



HAL
open science

L'accès au marché des tests compagnons

Sophie Lachaume

► **To cite this version:**

Sophie Lachaume. L'accès au marché des tests compagnons. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01719682

HAL Id: dumas-01719682

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01719682>

Submitted on 28 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Sophie LACHAUME, née le 15 juin 1987 à Bordeaux

Le 26 septembre 2017 à Bordeaux

L'ACCÈS AU MARCHÉ DES TESTS COMPAGNONS

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT
Professeur de Droit et Economie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux
Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Jury:

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT, Docteur en Pharmacie, Docteur de
l'Université (Président)
Madame Céline PULON, Docteur en Pharmacie
Madame Marie BOURSIER, Docteur en Pharmacie
Madame Hélène VEYSSET, Docteur en Pharmacie

Remerciements

A mes parents,

Vous m'avez soutenue aussi bien financièrement que moralement pour me permettre de faire ces études, et vous avez une grande part dans leur réussite. Je vous remercie pour vos encouragements et pour m'avoir accordé toute votre confiance au cours de ces années, malgré un allongement du temps de parcours ... C'est grâce à vous que je peux aujourd'hui m'épanouir dans mon travail.

A ma grande sœur Magali,

Tu as toujours été pour moi un modèle de réussite et je suis fière d'à mon tour pouvoir prêter serment (même si ce n'est pas tout à fait dans le même domaine !).

A Marc-Olivier,

Tu m'as sup(portée) au quotidien lors de la rédaction de ma thèse. Un grand merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour.

A mes amis,

A ceux rencontrés sur les bancs de la fac, ou ceux qui sont passés par là... Aline, Alexandre, Augustin, Caroline, Cécile, Elsa, Marie, Manu, etc. Sans vous et sans nos moments de rires et de partage inoubliables, ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur ! Votre amitié est précieuse et malgré nos chemins qui pour certains se sont séparés, je sais que nous pouvons toujours compter les uns sur les autres. Et bien sûr aux «SJEMPS» et «COM-PS» Alexandra, Anthony, Anne, Clio, Hélène, Hélène et Margaux, et en souvenir de nos moments de rire lors des préparations d'exposés, et de ceux que nous partageons encore sur Paris, Bordeaux ou Lyon...

A mes collègues et amis, que j'ai pu rencontrer au cours de mes différentes expériences professionnelles chez Innothera, ConvaTec, Septodont ou Sanofi. Caro, Camille, Diane, Hélène, Leila, Marine, Mathilde, Meriem, Nhu, Salim, Sylvère ... Si ce n'est pas déjà fait, je sais que nous arriverons toujours à nous retrouver dans le tout petit monde de l'industrie pharma !

Et enfin, j'ai une pensée toute particulière pour les personnes de ma famille qui ont été confrontées au cancer ou à des maladies génétiques.

A mes Juges,

Madame Céline PULON, Laboratoire de Droit et Economie de la Santé de l'Université Bordeaux Segalen, Docteur en Pharmacie.

Madame Marie BOURSIER, Docteur en Pharmacie.

Madame Hélène VEYSSET, Docteur en Pharmacie.

Je vous remercie à toutes les trois d'avoir accepté de prendre part au Jury. Je suis très honorée de pouvoir vous présenter mon travail, et je pense que votre expertise dans vos domaines respectifs pourra m'apporter beaucoup.

A mon Président de thèse,

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT, Professeur de Droit et Economie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université, pour avoir accepté de prendre part à ce projet, et pour m'avoir soutenue dans mon choix de sujet. Je vous adresse mes remerciements pour avoir dirigé ce travail, et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé.

Liste des abréviations

AcSé : Accès sécurisé aux thérapies ciblées
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
CCAM : Classification commune des actes médicaux
CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*
CDRH : *Center for Device and Radiologic Health*
CEPS : Comité économique des produits de santé
CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*
CHU : Centre hospitalier universitaire
CLCC : Centre de lutte contre le cancer
CLIA : *Clinical Laboratory Improvement Amendments*
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNEDiMETS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSF : Comité stratégique de filière
CSIS : Comité stratégique des industries de santé
DGOS : Direction Générale de l'offre de soin
DM : Dispositif médical
DMDIV : Dispositif médical de diagnostic *in vitro*
DMIA : Dispositif médical implantable actif
EMA : *European Medicines Agency*
EPEMED: *European Personalised Medicine Diagnostics*
FDA : *Food and Drug Administration*
GHTF : *Global Harmonization Task Force*
HAS : Haute Autorité de santé
HER2 : *Human Epidermal growth factor Receptor 2*
ISI : Innovation Stratégique Industrielle
InCA : Institut National du Cancer
KOL : *Key opinion leader*
LAP : Liste des actes et prestations
LEEM : Les entreprises du médicament
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
MERRI : Missions d'enseignement de recherche de référence et d'innovation
NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ON : Organisme notifié
PLFSS : Projet de loi de financement de la sécurité sociale
PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique
PMA : *Pre-Market Approval*
PMC : *Personalized Medicine Coalition*
PSA : *Prostate Specific Antigen*
PSTIC : Programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RIHN : Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SIDIV : Syndicat de l'Industrie du Diagnostic *in vitro*
TPMT : thiopurine méthyl transférase
UDI : *Unique Device Identifier* (Identifiant unique)
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Liste des figures

Figure 1 : Place des différents biomarqueurs au cœur de la chaîne du médicament ¹⁴	23
Figure 2 : Les voies de signalisation des thérapies ciblées.....	30
Figure 3 : Eligibilité des patients ¹⁶	39
Figure 4 : Co-développement d'un médicament et d'un test compagnon ²⁹	44
Figure 5 : Comparaison de l'évolution du retour sur investissement dans le cas d'un co-développement et d'une mise sur le marché du test à posteriori.....	46
Figure 6 : Equipes dédiées au développement des biomarqueurs au sein des deux commissions de la FDA ²⁹	52
Figure 7 : Voies réglementaires encadrant le développement d'un test DIV aux Etats- Unis ²⁰	66
Figure 8 : Processus d'inscription sur la LPPR ou LAP	70

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin 2015¹⁰ 19

Tableau 2 : Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée, réalisés par les plateformes hospitalières en 2014¹⁰ 32

Tableau 3 : Nouvelles règles de classification des DMDIV introduites dans le nouveau règlement européen..... 64

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau des Biomarqueurs Pharmacogénomiques apparaissant dans les informations produits des médicaments	97
Annexe 2 : Processus d'inscription d'un acte sur la liste des actes et prestations .	106
Annexe 3 : Processus de prise en charge au forfait innovation	107

Table des matières

Introduction	12
Première Partie. MÉDECINE PERSONNALISÉE & THÉRAPIES CIBLÉES	
Chapitre I. Principes généraux associés à la médecine personnalisée	13
Section I. La personnalisation de la médecine et le ciblage des traitements	13
A. Notions et concepts	13
B. Les Biomarqueurs.....	20
C. Combinaison du test compagnon et de la thérapie ciblée	24
Section II. Domaines Thérapeutiques.....	27
A. L'oncologie.....	27
B. Ciblage d'autres aires thérapeutiques	33
Section III. Principes généraux de la mise à disposition du couple thérapie ciblée / test compagnon	36
A. Les biomarqueurs en phase de développement jusqu'aux études cliniques confirmatoires.....	36
B. Validation de la cible : éligibilité et sélection des patients	39
C. Modalités d'évaluation et de validation du test compagnon	40
D. Développement du couple test compagnon/thérapie ciblée	43
Chapitre II. Les différents acteurs : Perspectives et limites	47
Section I. Les industries de santé	47
A. Industries du médicament	47
B. Partenariats avec les industries du diagnostic	48
Section II. Les autorités sanitaires et instances réglementaires en France et dans le monde	49
A. Les autorités sanitaires françaises	49
B. Les agences européennes et américaines.....	51
Section III. Autres acteurs.....	53
A. Financeurs / Payeurs.....	53
B. Utilisateurs	54
C. Associations.....	56
Seconde Partie : STRATÉGIES D'ACCÈS AU MARCHÉ.....	57
Chapitre I. Mise à disposition des thérapies ciblées et des tests compagnons	57
Section I. Aspects réglementaires	57
A. Cadre réglementaire du DMDIV en Europe	58
B. Modernisation des règles de l'UE relatives aux DMDIV et renforcement du cadre réglementaire	61
C. Principales évolutions réglementaires et impact sur les tests compagnons	64
D. Comparaison des systèmes EU/US	66
Section II. Accès au marché en France	68
A. Mise sur le marché et obtention du remboursement	68
B. Facilitation de la mise à disposition précoce du couple médicament/test compagnon	73
Chapitre II. Dimension Stratégique & Économique	78
Section I. Stratégies des acteurs industriels	78
A. Généralités	78
B. Emergence et valorisation de l'innovation	80
C. Optimisation de la recherche et du développement	81
D. Perspectives de croissance économique pour les industriels	84
Section II Limites et perspectives d'évolution	85
A. Manque de connaissance sur les mécanismes moléculaires et en pratique clinique	86
B. Le cadre réglementaire.....	88
Section VII. Enjeux médico-économiques et opportunités	91
A. Enjeux médicaux : évolution des pratiques médicales et amélioration de la qualité de vie des patients	91
B. Enjeux économiques : Impact budgétaire sur les dépenses de santé	93
Conclusion	95

L'ACCES AU MARCHÉ DES TESTS COMPAGNONS

Introduction

En médecine dite conventionnelle, face à un patient présentant une pathologie, un médecin établit d'abord un diagnostic pour ensuite y associer un traitement. Ainsi, dans un processus classique, le même traitement est généralement donné à tous les patients qui présentent un même diagnostic.

Mais aujourd'hui, il existe des techniques plus poussées permettant d'améliorer cette médecine conventionnelle. En effet, en utilisant des tests diagnostiques en amont, il est possible d'identifier des groupes de patients réceptifs au traitement. Cela permet de ne traiter que les patients qui réagissent positivement au traitement, tout en évitant de traiter ceux qui n'y réagissent pas : c'est ce que l'on appelle **la médecine personnalisée** (on parlera aussi de médecine de précision). Cette médecine permet de cibler les traitements pour proposer à chaque patient un traitement spécifique et adapté : ces traitements sont des « thérapies ciblées », car elles ciblent des marqueurs biologiques spécifiques appelés les **biomarqueurs**.

Ces dernières années ont été très riches en découvertes de nouvelles approches thérapeutiques (comme par exemple la biotechnologie, ou les thérapies géniques et cellulaires) ; et le développement de la médecine personnalisée représente l'une de ces avancées majeures. Elle constitue un axe stratégique dans le traitement de certaines pathologies, et peut impliquer le développement simultané d'une thérapie ciblée et d'un **test diagnostique, dit « compagnon »** au traitement. Ce test permet de distinguer des groupes de patients chez lesquels le médicament sera le plus efficace et/ou le mieux toléré, sur la base de paramètres biologiques mesurables : les biomarqueurs.

Même si l'oncologie reste aujourd'hui le domaine thérapeutique "phare" des associations thérapie ciblée / test compagnon, nous verrons que de plus en plus d'aires thérapeutiques sont concernées par cette nouvelle approche.

La médecine personnalisée, et par conséquent les tests compagnons, permettent ainsi d'augmenter les chances de guérison des patients et d'améliorer leur qualité de vie. Par ailleurs, ces nouveaux outils de traitement contribuent également à la maîtrise des coûts de santé (par exemple en diminuant les frais associés au développement d'effets secondaires), tout en améliorant le rapport coût-efficacité des soins. Ils permettent aussi aux laboratoires pharmaceutiques de mettre en place de nouvelles stratégies de développement.

Mais dans un contexte actuel de croissance et de maîtrise des dépenses de santé, l'utilisation des tests compagnons en pratique clinique soulève aussi de nombreuses questions sur leur réglementation, leurs critères d'évaluation, leurs modalités d'accès au marché et leur financement.

L'objectif de la première partie sera de définir les couples thérapies ciblées / tests compagnons et de présenter leur cadre réglementaire, tout en illustrant les actions des autorités de santé, en France ou dans le monde, pour faciliter l'accès au marché de tels produits. Dans une deuxième partie, seront abordées des questions plus stratégiques d'accès au marché : pourquoi les industriels développent-ils de plus en plus de thérapies ciblées en associant un médicament à un test compagnon, et quels en sont les enjeux et les limites ? Et surtout quel en est l'impact médico-économique ?

Première Partie. MÉDECINE PERSONNALISÉE & THÉRAPIES CIBLÉES

La médecine « moderne » s'intéresse aux médicaments qui ciblent les caractéristiques génétiques d'une maladie et les spécificités individuelles : il s'agit de **thérapies dites « ciblées »**. Un tel traitement, adapté spécifiquement aux besoins du patient, est l'une des conditions de sa réussite : on parle plus largement du concept de **médecine personnalisée**.

Chapitre I. Principes généraux associés à la médecine personnalisée

La médecine personnalisée est associée à un ensemble de concepts et de principes, permettant de mettre à disposition des outils pour sélectionner les patients répondeurs à un traitement. Nous allons dans ce premier chapitre définir et décrire ces différents principes.

Section I. La personnalisation de la médecine et le ciblage des traitements

A. Notions et concepts

1. La médecine personnalisée ou « stratifiée »

i. Définition et concept

La médecine personnalisée peut être définie de plusieurs façons. En 2008, le Conseil sur la Science et la Technologie aux États-Unis (destiné à conseiller le Président sur ces sujets) a défini la médecine personnalisée pour la première fois dans son rapport intitulé "*Priorities for Personalized Medicine*". Selon le Conseil : « *la médecine personnalisée consiste à **adapter un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles** de chaque patient. Cette personnalisation ne signifie pas créer des médicaments pour un seul et unique individu. Elle se traduit plutôt par la capacité de classer les individus en **sous-populations caractérisées par la prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier**. Les mesures préventives ou thérapeutiques sont donc prescrites aux patients qui en bénéficieront tout en évitant d'imposer des effets secondaires aux individus qui n'en tireront pas parti. Les coûts associés à ces effets secondaires sont également évités.*»¹

La médecine personnalisée ne répond pas à une définition précise mais plutôt à un concept, qui devient progressivement l'un des plus grands enjeux de la médecine future. En médecine classique et conventionnelle, pour le diagnostic d'une même pathologie, les médecins prescrivent généralement le même traitement à tous les patients chez lesquels la pathologie en question a été diagnostiquée. Ainsi, à un diagnostic correspond un traitement. Mais un médicament prescrit pour une pathologie donnée chez un patient ne permet pas toujours de le soigner. Des

¹ John H. Marburger, III. Priorities for personalized medicine : report of the President's Council of Advisors on Science and Technology, [en ligne] Septembre 2008. Disponible sur : <http://cdm266901.cdmhost.com/cdm/ref/collection/p266901coll4/id/1735> (consulté le 15.07.2017)

patients atteints d'une même pathologie peuvent répondre de manière différente à un même traitement : certains patients seront réceptifs, tandis que d'autres ne réagiront pas. D'autant plus que des facteurs environnementaux ou liés au mode de vie des patients peuvent intervenir dans la manière de réagir à un traitement.

Ainsi, un traitement peut avoir des effets bénéfiques chez certains patients et des effets indésirables, sans le bénéfice clinique souhaité, chez d'autres. Pour certains, le traitement n'aura même aucun effet, voire provoquera uniquement des événements indésirables. Sur 10 patients recevant un même traitement, on estime à la moitié seulement ceux qui en tirent un bénéfice. Ces variabilités entre les patients sont en partie imputables à des différences génétiques et biologiques.²

Chaque patient est donc unique et doit recevoir un traitement **spécifique, adapté**, et ayant les **meilleures chances d'efficacité**. Mais il est très difficile de prévoir l'efficacité d'un traitement pour un patient en particulier. Les individus sont tous différents les uns des autres sur le plan biologique, et il existe plusieurs formes et plusieurs sous-types d'une même maladie, possédant chacun leur « signature moléculaire ». Une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant aux pathologies (grâce à des tests de diagnostic de plus en plus précis) permet d'orienter le traitement d'un patient vers tel ou tel médicament, et d'en éviter d'autres qui pourraient avoir des effets indésirables non voulus, et ce pour des signes cliniques identiques.

Ainsi, le concept de médecine personnalisée repose sur **l'identification des caractéristiques des maladies**, et sur l'utilisation des **connaissances des différences au niveau biologique et moléculaire**, afin de développer des traitements et des tests diagnostiques adaptés et personnalisés à chaque patient. Cela permet de choisir le traitement le mieux toléré et le mieux adapté en fonction du profil du patient et des caractéristiques de sa pathologie.

Mais la médecine personnalisée présente d'autres avantages : elle permet aussi d'éviter de tester plusieurs médicaments sur un même patient avant de trouver celui qui sera efficace, limitant ainsi les effets néfastes pour le patient.

L'approche thérapeutique liée à l'utilisation de biomarqueurs prédictifs est qualifiée de **médecine personnalisée (ou individualisée)**. Mais selon la HAS (Haute Autorité de Santé), ces appellations doivent cependant être considérées comme des abus de langage car cette approche reste « *populationnelle* » et non « *individuelle* » : il s'agit en réalité d'une approche de type « médecine stratifiée » ou « **médecine de précision** ». Ces termes sont plus adaptés car le but est en définitive de s'intéresser à des populations ou sous-populations de patients (d'où le terme de *stratification*) afin d'estimer l'effet du traitement dans ces sous-populations (ou ces *strates*). Ce n'est donc pas réellement une estimation de l'effet du traitement chez un seul et unique individu, mais chez une population (ou une *cohorte*) de patients. On pourra distinguer deux sous-groupes de patients : une sous-population pour laquelle le traitement sera bénéfique et une deuxième sous-population pour laquelle il ne le sera pas.

² Site internet de Roche. Médecine personnalisée [en ligne]. Disponible sur : <http://www.roche.fr/pharma/medecine-personnalisee.html> (consulté le 31.01.2017).

La **médecine de précision** correspond donc à une approche thérapeutique où l'objectif est de **sélectionner des groupes de patients** auxquels administrer un traitement en fonction d'un marqueur prédictif, afin de ne traiter que la sous-population susceptible de recevoir le bénéfice du traitement. Par simplification, on utilisera le terme de **médecine personnalisée**.³

ii. Développement de la médecine personnalisée

Le principe de la médecine personnalisée s'est imposé suite aux nombreuses découvertes dans le domaine de la génétique, de la *pharmacogénétique* et de la *pharmacogénomique*⁴. De plus, le secteur de la santé doit aujourd'hui faire face à plusieurs phénomènes comme l'augmentation du coût de production des médicaments (et principalement des anticancéreux), la diminution des mises sur le marché de nouveaux médicaments, et la recherche constante d'une réduction des effets secondaires sévères, qui sont de plus en plus présents et coûteux. Autant d'évènements qui ont poussé les industriels, tout comme les autorités, à revoir leur approche des soins et à soutenir la médecine personnalisée.

Le précurseur de la médecine personnalisée est l'un des leaders de l'industrie pharmaceutique, le laboratoire pharmaceutique suisse Roche, qui a montré qu'il était possible d'anticiper et de prévoir, grâce à un simple test, quels seraient les patients pour lesquels le traitement serait bénéfique, et ceux pour lesquels il ne le serait probablement pas. Ce concept initié par Roche est basé sur le principe même de la médecine personnalisée, à savoir qu'un même médicament peut provoquer des réactions différentes en fonction des malades.⁵

Les premières thérapies de ce type, permettant de cibler les patients, ont fait leur apparition à la fin années 1990 avec le lancement d'un médicament contre le cancer du sein par Roche, l'Herceptin® (trastuzumab), conjointement avec un test « compagnon », l'HercepTest (Dako). Avec l'introduction de l'Herceptin®, Roche a démontré qu'il était possible d'anticiper le résultat du traitement grâce à un test génétique sur les patientes.

L'Herceptin® agit en ciblant les patientes dont la tumeur sur-exprime le récepteur HER2, permettant d'identifier les femmes pour lesquelles la thérapie sera efficace. L'HercepTest quant à lui a grandement favorisé la mise sur le marché de l'Herceptin® par Roche, en améliorant le taux d'efficacité des traitements sur les patientes en phase III des essais cliniques. Le test utilise des biomarqueurs sensibles à la maladie et au profil génétique de la patiente : le recours aux biomarqueurs permet un dépistage plus précoce, un diagnostic plus précis, et l'utilisation des traitements seulement s'ils sont efficaces.

