérience, ils sont finalement les garants de l'acceptation de cette médecine de précision. Pour cela, il est essentiel de préparer correctement les patients et citoyens à ces nouvelles pratiques et à la particularité des données incertaines générées, afin qu'ils soient aptes à participer activement aux décisions qui les concernent, rôle revendiqué par la majorité d'entre eux.

Le rôle de l'Etat est majeur dans ces enjeux éthiques et sociales. Il est de son rôle de restreindre la liberté individuelle exprimée pour éviter les risques liés aux tests sur internet (anxiété, détournement des données, biosocialité) (67) ; tout en favorisant un soutien à l'innovation dans les structures médicales afin d'assurer un accès à tous à des tests fiables et dont les données seront analysées et expliquées aux patients avec un accompagnement proportionnel à la complexité de ces résultats. Si on n'encadre pas rapidement le développement de ces tests, on risque de voir apparaître une médecine à deux vitesses : la première proposant des soins « classiques » qui serait prodigués par notre système de santé ; la seconde, plus innovante et « tendance » qui serait réalisée par des sociétés privées. Cette hypothèse est dramatique puisqu'elle creuserait les inégalités sociales ; offrant l'accès à ces pratiques innovantes seulement à une élite disposant des ressources financières nécessaires. Faisant d'une médecine personnalisée, une médecine privatisée. Peu importe les démarches et aménagements nécessaires, il en revient au service public de garantir un accès égal à tous aux progrès générés par cette médecine, même si l'on conçoit que cet équilibre est difficile à trouver. Pour cela, l'Etat se doit d'instaurer au plus vite des standards et une réglementation afin de limiter les discriminations et de maintenir un système de santé basé sur la solidarité. « Contrairement aux idées reçues, plus le champ est régulé, plus il garantit cette équité » (65).

Enfin, un enjeu éthique et économique non des moindres, reste présent depuis la première AMM octroyée au *trastuzumab* en 2000 et qui ne cesse d'occuper les esprits, et plus particulièrement celles des prescripteurs, avec le développement croissant et soutenu du nombre de molécules innovantes: quel comportement avoir face aux prix jugés excessifs de ces thérapies ciblées qui impacte considérables les coûts alloués à la santé et au cancer ? Comment réagir lorsqu'on se retrouve forcé à refuser un traitement innovant à un patient pour cause de restriction budgétaire ? Comment « prioriser » tel ou tel patient et à quel droit ? C'est une réflexion difficile, créant des conflits d'intérêts pour les hospitaliers et les autorités sanitaires dont l'objectif est bien évidemment de proposer des traitements innovants au plus grand nombre, mais qui se retrouvent tiraillé avec l'obligation de maintenir les dépenses de santé à un niveau raisonnable.

Il apparait essentiel de maintenir les efforts mis en place pour favoriser une collaboration pluridisciplinaire (décrit dans la partie 2.3.4.2.4) ; afin d'établir des démarches efficaces et constructives pour tous favorisant des financements interdisciplinaires synergiques. La recherche translationnelle apparait comme une solution efficace, optimisant la recherche de biomarqueurs à des stades précoces ; impactant positivement sur l'innovation en recherche et les coûts associés. Cet effort passe notamment

par la mise en place de PPP ; offrant des ressources financières et des connaissances diverses par les différents experts impliqués, qu'ils soient hospitaliers, industriels ou réglementaires.

Un effort doit être fait auprès des industriels, afin par exemple, de revoir leur marge à la baisse ; sans impacter l'environnement favorable d'investissement indispensables à l'innovation. Cette solution est envisageable avec ses nouvelles molécules qui dispensent notamment d'essais cliniques réduits et pour lesquels les coûts de développement sont optimisés (décrits dans la partie 2.3.3). Cette solution pourrait s'avérer doublement positive, puisqu'elle permettrait aux industries pharmaceutiques de « redorer leur image », mis à mal ces dernières années et accentué par les récents « scandales » au regard des prix des derniers médicaments approuvés. Le dernier exemple datant de fin mai 2019 étant le *Zolgensma* de Novartis, thérapie génique indiquée pour les populations pédiatriques, dont le prix unitaire s'élève à 2,125 millions de dollars ; mais qui offre toutefois une économie puisque le traitement actuel coûte près du double et s'étend sur 10 ans, alors que celui-ci est en une prise unique (79).

Comme énoncé dans les recommandations au regard du cadre réglementaire actuel, un effort doit être continué par les autorités sanitaires afin de faciliter et favoriser les démarches d'évaluation, de mise à disposition et de remboursement des couples TC/CDx évalués. Même si de nombreuses démarches ont déjà été entreprises, il reste des incohérences et certaines décisions prises vont à contresens de ces objectifs. Pour faciliter les décisions prises, les autorités doivent mettre en place des études médico-économiques systématiques et clarifier les critères d'évaluation requis.

3.4. Perspectives de mon travail

Ce sujet, aussi passionnant soit-il, reste toutefois difficile à aborder de par son actualité. En effet, les informations récoltées et analysées, seront pour une partie d'entre-elles, déjà obsolètes d'ici la fin de l'année 2019, début 2020. Il serait donc très intéressant de réitérer l'état des lieux de cette MP et de son intégration dans le système de santé en France, tout en optimisant ce travail de recherche.