³ HAS. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Guide Méthodologique. Service évaluation des actes professionnels, [en ligne] 2014, 27p. Disponible sur : www.has-sante.fr (Consulté le 10.07.2017).

⁴ La *pharmacogénomique* a pour objet l'étude des effets des médicaments sur le génome humain. À l'inverse de la *pharmacogénétique* qui étudie l'influence du patrimoine génétique sur le sort des médicaments. Il est cependant fréquent que les deux termes soient utilisés indistinctement. (Bourel M, Ardaillou. « Pharmacogénétique et pharmacogénomique » Académie Nationale de Médecine)

⁵ Les Echos. Parier sur les enjeux de la médecine personnalisée. [en ligne], 28/04/10. Disponible sur : <https://investir.lesechos.fr/marches/actualites/parier-sur-les-enjeux-de-la-medecine-personnalisee-247329.php> (Consulté le 20.07.2017)

Roche a ainsi ouvert la voie à une pratique tendant à se généraliser, notamment ces cinq dernières années. Sur les 45 médicaments approuvés par la FDA en 2015, 13 étaient des médicaments issus de la médecine personnalisée, soit 28% des médicaments.⁶

La médecine personnalisée a progressivement développé tout un arsenal de technologies permettant d'affiner les diagnostics et les traitements : les biomarqueurs, les tests de diagnostic compagnons, les analyses génétiques, le traitement de données statistiques, etc.

iii. Objectifs de la médecine personnalisée

La personnalisation de la médecine est un concept assez large qui représente un enjeu majeur pour la santé au travers de divers objectifs :⁷

- **Cibler les patients**

La médecine personnalisée vise principalement à déterminer des populations d'individus ou des catégories de pathologies homogènes, dans un but de **ciblage**. Chacun des groupes de patients pourra ainsi recevoir certaines familles de médicaments adaptées très précisément à sa pathologie, ce qui constitue une "personnalisation" du traitement. La médecine personnalisée permet donc de rationaliser la prise en charge thérapeutique en passant d'une conception de masse, où les traitements sont donnés indistinctement à l'ensemble des patients, à une conception plus **individualisée** où le traitement est défini par sous-groupes, afin **d'optimiser le rapport bénéfice/risque pour chaque patient**.

- **Affiner les diagnostics**

La personnalisation de la médecine permet également d'affiner le diagnostic en identifiant des marqueurs de diagnostic *in vitro* (via des tests compagnons), et en permettant de **définir des groupes de patients dont l'évolution naturelle et le pronostic seront différents**. Cette *sélection* des malades et des pathologies peut se faire sur la base de paramètres biologiques mesurables par l'analyse d'un ou plusieurs biomarqueurs, que l'on peut identifier par la réalisation de tests diagnostiques sur des échantillons biologiques (de sang, d'urine, de tissus cancéreux, etc.). Mesurer un biomarqueur pour adapter la dose de médicament relève ainsi du large concept la médecine personnalisée (par exemple, la dose d'insuline que la personne diabétique va recevoir en fonction de son taux de glycémie).

- **Mettre en place des mesures préventives**

⁶ Personalized Medicine Coalition. 2015 Progress Report. [en ligne], 2015. Disponible sur : http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMCCorporate/file/2015_Progress_Report_PM_at_FDA.pdf (Consulté le 17.07.2017).

⁷ Becquemont, L. La médecine personnalisée : comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement clinique en vue d'une AMM ? *Thérapie* 2012 Juillet-Août; 67 (4): 339–348. © 2012 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

La médecine personnalisée engage également le patient dans une **démarche préventive** en augmentant son adhésion et son observance au traitement, tout en adaptant les programmes de prévention au profil de chaque patient. La prévention et l'identification des prédispositions aux pathologies sont des aspects moins connus de la médecine personnalisée. L'idée serait d'utiliser un historique de santé familial pour établir une **évaluation du risque de développer certaines pathologies de façon standardisée**, tout en corrélant ces données avec des facteurs génétiques, environnementaux ou liés au mode de vie du patient. Cet historique permettrait d'identifier les personnes à risque, afin de prendre des mesures préventives en amont. La prévention du risque par la mesure de ces paramètres constitue un mode de médecine personnalisée permettant d'adapter la stratégie thérapeutique à un patient ou un sous-groupe de patients.

- **Etablir un pronostic**

Enfin, la médecine personnalisée vise à **établir des pronostics de l'évolution de la maladie**. Chaque échantillon peut contenir de l'ADN, de l'ARN, des protéines ou d'autres molécules qui aident à mieux comprendre les causes et les modalités du développement des pathologies, donnant parfois des orientations pour le développement de nouvelles thérapies. On parlera alors de marqueur pronostique, un outil capable de prédire le pronostic, la durée de vie, les chances de guérison ou les risques de rechute du patient. Il est lié au traitement puisqu'il est capable d'en prédire les résultats en termes d'efficacité, de nocivité ou de possible inefficacité.

La médecine personnalisée est donc un concept assez large englobant **différentes solutions pour optimiser des traitements**. Au travers des exemples décrits ci-dessus, on peut identifier quatre domaines d'application de la médecine personnalisée : elle peut être utilisée **à des fins diagnostiques, pronostiques, préventives et thérapeutiques**. Elle vise à améliorer la santé des patients en affinant les traitements ou en prévenant les maladies, grâce à l'utilisation des connaissances génomiques, protéiniques ou moléculaires.

Il est donc désormais possible de personnaliser les traitements, et de n'administrer un médicament qu'aux patients qui réagissent positivement, permettant d'apporter des thérapies ciblées plus efficaces et mieux tolérées. L'impact de cette nouvelle approche est important : **une efficacité accrue, moins d'effets indésirables, et moins de temps et de ressources perdus pour un traitement inadapté ou inopérant**.

2. Les thérapies ciblées

Une thérapie ciblée correspond, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), à un **traitement n'apportant de bénéfices que chez certains patients, identifiés par un marqueur prédictif (le biomarqueur), lui-même détecté par un test compagnon**.³

La notion de thérapie ciblée a pris son essor dans les années 1990, la première application étant la cancérologie. Le cancer se traite traditionnellement de trois façons différentes : par la chirurgie, pour supprimer la tumeur, la radiothérapie, qui utilise les rayonnements, et la chimiothérapie, qui implique d'administrer des substances médicinales systémiques. Ces techniques permettent de détruire les cellules malades et de les empêcher de se multiplier, mais si la chimiothérapie et la radiothérapie agissent bien sur les cellules cancéreuses, elles ont aussi pour effet de

détruire les cellules saines, ce qui explique leurs effets secondaires. Il a donc été nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et **d'identifier des cibles de traitement potentielles pour limiter les actions non voulues** sur les cellules normales.

La connaissance des cellules cancéreuses est aujourd'hui plus avancée et permet de développer des **thérapies qui ciblent plus spécifiquement les mécanismes de développement du cancer**.

Les premières thérapies ciblées ont été autorisées dans les années 2000 et sont venues compléter l'arsenal thérapeutique représenté en grande partie par la classe des chimiothérapies conventionnelles (cytotoxiques) pour lesquelles les activités de recherche et de développement venaient à s'essouffler.

Les thérapies ciblées sont des traitements utilisés dans le cadre de la *médecine personnalisée* ou *médecine de précision*. Elles peuvent être utilisées seules ou en association avec d'autres traitements. L'action « ciblée » de ces thérapies permet d'agir plus spécifiquement sur les cellules tumorales et de limiter ainsi les dommages subis par les cellules saines.

En juin 2013, l'Institut National du Cancer (l'InCa) a lancé un programme novateur d'accès sécurisé aux thérapies ciblées (AcSé) en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le programme AcSé vise à proposer à des malades atteints d'un cancer et en échec thérapeutique, des traitements ciblant des mutations génétiques décelées dans leur tumeur, indépendamment de l'organe concerné.⁸

Les thérapies ciblées constituent actuellement le domaine le plus actif en termes d'innovations thérapeutiques. Environ 90 % d'entre elles sont utilisées pour le traitement des cancers et elles représentent près de 80 % des nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) en cancérologie.⁹

Le trastuzumab (l'Herceptin®) a été la première thérapie ciblée autorisée, dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2-positifs. Quinze ans plus tard, 43 thérapies ciblées sont désormais autorisées par les agences de santé (EMA et ANSM) dans le traitement des cancers. L'arrivée de nouvelles thérapies ciblées a été particulièrement importante sur les dernières années puisque 28 thérapies ciblées sur les 43 autorisées (65 %) l'ont été entre 2012 et 2015 (26 AMM et 2 ATU de cohorte étaient en cours fin 2015). Sur cette période, plus de 60 % des AMM initiales dans le cancer ont été octroyées à des thérapies ciblées.¹⁰

⁸ Institut national du cancer. Le programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes (AcSé) [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Essais-cliniques-et-therapies-ciblees/L-acces-securise-aux-therapies-ciblees-AcS> (consulté le 31.01.2017)

⁹ ANSM. Mise à disposition de thérapies ciblées : l'ANSM mobilisée à toutes les étapes - Point d'information [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> (consulté le 31.01.2017).

¹⁰ Institut National du Cancer. LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER EN 2015. État des lieux et enjeux, [en ligne] 2016. Disponible sur www.e-cancer.fr (consulté le 17.07.2017).

THÉRAPIES CIBLÉES	
INHIBITEURS INTRACELLULAIRES (PETITES MOLÉCULES)	INHIBITEURS EXTRACELLULAIRES (BIOMÉDICAMENTS)
INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE	AC DIRIGÉS SUR RTK MEMBRANAIRE
Afatinib ^{BM}	Cetuximab ^{BM}
Axitinib	Panitumumab ^{BM}
Osimertinib ^{BM} (ATU de cohorte)	Pertuzumab ^{BM}
Bosutinib ^{BM}	Ramucirumab
Cabozantinib	Trastuzumab ^{BM}
Ceritinib ^{BM}	Trastuzumab emtansine ^{BM}
Cobimetinib ^{BM}	
Crizotinib ^{BM}	
Dabrafenib ^{BM}	
Dasatinib ^{BM}	
Erlotinib ^{BM}	AUTRES BIOMÉDICAMENTS
Everolimus	Aflibercept
Gefitinib ^{BM}	Bevacizumab
Ibrutinib	Denosumab
Idelalisib	
Imatinib ^{BM}	
Lapatinib ^{BM}	
Lenvatinib	
Nilotinib ^{BM}	
Nintedanib	
Palbociclib (ATU de cohorte)	
Pazopanib	
Ponatinib ^{BM}	
Regorafenib	
Ruxolitinib	
Sonidégib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Temsirolimus	
Trametinib ^{BM}	
Vandetanib	
Vemurafenib ^{BM}	
Vismodégib	
AUTRES INHIBITEURS ENZYMATIQUES	
Olaparib ^{BM}	

*Les thérapies ciblées disposant d'un biomarqueur associé à leur prescription sont indiquées par le symbole (BM)

Tableau 1: Liste des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin 2015¹⁰

B. Les Biomarqueurs

1. Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

En médecine, un marqueur est défini comme « une substance présente naturellement ou introduite dans un milieu, que l'on détecte ou dont on suit le cheminement afin de faire un diagnostic, d'étudier un phénomène. (*Larousse*) ».

Selon la HAS, un **biomarqueur** (contraction de « marqueur » et de « biologique ») est une « *caractéristique des patients pouvant représenter un indicateur de risque (facteur de risque), d'effet du traitement (modificateur de l'effet du traitement) ou d'utilité de traiter (marqueur prédictif).* » Selon l'Institut de la santé aux Etats-Unis (« National Institute of Health »), il s'agit d'« *une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un **indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques** à une intervention thérapeutique* ». Les termes biomarqueur et marqueur sont utilisés indifféremment dans le langage courant.

Cette définition correspond à une multitude d'opérations réalisées par les chercheurs durant les phases de recherche et développement (pour identifier des cibles thérapeutiques) ou en pratique médicale courante (pour le diagnostic). En effet, le biomarqueur est un concept polyvalent, qui intervient à différents stades, de la phase de développement jusqu'à la commercialisation de la thérapie.

Le biomarqueur est surtout un **outil de mesure** qui permet de **distinguer un état physiologique normal d'un état pathologique**, ou de **mesurer une réponse à un traitement**. Il est un outil **d'orientation thérapeutique et de diagnostic** qui, associé à un médicament, permet d'améliorer la qualité et l'efficacité des solutions thérapeutiques et la prise en charge des patients avec un profil de tolérance plus favorable. Il permet d'évaluer de façon détaillée **l'efficacité et la sécurité** d'un traitement. Il permet aussi de suivre la réponse à un traitement afin de l'adapter si besoin, ou d'évaluer la progression d'une maladie. Par exemple, grâce aux biomarqueurs, la classification des cancers ne se fait plus par organe mais moléculairement.

Mais malgré la multitude de biomarqueurs potentiels identifiés par la recherche, le nombre de biomarqueurs pertinents autorisés par les autorités pour un usage en pratique clinique reste faible (la liste complète des biomarqueurs se trouve à l'Annexe 1), et tous ne pas forcément couplés à une thérapie.¹¹

2. Contexte historique

La découverte et la validation de nouveaux biomarqueurs sont essentiellement liées au développement de la médecine personnalisée. Mais le concept de

¹¹ FDA. U.S Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [en ligne], Dernière mise à jour : Août 2017. Disponible sur: <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (Consulté le 17 Mars 2017)

« **biomarqueur** » en lui-même n'est pas nouveau : par exemple, la mesure de la concentration en glucose dans le sang (la glycémie) est un marqueur biologique dosé dès 1848. Sa mesure est reconnue pour caractériser le diabète ou pour évaluer l'efficacité des molécules antidiabétiques, et relève de la notion de « biomarqueur ». De la même façon, on peut citer la mesure du PSA (prostate specific antigen) pour détecter un cancer de la prostate, du CA125 pour un cancer de l'ovaire, ou encore des Gamma GT pour une maladie du foie. Toutes ces mesures font aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique classique de la médecine. Le dosage des biomarqueurs peut donc correspondre à des mesures extrêmement simples (comme la glycémie) ou à des procédures plus complexes comme l'identification d'une mutation spécifique du génome.

Plusieurs phénomènes sont liés à l'expansion des biomarqueurs :

- D'une part, l'augmentation et la performance des techniques disponibles et la baisse de leur coût facilitent les recherches et ouvrent de nouvelles perspectives pour les utiliser en routine.
- D'autre part, les premiers succès de la recherche basée sur l'identification de biomarqueurs, avec notamment l'autorisation de la mise sur le marché des thérapies ciblées comme l'Herceptin®, ont largement contribué à cette expansion.¹²
- Enfin, la pression économique, liée aux coûts de développement de nouveaux produits, et l'important taux d'échec lors des phases de développement clinique, ont imposé la mise en place de nouvelles techniques pour réduire les échecs (parmi 10 médicaments entrant en phase de développement clinique, seulement 1 à 2 seront finalement mis sur le marché).¹³

De nouveaux biomarqueurs sont identifiés chaque année, et selon l'étude menée par le Leem (Les entreprises du médicament) « *Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques* », le marché mondial des biomarqueurs devait atteindre près de 45 milliards de dollars en 2017.¹⁴

3. Quels types de biomarqueurs ?

En fonction de leur niveau d'application, et de leur fonction dans la chaîne du médicament, on distinguera plusieurs sous-types de biomarqueurs, avec différentes finalités ou stades d'intervention possibles :

- **Le biomarqueur de diagnostic** permet d'identifier la présence d'une pathologie et de définir la population cible répondeuse. Ces biomarqueurs dits physiopathologiques ou diagnostiques permettent d'orienter le traitement (exemple : la troponine cardiaque pour les infarctus du myocarde). Ils peuvent être détectés grâce à des **tests compagnons** ;

¹² EMA. European public assessment report (EPAR) for Herceptin. Summary for the Public. EMA/981900/2011 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/index> (consulté le 17.06.2017)

¹³ Alain J. van Gool, Brian Henry and Erik D. Sprengers, From biomarker strategies to biomarker activities and back, Drug discovery today, volume 15, February 2010.

¹⁴ LEEM. Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques : impact sur la R&D et sur les modèles économiques des industriels de la santé. [en ligne], 2012. Disponible sur <www.leem.org> (consulté le 01.07.2017)

- Le **biomarqueur pronostic** (ou de suivi) permet de déterminer l'évolution prévisible de la maladie et le niveau de risque qui y est associé. (exemple : le taux de *Prostate Spécifique Antigen* pour le cancer de la prostate). Il permet ensuite de surveiller le développement de la maladie, son évolution, et les effets du traitement. La découverte et le développement d'un biomarqueur pronostique débutent souvent par une analyse *a posteriori* de collections d'échantillons biologiques prélevés lors d'essais cliniques ayant d'autres objectifs, et conservés en prévision de recherches ultérieures de biomarqueurs ;
- Le **biomarqueur mécanistique (ou de recherche)** rend compte de l'effet observé du médicament en aval. Il permet d'étudier ou de découvrir les mécanismes physiopathologiques d'intérêts ;
- Le **biomarqueur d'efficacité** reflète le résultat bénéfique du traitement ;
- Le **biomarqueur de toxicité** rend compte de l'effet toxicologique du médicament sur les systèmes *in vitro* et *in vivo*. Avec le biomarqueur d'efficacité, il permet une évaluation provisoire du ratio bénéfice/risque ;
- Le **biomarqueur de stade** permet de faire la distinction entre les différents stades de la maladie ;¹⁵
- Le **biomarqueur pharmacogénomique** sert à l'étude des mécanismes génétiques et des variations individuelles de la réponse aux médicaments ;
- Le **biomarqueur prédictif de la pharmacodynamie** (par exemple pour définir l'état de phosphorylation d'une protéine témoignant de son activation/inactivation) a pour objectif de différencier les patients à même de répondre à un traitement. Le biomarqueur prédictif de pharmacodynamie s'intéresse à l'activité biologique du traitement (par exemple, la dose suffisante pour atteindre et agir sur la cible) ;
- Enfin, il existe des **biomarqueurs prédictifs de la réponse clinique** à un traitement, qui eux aussi peuvent être détectés grâce à des tests compagnons.

¹⁵ Gueyffier F, Dib M, Boissel JP. Biomarqueurs – Utilisation au cours du développement et pour l'enregistrement des médicaments, Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique, N°16, 2001, vol 56 : 355-361



Figure 1 : Place des différents biomarqueurs au cœur de la chaîne du médicament ¹⁴

Des biomarqueurs peuvent être associés à des traitements, mais ne le sont pas systématiquement. On distinguera deux types de biomarqueurs répondant à des règles différentes de développement et de validation : le biomarqueur utilisé indépendamment d'un médicament spécifique et **le biomarqueur « compagnon » d'un médicament.**

Dans cette seconde catégorie des biomarqueurs « compagnons », on pourra ensuite différencier :

- les biomarqueurs **utilisés une seule fois avant la prescription d'un médicament pour sélectionner les patients** pouvant bénéficier ou non du traitement ;
- les biomarqueurs **utilisés conjointement à la prise du médicament pour évaluer de façon précoce l'efficacité ou la toxicité de celui-ci** (suivi thérapeutique).

C. Combinaison du test compagnon et de la thérapie ciblée

1. Le « Théragnostic »³

Les domaines de la thérapie ciblée et du diagnostic deviennent de plus en plus indissociables, d'où le terme de « théragnostic » (contraction de « thérapeutique » et de « diagnostic »). Par « théragnostic », on entend l'utilisation d'un **test diagnostique**, identifiant un marqueur, et permettant d'orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut (positif ou négatif) pour le marqueur. Il en découle une combinaison particulière de l'utilisation couplée d'une thérapie ciblée et d'un test diagnostique dit « test compagnon ». Le test compagnon désigne ici le moyen technique utilisé pour **identifier le biomarqueur**. Le terme de « *théragnostic* » est souvent associé à la médecine personnalisée. Le concept a été précisé depuis, avec des interprétations un peu différentes, mais qui s'accordent sur le fait qu'ils permettent de **diagnostiquer, traiter et suivre la réponse aux traitements**, le plus souvent dans le domaine de l'oncologie, mais également dans d'autres domaines thérapeutiques.