Il pourrait notamment être entrepris suite à la publication du 4^e Plan cancer ; afin d'analyser les évolutions réalisées ainsi que les nouveaux objectifs énoncés. L'analyse des premières retombées des deux plateformes industrielles pilotes « AURAGEN » et « SeqOIA » pourra par ailleurs être discutée (car les premiers résultats sont attendus prochainement, d'ici 2019) ; d'autant plus qu'elles soulèvent des enjeux majeurs définis dans le plan français « France Médecine Génomique 2025 ».

Une des limites de mon travail, comme décrit dans la partie 3.2 a été que ces recherches n'ont été quasiment que bibliographiques. Au vu de l'actualité et de l'engouement autour de ce sujet ; il paraîtrait intéressant de réaliser, en plus d'une veille scientifique indispensable, une enquête (sous forme de questionnaire ?) auprès des experts dans le domaine, afin de récolter leurs opinions et leurs propositions face aux limites et freins définis dans ce travail. Cette étude devra s'adresser à tous les acteurs impliqués dans cette approche personnalisée (médecins, pharmaciens, industriels, réglementaires, bio-informaticiens, biostatisticiens...), appuyant le caractère transdisciplinaire du sujet et qui n'a pas été le cas dans ce travail bibliographique. L'utilisation d'une base de données multidisciplinaire est également souhaitable pour palier à cette limite.

Par ailleurs (et comme souligné dans les parties 2.3.4.2.2 et 3.3.3), cette médecine de précision impacte considérablement la structure académique des étudiants en sciences (médecine et/ou pharmaceutique) ainsi que leurs interactions. Il pourrait tout à fait être intéressant de discuter avec des enseignants, afin de proposer de nouvelles directions d'enseignement (combiné ? PACES ?) et de récolter leurs opinions sur les propositions faisables et celles à l'inverse qui ne le sont pas ; afin d'apporter des solutions plus précises.

Conclusion

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme Beily KO

On constate un réel engouement autour de la médecine de précision depuis ces dernières années. Elle est poussée par les progrès réalisés en génomique dans la prévention, le diagnostic et la thérapeutique et est portée par des premiers succès thérapeutiques connus tels que l'imatinib, le trastuzumab ou le vémurafénib. Appréciée pour les progrès thérapeutiques réalisés et redoutée pour les ressources engagées, la médecine de précision soulève des incertitudes multiples et diverses d'ordre scientifique, organisationnel, éthique et sociétal quant à son intégration dans les pratiques cliniques courantes. Nous sommes à une période charnière de cette intégration et la question de l'accessibilité pour tous à l'innovation et de la soutenabilité globale du système de santé est plus que jamais d'actualité. Malgré tout, elle semble être perçue par tous comme la voie d'avenir; source d'innovation pour les patients et la sphère médicale, de croissance économique pour les industriels et de maîtrise des dépenses de santé pour les organismes payeurs (en réduisant notamment le « tâtonnement » thérapeutique et le gaspillage médicamenteux).

Face à ce nouveau paradigme, il nous a donc paru intéressant de mener une revue de la littérature sur l'intégration clinique de cette médecine en France. Nous nous sommes appuyés sur divers supports : articles scientifiques, rapports et communiqués de presse, tous publiés entre 2000 et 2019. Pour évaluer cette intégration, nous avons identifié pour chaque enjeu soulevé, qu'il soit scientifique, organisationnel ou éthique, toutes les actions mises en place, celles à venir ainsi que les obstacles freinant l'innovation. Nous avons ensuite essayé, suite à cette analyse bibliographique, d'émettre des recommandations pour les années à venir.

D'après notre revue bibliographique, il apparaît que la France est globalement favorable à cette personnalisation de la médecine. L'oncologie illustre d'ailleurs bien cette réussite: on compte plus de 40 thérapies ciblées disponibles et les « pipelines » des industriels sont pleines pour les prochaines années. Comme le souligne l'ambitieux Plan France Médecine Génomique 2025, l'intégration complète de cette médecine dans nos pratiques courantes est une volonté nationale et de nombreux efforts ont déjà été menés dans ce sens : la création d'un réseau national de tests moléculaires gratuits et de qualité pour l'ensemble des citoyens français, la mise en place de nouveaux modèles d'essais cliniques adaptés aux multiples indications et localisations tumorales (Umbrella/Basket) favorisant un accès précoce et encadré

aux patients (essai AcSé). Il nous reste toutefois des opportunités à saisir. Les besoins nationaux grandissant obligent à une industrialisation des ressources et à une standardisation des processus, nécessitant de la main d'œuvre nouvelle (bio-informaticiens et biostatisticiens) requérant de revoir les formations du corps médical (médecins et pharmaciens) afin d'encourager des attitudes responsables et efficaces, en faveur d'une collaboration multidisciplinaire entre chaque acteur. Les partenariats public/privé sont une solution avantageuse permettant un financement interdisciplinaire et un partage de données, mais ils nécessitent un déploiement ; d'autant plus qu'ils favorisent le développement de bio banques et de biomarqueurs essentiels à l'amélioration des connaissances scientifiques sur le génome tumoral et donc à l'innovation. Les questions éthiques portant sur les données excédentaires générées, leur partage et leur stockage sont à anticiper pour éviter une privatisation de cette médecine. Enfin, afin d'éviter une rationalisation des soins et l'escalade croissant des prix jugés « excessifs », il convient de revoir les mécanismes de financement et de remboursement actuels afin de les rendre plus clairs vis-à-vis des critères d'évaluation ; la mise en place d'étude médico-économiques est une première solution adéquate mais qui mériterait d'être rendue systématique. D'un point de vue réglementaire, il apparaît indispensable de supprimer l'interdiction de dépôt de dossier d'évaluation pour les industries du diagnostic et d'harmoniser les délais de négociation entre les industries du médicament et celles du diagnostic, encore soumises à des évaluations distinctes. Une synchrone pallierait en partie à ces limites.