Le résultat du test diagnostique permet de moduler l'usage du médicament combiné, avec trois applications principales :

- **L'identification et la sélection de la population cible** (efficacité) : à savoir des sous-groupes de patients présentant un profil favorable à une réponse positive au traitement, afin de garantir son **efficacité**. Ces sous-groupes seront constitués des patients dont la réponse au biomarqueur sera positive, et permettra de présumer que leur tolérance et/ou leur réponse au nouveau médicament sera bonne. Car en effet, même si la prévention permet d'enrayer l'apparition ou le développement d'une maladie donnée, les tests compagnons quant à eux permettent d'anticiper l'efficacité des traitements en optimisant les doses, et en ciblant les patients réceptifs au traitement envisagée.
- **L'identification de sous-groupes de patients à risque ou susceptibles de développer des effets indésirables durant le traitement** (pour en assurer la sécurité). Pour les patients, le théragnostic se traduit par des traitements avec un meilleur rapport bénéfice/risque, et la possibilité d'éviter des traitements inutiles, ou de réduire des effets indésirables importants pouvant leur nuire.
- **Le contrôle et la surveillance de la réponse au traitement** (notion d'efficacité de sécurité et de suivi) : les tests sont aussi utilisés en suivi thérapeutique en visant à anticiper l'évolution d'une maladie. Ils peuvent aussi permettre d'adapter un traitement en fonction de l'évolution des paramètres biologiques d'un patient, en utilisant des indicateurs prédictifs. De manière générale, la possibilité d'avoir des indicateurs permettant d'aider à prédire la réponse à un traitement est très appréciée des médecins. Cependant, de tels indicateurs ne sont pas toujours faciles à générer : ils peuvent conduire à des problèmes économiques et sociétaux lors du développement et de la commercialisation de médicaments très coûteux, ne pouvant être prescrits qu'à un nombre limité de patients.

2. Les tests compagnons et leur place dans la stratégie thérapeutique

Pour arriver à sélectionner des sous-groupes de patients, les autorités de santé tout comme les industriels travaillent au développement de **tests compagnons**. Les tests compagnons sont définis selon la HAS 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* ».

Le test est considéré comme « **compagnon** » de l'utilisation du traitement. Il permet de déterminer le statut du patient vis-à-vis du biomarqueur d'intérêt clinique.

Ainsi, lorsqu'ils sont associés aux médicaments, les tests compagnons améliorent la qualité et l'efficacité des traitements en offrant non seulement des traitements ciblés, mais en permettant également le dépistage et la collecte d'informations prédictives. Ils présentent l'avantage d'apporter des éléments de réponse face aux difficultés rencontrées dans la prise en charge des patients, et cela en jouant des rôles à plusieurs niveaux de la décision thérapeutique :

- la **prédiction de la réponse** au traitement, en identifiant les patients potentiellement répondeurs et donc susceptibles de bénéficier de la thérapie ;
- la **minimisation ou la prévention des effets indésirables** d'un traitement ;
- le **suivi de la réponse** au traitement, une fois celui-ci instauré.

Les tests compagnons ont une multitude de rôles : en plus d'aider à l'**identification des patients répondeurs**, ils peuvent aussi renseigner avec fiabilité la **présence ou l'évolution d'une pathologie, et l'efficacité ou la tolérance d'un traitement**.

Ces tests sont essentiels pour utiliser le médicament en toute sécurité, et pour une meilleure efficacité. Ils servent à accompagner le médecin dans sa décision de traitement et de dosage.

De plus, la prise en compte des biomarqueurs et des tests compagnons permet **d'accroître la productivité de la recherche et du développement** des médicaments, domaine dans lequel ils sont de plus en plus présents. Une étude du Comité Biotechnologie de Santé du Leem « *Médecine personnalisée : optimisation de l'accès au marché d'un médicament et de son marqueur compagnon* » présentée en décembre 2012 faisait apparaître que sur un ensemble de 18 465 essais cliniques de phase II et III, 414 et 168 étaient respectivement renseignés pour la présence d'un test compagnon. Même si cette proportion reste faible, estimée aux environs de 3%, elle est depuis en pleine croissance. Cette progression s'inscrit dans le développement de la médecine personnalisée, dont les tests compagnons en sont aujourd'hui l'application la plus visible, fournissant ainsi aux médecins de puissants outils pour éclairer leurs décisions thérapeutiques.¹⁶

¹⁶ R. Martya. Groupe de travail « Biomarqueurs » du LEEM. Valorisation et modélisation médico-économique du couple Test diagnostique compagnon et Thérapie ciblée. [en ligne], Octobre 2013. Disponible sur : http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2013/10/R%C3%A9flexions-m%C3%A9thodologiques-MedicoEco_Octobre_20131.pdf (consulté le 17.07.2017)

Le théranostic est un terme utilisé pour les tests diagnostiques en général. Mais lorsque le théranostic s'applique plus spécifiquement aux tests compagnons, il ouvre les perspectives d'une utilisation ciblée et individualisée de nouveaux traitements. Il se distingue de la classique alliance médicament / test diagnostic (par exemple, la mesure de la glycémie versus la prescription d'hypoglycémifiants) par au moins deux aspects :

- **le développement intégré et simultané** du médicament et de son test compagnon,
- une prise en compte de la **réalisation couplée du test diagnostique et du médicament lors de la mise sur le marché** (même si le développement d'un nouveau test compagnon pour un nouveau biomarqueur pourra, dans certains cas, être postérieur à l'attribution de l'AMM de sa thérapie combinée, comme nous le verrons par la suite).

Comme le test compagnon est conçu pour être utilisé couplé à un médicament spécifique, le développement des deux nécessitera une **collaboration étroite** entre les experts du dispositif médical en charge de l'approbation et de la certification du test, et ceux qui évaluent et approuvent les médicaments.

Section II. Domaines Thérapeutiques

Nous allons voir dans cette section quels sont les domaines thérapeutiques concernés par ces nouvelles méthodes de traitement. La médecine personnalisée est déjà utilisée dans un certain nombre de pathologies et notamment dans certains types de cancers (sein, poumon, côlon) ; mais d'autres types de cancers et d'autres aires thérapeutiques font l'objet de recherches dans le domaine.

A. L'oncologie

1. La médecine personnalisée appliquée à l'oncologie

Même si de nombreuses aires thérapeutiques sont concernées, la médecine personnalisée s'applique tout particulièrement au domaine de l'oncologie. En effet, ce domaine bénéficie d'un changement majeur en termes de stratégie thérapeutique, et connaît de grands développements grâce à des connaissances approfondies de la cellule cancéreuse. C'est pourquoi le nombre de molécules en développement issues de la médecine personnalisée, et particulièrement en oncologie, est en évolution constante. En 2015, parmi les produits en développement, 42% des médicaments et 73 % des molécules anti-cancéreuses étaient issus de la médecine personnalisée. Quant aux nouveaux médicaments anti-cancéreux approuvés par la FDA cette même année, 35% étaient issus de la médecine personnalisée.¹⁷

Pour le cancérologue, la médecine personnalisée se traduit par la prescription de la thérapie ciblée la mieux adaptée parmi plusieurs traitements possibles, et dont le choix est guidé par l'identification du biomarqueur prédictif de réponse.

Actuellement, les autres médicaments de chimiothérapie existants bloquent la division des cellules cancéreuses, mais aussi celle des cellules normales. L'objectif des traitements ciblés est de ne s'attaquer qu'aux cellules cancéreuses en évitant les cellules saines.

En oncologie, plusieurs thérapies ciblant spécifiquement des oncogènes mutés ou surexprimés par les cellules tumorales ont enrichi l'arsenal thérapeutique de la chimiothérapie cytotoxique classique. L'utilisation de ces thérapies ciblées est conditionnée par la recherche au préalable du statut du patient vis-à-vis d'un biomarqueur, impliquant la réalisation d'un **test de détection de mutations ou d'amplification d'oncogènes**. Dans ce domaine, les biomarqueurs sont des molécules ou des protéines surexprimées ou anormalement absentes dans certains types de tumeurs et qui peuvent avoir différentes fonctions :

- établir un diagnostic précis,
- choisir un traitement ciblé quand il est disponible,
- suivre l'efficacité d'un traitement ou au contraire la résistance à une chimiothérapie,
- établir un pronostic sur l'évolution d'une tumeur,
- évaluer le risque d'apparition de métastases.

¹⁷ Tufts Center for the Study of Drug Development. Personalized medicine gains traction but still faces multiple challenges. Impact Report. 2015 ;17(3).

En cancérologie, les biomarqueurs répondent donc à trois principaux objectifs :

- la prévention primaire : par l'identification des populations à risque (politique de prévention) ,
- la prévention secondaire : par le diagnostic précoce des pathologies (ex : cancer colorectal) ,
- la prévention tertiaire de la récurrence : par les tests compagnons avec un réel bénéfice thérapeutique pour les patients (ex : cancer du sein).

Les tests diagnostiques compagnons, aussi appelés *tests de génétique somatique non héréditaire*, consistent à analyser le génome des cellules tumorales pour détecter des mutations survenues spécifiquement dans la tumeur et prédire la réponse au traitement ciblé. Ils sont réalisés à partir d'une biopsie (ou d'une prise de sang pour les cancers hématopoïétiques). Ces tests permettent de dresser le « *portrait moléculaire* » de la tumeur. Ainsi, le profil génétique du patient déterminera le traitement à suivre. Par exemple, dans le cancer du sein, le test vise à rechercher la surexpression d'un récepteur (HER2) à la surface des cellules cancéreuses : il est alors possible de proposer au patient une thérapie qui cible cette spécificité moléculaire.

Depuis les années 2000, la production conjointe de médicaments et de tests compagnons s'est accélérée. L'institut du cancer (InCa) accompagne ce développement par des budgets dédiés et de nombreux projets sont aidés, notamment via des appels d'offres à destination des entreprises privées et publiques.¹⁸

2. Mode d'action des thérapies ciblées en oncologie

Les **thérapies ciblées** anticancéreuses sont des médicaments qui **visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies**. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'**inhibiteurs intracellulaires** (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'**inhibiteurs extracellulaires** (qui sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux).

Contrairement aux chimiothérapies classiques, les thérapies ciblées interagissent avec des molécules biologiques spécifiques (ou « biomarqueurs ciblables ») qui ont acquis un rôle crucial dans la progression du cancer. Par un mécanisme non cytotoxique, les thérapies ciblées visent à contrôler la maladie sur une longue durée. Selon leur nature et leur mode d'action, ces molécules vont s'intégrer dans une stratégie globale de traitement où elles feront partie de schémas utilisant conjointement la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et/ou la radiothérapie. De ce fait, le nombre de schémas thérapeutiques devient élevé et le profil biologique de

¹⁸ Séminaire PIPAME. « Les enjeux des nouveaux biomarqueurs » [en ligne]. Disponible sur : http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/evenements/biomarqueurs/biomarqueurs-compte-rendu.pdf (Consulté le 19 mars 2017)

chaque tumeur oriente la décision thérapeutique vers un traitement plus personnalisé.

Le nombre de gènes et de fonctions cellulaires qui sont déterminants pour la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale fait que le nombre de cibles thérapeutiques potentielles est extrêmement important. Cependant, il faut trouver des cibles suffisamment spécifiques de la cellule tumorale pour la rendre repérable, et suffisamment importantes dans le processus tumoral pour que leur blocage ait une activité thérapeutique.

3. Signalisation cellulaire et thérapies ciblées

Les anomalies des voies de signalisation cellulaire sont largement impliquées dans la cancérogenèse. Les progrès en biologie moléculaire ont permis d'identifier certains de ces dysfonctionnements, permettant de proposer des approches thérapeutiques ciblées agissant spécifiquement au niveau de ces anomalies moléculaires.

Les approches thérapeutiques développées visent :

- soit à **bloquer la signalisation au niveau extracellulaire** : à l'aide d'**anticorps monoclonaux** dirigés contre le facteur de croissance, ou contre la partie extracellulaire du récepteur membranaire,
- soit à **bloquer la signalisation intracellulaire** : à l'aide d'**inhibiteurs de phosphorylation**, agissant sur la partie intracellulaire du récepteur, ou au niveau de protéines intracellulaires intermédiaires impliquées dans la cascade de signalisation.

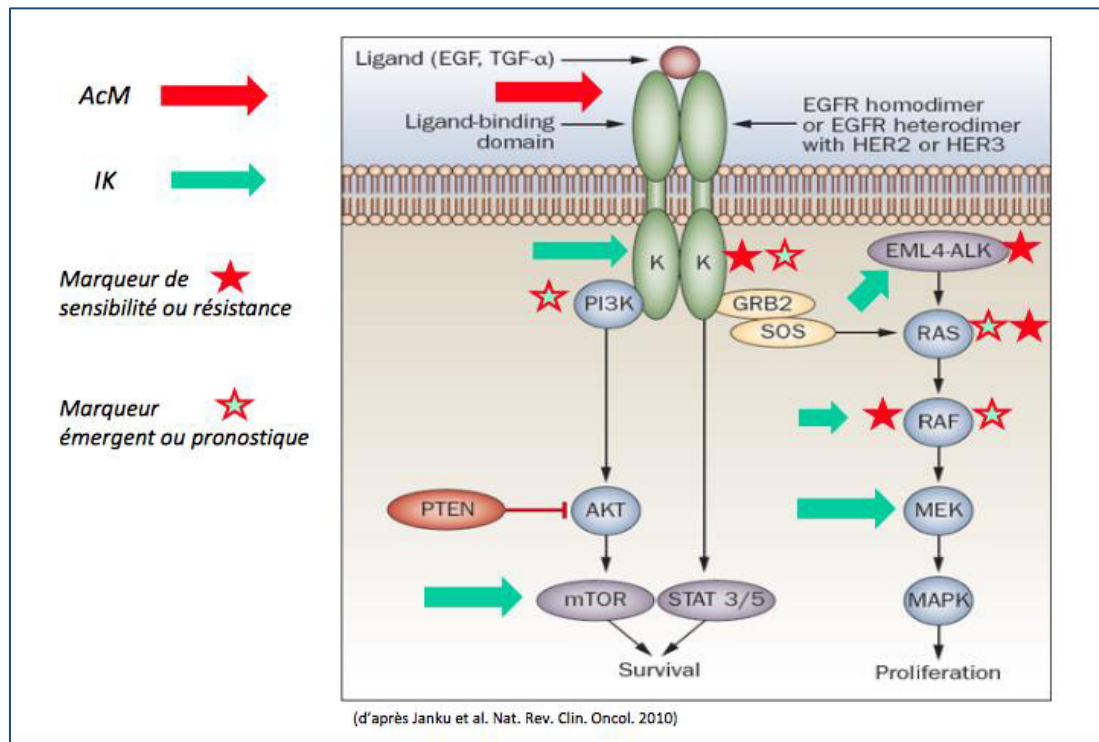


Figure 2 : Les voies de signalisation des thérapies ciblées¹⁹

Dirigées contre ces récepteurs, les stratégies thérapeutiques adoptées sont de deux types : l'utilisation d'**anticorps monoclonaux** (AcM) qui permet d'inhiber la fixation du ligand sur son récepteur, et l'élaboration d'**inhibiteurs de tyrosine kinase** (IK) capables de se fixer sur le site de phosphorylation du récepteur. Dans les deux cas, l'activité thérapeutique passe par le blocage des signaux de transduction cellulaires.

4. Quelles molécules pour quelles cibles ?

- i. Les anticorps monoclonaux (molécules comportant le suffixe « *-mab* »)

Cette première famille regroupe des anticorps spécifiques dits « **anticorps monoclonaux** ». Ils sont dirigés contre une **cible extracellulaire** qui peut être un récepteur de facteurs de croissance (*Human Epidermal Growth Factor Receptor = EGFR*) ou un simple récepteur à la surface des cellules. L'anticorps monoclonal va interagir avec la partie extracellulaire du récepteur et se fixer sur celui-ci afin d'inhiber le ligand et de freiner la multiplication des cellules cancéreuses. Du fait de la spécificité de l'anticorps pour sa cible, il illustre parfaitement le concept de thérapie ciblée. Il s'agit des molécules portant le **suffixe « mab »**. Comme exemple, on peut citer : *trastuzumab* (*Herceptin*®), *bevacizumab* (*Avastin*®), *rituximab* (*MabThera*® ou *Rituxan*®), *cetuximab* (*Erbix*®), *panitumumab* (*Vectibix*®).

On trouvera dans cette famille des anticorps monoclonaux de différents types :

¹⁹ Janku et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2010

- *humanisés* : « -zumab »
- *chimériques* : « -ximab »
- *humains* : « -mumab »

L'une des cibles principales de ces thérapies est le récepteur de la famille HER. Les récepteurs membranaires de la famille HER (*Human Epidermal Receptor*) sont constitués de quatre protéines : HER1, (*Human Epidermal Growth Factor Receptor = EGFR*) HER2, HER3, HER4. Ces récepteurs sont impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. La surexpression de HER1 et/ou HER2 dans les tissus tumoraux est corrélée à un mauvais pronostic dans de nombreux cancers (sein, colon, poumon, estomac, ORL ...) et constituent par conséquent des cibles thérapeutiques de choix. C'est ainsi que fut introduit le trastuzumab qui bloque sélectivement le récepteur cellulaire HER2 présent en quantité décuplée dans certains cancers du sein, ou le cetuximab indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*).

ii. Les inhibiteurs de phosphorylation (molécules comportant le suffixe « -inib »)

La seconde famille est constituée de petites molécules inhibitrices qui pénètrent à l'intérieur de la cellule pour **inactiver des protéines intracellulaires**. Elles ont des propriétés inhibitrices vis-à-vis d'enzymes : les **tyrosines kinases** ou les sérine-thréonines kinases. Ces inhibiteurs de kinases ont révolutionné la prise en charge de certains cancers. Leurs principales indications sont dans le cancer du sein, ou le cancer bronchique. Il s'agit des molécules qui portent le **suffixe « inib »**. A titre d'exemple, on peut citer : *imatinib (Glivec®)*, *lapatinib (Tyverb®)*, *erlotinib (Tarceva®)*, *géfítinib (Iressa®)*, *afatinib (Giotrif®)*, *crizotinib (Xalkori®)*.

5. Les thérapies ciblées associées aux tests compagnons

En 2014, les plateformes de génétique moléculaire des cancers ont réalisé 117000 tests pour 70000 patients. L'accès à 21 thérapies ciblées était conditionné par la réalisation de test(s).¹⁰

La liste de ces thérapies ciblées est présentée ci-après :

PATHOLOGIE	BIOMARQUEUR	NOMBRE DE PATIENTS TESTÉS	POURCENTAGE DE TESTS POSITIFS ⁶ »	THÉRAPIES CIBLÉES ASSOCIÉES
Cancer du sein	Amplification d' <i>HER2</i>	8 866	18,4 %	Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib
Cancer de l'estomac	Amplification d' <i>HER2</i>	814	18,2 %	Trastuzumab
Cancer colorectal	Mutations de <i>KRAS</i>	22 011	44,2 %	Panitumumab Cetuximab
	Mutations de <i>NRAS</i>	18 085	4,7 %	
GIST	Mutations de <i>KIT</i>	1 189	61,6 %	Imatinib
	Mutations de <i>PDGFRA</i>	1 004	17,4 %	
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	24 558	10,5 %	Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib
	Translocation d' <i>ALK</i>	21 183	3,2 %	Crizotinib Ceritinib
	Translocation de <i>ROS1</i>	5 414	1,3 %	Crizotinib
Mélanome	Mutation de <i>BRAF V600</i>	5 534	34,8 %	Vemurafenib Dabrafenib Cobimetinib Trametinib
Leucémies	Détection de <i>BCR-ABL</i>	7 453	16,6 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib
	Mutations d' <i>ABL</i>	785	21,5 %	Bosutinib Ponatinib

Tableau 2 : Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée, réalisés par les plateformes hospitalières en 2014¹⁰

Il faut souligner que le nombre de tests réalisés sur une année n'est pas le strict reflet du nombre de personnes effectivement traitées par la (ou une des) thérapie(s) ciblée(s) concernée(s).

Fin 2015, aucune thérapie ciblée n'a été associée à un taux de réponse égal ou proche de 100 %, y compris lorsque la population est ciblée grâce à un test compagnon. De ce fait, s'il est admis qu'un résultat négatif du test compagnon permet de prédire une absence de réponse chez les patients, un résultat positif ne garantit pas avec certitude une réponse au traitement.¹⁰

B. Ciblage d'autres aires thérapeutiques

Historiquement, les stratégies de diagnostic compagnon étaient centrées sur le domaine de la cancérologie. Mais bien que cette application ait été le premier domaine thérapeutique concerné, les couples test compagnon / thérapie ciblée, et plus largement la médecine personnalisée, représentent un enjeu commun à de nombreuses autres aires thérapeutiques. Si ces tests compagnons restent très majoritairement présents dans les indications en oncologie (82%), leur nombre ne cesse de croître dans d'autres domaines d'application, tels les maladies cardiovasculaires (5%), les pathologies du système nerveux central (3%) et les maladies infectieuses (2%).¹⁶

Dans le domaine du cancer, les traitements personnalisés visent en tant que cible non pas l'individu, mais la tumeur maligne. Par traitement cible, on entend donc en oncologie un traitement choisi en fonction des caractéristiques tumorales. Cette approche est semblable dans les autres domaines thérapeutiques. En infectiologie par exemple, elle se fait sur la base du résultat d'un antibiogramme, et permet de sélectionner le traitement et de le prescrire en fonction de l'agent infectieux.

Nous allons voir quelques-unes de ces approches dans d'autres aires thérapeutiques au travers d'exemples :

1. Immunologie : Le couple TPMT/6-MP ou AZA (GSK)²⁰

Une étude anglaise ciblant l'intérêt du polymorphisme génétique de la TPMT (thiopurine méthyl transférase) a permis de comprendre l'origine de toxicités graves liées à deux médicaments : un anti-leucémique (la 6-méthylmercaptopurine ou 6-MP, Purinethol®) et un immunosuppresseur (l'azathioprine ou AZA, Imuran® /Imurel®). En 1953, la 6-MP (GSK) a été lancée sur le marché américain puis en Europe en tant qu'anticancéreux, et a permis de traiter un grand nombre d'enfants leucémiques. Cependant, en 1973, des chercheurs ont découvert une forte toxicité dans 0,3% des cas. En 1968, le même scénario s'est déroulé avec l'AZA, un immunosuppresseur très utilisé dans le cas de greffe d'organes, qui provoquait des chocs septiques mortels chez des patients transplantés. En raison du polymorphisme de la TPMT, des patients ayant une activité enzymatique faible ou nulle présentaient un risque d'hématotoxicité élevée, et il convenait de ne leur administrer que 10 à 50% de la dose habituelle.

Le test TPMT est aujourd'hui recommandé par la FDA en tant que test compagnon de l'AZA sur des enfants atteints de leucémie lymphoïde aigüe (LLA). En effet, grâce au test compagnon, il n'y avait plus besoin de traiter les effets secondaires (aplasies) de ces enfants. Cela a permis non seulement d'éviter des décès liés à l'hématotoxicité, grâce au dépistage et à l'adaptation de la posologie, mais cela a aussi permis de faire des économies importantes en diminuant le coût de traitement. Dans ce cas, le test compagnon a été développé rétrospectivement par rapport au médicament, sur la base de ces résultats.

²⁰ Étude Leem – Bionest « Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques ». [en ligne]. Disponible sur <<http://www.ariis.fr/2011/02/11/etat-des-lieux-des-biomarqueurs-etude-2010>> (Consulté le 10.06.2017)>

2. Pathologie du système nerveux central : la maladie d'Alzheimer^{21,22}

La Maladie d'Alzheimer est une encéphalopathie dégénérative caractérisée par un déclin graduel de la mémoire. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on estime aujourd'hui à 47,5 millions le nombre de personnes dans le monde atteintes de démences, et la maladie d'Alzheimer est impliquée dans 60 à 70 % des cas.²¹

Le laboratoire AB SCIENCE, en association avec une société de biotechnologie spécialisée dans la découverte de biomarqueurs et le développement de tests compagnons, mène des recherches sur une nouvelle thérapie dans la maladie d'Alzheimer dans le cadre d'un programme d'aide aux projets ISI (Innovation Stratégique Industrielle). En effet, des études estiment que le mastocyte, une cellule de l'immunité, est présent en quantité abondante dans le cerveau et la moelle épinière, et pourrait permettre le passage des cellules de l'inflammation du sang vers le cerveau. Or, il existe de nombreux arguments suggérant qu'une composante neuro-inflammatoire intervient dès les phases précoces de la maladie d'Alzheimer. Il est donc possible que le mastocyte contribue d'une manière significative au développement du processus neuro-inflammatoire de la maladie d'Alzheimer. L'activité fonctionnelle, la migration et la survie des mastocytes peuvent être modulées par le masitinib, un inhibiteur de tyrosines kinases, via l'inhibition de c-Kit et Lyn, deux kinases particulièrement exprimées au niveau des mastocytes. Ces résultats permettront de conforter le bénéfice clinique du masitinib dans la maladie d'Alzheimer, par la confirmation du mode d'action du masitinib dans cette pathologie.

Dans le cadre de ce projet de développement d'une thérapie ciblée, AB SCIENCE compte mener une étude de phase 3 du masitinib dans la maladie d'Alzheimer. L'un des volets de ce projet porte sur le développement de biomarqueurs sanguins afin de disposer d'outils de diagnostic et de suivi des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Le but est de développer un test compagnon prédictif de la réponse ou de la non-réponse au traitement, en utilisant des échantillons sanguins, prélevés lors de la phase clinique. Sur la base de prélèvements sanguins complémentaires, le laboratoire souhaite également développer au cours de ce projet un diagnostic d'évaluation et de confirmation du stade de développement de la maladie d'Alzheimer.²²

3. Pneumologie : l'asthme²³

D'ici 2019, seize lancements de nouvelles molécules sont prévus au sein du groupe Roche et Roche Diagnostics, dont six liés à la médecine personnalisée. Après l'identification de cibles (biomarqueurs) majeures en oncologie (HER2, BRAF,

²¹ Fondation pour la recherche médicale. « Maladie d'Alzheimer : un fléau en forte progression » [en ligne]. Disponible sur : <<https://www.frn.org/alzheimer/ampleur-maladie.html>> (Consulté le 10.06.2017)

²² L'Institut Imagine associé à AB Science dans la recherche d'une nouvelle thérapie dans la maladie d'Alzheimer. [en ligne]. Disponible sur <<http://www.institutimagine.org/fr/relations-industrielles/les-actualites-relations/11-2-mai-2014-l-institut-imagine-associe-a-ab-science-dans-la-recherche-d-une-nouvelle-therapie-dans-la-maladie-d-alzheimer.html>> (Consulté le 10.06.2017)

²³ Communiqué de presse. Roche. [en ligne], Septembre 2015. Disponible sur : <http://www.roche.com/med-cor-2015-09-21-f.pdf> (Consulté le 10.06.2017)

EGFR...), des traitements associés à leurs tests compagnons sont aujourd'hui en cours de développement pour l'asthme.

Le 21 septembre 2015, dans son communiqué de presse, Roche s'est engagé à contribuer au traitement de patients souffrant de maladies respiratoires sévères, telles que l'asthme, la fibrose pulmonaire idiopathique et la mucoviscidose. Le groupe évalue actuellement, dans le cadre d'études cliniques de phase III, l'utilisation du lebrikizumab, un anticorps ciblant l'interleukine-13. Le lebrikizumab fait l'objet d'études cliniques de phase III en cas d'asthme sévère non contrôlé. Roche développe en parallèle un test compagnon qui pourrait permettre d'identifier les patients pouvant bénéficier de ce traitement, par l'identification d'un biomarqueur : la périostine.

Ce traitement s'inscrit dans la stratégie de Roche en matière de médecine personnalisée et va de pair avec l'analyse de la périostine en tant que biomarqueur afin d'identifier les patients davantage susceptibles de souffrir d'une maladie plus sévère et pouvant mieux répondre au traitement par le lebrikizumab.

Section III. Principes généraux de la mise à disposition du couple thérapie ciblée / test compagnon

Dans cette section seront présentées les différentes phases nécessaires à la mise à disposition d'une thérapie ciblée associée à un test compagnon. En effet, de nombreuses étapes devront se succéder, depuis la découverte du biomarqueur, en passant par son intégration dans un test, et jusqu'à la synchronisation de son développement avec la thérapie ciblée.

A. Les biomarqueurs en phase de développement jusqu'aux études cliniques confirmatoires

1. Découverte des biomarqueurs d'intérêt

La découverte du biomarqueur et son évaluation scientifique sont les premières étapes du développement d'une thérapie ciblée, l'objectif étant avant tout d'optimiser chacune des étapes du développement. Mais si le biomarqueur peut être identifié au stade de la recherche, il peut aussi l'être bien plus tard dans le développement du médicament. Certains sont même développés bien après la mise sur le marché du médicament, dans le but de diminuer des effets indésirables déjà présents et d'optimiser l'efficacité d'un traitement existant.

Au stade de la recherche, différents types de biomarqueurs peuvent être identifiés, les plus courants étant les biomarqueurs de pharmacodynamie permettant d'évaluer l'effet du médicament (cible, degré d'inhibition ou activation). Ces biomarqueurs sont très utiles pour informer les décisions d'un composé de développement par rapport à un autre. Dans certains cas, un biomarqueur potentiellement pronostic de la maladie ou prédictif de la réponse à un traitement ou à un effet indésirable important pourra être identifié en phase préclinique, auquel cas il pourra être testé en phase clinique.

Plusieurs facteurs permettent de caractériser les biomarqueurs :

- La nature du paramètre mesuré (biologique, anatomique, physiologique, biochimique, moléculaire, chimique) ;
- L'aire thérapeutique (oncologie, neurologie, l'infectiologie, l'immunologie, la cardiologie, etc) ;
- La technologie utilisée (génomique, protéomique, métabolique, lipidomique, etc) ;
- Le niveau de complexité (sur un seul ou plusieurs paramètres).

Les tests compagnons quant à eux ont un impact très important sur la façon de développer des produits, et sont de plus en plus utilisés systématiquement dans les programmes de développement de nouvelles molécules. Ils sont en train de changer la façon dont on développe, dont on effectue des essais, et dont on commercialise de nouvelles thérapies ciblées.

2. Place des biomarqueurs dans la recherche et le développement des médicaments

Les thérapies ciblant des sous-populations définies ont amené à une transformation des procédés de développement des médicaments. Pour cibler le cancer avec succès et de manière précise, les industries accordent plus d'importance à générer des données préliminaires de qualité, qui peuvent l'être par l'utilisation de biomarqueurs.

Les biomarqueurs sont recherchés pour être utilisés en phase de recherche et de développement de molécules thérapeutiques avec les différents objectifs précédemment évoqués :

- différencier les stades d'une maladie ou en connaître la physiopathologie ;
- identifier de nouveaux médicaments en les utilisant comme cibles ;
- réduire le nombre d'animaux destinés à l'expérimentation animale ;
- sélectionner les candidats médicaments les plus prometteurs comme indicateurs de l'efficacité et/ou de la toxicité ;
- arrêter plus précocement le développement de molécules ayant un profil toxicologique non acceptable au regard de l'indication pour laquelle elles sont développées ;
- déterminer les populations qui bénéficieront du meilleur ratio bénéfice/risque vis-à-vis d'un traitement spécifique.

3. Validation du biomarqueur

L'utilisation des biomarqueurs pour la recherche et le développement des médicaments est en nette augmentation. Cependant, la commercialisation de tests visant les biomarqueurs reste assez limitée. Ainsi, dans une enquête réalisée en février 2010, le LEEM estimait que seulement 3 à 5 % des biomarqueurs utilisés au cours du développement d'un nouveau médicament sont commercialisés sous forme de tests.¹⁴ L'une des raisons de ce faible pourcentage est la difficulté de la validation scientifique et clinique du biomarqueur, et de ses méthodes d'identification et de mesure. En effet, de nombreuses années (jusqu'à 10 ans) et un large effectif de patients (jusqu'à 12 000) seront nécessaires pour identifier le bon biomarqueur.

4. Etudes cliniques

Avant d'entrer en phase clinique, l'essai permettant de détecter le biomarqueur d'intérêt doit pouvoir justifier du fait que les résultats générés dans les études menées sur l'animal soient aussi pertinents sur l'homme. Pour cela, il faudra s'assurer que le même biomarqueur est identifié et mesuré chez l'homme et chez l'animal, et que la fonction est la même chez les deux espèces, quitte à déterminer à ce moment-là les adaptations à effectuer.

L'utilisation des biomarqueurs dans les phases de développement précliniques facilite la sélection de la molécule présentant les meilleures caractéristiques pour l'évaluation clinique parmi plusieurs candidates potentielles. Ensuite, utiliser des

biomarqueurs de manière précoce dans les essais cliniques peut aider à identifier les patients répondeurs plus rapidement.²⁴

Il est ainsi possible d'élaborer des essais de médicaments de façon à inclure des patients avec les biomarqueurs correspondant au traitement, l'objectif étant de rechercher l'association la plus efficace entre la pathologie, le médicament et le patient.

²⁴ Sarker, D. and P. Workman (2007). "Pharmacodynamic biomarkers for molecular cancer therapeutics." *Adv Cancer Res* 96: 213-268.

B. Validation de la cible : éligibilité et sélection des patients

A l'étape de la validation de la cible, l'objectif est de stratifier la population de patients en fonction de son statut vis-à-vis du biomarqueur. On pourra ensuite affecter au patient un traitement auquel il répondra parmi les thérapies éligibles.

A ce stade, l'identification de biomarqueurs susceptibles de distinguer les patients répondeurs des non répondeurs permet d'accroître l'efficacité du candidat médicament sur une population donnée.

Cette approche conduit certes à une diminution de la population cible concernée, mais elle permettrait de prétendre à une bien meilleure efficacité.

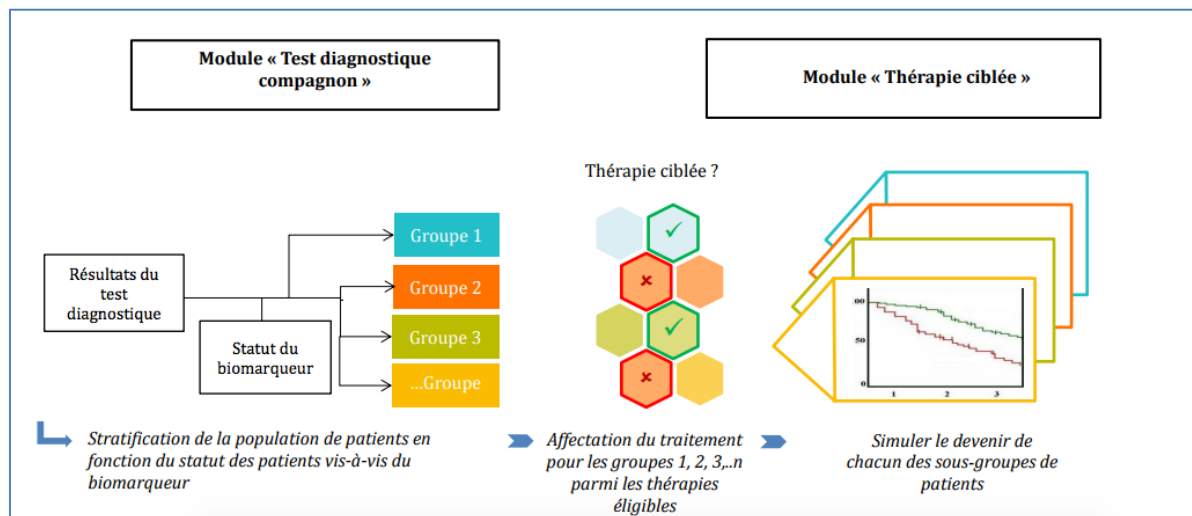


Figure 3 : Eligibilité des patients¹⁶

Le schéma ci-dessus montre la structure générale d'un modèle pour l'évaluation médico-économique du couple test diagnostique compagnon et thérapie ciblée.¹⁶

C. Modalités d'évaluation et de validation du test compagnon

1. Développement du test

L'utilisation des biomarqueurs dans les phases de recherche et de développement peut évoluer vers leur utilisation dans **un test de diagnostic compagnon**.

Une fois le biomarqueur d'intérêt identifié et caractérisé, le test permettant son dosage pourra être développé, puis validé en pratique de routine. Il devra idéalement être développé en parallèle à la thérapie ciblée, puis validé en laboratoire en phase clinique. De nombreux développeurs de médicaments déclarent que plus de la moitié de leurs futures molécules seront accompagnées d'un diagnostic compagnon.

Cette démarche devra s'inscrire dans une maîtrise globale de la qualité incluant la collecte et le stockage des échantillons, l'évaluation des performances et la standardisation du test, la configuration des procédures d'essai, le traitement des données, en incluant à chaque étape une analyse et une maîtrise du risque potentiel. Les biomarqueurs devront satisfaire des exigences de validation importantes puisqu'ils vont permettre de sélectionner la population répondeuse. Le test devra aussi franchir les étapes de validation clinique et d'autorisation réglementaire, avant de pouvoir accompagner le médicament en tant que diagnostic compagnon.

Pour développer et valider un test de dosage d'un biomarqueur, il faudra répondre à une multitude de questions :

- Existe-t-il déjà un biomarqueur en corrélation avec l'état clinique ciblé ?
- Le biomarqueur proposé est-il spécifique de l'état clinique ciblé ?
- Le test mesure-t-il de façon suffisamment sensible et spécifique le biomarqueur identifié ?
- Le test permet-il d'identifier ou de prédire l'état clinique ciblé ?
- Les marges d'erreurs du test sont-elles acceptables ?
- Les modalités de réalisation du test sont-elles parfaitement décrites ?
- Les limites du test sont-elles identifiées ?
- Le test a-t-il un intérêt économique ?
- En utilisation courante, le test a-t-il un intérêt par rapport aux autres tests existants ? ²⁵

Un bon biomarqueur compagnon doit en définitive rassembler cinq critères : **fiabilité, précision, reproductibilité, sensibilité, spécificité**.

2. Modalités d'évaluation du caractère prédictif ³

En France, une évaluation des tests de biomarqueurs (tests compagnons et tests diagnostiques) est réalisée par la HAS en vue de leur remboursement. Il y a trois

²⁵ Afssaps : Cahier d'acteur : Les biomarqueurs, les produits de santé et l'Afssaps. 2011. [en ligne]. Disponible sur [http://www.afssaps.fr/Activites/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/(offset)/0) (Consulté le 20.06.2017)

niveaux de validation d'un test de biomarqueur : la validité analytique, la validité clinique et l'utilité clinique.

i. Validité analytique

La validation analytique permet d'évaluer la capacité du test à mesurer le biomarqueur d'intérêt. En d'autres termes, l'objectif est de déterminer si le test mesure bien ce qu'il est censé mesurer, et de générer les preuves sur ses performances. Il s'agira de déterminer l'ensemble des caractéristiques techniques du test : exactitude, sensibilité et spécificité analytiques, robustesse, répétabilité, reproductibilité, interférences avec d'autres substances... Généralement, les performances d'un nouveau test sont comparées à celles des dispositifs équivalents. Mais dans le cas de nouveaux biomarqueurs sans test équivalent sur le marché, cette approche n'est pas possible. Il faut alors se référer à des échantillons de patients caractérisés sur le plan de la clinique afin de corréliser les performances du test à la clinique et d'en déduire les performances en termes de sensibilité et spécificité.