Enfin, ce travail pourrait être optimisé et il serait intéressant de réitérer cette analyse, suite notamment à la publication des nouveaux plans nationaux et par la réalisation d'un questionnaire destiné à l'ensemble des acteurs impliqués dans cette médecine de précision.

Le Président de la thèse,
Nom : *ADVAJID NORZ*

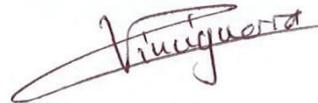
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **24 JUIN 2019**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA



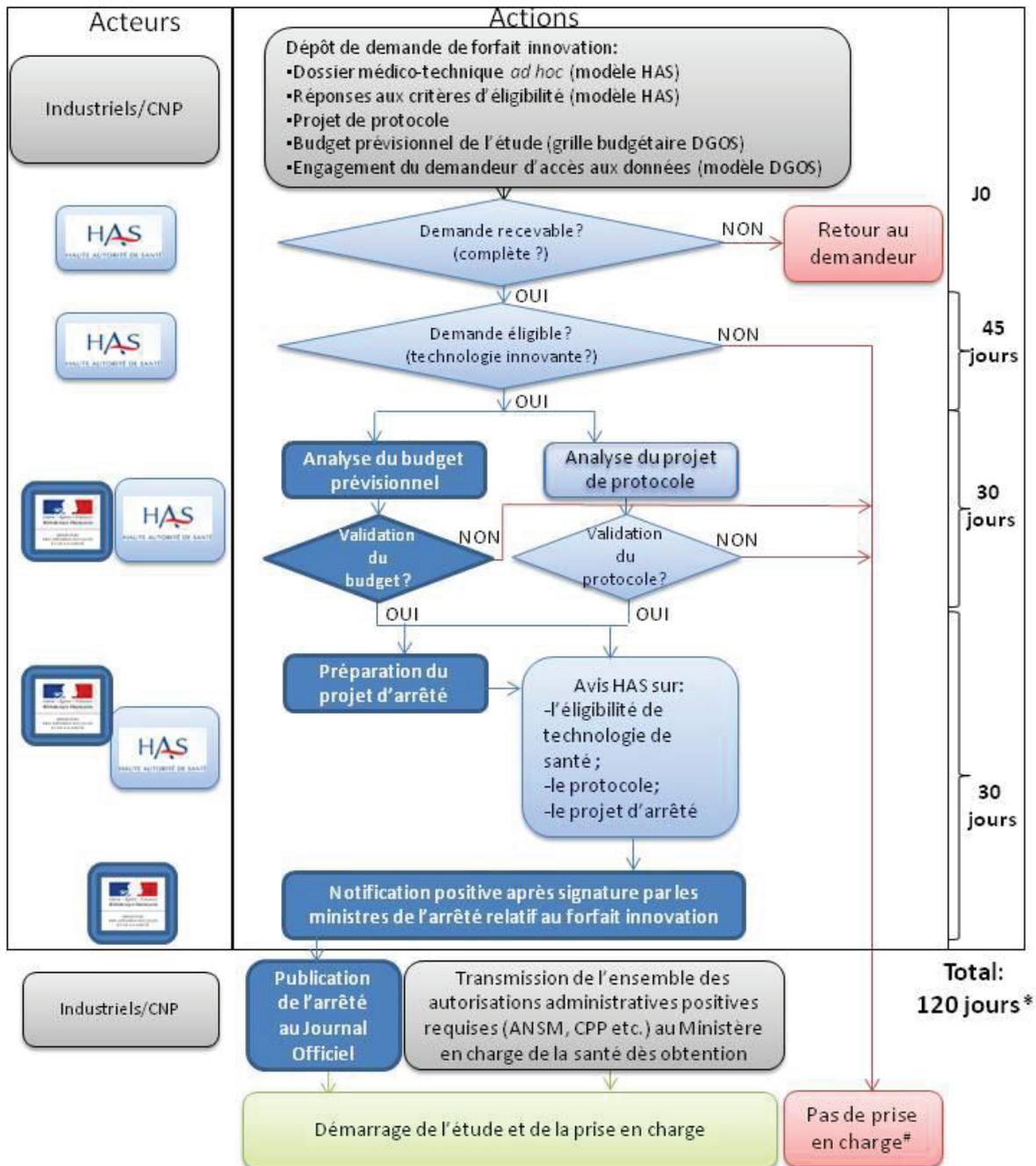
Liste des Annexes

- Annexe 1 : Liste des 43 thérapies ciblées autorisées en oncologie en 2015 (AMM et ATU de cohorte) (14)
- Annexe 2 : Les mécanismes distincts d'oncogénèse bloqués par des thérapies ciblées (14)
- Annexe 3 : Processus de prise en charge au forfait innovation (31)
- Annexe 4 : Les anomalies moléculaires recherchées dans le cadre des programmes AcSé (32)
- Annexe 5 : Illustration de l'Atlas génomique des cancers (TCGA) (69)
- Annexe 6 : Tests génétiques les plus fréquemment proposés par les 42 sites étudiés (67)