En règle générale, dans le cas d'un développement coordonné du médicament et de son test compagnon, les étapes de validation du biomarqueur seront établies durant les phases exploratoires du développement. La validation clinique permettra ensuite de déterminer des intervalles quantitatifs pour lesquels le test sera positif ou négatif, et d'établir une méthode de dosage appropriée selon le type de biomarqueur et son utilisation.

ii. Validité clinique

L'objectif de l'évaluation clinique du test est de répondre à la question suivante : « *le test permet-il d'identifier l'événement clinique auquel il est destiné ?* ». Par exemple, un test de dépistage de la maladie d'Alzheimer permet-il réellement d'identifier de façon spécifique les patients atteints ou non ? Permet-il de distinguer ces patients des patients atteints d'autres types de démence (et de les différencier des patients atteints de dépression par exemple) ? Et avec quelle sensibilité ? Cette étape a ainsi pour objectif de démontrer les caractéristiques diagnostiques du dispositif au regard de l'usage auquel il est destiné. Il s'agit **d'établir la sensibilité et la spécificité diagnostiques**, déterminées notamment à partir de cohortes de patients atteints et non atteints. C'est une étape cruciale de l'évaluation du produit. Sans la preuve clinique, le test ne répondra pas à la définition du dispositif médical de diagnostic *in vitro* (directive 98/79/CE) et ne pourra pas être marqué CE (cf seconde partie, section I.).

Il sera également essentiel de démontrer le rationnel biologique de l'utilisation du biomarqueur, notamment de savoir **différencier un biomarqueur pronostic d'un biomarqueur prédictif**. Pour y parvenir, il faudra tester différentes sous-populations présentant ou non le marqueur d'intérêt. Une succession d'études permettra d'arriver à l'étape de validation clinique : on distinguera une phase pilote, une phase d'évaluation et une phase de validation.

La validation clinique consiste donc à établir s'il y a corrélation entre le résultat du test et les résultats cliniques.

iii. Utilité clinique

Une fois la validation analytique et clinique établie, des **études confirmatoires** devront établir de manière prospective **l'utilité clinique du biomarqueur d'intérêt**. Cela revient à pouvoir démontrer une amélioration du rapport bénéfice/risque apportée par l'utilisation du biomarqueur en plus de l'amélioration apportée par le traitement.

Parallèlement à la notion de **performance clinique**, la notion d'utilité clinique concerne la démonstration de l'utilité et de la **valeur ajoutée du test sur la prise en charge** des patients. Si un test a une utilité, cela signifie que les résultats fournissent des informations utiles pour la décision de la stratégie à adopter en matière de traitement ou de prévention. Par exemple, dépister précocement certains cancers améliore le pronostic vital grâce à une prise en charge adaptée. Démontrer que l'utilisation du test apportera un bénéfice au patient est aujourd'hui un élément essentiel pour accéder au marché. À ces étapes, il peut enfin être ajoutée une évaluation médico-économique destinée à l'évaluation du rapport coût/bénéfice, en relation avec le remboursement.²⁵

Pour démontrer l'utilité clinique d'un test, trois conditions sont requises :

- le marqueur identifié par le test doit modifier l'effet du traitement (existence d'une interaction « marqueur/traitement ») ;
- le traitement doit être efficace chez les patients marqueur (+) ;
- le traitement doit être sans intérêt clinique chez les patients marqueur (-).

De nombreux médicaments échouent aux essais cliniques. Mais en utilisant des approches plus évoluées basées sur les diagnostics compagnons, il est possible de réussir à passer les essais, voire de récupérer des molécules qui avaient échouées en phase d'essais cliniques par le passé.

D. Développement du couple test compagnon/thérapie ciblée

La revendication du caractère ciblé d'un traitement peut être observée dans deux situations et selon deux types de démarches, en fonction du moment de la découverte de l'intérêt du biomarqueur dans le plan de développement de la thérapie ciblée : une démarche **prospective** ou une démarche **rétrospective**.

1. Démarche prospective

Le ciblage peut être recherché **lors du développement, dans une démarche prospective**, c'est à dire au moment même de la synthèse ou de la conception du traitement. Le test sera développé en même temps que la thérapie dans une démarche de « **co-développement** », afin **d'optimiser les étapes de recherche et de développement**.

La démarche prospective est la plus intéressante d'un point de vue économique et réglementaire : elle permet une augmentation du nombre de brevets déposables, une diminution des temps et coûts de développement et aussi une facilitation de la mise sur le marché de nouveaux traitements par l'amélioration de leur efficacité. Dans cette démarche stratégique, le développement du test de dépistage du biomarqueur associé à la thérapie est envisagé le plus tôt possible, dès les étapes de recherche et de développement de la thérapie. L'objectif est d'obtenir une validation rapide du biomarqueur et du test pour optimiser le temps nécessaire à l'approbation du médicament par les instances réglementaires. Il est d'ailleurs recommandé ensuite d'utiliser le biomarqueur lors des étapes de recherche clinique, afin de valider le test sur ce biomarqueur.

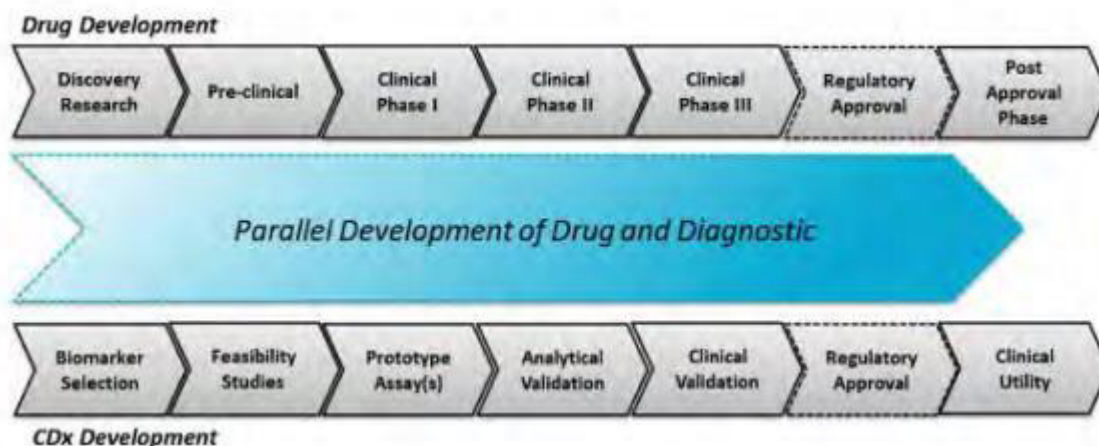
La conduite d'études de validation prospective de la valeur pronostique et/ou prédictive de biomarqueurs et la démonstration de leur utilité clinique va conditionner l'utilisation de traitements associés à des tests compagnons en pratique clinique courante. Dans cette optique, la FDA a publié le 8 avril 2005, un guide pour faciliter le développement conjoint des médicaments et des tests associés : « The Drug Diagnostic Co-Development Concept Paper ».

Ce texte développe 5 points d'intérêt : ^{26, 27} la validation analytique des tests, les considérations réglementaires, la validation clinique des tests, leur utilité clinique, le marquage.

²⁶ Huriez A et Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS). Etat des lieux des biomarqueurs comme outils diagnostic compagnons de produits thérapeutiques. Etude 2011. [en ligne]. Disponible sur: < <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2011/03/biomarqueurs-etude-synthese-version-longue-30-slides.pdf> > (Consulté le 01/02/2017)

²⁷ Food and Drug Administration. Drug Diagnostic Co-development Concept Paper [en ligne], Avril 2005. Disponible sur : <http://www.fda.gov/cder/genomics/pharmacoconceptfn.pdf>. (Consulté le 29/01/2017)

La figure 4 montre les étapes importantes dans le processus du co-développement du couple médicament/test compagnon.²⁸ La partie supérieure de ce schéma décrit les étapes clés du développement du médicament. La partie inférieure considère le développement du test après validation du biomarqueur d'intérêt. Ce processus commence par la recherche fondamentale, avec la sélection de la cible puis sa validation. Il se termine par la validation clinique de l'utilisation du médicament et du test. Le biomarqueur est préférentiellement recherché dès le début du



développement de la molécule d'intérêt. Cependant, il intervient plus fortement au cours des essais cliniques et c'est durant cette période que le développement du test va s'intensifier.

2. Démarche rétrospective

Le ciblage peut également s'effectuer lors d'une recherche exploratoire, **par analyse rétrospective de résultats** d'un ou de plusieurs essais, réalisés sur une population de patients non sélectionnés par un marqueur. Elle sera suivie ou non par un essai prospectif de confirmation. C'est-à-dire que le test sera développé *a posteriori*, sur la base de réponses au traitement lors des essais. Cette démarche rétrospective est souvent utilisée par l'industrie pharmaceutique suite aux données de pharmacovigilance obtenues après la mise sur le marché d'un traitement.

Sur le plan historique, les tests compagnons étaient habituellement introduits soit en fin de processus de développement, soit même après la mise sur le marché de la

Figure 4 : Co-développement d'un médicament et d'un test compagnon²⁹

thérapie, au moment où des sous-populations de patients révélaient diverses réponses au traitement. Mais l'approche rétroactive demande fréquemment des essais cliniques complémentaires, ajoutant complexité, coûts et délais au processus global de développement du médicament.

²⁸ E. GRILLOT. D&Consultants. Etude de marché sur les Biomarqueurs - Définition des critères des industriels pour le développement d'un biomarqueur. [en ligne], 1^{er} Juillet 2015. Disponible sur : file:///Users/sophielachaume/Downloads/DeConsultants+-+Biomarqueurs%20(1).pdf (consulté le 17.08.2017)

Toutefois, cette démarche peut présenter certains avantages :

- Elle permet tout d'abord **d'optimiser l'efficacité** des molécules thérapeutiques. Dans le scénario où l'intérêt du biomarqueur est découvert à la fin de développement clinique ou après l'obtention de l'AMM (comme dans le cas du gène KRAS dans le traitement colorectal), le but principal est d'identifier au mieux les répondeurs, afin d'augmenter le ratio bénéfice/risque, et de se démarquer des traitements concurrents existants. Ainsi, pour des médicaments qui auraient échoué au cours des tests cliniques ou qui auraient perdu leur AMM ou leur remboursement suite à une évaluation négative du service médical rendu, de nouveaux essais cliniques, ciblant une population présentant un biomarqueur de réponse au traitement, pourront être réalisés avec une meilleure assurance de l'intérêt de ces traitements. Le développement d'un test compagnon ciblant un biomarqueur peut alors avoir pour objectif de « ressusciter » des médicaments retirés du marché pour des raisons de sécurité mais aussi par manque d'efficacité.
- Elle permet également de **diminuer des risques d'effets secondaires**. En effet, le développement *a posteriori* d'un biomarqueur peut améliorer la balance bénéfice / risque d'un produit déjà sur le marché, ou même également permettre d'étendre ses indications.
- La démarche rétrospective peut aussi être motivée suite à des **absences de réponses observées lors de la phase de pharmacovigilance** des molécules thérapeutiques.

3. Comparaison des deux approches

D'un point de vue réglementaire, il est plus adapté de développer un test diagnostic en parallèle du développement d'un médicament plutôt qu'*a posteriori*. C'est d'ailleurs cette démarche que favorisent et préconisent les instances réglementaires, ainsi que les organismes de remboursement (qui accordent plus facilement le remboursement d'un test lorsque ce dernier a été utilisé lors des phases de développement clinique du traitement). Il peut cependant être intéressant pour les laboratoires d'agir de façon prospective afin de s'assurer des brevets et de diminuer les coûts lors des essais cliniques.

Sur la figure suivante on observe en bleu foncé l'évolution du retour sur investissement lors d'un « co-développement » et en bleu clair lors d'une mise sur le marché *a posteriori* dans le cas d'un test permettant l'identification de patients répondeurs.

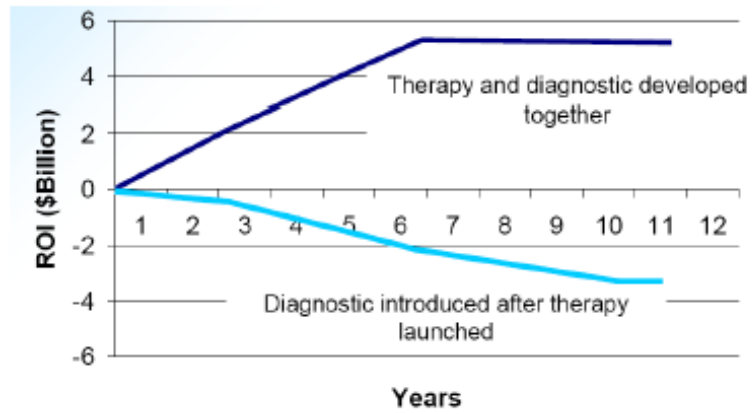


Figure 5 : Comparaison de l'évolution du retour sur investissement dans le cas d'un co-développement et d'une mise sur le marché du test à posteriori²⁹

²⁹ Deloitte / Personalized Medicine Coalition. Achieving ROI in Personalized Medicine : Barriers, Incentives and Pathways to Successful Commercialization. Personalized Medicine Coalition conference, 2009.

Chapitre II. Les différents acteurs : Perspectives et limites

Même si les industriels en sont les principaux acteurs, la personnalisation de la médecine est soumise à l'influence d'autres entités qui vont favoriser l'essor des biomarqueurs. Mais malgré une volonté existante des différents acteurs de se développer dans ce domaine, de nombreuses limites persistent. Il reste par exemple à établir un cadre réglementaire favorable à l'implémentation de la médecine personnalisée.

Nous allons voir dans ce chapitre l'importance de la collaboration entre les différents acteurs du marché, pour permettre d'améliorer le pronostic des patients et d'accélérer le développement de nouveaux traitements ciblés.

Section I. Les industries de santé

A. Industries du médicament

L'industrie pharmaceutique intervient de premier abord dans la recherche et le développement des nouvelles molécules. Mais ce n'est pas pour cela qu'elle développe ses propres tests compagnons. En effet, les industries pharmaceutiques doivent étendre leurs connaissances et leur expertise sur les tests compagnons, mais aussi dans la structuration de la démarche du développement des biomarqueurs.

De nombreux biomarqueurs sont développés en interne, au sein même des laboratoires, pour optimiser la recherche et le développement du médicament : de plus en plus de « big-pharma » se structurent en créant des départements spécifiques dédiés aux biomarqueurs (Roche, Pfizer, Sanofi, GSK, J&J, Lilly, BMS et Abbott). D'autres « big-pharma » créent même des départements biomarqueurs à vocation thématique ou technologique : Novartis et Merck en Oncologie, ou encore Astra-Zeneca pour des biomarqueurs protéiques et peptidiques.

En situation prospective, les industriels utilisent des biomarqueurs quasi-systématiquement avec divers objectifs :

- augmenter l'efficacité de la R&D et réduire le taux d'attrition des molécules en développement ;
- disposer d'une meilleure visibilité quant à la qualité des molécules en développement ;
- diminuer les temps et les coûts de développement malgré un investissement supplémentaire nécessaire à la mise au point des biomarqueurs compagnons ;
- optimiser le transfert de connaissance entre les différentes étapes de R&D (dans un co-développement ou de manière rétrospective) et les différentes aires thérapeutiques (par exemple par l'extension d'indications et des changements d'orientation thérapeutique).

B. Partenariats avec les industries du diagnostic

Un aspect important du processus de développement d'un médicament souvent négligé est la commercialisation du test compagnon. Par définition, pour qu'un diagnostic compagnon soit une partie essentielle de l'utilisation sûre et efficace d'un médicament, il doit être accessible, c'est à dire que le médecin doit pouvoir obtenir le résultat du test dans le temps imparti pour que le résultat ait du sens. Ainsi, **le test compagnon n'a d'utilité que s'il coexiste avec le traitement.**

Mais la plupart des développeurs de médicaments n'ont pas l'expertise interne suffisante en matière de diagnostic pour commercialiser le test, surtout les petits laboratoires. Ceux qui n'ont pas acquis ou développé des capacités en interne doivent donc faire appel à des **partenariats**.

Le dynamisme des partenariats est un enjeu majeur pour la médecine personnalisée. Aujourd'hui l'expansion des découvertes liées aux biomarqueurs a conduit à un regain d'intérêt croissant pour les entreprises de diagnostic, créant de nouvelles opportunités de développement de thérapies ciblées. L'industrie du diagnostic *in vitro* occupe une place de plus en plus centrale dans le système de soins et dans la prise en charge des patients et des pathologies, ce qui a conduit les industriels de santé à faire évoluer leurs approches de développement. La tendance voudrait voir converger les entreprises thérapeutiques et celles du diagnostic. Elle aurait pour conséquence une diminution du nombre d'entreprises du diagnostic. C'est pourquoi les plus petites, qui ne peuvent aller seules jusqu'au stade de la commercialisation, ont besoin de structures d'appui pour pouvoir mener à bien, seules ou en partenariat, des projets innovants (ex : les CRO).

Le partenariat peut également être tripartite avec un prestataire qui peut fournir des services associés aux recherches des deux autres acteurs : mise au point et/ou amélioration d'outils, de tests, de modèles, etc. Au moment de choisir le partenaire de commercialisation optimal, l'entreprise devra prendre en compte un certain nombre de facteurs qui influenceront non seulement le type de tests à réaliser, mais aussi le choix du lieu des tests en fonction la nature du marqueur (sa concentration, le type d'échantillon, sa stabilité) et du délai imparti pour obtenir un résultat.

Des stratégies d'intégration des biomarqueurs dans le développement du médicament commencent à se développer. Ainsi, dans les grandes entreprises pharmaceutiques, le développement de nouveaux produits impose un décloisonnement des différents départements dans le but de transférer des biomarqueurs potentiels vers des applications cliniques, et d'accroître la capacité à co-développer des tests compagnons. Un aspect important de la personnalisation des traitements est cette étroite interaction entre la recherche pharmaceutique et la recherche diagnostique ; et le modèle de recherche et de développement repose sur cette synergie.

Ainsi, les promoteurs doivent prendre en compte dans le processus de décision la taille du partenaire, sa portée mondiale et sa diversité des technologies. Lorsque les diagnostics compagnons ont vu le jour, des partenariats variés ce sont mis en place.

Section II. Les autorités sanitaires et instances réglementaires en France et dans le monde

Les autorités de santé sont des acteurs importants du développement conjoint et prospectif des médicaments et des tests compagnons. Elles sont sources d'incitation pour les laboratoires pharmaceutiques, et les encouragent à développer des tests, en établissant peu à peu des standards et des guidelines clairs pour leur mise sur le marché. Elles mènent notamment des réflexions pour clarifier le statut et favoriser l'émergence des biomarqueurs.

Conscientes des problématiques de synchronisation entre la mise sur le marché du médicament et du test compagnon associé, elles tentent de redéfinir les procédures pour faciliter et accélérer leur accès.

A. Les autorités sanitaires françaises

1. L'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)

L'ANSM fait partie de ces autorités de santé qui face à des innovations visant à répondre à de réels besoins de santé publique, restent à l'écoute des différents porteurs de projet. L'Agence française se mobilise notamment pour soutenir le développement et la mise sur le marché de nouvelles approches thérapeutiques telles que la médecine personnalisée.

L'une des missions, énoncées par l'ANSM dans ses différents rapports, est de **favoriser l'accès rapide des patients aux innovations médicales** et à l'ensemble des produits de santé. Elle apporte ainsi son soutien dans le processus d'innovation thérapeutique que ce soit dans le cadre de l'évaluation des demandes d'essais cliniques ou des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'évaluation des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ou la surveillance de ces produits de santé.

Elle est aussi impliquée dans la révision des textes réglementaires en entrant dans une démarche proactive, afin de favoriser la mise à disposition précoce des produits innovants dans l'intérêt des patients. A ce titre, elle anticipe les risques et les enjeux réglementaires liés aux nouvelles technologies et aux nouveaux produits, et souhaite développer son expertise pour assurer de façon optimale sa mission de sécurité sanitaire, et développer son rôle et son influence au sein des organismes nationaux, européens et internationaux.

Les tests compagnons font partie de ces innovations au bénéfice important pour les patients auxquelles l'ANSM souhaite s'intéresser. Les organisations professionnelles représentatives (et notamment le syndicat de l'industrie du diagnostic *in vitro*, SIDIV) se disent par ailleurs favorables à l'accompagnement que pourrait faire l'ANSM auprès de certains fabricants sur ce sujet.

2. La Haute Autorité de Santé (HAS)

En France, la HAS est également l'un des acteurs clés, en charge de l'évaluation de la mise sur le marché. A ce titre, elle a publié en février 2014 un guide méthodologique pour l'évaluation des tests compagnons associés à des thérapies ciblées.³ L'objectif de ce document est d'exposer les fondements théoriques et méthodologiques de l'évaluation médico-économique d'un test compagnon, permettant de sélectionner par l'identification d'un marqueur prédictif les patients susceptibles de recevoir le bénéfice d'une thérapie dite ciblée.