Annexe 2: Les mécanismes distincts d'oncogénèse bloqués par des thérapies ciblées (14)

Thérapies ciblées		
Mécanismes oncogéniques	Inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs extracellulaires
ALK	crizotinib, ceritinib	
BCR-ABL	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
BTK	ibrutinib	
CDK	palbociclib	
KIT	imatinib, sunitinib, regorafenib (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, cabozantinib)	
EGFR	erlotinib, gefinitib, afatinib, osimertinib (vandetanib)	cetuximab, panitumumab
HEDGEHOG	vismodegib	
HER	lapatinib (afatinib)	trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab
JAK	ruxolitinib	
MEK	trametinib, cobimetinib	
m-TOR	temsirolimus, everolimus	
PARP	olaparib	
PDGFR	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, lenvatinib, nintedanib	
PI3K	idelalisib	
BRAF	vemurafenib, dabrafenib (sorafenib, regorafenib)	
RANK		denosumab
RET	ponatinib, sunitinib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib	
VEGF/VEGFR	axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, nintedanib, regorafenib lenvatinib, vandetanib, cabozantinib (ponatinib)	bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
MET	cabozantinib (crizotinib)	
ROS1	crizotinib	

Annexe 3 : Processus de prise en charge au forfait innovation (31)



Procédure Forfait innovation

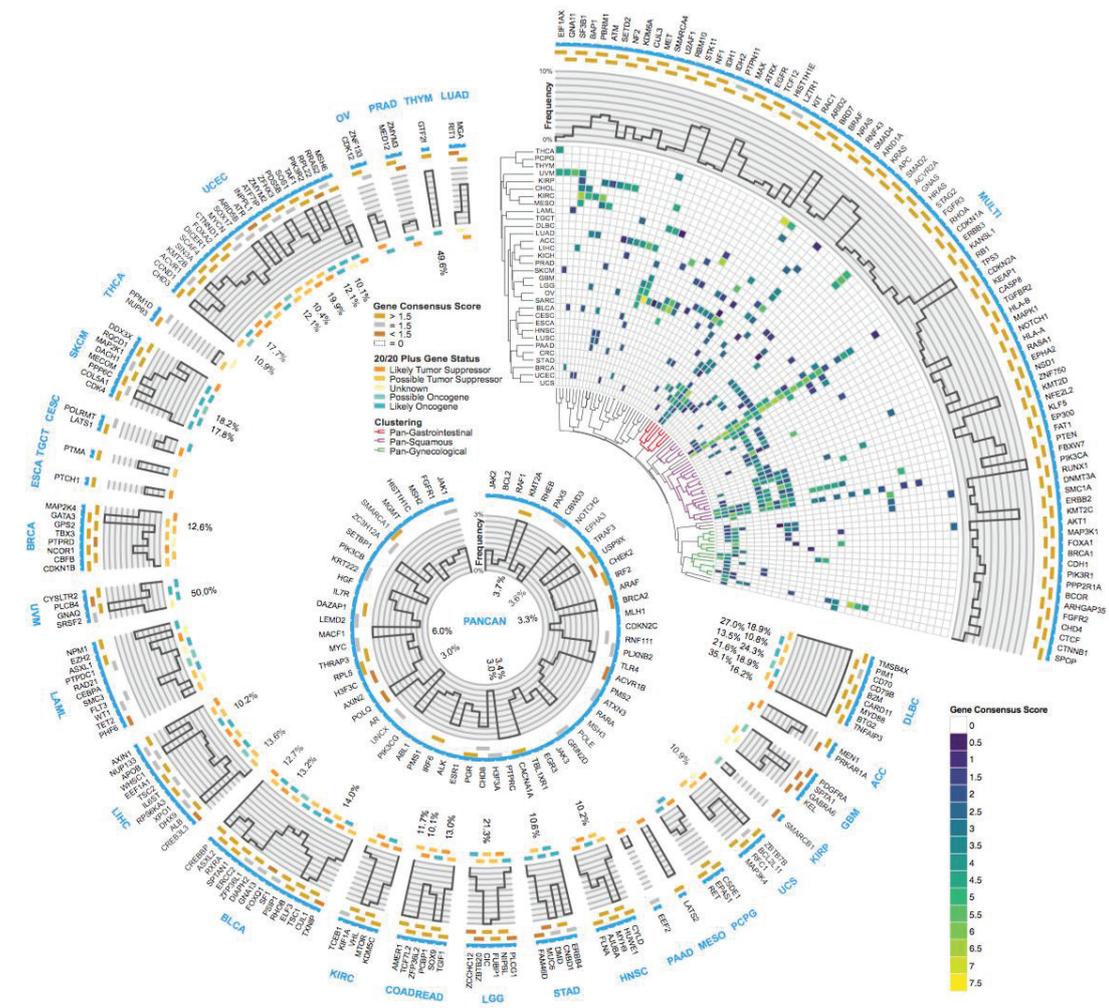
*: En cas de refus de prise en charge, notification systématique et motivée du Ministère de la santé (± avis HAS) au demandeur et possibilité de recours gracieux (cf. page suivante).