La HAS souligne par ailleurs la **singularité de l'évaluation de ce type de test**, qui présente la particularité de **ne pas pouvoir être dissocié de celle de l'efficacité du traitement**. Ce guide a donc pour objectif d'accompagner les développeurs en termes de méthodologie d'étude pour leur permettre de répondre aux exigences de cette évaluation.

La HAS est ainsi fortement impliquée dans la mise sur le marché des tests compagnons, et souhaite conforter et soutenir les industriels dans le co-développement et la mise sur le marché synchrone médicament/test compagnon.

B. Les agences européennes et américaines

1. L'EMA (Européen Medicines Agency)

L'Agence Européenne des médicaments (EMA) coordonne l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des produits pharmaceutiques. Elle rédige des avis pour l'évaluation des médicaments, qui sont destinés aux institutions européennes et aux États membres. L'EMA assure aussi la coordination des activités des États membres ayant trait à la surveillance de la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché (pharmacovigilance).

L'EMA, (tout comme la FDA, la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni, l'Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) en Allemagne et la Haute Autorité de Santé (HAS) en France) a publié des guides concernant le schéma des essais cliniques de phase III menés par des compagnies pharmaceutiques ayant l'intention de revendiquer une amélioration de l'efficacité ou de la sécurité d'un médicament grâce à une stratification de la population sur la base d'un biomarqueur. En novembre 2007, l'EMA édite un guide des définitions pour les biomarqueurs génomiques, la pharmacogénomique, la pharmacogénétique et les informations génomiques. Puis en avril 2008, l'EMA et le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) éditent un guide sur la qualification des biomarqueurs destiné aux déposants.

L'Agence Européenne des médicaments (EMA) joue également un rôle essentiel dans la révision des textes réglementaires. L'EMA a notamment été consultée lors de l'établissement des nouveaux règlements européens.

L'un des plus importants changements proposés dans la révision des directives sur les dispositifs médicaux concerne les tests compagnons (qui jusqu'alors n'étaient pas inclus dans les textes). Ceux-ci ne seront plus considérés comme des dispositifs à risque faible et sujets à une simple auto-certification du fabricant. D'après les nouvelles dispositions, le test compagnon sera classifié comme étant à haut risque pour l'individu, et fera l'objet d'une évaluation de la conformité par un organisme notifié. La preuve de l'utilité clinique du dispositif sera également requise. (cf. Seconde Partie, Section I consacrée à ces nouvelles évolutions réglementaires).

2. La FDA (Food and Drug Administration)

L'Agence américaine semble **la plus avancée sur ces problématiques d'accès au marché des tests compagnons**, et soutient fortement le développement des biomarqueurs.

C'est sous l'impulsion de la « *Personalized Medicine Coalition* » (PMC), association américaine créée en 2004, que cette science s'est concrétisée en une réalité d'outils disponibles pour les patients. Dès 2005, la FDA a publié le « *Drug-diagnostic co-development concept paper* » qui a permis aux entreprises d'avoir des outils pour le développement des médicaments associés aux biomarqueurs et également pour le développement de tests sur ces biomarqueurs. La PMC a ensuite travaillé pour l'introduction du « *Genomics and Personalized Medicine Act* » en 2006.

Aux États-Unis, la FDA incite et encourage de plus en plus les laboratoires à soumettre volontairement des données pharmacogénomiques associées à leurs recherches sur les biomarqueurs, afin de développer des tests théranostiques.

L'Agence s'est d'ailleurs structurée en interne par la mise en place d'équipes dédiées au sein de deux commissions, pour proposer un processus de validation des biomarqueurs basé sur l'échange avec les acteurs industriels (notamment en amont afin de vérifier la faisabilité du projet).

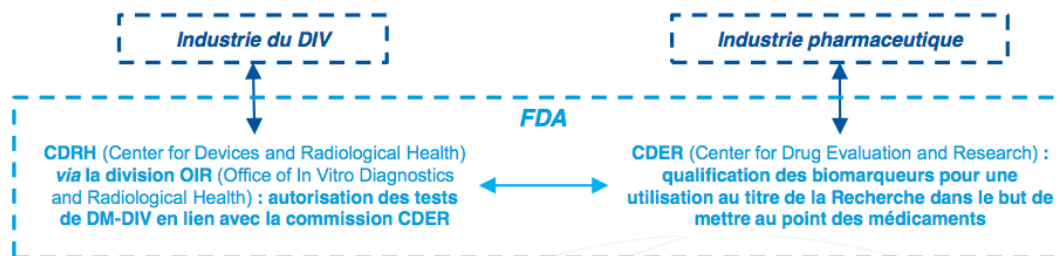


Figure 6 : Equipes dédiées au développement des biomarqueurs au sein des deux commissions de la FDA²⁹

Section III Autres acteurs

A. Financeurs / Payeurs

Les financeurs interviennent d'une part en amont en investissant pour la création de sociétés de biotechnologie et en **finançant le développement** de tests compagnons, mais ils interviennent aussi en aval comme financeurs finaux dans **le prix et le remboursement** (CPAM, CNAM, complémentaires). Les payeurs sont des acteurs importants qui voient en la médecine personnalisée un traitement avec un bon rapport coût / efficacité.

Un produit de haute qualité sera toujours adopté par les organismes. Mais dans le domaine émergent du diagnostic compagnon, la difficulté est souvent de déterminer qui sera le « payeur ». De nombreux payeurs rejettent la couverture des diagnostics compagnons car ils ne comprennent pas leur utilisation ; recruter les payeurs en amont est donc essentiel pour l'accès au test compagnon et pour son succès commercial.

Aujourd'hui, l'enjeu est de travailler dans la **mise en place de systèmes de remboursement prenant en compte la valeur ajoutée des tests compagnons**.

B. Utilisateurs

1. Prescripteurs et praticiens

Les praticiens sont l'un des acteurs clés de l'application de la médecine personnalisée en pratique clinique. C'est pourquoi un lobbying s'effectue auprès des « *Key Opinion Leaders* » (KOL) pour la diffusion des tests compagnons.

De plus, les pratiques cliniques nécessitent une évolution vers la formation des médecins à de nouvelles techniques avancées de diagnostic, et intégrer ces techniques en pratique clinique devient un réel challenge.

Un usage courant des tests biomarqueurs suppose une **information et une formation préalable des cliniciens** sur les bénéfices apportés par les biomarqueurs et sur leur utilisation.

2. Les plateformes hospitalières

Le développement de biomarqueurs nécessite de disposer de ressources biologiques bien caractérisées (échantillons, tissus) et de cohortes de patients de taille significative. Les acteurs publics et privés ont donc tout intérêt à accéder à des **plateformes nationales pour l'évaluation des candidats biomarqueurs**, et ainsi disposer de cohortes françaises et étrangères de patients « interconnectées ».

Dans le cadre de la mesure n°21 « *Garantir un accès égal aux traitements et aux innovations* » du plan Cancer 2009-2013, des plateformes de génétique moléculaire des cancers ont été mises en place par l'Institut National du Cancer (INCa) pour assurer la réalisation des tests moléculaires conditionnant l'accès aux thérapies ciblées.

Depuis 2006, 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, réparties sur tout le territoire, sont soutenues par l'INCa et la DGOS. Elles regroupent plusieurs laboratoires, et peuvent être rattachées à des établissements différents. Elles permettent d'offrir aux patients l'ensemble des techniques indispensables de génétique moléculaire pour les pathologies concernées. Elles ont pour vocation de réaliser des tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients, quel que soit l'établissement dans lequel ils sont pris en charge (CHU, CLCC, établissements privés, etc).¹⁰

L'objectif de ces plateformes est d'organiser un maillage territorial suffisant pour que les prélèvements tumoraux parvenant dans les laboratoires d'anatomopathologie ou d'hématocytologie puissent être pris en charge rapidement. Les missions de ces plateformes font l'objet d'un système de financement spécifique : ces tests sont inscrits à la nomenclature des actes médicaux.

Dans un contexte d'essor des thérapies ciblées en oncologie, l'INCa a développé un programme pour la détection prospective de biomarqueurs émergents pour la prise en charge de plusieurs cancers parmi lesquels on peut citer en particulier les cancers du poumon, sein, colorectal, gastrique, tumeurs stromales gastro-intestinales et mélanome.¹⁶

Les plateformes réalisent les tests moléculaires :

- déterminant l'accès à une thérapie ciblée ;

- orientant le processus diagnostique ;
- participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques ;
- orientant la stratégie de traitement du patient ;
- permettant le suivi de la maladie résiduelle.

Actuellement, les plateformes de génétique moléculaire disposent d'un catalogue de 60 tests dont certains sont déterminants pour l'accès à des thérapies ciblées existantes ou en cours de développement.

C. Associations

1. L'EPAMED (*European Personalised Medicine Diagnostics*)

Depuis 2009, l'Epemed « *European Personalised Medicine Diagnostics* » est une association professionnelle européenne pour le développement de la médecine personnalisée et le diagnostic. L'Epemed a été créé suite à un constat simple : celui du retard de l'Europe sur les sujets de médecine personnalisée et de diagnostic (alors que ce concept était déjà largement répandu aux Etats-Unis).

Le premier objectif de l'Epemed était donc initialement de **combler un besoin** et de **proposer une structure qui s'adresse aux problématiques spécifiques de la médecine personnalisée et du diagnostic**. En effet, la médecine personnalisée concerne en effet un large éventail de publics (industriels du diagnostic, industriels du médicament, sociétés de biotechnologie, médecins et cliniciens, associations de patients...), qui agissent depuis la conception du test compagnon jusqu'au choix du traitement le plus adapté au profil du patient, en passant par la mise au point d'une thérapie ciblée, et qui sont confrontés à des problématiques et des questionnements variés. L'association s'est donc fixé comme objectif de **développer la connaissance de ces concepts en Europe**, notamment à travers la diffusion d'informations (mise à disposition de documents et de points de vue d'experts sur le site internet de l'association, séminaires de travail, conférences...). Sa mission vise également à promouvoir l'harmonisation de l'accès de la médecine personnalisée au niveau européen.

2. Le SIDIV (Syndicat de l'Industrie du Diagnostic *in vitro*) et le LEEM (Les Entreprises du Médicament)

Le SIDIV, en collaboration avec le LEEM, travaille avec les autorités sur la synchronisation des processus de mise sur le marché des thérapies ciblées et des tests compagnons. L'une des propositions clé est de **définir un processus d'évaluation synchrone**, de mise sur le marché coordonnée et de **prise en charge simultanée**.

L'ANSM travaille en collaboration étroite avec le SIDIV sur ces problématiques d'accès au marché, mettant en évidence des difficultés nécessaires à prendre en compte :

- des évolutions scientifiques et réglementaires importantes dans le secteur ;
- des spécificités qui concernent des domaines de la biologie très différents (anatomopathologie, pharmacologie, biologie, génétique, etc...) ;
- la variété des techniques utilisées (immunohistochimie, biochimie, génétique) ;
- la diversité des biomarqueurs ;
- le nombre important d'acteurs impliqués.

Pour répondre et faire face à ces difficultés, l'ANSM a exposé différents projets :

- poursuivre les contacts avec les institutions de santé et notamment l'INCa, les sociétés savantes et les représentants des industriels ;
- élaborer des guides d'aide au marquage CE et un guide d'évaluation des performances propre aux tests compagnons ;
- rencontrer les fabricants de tests pour aborder leurs problématiques, et accompagner des porteurs de projets innovants de ce secteur.

Seconde Partie : STRATÉGIES D'ACCÈS AU MARCHÉ

L'industrie pharmaceutique rencontre aujourd'hui de nombreuses difficultés pour mettre sur le marché de nouveaux médicaments. Le nombre de médicaments obtenant une AMM décroît et le coût de développement d'un nouveau médicament a considérablement augmenté ces dernières années.³⁰ Ceci est notamment dû au faible pouvoir prédictif des molécules lors des premiers essais, à l'apparition de toxicités chez l'homme, ou encore à l'insuffisance d'efficacité clinique sur la population considérée.

En réponse à ces nouvelles pressions de l'industrie pharmaceutique, **le concept de médecine personnalisée s'impose de façon croissante**. La personnalisation de la médecine est l'un des enjeux majeurs de santé publique afin qu'à chaque patient corresponde une prise en charge individualisée et adaptée avec un triple objectif : **affiner le diagnostic, rationaliser la prise en charge thérapeutique et engager le patient dans une démarche préventive** ; et cet enjeu n'a pas échappé à l'industrie pharmaceutique, car au-delà des stratégies thérapeutiques, cela permet d'entrer dans une démarche économique.

Nous avons démontré dans la première partie qu'associer une thérapie à un test compagnon permettait d'améliorer la qualité et l'efficacité des solutions thérapeutiques. Mais cette association s'inscrit également dans **une dimension à la fois stratégique et économique**, que ce soit pour les industries de santé, ou pour le système de santé.

Chapitre I. Mise à disposition des thérapies ciblées et des tests compagnons

Pour mettre à disposition des thérapies ciblées associées à des tests compagnons, il faudra prendre en compte toutes les **contraintes réglementaires associées**. Bien que les processus réglementaires ne soient pas clairement définis pour ces associations bien spécifiques, de nombreuses **mesures** sont mises en place pour les clarifier, afin de **permettre une mise à disposition simultanée du médicament et du test**.

Section I. Aspects réglementaires

Le biomarqueur est une entité biologique et n'a donc pas de statut réglementaire. Il pourra cependant faire l'objet d'un brevet. En revanche, le dispositif utilisé pour l'identifier et le doser, le **test compagnon**, devra suivre la procédure réglementaire applicable pour être mis sur le marché. Le fabricant devra, en fonction de ses revendications, du mécanisme d'action et des conditions d'utilisation, déterminer le statut de son produit. Il s'agira la plupart du temps d'un dispositif médical (DM) spécifique appelé dispositif médical de diagnostic *in vitro* (ou DMDIV).

³⁰ Aviesan. DVS Biomarqueurs et Tests Compagnons. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/partenariats-industriels/dvs-biomarqueurs-et-tests-compagnons> (Consulté le 20.07.2017)

A. Cadre réglementaire du DMDIV en Europe

1. Réglementation encadrant le DMDIV : comparaison avec le DM

Les **Dispositifs Médicaux (DM)** sont réglementés par la Directive européenne **93/42/CEE**³¹, transposée en droit national à l'article L5211-1 du Code de la Santé Publique. Ils sont définis comme *«tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.»*

Du fait de certaines particularités, les tests compagnons sont généralement régis par une directive spécifique s'appliquant prioritairement à la Directive 93/42/CEE des DM : ils entrent dans le cadre des DMDIV (Dispositif Médical de diagnostic *in vitro*), aujourd'hui réglementés par la Directive européenne **98/79/CE**³² et transposée en droit national à l'article L5221-1 du Code de la Santé Publique. *« Constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels.»*

Les DMDIV couvrent un large panel de produits pouvant être utilisés pour le dépistage et la prévention des maladies, le diagnostic, le contrôle de mesures thérapeutiques ou de traitements prescrits, et l'évaluation d'interventions médicales.

Ces directives décrivent également le cadre de la mise sur le marché de ces produits. Avant la mise sur le marché de tout DM ou DMDIV, le fabricant appose sur le dispositif un **marquage CE** qui atteste de sa **conformité aux exigences essentielles** décrites en annexe de la directive applicable. Les exigences essentielles visent à **assurer la sécurité des patients** et des utilisateurs lorsque les dispositifs sont utilisés dans la destination/l'indication indiquée. Ces exigences demandent notamment l'atteinte des performances revendiquées par le fabricant.³³ Le marquage CE apposé sous la responsabilité du fabricant permet la **mise sur le marché et la libre circulation du dispositif dans l'ensemble des pays de la**

³¹ Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux

³² Directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

³³ Journal officiel des Communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. L 331 du 7.12.1998, p. 16 (Annexe I)

communauté européenne, et les pays de l'association européenne de libre-échange.³⁴

2. Une classification basée sur le niveau de risque

Pour être marqué CE, un dispositif doit présenter un **risque acceptable au regard du bénéfice qu'il apporte**. En fonction du niveau de risque lié à l'utilisation du dispositif, (déterminé par la classe de celui-ci pour les DM, ou de l'appartenance à une liste positive pour les DMDIV), l'intervention d'un organisme notifié, structure indépendante du fabricant, peut être nécessaire. Les méthodes d'évaluation des DMDIV sont similaires aux DM, bien que les requis soient différents.

Pour les DM, il existe 4 classes en fonction du niveau de risque :

- La **classe I**, de plus faible risque (exemple des lits médicaux) ;
- La **classe IIa**, notamment pour les dispositifs en contact avec des plaies ou avec des fonctions diagnostiques ;
- La **classe IIb**, notamment pour les dispositifs radiogènes (imagerie ou radiothérapie) ou encore des implants passifs (orthopédie traumatologique, ophtalmologie) ;
- La **classe III**, qui correspond au plus haut niveau de risque (s'applique en particulier à des DM en interaction avec le système cardio-circulatoire central ou le système nerveux central).

Si les exigences essentielles à satisfaire sont les mêmes pour tous les DM, la certification de conformité est réalisée selon une procédure prévue par la directive avec un niveau de contrôle proportionné à la classe. Cette certification, en dehors de la classe I, fait intervenir un **Organisme Notifié (ON)** considéré comme un tiers indépendant. Les Organismes Notifiés sont contrôlés par les Etats Membres et agissent sous le contrôle de leur Autorité Compétente Nationale. Les Etats Membres notifient à la Commission les organismes qu'ils ont désignés comme pouvant effectuer les tâches d'un ON, puis la Commission publie ensuite au Journal officiel des Communautés européennes la liste des organismes notifiés agréés.³⁵

Pour les DM à faible risque de classe I, le fabricant peut lui même apposer son marquage CE suite à l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles décrites dans la directive, sans faire appel à un ON : on parle alors d'auto-certification. Pour les classes de niveau de risque supérieur (classes IIa, IIb et III), le fabricant aura l'obligation de faire appel à un ON.

Pour les **dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV)**, il n'existe pas à ce jour de règles de classification comme il en existe pour les DM. La classification des DMDIV est aujourd'hui basée sur un **système de liste positive**. La directive 98/79/CE fait aujourd'hui une distinction entre les DMDIV à haut risque, listés en Annexe II de ladite directive, et les DMDIV non listés qui sont par défaut soumis à l'Annexe I. Seuls les dispositifs listés en Annexe II sont soumis à des procédures de certification spécifiques. Pour ces DMDIV à haut risque, l'évaluation de la conformité impliquera obligatoirement l'intervention d'un Organisme Notifié. Pour les autres (et

³⁴ Journal officiel des Communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. L 331 du 7.12.1998, p. 4 et p. 6

³⁵ Journal officiel des Communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. L 331 du 7.12.1998, p. 11 (Art. 11)

comme c'est actuellement le cas pour les tests compagnons), la procédure d'évaluation de la conformité se déroule sous la seule responsabilité du fabricant et ils peuvent faire l'objet d'une auto-certification.

B. Modernisation des règles de l'UE relatives aux DMDIV et renforcement du cadre réglementaire

1. Contexte

Des scandales sanitaires concernant les prothèses de hanche ou les implants mammaires en silicone défectueux ont récemment éclaté dans le domaine du DM. Ils ont mis en exergue la nécessité **de moderniser les règles actuellement applicables aux DM et aux DMDIV**, et ont révélé le besoin de nouveaux standards en Europe.

En effet, ces dispositifs deviennent de plus en plus sophistiqués et innovants, et les règles existantes datant des années 1990 **n'ont pas suivi l'évolution des progrès scientifiques et techniques** réalisés dans ce secteur. Le cadre réglementaire actuel a ainsi fait l'objet de nombreuses critiques, car il n'est plus adapté et ne permet plus de répondre à ces évolutions rapides, compromettant la sécurité et la performance des produits.³⁶

Contrairement aux médicaments, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ne sont pas soumis à une autorisation préalable de mise sur le marché, mais font l'objet d'une évaluation de conformité en fonction du risque. Mais **les règles** qui déterminent l'étendue des contrôles (réalisés notamment par les organismes notifiés) **peuvent varier d'un pays à l'autre**, ce qui a révélé un **besoin d'harmonisation**.

De plus, en ce qui concerne les **tests compagnons**, il est aujourd'hui difficile d'appliquer les règles actuelles de classification, car le champ de ce dispositif **n'est pas clairement défini dans la directive relative aux DMDIV**. Leur réglementation est ainsi soumise à des **divergences d'interprétation**. Les progrès scientifiques auxquels sont sujets ces dispositifs en sont une des causes.

On constate par ailleurs, dans le cadre des règles actuelles, une pénurie d'informations et de preuves cliniques attestant que ces dispositifs sont sûrs et efficaces.

Pour répondre à tous ces besoins, une révision des directives, dont celle régissant la réglementation du DMDIV, a été proposée par la Commission Européenne. Le projet de législation vise non seulement à **améliorer la sécurité** de ces produits, à **harmoniser la réglementation**, mais aussi à **stimuler l'innovation**.

2. Les étapes clés du processus de modernisation de la législation

- En 2012, la Commission Européenne a présenté un ensemble de mesures comprenant deux propositions législatives. L'accord trouvé par le Conseil et le Parlement européen a alors marqué l'aboutissement d'un long processus de révision, entamé dès 2007, qui s'est concrétisé le 26 septembre 2012 par la publication de **deux textes de révision des directives européennes**.

³⁶ Conseil de l'Union Européenne. Modernisation des règles de l'UE relatives aux dispositifs médicaux. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.consilium.europa.eu/fr/policies/new-rules-medical-in-vitro-diagnostic-devices/> (consulté le 6.04.2017)

- Ces textes prennent la forme de **deux projets de règlements européens** qui viendront remplacer les directives actuellement en vigueur. Ils prévoient également une modification extrêmement significative de l'environnement réglementaire du secteur des DM et des DMDIV.
- Le 23 septembre 2015, le Comité des représentants permanents a arrêté la position du Conseil sur les deux projets de règlements.
- Le 25 mai 2016, le Conseil et les représentants du Parlement européen ont marqué leur accord sur les nouvelles règles relatives aux DM et aux DMDIV. Puis le 15 juin 2016, le Comité des représentants permanents du Conseil a approuvé l'accord intervenu avec le Parlement européen.
- **Le 7 mars 2017, le Conseil a adopté les nouveaux règlements.**
- **Le Parlement européen a ensuite adopté les deux règlements définitivement qui ont été publiés au Journal Officiel de l'UE le 5 mai 2017.**
- Le règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux et le règlement (UE) 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sont entrés en vigueur le 26 mai 2017. Le premier sera d'application obligatoire à compter du 26 mai 2020, et le second à compter du 26 mai 2022.

Ainsi les 3 Directives existantes (la Directive 93/42/CE relative aux Dispositifs Médicaux (DM), la Directive 90/385/CE relative aux Dispositifs Médicaux Implantables Actifs (DMIA) et la Directive 98/79/CE relatives aux DMDIV) ont évolué vers deux règlements : l'un commun à la fois aux DM et aux DMIA, et l'autre consacré au DMDIV. En d'autres termes, l'un sera **spécifiquement applicable aux DMDIV** et le second à tous les autres dispositifs médicaux.

A noter que le règlement est un texte juridique européen qui n'a pas besoin d'être transposé dans la législation nationale de chaque État-membre. Une fois voté au Parlement, le règlement devient d'application obligatoire dans tous les pays de l'Union Européenne. L'absence de transposition devrait répondre au besoin d'éliminer les différences d'interprétation au niveau national.

3. Objectifs de modernisation

L'objectif de ces mesures est de moderniser la législation actuelle, afin de faire en sorte que les DMDIV soient sûrs, et que les dispositifs les plus innovants puissent être mis à la disposition des patients en temps utile.

A travers ces nouveaux règlements, la Commission européenne donne trois objectifs globaux déclinés au sein des deux propositions de règlements.³⁶

- **Premier objectif** : s'assurer d'un **niveau élevé de la protection de la santé humaine et de la sécurité**, en accordant une attention toute particulière à :
 - la conformité aux normes avant commercialisation (en renforçant le contrôle des produits avant leur mise sur le marché) ;
 - l'intensification de la surveillance après commercialisation ;
 - et la traçabilité tout au long de la chaîne d'approvisionnement (en créant un système d'identification unique des dispositifs médicaux (l'UDI), grâce auquel il sera possible de rappeler plus facilement les produits défectueux et de lutter contre la contrefaçon).
- **Deuxième objectif** : garantir le fonctionnement du marché intérieur. Avec « *un cadre réglementaire cohérent qui comprendrait par exemple les clauses visant à combler les disparités des dispositions légales propres à*

*chaque État membre ou à **harmoniser** la façon dont sont traités les produits-frontières et les questions de classification. »*

- Troisième objectif : fournir un cadre réglementaire qui **soutient l'innovation et la concurrence**.

C. Principales évolutions réglementaires et impact sur les tests compagnons

1. Précision du cadre législatif

Le nouveau règlement sur les DMDIV, en remplacement de la directive 98/79/CE, introduit des notions supplémentaires dans la définition du DMDIV. La portée de la législation a été étendue de manière significative : certains produits qui n'étaient pas considérés comme des DMDIV ou exclus des exigences requises par la Directive entrent aujourd'hui dans les textes. Cela a permis de préciser le cadre législatif et **d'élargir le champ des DMDIV** en y intégrant notamment les **tests compagnons**.

Le "diagnostic compagnon" y est défini comme « *tout dispositif essentiel pour une utilisation sûre et efficace d'un médicament donné visant à identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament ou identifier les patients susceptibles de présenter un risque accru d'effets indésirables en réaction au traitement par le médicament ou surveiller la réaction au traitement par le médicament afin d'ajuster le traitement pour renforcer sa sécurité ou son efficacité* ».

Ce projet de règlement européen définit par ailleurs plus clairement les étapes d'accès au marché en se basant sur un consensus international dans le but notamment de faciliter la libre circulation des DMDIV.³⁷

2. De nouvelles règles de classification pour les DMDIV

La législation proposée utilise un système de classification par le risque, comme il en existe une similaire pour les DM. Cette classification s'appuie sur celle de la « *Global Harmonization Task Force* » (GHTF), limitant ainsi l'auto-certification.

Le nouveau règlement prévoit la répartition des DMDIV en **4 classes** : de la **classe A** (risque le plus faible) à la **classe D** (risque le plus élevé). (Tableau 4)

<i>Classe</i>	<i>Niveau de risque</i>	<i>Exemples</i>
<i>Classe A</i>	Risque faible pour le patient et faible risque pour la santé publique	Instruments, réactifs pour procédures d'examen spécifiques, réceptacles
<i>Classe B</i>	Risque faible pour le patient et faible risque pour la santé publique	Autotests sans conséquence médicale
<i>Classe C</i>	Risque important pour le patient et risque modéré pour la santé publique	Glucomètres, tests génétiques, tests de marqueurs cancéreux et tests compagnons
<i>Classe D</i>	Risque important pour le patient et risque important pour la santé publique	Tests avant transfusion ou transplantation

Tableau 3 : Nouvelles règles de classification des DMDIV introduites dans le nouveau règlement européen

³⁷ DeviceMed France | Novembre / Décembre 2014 [en ligne]. Disponible sur : https://www.rcts.fr/wpcontent/uploads/2015/04/DeviceMed_vers_une_classification_plus_contraignante_des_DMDIV_Articles2014-3.pdf (Consulté le 20.07.2017)

Cette nouvelle classification a également conduit la Commission à redéfinir les requis relatifs à chaque classe de DMDIV.

Le niveau d'exigence d'évaluation de la conformité diffère en fonction des classes et le niveau de risque déterminera :

- Les obligations imposées aux fabricants et aux opérateurs économiques ;
- Les exigences en matière d'investigations cliniques et de preuves cliniques ;
- Les exigences en matière de surveillance du marché par les autorités nationales.

Dans le cadre de la nouvelle législation, chaque entreprise devra désigner une personne qualifiée, chargée de veiller au respect de la réglementation en vigueur. Selon la classe de risque à laquelle appartient le dispositif, la conformité sera évaluée soit par le fabricant, soit par un organisme notifié.

Pour la **classe C** à laquelle appartiennent les **tests compagnons**, l'intervention d'un Organisme Notifié sera requise, et le fabricant devra justifier de la mise en place d'un **système complet d'assurance qualité** ; mais il devra aussi fournir la **documentation technique liée à la conception pour une évaluation de la conformité de la qualité de la production**. De plus, une revue par l'autorité compétente devra être réalisée pour les diagnostics compagnons, en aval de l'examen réalisé par l'ON.

Ce nouveau règlement devrait permettre **une homogénéisation** internationale des dispositifs et une fixation des procédures à respecter pour s'assurer de leur conformité : c'est la destination du diagnostic qui définit la classe du DMDIV et donc le risque individuel et populationnel encouru en cas de défaillance.

3. Obligation d'évaluation clinique

Les directives européennes ont été souvent critiquées et décrites comme fixant seulement des exigences techniques. La directive en vigueur pour les DMDIV n'exige d'ailleurs pas la démonstration d'évidence clinique (elle prévoit seulement, pour les DMDIV à risque visés à l'Annexe II, l'adoption de spécifications techniques communes établissant les critères d'évaluation des performances, de libération des lots et les méthodes et matériaux de référence).

Le nouveau règlement intègre **l'obligation de documenter l'évidence clinique** (via la littérature ou des essais cliniques). Les fabricants devront désormais inclure dans la documentation technique une démonstration de la validité scientifique et un rapport d'évaluation des performances. Ceci sera également valable pour les tests compagnons.

D. Comparaison des systèmes EU/US

Les tests compagnons sont des DMDIV qui donnent des informations essentielles sur l'utilisation sûre et efficace d'une thérapie ciblée. Mais bien que leur finalité soit claire, ils sont définis de manière différente en Europe et aux Etats-Unis.

A l'heure actuelle en Europe, ils sont considérés comme des DMDIV de faible risque, et sont donc soumis à une auto-certification par le fabricant. De plus, le développement du médicament se fait séparément et ne fait pas forcément référence au test compagnon dans sa notice d'utilisation.

Aux Etats-Unis, les tests de diagnostic sont réglementés par les CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) et la FDA.

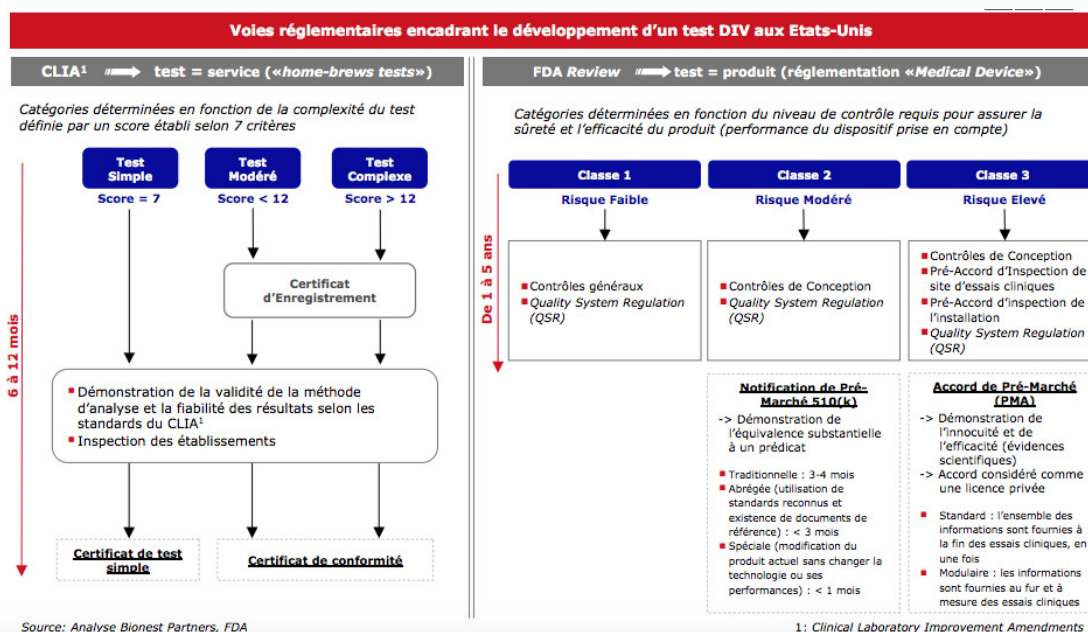


Figure 7 : Voies réglementaires encadrant le développement d'un test DIV aux Etats-Unis ²⁰

Aux Etats-Unis, les tests compagnons sont des dispositifs de classe III (à haut risque) et requièrent une autorisation de mise sur le marché délivrée par la FDA (Food and Drug Administration) avant la commercialisation du produit. Si le test est comparable à un dispositif qui est déjà sur le marché, une « 510 (k) » (notification de pré-commercialisation) sera délivrée 30 jours après dépôt du dossier. Si le test est innovant et qu'il ne peut être comparé à un dispositif déjà présent sur le marché, alors une « Pre-Market Approval » (PMA) sera demandée puis délivrée après examen du dossier. Les tests sont considérés comme combinés à la thérapie par la FDA, et doivent donc être approuvés **en même temps que le médicament**. L'évaluation se fait entre le Center for Drug Evaluation and Research (CDER) et le Center for Device and Radiologic Health (CDRH) de façon conjointe.

Comme le montrent les deux systèmes, européen et américain, les réglementations telles qu'elles existent à l'heure actuelle sont loin d'être harmonisées quant à la conception du risque que représentent les diagnostics compagnons. C'est en partie pourquoi, le nouveau règlement proposé par la commission européenne revoit entièrement la réglementation sur ce type de tests dans une optique d'**harmonisation**.

Section II. Accès au marché en France

A. Mise sur le marché et obtention du remboursement

Pour mettre sur le marché un couple médicament/test compagnon, il faudra agir en deux temps : d'abord évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament pour l'obtention de son AMM, puis effectuer la mesure de la « quantité d'effet » pour l'admission au remboursement dans une indication étudiée, et pour une population de patients définie par le test compagnon. La problématique principale qui se pose est que **l'évaluation du médicament et celle du test sont totalement dissociées**, faisant aujourd'hui intervenir **deux processus et deux circuits de validation bien distincts** : celui du médicament et celui du test.

1. Circuit de validation et accès au remboursement du médicament

Pour être mis sur le marché, un médicament doit obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Celle-ci peut être octroyée au niveau européen par la Commission européenne après avis du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'EMA, ou au niveau national par l'autorité compétente. Ce n'est qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque que l'AMM est délivrée.

L'accès au remboursement se fait dans un second temps, à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques qui soumettent leur dossier devant la Commission de la Transparence de la HAS. Cette commission évalue le SMR (Service Médical rendu) et l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) en vue de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. L'avis de la Commission est ensuite transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), qui fixe le taux de remboursement, ainsi qu'au Comité économique des produits de santé (CEPS) qui détermine le prix du médicament. La décision finale sur le prix relève du ministère en charge de la santé et est publiée au Journal Officiel.

Le service médical rendu (SMR) est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même. Les différents critères pris en compte par la HAS pour évaluer le SMR sont les suivants :

- efficacité et effets indésirables ;
- place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
- intérêt pour la santé publique.³⁸

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- **SMR majeur ou important**, justifiant d'un remboursement ;
- **SMR modéré ou faible**, mais justifiant cependant le remboursement ;
- **SMR insuffisant** pour justifier une prise en charge par la collectivité.

³⁸ Site internet de la HAS. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). 16.04.2013

A noter que le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut donc évoluer dans le temps et être modifié (notamment lorsque des nouvelles données sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent).

Parmi les avis de la Commission de la Transparence publiés fin 2015, 92 concernent des indications octroyées à des thérapies ciblées dans le traitement du cancer. Sur la base de ces avis, 95 % des indications ont reçu un avis favorable à leur prise en charge: 87 % ont eu un SMR important, 6 % un SMR modéré et 2 % un SMR faible. À ce jour, seules 5 indications (5 %) ont fait l'objet d'un SMR insuffisant sur l'ensemble de leurs populations cibles et ne peuvent bénéficier d'une prise en charge.¹⁰

L'ASMR (amélioration du service médical rendu) quant à lui correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. Plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- ASMR I (majeure) ;
- ASMR II (importante) ;
- ASMR III (modérée) ;
- ASMR IV (mineure) ;
- ASMR V (inexistante, signifiant « absence de progrès thérapeutique »).

Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable. Pour justifier d'un remboursement, le médicament devra donc répondre à un certain nombre de critères.

Une amélioration du service médical rendu (ASMR) est le plus souvent reconnue aux indications portées par les thérapies ciblées. Parmi les indications qui font l'objet d'un avis de la transparence publié en 2015, 9 % ont obtenu une ASMR I, 11 % une ASMR II, 18 % une ASMR III, 35 % une ASMR IV. Une ASMR V (absence d'amélioration) a été octroyée dans 27 % des cas.¹⁰

Mais qu'en est-t-il d'un médicament couplé à un test compagnon ? Le dossier de demande d'évaluation d'un médicament associé à un test est en cours d'évolution. En effet, des échanges entre la HAS, le LEEM et le SIDIV ont lieu depuis 2015 à ce sujet pour l'élaboration d'une annexe spécifiquement dédiée au test diagnostique. Mais à ce jour, aucun processus conjoint n'a été mis en place, et l'accès au marché du test compagnon fait l'objet d'une **demande distincte** de celle du médicament.

2. Circuit de validation et admission au remboursement du test compagnon

i. Admission au remboursement du test

Pour pouvoir être mis sur le marché, un DM (ou un DMDIV) doit être marqué CE, comme on a pu le voir dans la partie précédente. Ensuite, le produit est remboursé à la condition d'être inscrit sur une liste, ou dans une nomenclature. Il peut être soit remboursé en étant inscrit sur la liste des produits et des prestations remboursables (LPPR) sous ligne générique ou sous nom de marque (comme c'est le cas en ville), ou soit c'est l'acte associé qui sera remboursé, auquel cas il devra être sur la liste des actes et prestations (la LAP), par décision de l'UNCAM.



Figure 8 : Processus d'inscription sur la LPPR ou LAP

La liste des actes et prestations (LAP), définie par l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale, est composée de trois nomenclatures :

- la classification commune des actes médicaux (CCAM),
- la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP)
- la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

La procédure d'inscription, de modification ou de radiation d'un acte sur cette liste a été fixée par la loi de réforme de l'Assurance maladie du 13 août 2004. La procédure d'inscription d'un acte recouvre huit étapes successives, schématisées à l'Annexe 2 :

- La demande
- L'évaluation médicale
- L'évaluation scientifique et technique
- L'évaluation médico-économique
- L'information aux ministres et aux syndicats, et la consultation de l'UNOCAM
- L'inscription
- L'approbation
- La publication au JO.

Pour les biomarqueurs, qui sont associés à l'usage d'un médicament, le test peut être remboursé à l'hôpital (via la commission de nomenclature) mais ne pas l'être en ville (via une inscription sur la LPPR). Ainsi, l'Herceptest®, par exemple, est pratiqué à l'hôpital mais n'est pas remboursé en ville. Ce choix dépend de la stratégie des autorités de santé d'accompagner, de la manière la plus pertinente pour le patient, l'introduction d'une nouvelle technologie de santé dans l'organisation du système de soins.

En ville, l'inscription sur la LPPR n'est pas le problème critique, mais c'est la cotation de l'acte associé qui pose problème. En effet, si le test est découplé d'un acte ou bien s'il s'appuie sur plusieurs actes, le biomarqueur devient alors « générique ». L'objectif est de valider un test qui permet de mettre en évidence un marqueur spécifique. Si le test est assimilé à un acte professionnel qui n'est pas validé par l'AMM du médicament, c'est l'acte professionnel qui sera évalué pour l'admission au remboursement par l'Assurance maladie.