* Si au bout de 120 jours, aucune réponse n'est donnée, le demandeur est réputé rejeté.

Annexe 4 : Les anomalies moléculaires recherchées dans le cadre des programmes AcSé (32)

AcSé Moléculaire	AcSé crizotinib					AcSé vemurafenib	AcSé Immuno thérapies	
Gènes	ALK		MET		ROS	BRAF		
Anomalies	Trans	Ampli	Mut.	Ampli	Mut	Trans	Mutation	Test MSI
Localisations								
Cholangiocarcinome et cancer des voies biliaires						X	X	X
Cancer colorectal					X			
Endomètre								X
Cancer gastrique et adénocarcinome de l'oesophage				X				X
Cancer du foie				X	X Cancer foie pédiatrique			
GIST							X	
Glioblastome				X				X
Histiocytose du groupe L - adultes ⁶							X	
Intestin grêle								X
Leucémie à tricholeucocytes							X	
Leucémie lymphoïde chronique							X	
Mélanome Tumeur spitzoïde	X					X	AMM	
Myélome multiple							X	
Neuroblastome ⁷		X	X					
Tumeur de l'ovaire				X			X	X
CBNPC non épidermoïde	AMM	X			X	AMM	X	
Cancer poumon sarcomatoïde					X			
Cancer de la prostate							X	
Cancer du rein	X	X			X			
Rhabdomyosarcome		X					X	
Sarcomes		X					X	
Cancer de la Thyroïde	X		X		X		X	
T myofibroblastique Inflammatoire	X					X		
Cancer de la vessie et des voies urinaires							X	X

Annexe 5 : Illustration de l'Atlas génomique des cancers (TCGA) (69)



Le graphique ci-dessus montre les 299 gènes identifiés en tant que « facteurs impliqués dans l'oncogenèse » et résume de nombreuses autres données du TCGA. En résumé :

- Le texte extérieur en bleu indique différents types de cancer.
- Les sections en noir représentent les gènes conducteurs prédits propres à ce type de cancer
- La section en haut à droite montre tous les gènes jugés importants dans plusieurs types de cancer.

Annexe 6 : Tests génétiques les plus fréquemment proposés par les 42 sites étudiés (67)

Pathologies	Nombre de sites ²	% de sites proposant le test ²	Rang
Infarctus / maladies cardiovasculaires	24	57,1	1
Cancer du sein	16	38,1	2
Pharmacogénomique	14	33,3	3
Maladie d'Alzheimer	13	31	4
Cancer du poumon	13	31	4
Diabète de type 2	12	28,6	4
Fibrose kystique/mucoviscidose	12	28,6	5
Cancer de l'estomac	11	26,1	6
Hémochromatose	11	26,1	6
Obésité	11	26,1	6
Ostéoporose	11	26,1	6
Cancer de l'ovaire	11	26,1	6
Cancer de la prostate	11	26,1	6
Accident vasculaire cérébral	11	26,1	6
Cancer du côlon	10	23,8	7
Cancer colorectal	10	23,8	7
Thrombophilie	10	23,8	7
Polyarthrite rhumatoïde	10	23,8	7
Asthme	9	21,4	8
Maladie cœliaque	9	21,4	8
Performance musculaire/athlétique	8	19	9
Maladies auto-immunes	7	16,7	10
Calculs biliaires	7	16,7	10
Sclérose en plaques	7	16,7	10
Test génétique nutritionnel/nutrigénomique	7	16,7	10
Cancer de la peau	7	16,7	10
Maladie de Tay-Sachs	7	16,7	10
Diabète de type 1	7	16,7	10

¹ Sites offrant le ou les tests recensés

² % des sites proposant chaque test

Bibliographie

1. L'ADN : L'émergence d'outils & disciplines. CEA, Novembre 2017.
2. Gaudray P. Éthique et médecine « de précision » en oncologie. *Innov Ther Oncol* 2016; 2:81-86. Doi :10.1684/ito.2016.0041
3. Bateman S. Médecine personnalisée : un concept flou, des pratiques diversifiées. *Médecine/Science* 2014 ; 30 (hors-série n2) :8-13. Doi: 10.1051/medsci/201430s202
4. Barazzetti G, et al. Enjeux éthique et sociaux de la médecine génomique. *Praxis* 2014 ; 103(10) :573-577. Doi : 10.1024/1661-8157/a001656
5. Paci A, et al. Médecine personnalisée et cancérologie : organiser et financer l'accès à l'innovation. *IGRpresse.fr* 2016.
6. Flippot R, et al. Quelle vision des biomarqueurs en 2017? Promesses et défis de la médecine personnalisée en oncologie. *Bull Cancer* (2018), <https://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.07.003>
7. Marquet P et al. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? *EDP Sciences. Thérapie* 2015 Jan-Fév ; 70(1) :1-0. DOI : 10.2515/therapie/2014230.
8. Yates LR. *Ann Oncol.* 2018;29:30-35
9. Goldstein I, Madar S, Rotter V. Cancer research, a field on the verge of a paradigm shift? *Trends Mol Med* 2012 ; 18 : 299-303.
10. Blay JY et al. Fifteen important questions for oncology to be addressed from 2015. 09/04/2015. *Bull Cancer* 2015; 102: S22–S26.
11. Michielin O, Coukos G. Médecine génomique et oncologie. *Praxis* 2014 ; 103(10) :591-596. Doi : 10.1024/1661-8157/a001659
12. Scheen A.J. L'industrie pharmaceutique face à la médecine personnalisée : changement de paradigme dans le développement des nouveaux médicaments. *Rev Med Liège* 2015 ; 70 :5-6 :237-241
13. Biomarqueurs, thérapies ciblées et stratifiées en cancérologie. Académie Nationale de Pharmacie. 21/05/2014. VF 2014.12.18
14. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer : état des lieux et enjeux. *E-cancer.fr* 2016 (téléchargé le 22/10/2018).
15. NIH Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology Therapeutics*, 69, 89–95.
16. N. Lynn Henry. The pathway to clinical use of a cancer biomarker. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2016. Doi: 10.1080/00365513.2016.1206441
17. Analyse moléculaire et traitement du cancer. *Leukemia & Lymphoma society.* Jan 2018: 800 955-4572.
18. FDA. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. Aout 2014 <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> - Consulté le 15/04/2019.
19. Rapport de conjoncture 2014. Section 28 Pharmacologie, bioingénierie, imagerie, biotechnologie. Chapitre V. CNRS édition. 572-574.
20. HAS. Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée: définitions et méthodes d'évaluation – Annexe scientifique. Février 2014.
21. Serrati S et al. NGS: advances and applications in cancer diagnosis. *Onco Target and Therapy.* 2016;9 7355-7365.
22. Basho RK, Eterovic AK. Clinical applications and limitations of NGS. March 2015. Vol. 11, N. 3
23. Demougeot L, et al. Les modifications de pratique clinique liées à l'arrivée du séquençage haut débit dans le diagnostic génétique des maladies du développement. *Archives de Pédiatrie* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.arc-ped.2017.12.006>
24. Wurcel V, et al. The value of Companion Diagnostics: Overcoming Access Barriers to Transform Personalized Health Care into an Affordable Reality in Europe. *Public Health Genomics* 2016; 19:137-143. Doi: 10.1159/000446531
25. Marty R et Roze S. Valorisation et modélisation médico-économique du couple Test diagnostique compagnon et Thérapie ciblée. Octobre 2013. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/Reflexions-%20methodologiques-%20MedicoEco-October-2013_0.pdf – Consulté le 28/04/2019.
26. Tuma, Rabiya S. Economic Analysis: Big Savings with KRAS Testing. *Oncology Times*: March 25th, 2009 - Volume 31 - Issue 6 - p 42-43. doi: 10.1097/01.COT.0000348734.65324.06
27. Directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil de 27 Octobre 1998 relative aux DMDIV
28. Réflexion prospective autour des biomarqueurs. PIPAME. Décembre 2009.
29. Gisselbrecht E. Vers une classification plus contraignante des DMDIV? *DevideMed.* Publié le

- 26 Novembre 2014 Disponible sur le site : <https://www.devicemed.fr/dossiers/management/etudes-cliniques/vers-une-classification-plus-contraignante-des-dmdiv/3869> - Consulté le 16/04/2019.
30. Landais P, Méresse V et Ghislain JC. Evaluation and Validation of Diagnostic Tests for Guiding Therapeutic Decisions *Thérapie* 2009 Mai-Juin; 64 (3): 195–201. DOI: 10.2515/therapie/2009028
 31. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le forfait innovation. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/article/prise-en-charge-de-l-innovation-par-la-dgcs-de-la-recherche-clinique-a-la>. Consulté le 22/02/2019.
 32. Référentiel régional. Biologie moléculaire. Version 4.2. ONCOMIP. Décembre 2017.
 33. « Innovation pharmaceutique et accès aux médicaments », OECD Health Policy Studies, OECD Publishing. Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264307391-en>.
 34. OMS, *Aide-mémoire*, n297, Février 2012.
 35. Plan cancer 2014/2019. Ministère. Réédition Mars 2015.
 36. INCa. Fiche de bon usage du médicament: traitement du mélanome avancé, synthèse. Sept 2018.
 37. Pao W, Girard N., « New driver mutations in non-small-cell lung cancer ». *Lancet Oncol*. February 2011 ; 12 (2):175-80.
 38. Carden CP, et al. Can molecular biomarker-based patient selection in Phase I trials accelerate anticancer drug development? *Drug Discov Today*. 2010 ; 15(3-4) : 88-97.
 39. McShane LM, Hunsberger S and Adjei AA. Effective incorporation of biomarkers into phase II trials. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(6): 1898-905.
 40. EFPIA. The pharmaceutical industry in figures. Key data. 2018. Disponible sur le site : https://efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf Consulté le 16/04/2019.
 41. L'essentiel sur le programme AcSé. INCa. Disponible sur le site : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-programme-AcSe/L-essentiel> - Consulté le 19/04/2019.
 42. Carney W. On target? The challenge of integrating biomarker research in drug development. *Biomarkers in Medicine*. 2007; 1(1):17-21.
 43. Pauporté I. Les essais cliniques en cancérologie : spécificités, structures et financements. 13 Mars 2015. Disponible sur : https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2015/03/DIU-CP_essai-cancero_20150313_IPE.pdf - Consulté le 16/04/2019.
 44. Laviolle B, et al. Apport de la génomique dans la médecine de demain, applications cliniques et enjeux. *Thérapie* (2018) 74,1-8
 45. Fekih et al. Utilisation de référentiels et hétérogénéité décisionnelle des indications de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux, HER2-négatifs: résultats d'un sondage national en France. *Bulletin du cancer* 2014.
 46. « Sélection du projet SeqOIA ». Communiqué de presse, Lundi 17 juillet 2017.
 47. « AURAGEN, retenu pour son projet de plateforme de séquençage à très haut débit à visée sanitaire ». Communiqué de presse. Lundi 17 juillet 2017.
 48. Claves A, Vialatte JS. Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée, n306, Janv 2014 .
 49. DiedhiouAhmedBachir.Évaluationdelaprofondeurdelecturesurlacapacitéà détecterdesvariantsdans lecadred'uneexpériencedeséquençageàhaut-débit.Méthodologie[stat.ME].2014. dumas01059617
 50. Lesko LJ, Johnson JA. Academia at the crossroads: education and training in pharmacogenomics. *Pers Med* 2012 ; 9: 497-506.
 51. Azeredo da Silveira Lajaunias S. Les biomarqueurs ouvrent de nouvelles perspectives de diagnostic. *Agefi Magazine Biotech*, Mai 2011.
 52. Berthier AL. *BioPharmAnalyses*. Novembre 2015. Disponible sur le site : <http://biopharmanalyses.fr/le-diagnostic-compagnon-penalise-par-les-procedures-dacces-au-remboursement-en-france/> - Consulté le 28/04/2019.
 53. Foundation Medicine. Foundation Medicine and Pfizer Announce Broad Partnership to Develop Companion Diagnostics for Pfizer's Oncology Portfolio. 16 Janvier 2018. <http://investors.foundationmedicine.com/news-releases/news-release-details/foundation-medicine-and-pfizer-announce-broad-partnership> - Consulté le 15/04/2019.
 54. Médecine personnalisée en France. Les grands défis à relever. Dossier de Presse EY, 08/12/2015.
 55. France Médecine Génomique 2025. Aviesan, 2016.
 56. Analyse sectorielle – Pharmacie. Idéforce et FCE-CFDT. Novembre 2018. Disponible sur

- <http://www.fce.cfdt.fr/media/analyse-sectorielle-industrie-pharmaceutique>. Consulté le 28/04/2019.
57. Roux J, Gouzé JL, Hofman P. L'hétérogénéité intraclonale des tumeurs et son impact sur la médecine de précision. *Médecine/Science* n° 1, vol. 31, janvier 2015. DOI : 10.1051/medsci/20153101009
 58. Robert C, Mateus C. Traitement du mélanome par les Inhibiteurs de BRAF, 2012.
 59. Gerlinger M et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):883-92.
 60. Barrera L, Montes-Servin E, Borbolla JR, et al. Clinical evaluation of the utility of a liquid biopsy (circulating tumoral cells and ctDNA) to determine the mutational profile (EGFR, KRAS, ALK, ROS1 and BRAF) in advanced NSCLC patients. *Ann Oncol* 2016;27(6):526-44 [Abstract 1521PD].
 61. Auvray M, et al. Actualité des essais thérapeutiques précoces au congrès de l'ASCO 2018 : nouveaux mécanismes, nouvelles cibles, nouvelles associations. *Bull Cancer* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.08.010>
 62. Auvray M, et al. Quels biomarqueurs d'avenir ? Le point de vue des internes en oncologie à l'issue du congrès de l'ESMO 2016. *Bull Cancer* (2018), <https://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.06.010>
 63. Perez A. ASCO 2016 : la médecine personnalisée en quête de biomarqueurs. 05/06/2016. Disponible sur le site : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/asco-2016-la-medecine-personnalisee-en-quete-de-biomarqueurs> - Consulté le 17/04/2019.
 64. Fabrice André : « Il faut une réelle volonté politique pour passer d'une médecine de masse à une médecine de précision ». 21/02/2019. Disponible sur le site : <http://www.rose-up.fr/magazine/fabrice-andre-test-genomique/> - Consulté le 26/04/2019
 65. Rial-Sebbag E. Médecine personnalisée, médecine privatisée ? Enjeux juridiques et de santé publique. *Médecine/Science* 2014 ;30 (hors-série n2) : 36-40. Doi: 10.1051/medsci/201430s208
 66. Moatti J-P. Médecine personnalisée : chimère ou révolution ? *Médecine/Science* 2014 ; 30 (hors-série n2) :4-7. Doi: 10.1051/medsci/201430s201
 67. Ducournau P, et al. Tests génétiques en accès libre sur internet: stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux. *Médecine/Science* 2011 ;27: 95-102. Doi : <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/201127195>.
 68. Taormina L. Tests AND en ligne: attention danger! La ligne contre le cancer. Disponible sur le site: https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/44069_tests-adn-en-ligne-attention-danger - Consulté le 28/04/2019.
 69. Cancer Genome Atlas: Identifying Genetic Roots of Cancer. Washington University School of Medicine in St. Louis. Disponible sur le site: <https://www.disabled-world.com/news/research/tcga.php> - Consulté le 28/04/2019.
 70. Bonneville M. Les partenariats public-privé pour répondre aux enjeux d'innovation des pays industrialisés ou à ressources limités. *Médecine/Science* n° 10, vol. 34, Octobre 2018.
 71. Berger S. Reform in the French industrial system. Janvier 2016. Disponible sur le site: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid99081/rapport-de-suzanne-berger-sur-les-dispositifs-de-soutien-a-l-innovation-en-france.html> - Télécharger le 07/05/2019.
 72. Bruyère O, Reginster J-Y, Ethgen O. La médecine personnalisée : aspects pharmacoéconomiques. *Rev Med Liège* 2015 ; 70 :5-6 :339-342.
 73. HAS. Parcours du dispositif médical en France, Guide pratique. Novembre 2017.
 74. HAS. Doctrine de la commission de la transparence – Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. Septembre 2018.
 75. HAS. La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP). Novembre 2012.
 76. Dumitru S, Alain Leplège A, « La course aux brevets dans la médecine personnalisée : une étude de cas », in Emmanuel Hirsch, *Traité de bioéthique*, ERES « Poche - Espace éthique », 2010,p.665-679.DOI10.3917/eres.hirsc.2010.01.0665
 77. Stanton-Jean M. Réconcilier la médecine personnalisée, la santé publique et le bien commun est-il possible ? Dalloz, 2014.
 78. Masclet D. L'appel de 110 cancérologues contre le coût des traitements. *Le Figaro* ; 14/03/2016. Disponible sur le site : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/14/24737-lappel-110-cancerologues-contre-cout-traitements> - Consulté le 28/05/2019.
 79. BFMTV Santé. Le Zolgensma, médicament en une prise à 2,1 millions de dollars, autorisé aux Etats-Unis. 27/05/2019. Consulté le 30/06/2019. <https://www.bfmtv.com/sante/le-zolgensma-medicament-en-une-prise-a-21-millions-de-dollars-autorise-aux-etats-unis-1700214.html>

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

KO Beily

Les enjeux d'accès pour tous à la médecine de précision, en Oncologie.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2019, 94 p.

RESUME

On constate un réel engouement autour de la médecine de précision depuis ces dernières années ; poussé par les progrès réalisés en génomique et porté par des premiers succès thérapeutiques connus tels que l'imatinib, le trastuzumab ou le vémurafénib. Béni pour les progrès thérapeutiques réalisés et redoutée pour les ressources engagées, la médecine de précision soulève bien des questions quant à l'accessibilité pour tous à l'innovation et la soutenabilité globale du système de santé. Malgré tout, elle semble être perçue par tous comme la voie d'avenir; source d'innovation pour les patients et la sphère médicale, de croissance économique pour les industriels et de maîtrise des dépenses de santé pour les organismes payeurs.

Face à ce nouveau paradigme, il nous a donc paru intéressant de mener une revue de la littérature entre 2000 et 2019, sur l'intégration clinique de cette médecine en France. Pour cela, nous avons essayé d'identifier pour chaque enjeu soulevé, qu'il soit scientifique, organisationnel ou éthique, toutes les actions mises en place, celles à venir ainsi que les obstacles persistant, freinant l'innovation. Nous avons ensuite essayé, suite à cette analyse bibliographique, d'émettre des recommandations pour les années à venir.

La France est un marché globalement favorable à cette personnalisation et l'oncologie illustre cette réussite. Comme le souligne le Plan France Médecine Génomique 2025, l'intégration complète de cette médecine est une volonté nationale et de nombreux efforts ont déjà été menés dans ce sens : la création d'un réseau national de tests moléculaires gratuit et de qualité pour tous, la mise en place de nouveaux modèles d'essais cliniques adaptés et favorisant un accès précoce aux patients. Toutefois, les besoins nationaux obligent à une industrialisation des ressources, nécessitant de la main d'œuvre nouvelle. Cela requiert de revoir les formations du corps médical mais également la collaboration entre chaque acteur. Les partenariats public/privé sont encourageants mais nécessitent un déploiement ; d'autant plus qu'ils favorisent le développement de bio banques et de biomarqueurs essentiels à l'amélioration des connaissances scientifiques et donc à l'innovation. Les questions éthiques portant sur les données excédentaires, leur partage et leur stockage sont à anticiper pour éviter une privatisation de cette médecine. Enfin, afin d'éviter une rationalisation des soins et l'escalade croissant des prix « excessifs », il convient de revoir et clarifier les mécanismes de financement ; la mise en place d'étude médico-économiques systématiques est indispensable. D'un point de vue réglementaire, il apparaît essentiel de revoir et d'harmoniser les procédures d'évaluation pour les industriels, encore soumis à des évaluations distinctes.

Enfin, ce travail pourrait être optimisé, suite à la publication des nouveaux plans nationaux et par la réalisation d'un questionnaire destiné à l'ensemble des acteurs impliqués dans cette médecine.

MOTS CLES

Médecine de précision / Médecine génomique / Médecine personnalisée
Oncologie / Thérapie ciblée / Tests compagnons
Enjeux / Accès

JURY

Mme. FERDJAOUI MOUMJID Nora, Maître de Conférences - HDR
M. BLAY Jean-Yves, Directeur Général du Centre Léon Bérard
M. SPÄTH Hans-Martin, Maître de Conférences - HDR
Mme. MICHALLET Mauricette, Professeur Emérite UCBL1
MME. LÉONCE Camille, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 25 Juillet 2019

ADRESSE DE L'AUTEUR

28, Avenue du Mont-Blanc – 69140 Rillieux La Pape