Dans le cadre réglementaire actuel permettant l'accès au marché des DMDIV pour l'évaluation de biomarqueurs, le circuit d'inscription d'un acte de biologie sur la liste

des actes et prestations remboursables est un processus long et complexe. L'évaluation d'un nouvel acte par la HAS peut durer un an, voire davantage.

ii. Circuit d'évaluation du couple test compagnon/médicament

A la complexité du remboursement du DMDIV, s'ajoute la complexité de la synchronisation de la mise à disposition du médicament et de son test. Au sein de la HAS, l'évaluation du SMR pour le médicament est soumise à la Commission de Transparence, tandis que l'évaluation du service médical attendu du test est soumise à une commission distincte : la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). Ces deux évaluations **ne sont pas déclenchées simultanément**.

Ainsi, même si l'obtention du marquage CE rend en théorie possible la mise sur le marché d'un test compagnon, celle-ci reste peu probable en pratique en l'absence de remboursement de l'acte auquel il est associé. Ce remboursement est aujourd'hui dépendant d'une demande d'inscription de l'acte à une nomenclature des actes médicaux appropriés, permettant alors sa diffusion sur l'ensemble du territoire.

Comment prendre en compte l'évaluation du test et du médicament associé ? La volonté de la HAS est de présenter aux industriels les principes et la méthodologie sur lesquels reposera son évaluation des tests diagnostiques associés à la prescription de traitements : cadre particulier d'évaluation, évaluation co-dépendante du couple test/médicament, examen du bien-fondé de la stratification des populations, etc. A cet effet, la HAS a publié deux guides méthodologiques : un guide court opérationnel présentant les principes de base et la méthodologie qui seront appliqués pour l'évaluation des tests concernés et une annexe scientifique plus fondamentale.³

Selon la HAS, la démonstration de l'utilité clinique du test diagnostique est un prérequis à l'évaluation économique de l'efficacité conjointe d'un test compagnon et de la thérapie ciblée associée. Un test diagnostique ne pourra être qualifié de test compagnon par la HAS que si la démonstration de son **utilité clinique** est apportée ; c'est à dire l'aptitude à améliorer le devenir clinique des patients et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de stratégie thérapeutique.³

- Si la démonstration de l'utilité clinique du test n'est pas apportée : le test sera considéré comme un test uniquement diagnostique permettant d'identifier la sous-population de patients dont la sélection est notifiée au sein de l'AMM. Bien que sans utilité clinique démontrée, la réalisation de ce test restera indispensable réglementairement afin de permettre l'utilisation du traitement dans le cadre de son AMM.
- Si la démonstration d'utilité clinique du test est apportée : le test sera considéré comme un test diagnostique permettant d'identifier les patients dont la sélection est notifiée au sein de l'AMM ; **le test pourra être qualifié de « test compagnon » et la thérapie considérée comme ciblée.**

Une fois la démonstration de l'utilité clinique du test fournie, la HAS transmet les informations figurant dans l'annexe du dossier de transparence au Service Évaluation, qui analyse les informations fournies, puis donne un avis sur la démonstration apportée ou non de l'utilité clinique du test diagnostique. Ensuite, les éléments disponibles sur le test diagnostique sont examinés par la Commission de la

Transparence qui étudie le bien fondé et la valeur ajoutée de la stratification opérée, puis prépare l'avis pour le Collège de la HAS sur la prise en charge du test.

Une évaluation économique labellisée « évaluation conjointe d'un test compagnon associé à une thérapie ciblée » correspond donc à une **étude économique fondée sur des données d'un niveau de preuve suffisant pour démontrer l'utilité clinique.**

Le processus de remboursement est donc complexe et la synchronisation est difficile entre AMM / remboursement du médicament, et marquage CE / remboursement du DMDIV, en ville ou à l'hôpital. Concernant l'évaluation économique et la tarification par l'UNCAM : bien que la possibilité de lier l'acte aux dispositifs médicaux LPP ait effectivement permis d'aboutir à la prise en charge de quelques actes associés à des dispositifs d'ASA élevées dans des délais cohérents, dans les autres situations, ces procédures peuvent prendre plusieurs années, voire ne pas aboutir.

Comment alors accélérer ces procédures et quels sont les outils qui existent pour faciliter une mise à disposition précoce du couple thérapie ciblée / test compagnon ?

B. Facilitation de la mise à disposition précoce du couple médicament/test compagnon

Un certain nombre de mesures ont été mises en place en France **pour faciliter l'accès aux traitements et favoriser l'innovation**. En effet, malgré un coût souvent important, l'innovation médicale, lorsqu'elle est correctement utilisée, peut être efficace, améliorer la qualité des soins et ainsi permettre de rendre plus performante l'offre de soins.

Quelques-uns de ces dispositifs peuvent s'appliquer aux couples médicaments/tests compagnons, dès l'étape de la recherche clinique, jusqu'à la prise en charge par les organismes, afin d'en faciliter la mise à disposition précoce.

1. L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour faciliter l'accès aux thérapies ciblées

La France est un marché globalement favorable aux thérapies ciblées. Le dispositif français des **ATU** (article. L.5121-12 du code de la santé publique) en permet une mise à disposition précoce pour une part non négligeable : près de la moitié des thérapies ciblées ont été disponibles par le biais d'une ATU de cohorte qui a été octroyée en moyenne 160 jours avant l'AMM.¹⁰

L'ATU de cohorte permet un accès et **une mise à disposition précoce** d'une thérapie avant l'obtention de l'AMM, lorsque **l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées** qui, pour diverses raisons ne peuvent pas être inclus dans un essai clinique. Si elles n'ont pas, comme les essais cliniques, l'objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament, les ATU de cohorte donnent un statut au produit dans l'attente d'une obtention d'AMM. Elles permettent ainsi de prendre en charge, dans les meilleures conditions possibles, les patients pour lesquels aucun traitement approprié n'est disponible et qui sont susceptibles de bénéficier de la thérapie.

Trois thérapies ciblées ont ainsi été mises à disposition précocement dans le cadre d'une ATU de cohorte :

- le vémurafénib a été rendu disponible 12 mois avant l'obtention de l'AMM pour les patients atteints de mélanome métastatique porteurs de la mutation BRAF V600E, après échec de traitement au stade métastatique; 700 patients ont ainsi pu bénéficier de cette thérapie ciblée dont les premières données d'efficacité montraient une réduction de la tumeur d'au moins 30 % chez plus de la moitié des patients traités, ce qui était particulièrement encourageant par rapport aux autres traitements autorisés. L'ATU de cohorte a pris fin dès l'obtention de l'AMM.
- le crizotinib, inhibiteur sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase, a obtenu une ATU dans le traitement des cancers du poumon présentant une mutation du gène ALK. Quatre mois plus tard, près de 200 patients avaient pu bénéficier de ce traitement.
- le ruxolitinib, inhibiteur de JAK1 et 2, a également obtenu une ATU de cohorte dans le traitement symptomatique de la myélofibrose primitive ou secondaire.⁹

Mais si la mise à disposition de la thérapie ciblée reste facilitée, aucun dispositif ne permet une mise à disposition précoce du test compagnon associé : pour les DMDIV innovants répondant à de réels besoins en santé publique, il n'existe pas de

processus similaire adapté qui permettrait, à l'image des ATU délivrées pour les médicaments, de bénéficier d'un accès rapide aux patients pour les tests compagnons. Un dispositif qui pourrait permettre de rembourser le DMDIV sur une période limitée pourrait en faciliter la mise à disposition.

Cependant, certains dispositifs tendent à être mis en place au fil du temps pour soutenir l'innovation, et permettre des processus de prise en charge adaptés aux tests compagnons.

2. Dispositifs de soutien à l'innovation, et mécanismes particuliers de prise en charge

L'innovation médicale, qu'elle soit technique ou organisationnelle, est une composante incontournable de la qualité des soins et de la performance de l'offre de soins. A ce titre, la DGOS (Direction générale de l'offre de soins) accompagne l'innovation médicale dès l'étape de la recherche clinique, et se poursuit tout au long du processus de validation, jusqu'à la prise en charge par la collectivité et l'accès au patient.

Grâce aux différents outils dont elle dispose, la DGOS prend en charge l'innovation médicale :

- en assurant le financement adapté de la validation des innovations médicales,
- en facilitant leur évaluation,
- en permettant leur diffusion optimale (précoce et/ou encadrée) aux patients,
- tout en coordonnant son action avec celles des autres partenaires institutionnels.

i. Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses (PSTIC)

Le **programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)** et le **programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses (PSTIC)**, sont des dispositifs particulièrement intéressants pour apporter des données en soutien de l'évaluation des thérapies ciblées et de leurs tests compagnons.

Lorsqu'une innovation médicale émerge de la recherche fondamentale, elle doit préalablement être validée grâce à la recherche clinique avant de pouvoir prétendre à être prise en charge par la collectivité.

- Tout d'abord, il faut valider la **faisabilité clinique** de l'innovation. Des études cliniques sont réalisées afin de vérifier la faisabilité, et de colliger les premières informations sur le bénéfice clinique et sur le risque de l'innovation, permettant de suggérer un bénéfice potentiel de l'innovation. Dans un deuxième temps, la **sécurité et le bénéfice clinique** doivent être démontrés afin d'établir la balance risque/bénéfice. **Grâce au PHRC, la DGOS peut financer de telles études en France.**
- A ce stade de la validation, une fois que l'efficacité et la sécurité a été démontrée, l'innovation peut toutefois ne présenter aucune utilité pour le patient. Il est donc alors nécessaire de **démontrer son utilité clinique**, c'est-à-dire sa place dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique, et l'impact sur la prise en charge du patient. Mais ces innovations peuvent être coûteuses, auquel cas il

sera nécessaire de démontrer l'utilité médico-économique de l'innovation. Ces étapes de validation de l'utilité clinique et médico-économique peuvent être financées par la DGOS grâce au PSTIC.

Par ailleurs, afin de pouvoir éclairer directement la HAS sur les études issues du PSTIC, il faut savoir que la DGOS est représentée au sein de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS).

ii. Le forfait innovation (Article L.165-1-1 du Code de la sécurité sociale)

Le forfait innovation concerne les produits, prestations (dispositifs médicaux) et/ou actes innovants pour lesquels la HAS a considéré que les **données n'étaient pas suffisantes pour proposer une prise en charge par la collectivité**. Le service attendu est donc insuffisant. Toutefois, **les données disponibles démontrent un intérêt potentiel de la technologie innovante** (des études cliniques ont donc systématiquement été réalisées au préalable). Il s'agit d'une **modalité de prise en charge dérogatoire, temporaire et exclusive**. Il est réservé à un nombre restreint de dispositifs ou d'actes innovants susceptibles d'apporter un bénéfice clinique important ou d'entraîner des diminutions des dépenses de santé. Le dispositif ou l'acte innovant répondant aux critères définis sera pris en charge grâce au Forfait Innovation pour une durée limitée, sous condition de la réalisation d'une étude clinique ou médico-économique.³⁹

Le forfait innovation **ne s'applique pas aux médicaments, puisqu'ils bénéficient d'une autre modalité de prise en charge transitoire et anticipée de l'innovation : l'ATU**. Toutefois, une solution multi-technologique associant l'une des technologies de santé à un médicament innovant peut faire l'objet d'une demande de forfait innovation (mais les coûts relatifs au médicament associé ne seront pas couverts par le forfait innovation). Ce dispositif de prise en charge est d'intérêt dans le cadre des thérapies ciblées associés aux des tests compagnons.⁴⁰

Pour être éligible au forfait innovation, le dispositif médical ou l'acte doit être innovant et répondre aux conditions suivantes :⁴¹

- Présenter un caractère de nouveauté autre qu'une simple évolution technique par rapport aux technologies de santé utilisées dans les indications revendiquées ;
- Se situer en phase précoce de diffusion et ne pas justifier d'un service attendu suffisant compte tenu des données cliniques ou médico-économiques disponibles ;
- Ne pas faire l'objet d'une prise en charge publique dans les indications revendiquées ;

³⁹ Décret n°2015-179 relatif à la prise en charge dérogatoire d'un produit ou d'un acte innovant (Article L.165-1-1 du Code de la sécurité sociale), publié au J.O du 18 février 2015

⁴⁰ Instruction N°DGOS/PF4/DSS/1C/DGS/PP3/2015/279 de la DGOS, la DSS et la DGS du 04 septembre 2015

⁴¹ Guide HAS Forfait innovation Guide pour le dépôt de dossier de demande de prise en charge dérogatoire – L.165- 1-1 du CSS – d'un produit ou d'un acte innovant Dispositif médical, dispositif médical de diagnostic in vitro ou acte innovant

- Les risques pour le patient liés à l'utilisation du produit de santé ou de l'acte doivent préalablement avoir été caractérisés dans des études cliniques disponibles ;
- Des études cliniques ou médico-économiques disponibles établissent que l'utilisation est susceptible d'apporter un bénéfice clinique important en termes d'effet thérapeutique, diagnostique ou pronostique, et permet de satisfaire un besoin médical non couvert ou insuffisamment couvert ; ou de réduire les dépenses de santé, du fait d'un bénéfice médico-économique apprécié en termes d'efficacité ou d'impact budgétaire sur le coût de la prise en charge ;
- Le bénéfice médico-économique n'est pris en compte que lorsque le produit de santé ou l'acte considéré est estimé au moins aussi utile au plan clinique que les technologies de santé de référence ; et peut être direct ou indirect via une modification de l'organisation des soins.

Les différentes étapes pour une demande de prise en charge au forfait innovation sont décrites à l'*Annexe 3*. L'instruction du dossier se fait en deux temps : contrôle de l'éligibilité et de la recevabilité de la demande par la HAS, puis contrôle de la faisabilité de l'étude par la HAS et les ministres de la santé et de la sécurité sociale.

La décision finale de cette prise en charge dérogatoire provient des Ministres chargés de la santé et de la Sécurité Sociale via la publication d'un arrêté spécifique à chaque technique de santé concernée.⁴⁴

iii. Le RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature)

Le RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature) regroupe les actes hors nomenclature de biologie ou d'anatomopathologie qui ne sont pas encore intégrés par l'assurance maladie à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), ni à la classification commune des actes médicaux (CCAM). Ils sont réalisés en aval lorsque l'efficacité clinique et l'utilité clinique et médico-économique sont encore en cours de démonstration. Le RIHN est un mécanisme de prise en charge conditionnelle, à l'instar des deux autres piliers de soutien à l'innovation que sont le « forfait innovation » pour les DM et les ATU pour les médicaments.

Le RIHN a été mis en place par la DGOS dans le cadre du développement de l'innovation en santé. Tout acte de biologie inscrit au RIHN doit présenter un **caractère innovant**, et doit faire l'objet d'un **recueil prospectif et comparatif de données cliniques ou médico-économique**. Il est dispensé de l'obligation d'accréditation et permet une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytologie.

La prise en charge peut également être allouée dans le cadre de contrats entre un établissement de santé et un laboratoire de biologie ou d'anatomocytologie, au titre des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) et financée via des dotations budgétaires spécifiques au titre de missions

d'intérêt général, selon les termes de l'article L. 162-22-13 du code de la sécurité sociale.⁴²

Si la décision d'accorder ou non une ATU à un médicament innovant est de la compétence de l'ANSM, le financement des molécules sur crédits MERRI, est de la compétence de la DGOS lorsque ces dernières sont administrées à des patients hospitalisés.

La DGOS finance donc sur crédits MERRI :

- Les médicaments sous ATU, de la date d'octroi à la date de fin de l'ATU ;
- Les médicaments ayant bénéficié d'une ATU, titulaire d'une AMM et en attente de leur agrément, de la date d'octroi de l'AMM jusqu'à la date de publication de l'agrément et sur une durée de 7 mois maximum.

Contrairement aux médicaments sous ATU, le financement des actes hors nomenclature effectués par les établissements de santé, sur des crédits MERRI, n'était pas optimal jusqu'à présent. La Cour des comptes avait appelé à les financer sur la base de l'activité réelle. La DGOS a donc mené des travaux depuis plusieurs années afin de permettre une juste délégation de ces crédits. Les modalités de fonctionnement et d'actualisation du RIHN sont détaillées dans l'instruction DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature éligibles au financement au titre de la MERRI G03. Les actes qui y seront inscrits pourront faire l'objet d'une prise en charge financière transitoire par la MERRI G03 : l'inscription est valable pour une durée initiale de trois ans avant une réévaluation qui déterminera si l'acte doit être proposé à la prise en charge par la collectivité, bénéficier d'une période complémentaire ou en être radié.

Même si un certain nombre de dispositifs existent pour soutenir les demandeurs dans leur démarche de mise en place de tests compagnons, aucun processus ne leur est clairement dédié, et nous avons peu de recul sur ces modes de prise en charge.

⁴² Circulaire n°DGOS/R1/2016/172 du 12 mai 2016 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2016 des établissements de santé

Chapitre II. Dimension Stratégique & Économique

Section I. Stratégies des acteurs industriels

A. Généralités

L'industrie pharmaceutique recherche aujourd'hui à optimiser les phases de développement des médicaments, par de nouvelles stratégies plus efficaces, dans le but de **rembourser les coûts investis**, et tout en **accédant au marché plus rapidement**.

Et pour accéder à un retour sur investissement favorable, les industriels sont en **recherche constante d'innovation**.

De nombreux facteurs les amènent à revoir leur approche de l'innovation :

- la pression des payeurs sur les dépenses liées aux médicaments ;
- la pénétration des génériques face aux blockbusters qui tombent dans le domaine public,
- l'aversion croissante des agences réglementaires face au risque.

Mais aujourd'hui, on constate que le modèle des blockbusters destinés à traiter de larges populations de patients a tendance à s'essouffler : le nombre de traitements disponibles et efficaces est important, et le besoin dans le traitement de ces maladies est relativement faible.

Ainsi, la cible des médicaments se restreint au fur et à mesure que la recherche avance. C'est pourquoi nombreux sont ceux qui se lancent dans des **traitements ultra-ciblés ne s'adressant qu'à quelques milliers de patients**, en adoptant une nouvelle stratégie : **la médecine personnalisée**.

Afin de pouvoir développer des médicaments dans des indications de niche tout en assurant un remboursement des coûts de développement, les industriels identifient des cibles potentielles d'action du médicament, dans des indications thérapeutiques parfois très différentes de l'indication de niche originelle. Le secteur connaît ainsi une importante mutation, passant de médicaments à destination d'un public vaste à des traitements ciblés pour des sous-groupes de patients.

En Europe, comme en France, les coûts de santé augmentent de manière difficilement contrôlable ; et les industriels voient en la médecine personnalisée une solution pérenne permettant non seulement de **maîtriser les dépenses de santé**, mais aussi de **corriger des problématiques de coûts générés indirectement** par les produits (tels que des hospitalisations liées aux effets indésirables, ou un diagnostic tardif). Cette nouvelle approche conduirait à des traitements avec un coût total de prise en charge réduit.

La deuxième raison qui pousse les industriels à orienter leur stratégie vers des indications de niche est le **renforcement des exigences pour l'accès au marché et l'obtention d'un remboursement**. Ainsi, le développement s'oriente aujourd'hui vers de multiples pistes à un stade parfois très précoce, passant par la recherche de biomarqueurs, afin de bâtir une stratégie de mise sur le marché robuste.

Mais la montée en puissance des tests de biomarqueurs doit être anticipée, d'où la nécessité pour les industriels de mener des travaux en étroite collaboration avec les autorités de santé pour **élaborer des processus cohérents d'enregistrement, d'évaluation et d'accès au marché des associations test compagnon/médicament.**

B. Emergence et valorisation de l'innovation

Le secteur de la santé s'impose comme un secteur stratégique en France et dans le monde, avec comme **enjeu principal celui de l'innovation**. Il convient donc pour les industriels de s'orienter vers l'innovation en matière de santé, car elle peut être au service de stratégies thérapeutiques, mais aussi d'une **plus grande efficacité du système de santé**, et de la compétitivité industrielle.

Cette ambition s'inscrit pleinement dans le cadre de la Stratégie Nationale de Santé lancée en janvier 2013 et dont la feuille de route réaffirme que l'innovation doit être favorisée.

Mais son accès est aussi garanti par la levée de verrous à la fois **réglementaires, économiques et éthiques**.

Les tests compagnons se retrouvent au cœur de la valorisation de l'innovation. En effet, grâce à eux, il est possible de prédire, sélectionner, diagnostiquer, traiter, et suivre une population de patients, pour un bénéfice significatif tout au long du parcours de soin. Ces progrès ont permis **l'administration de nouvelles thérapies aux patients**, la décision de traiter étant guidée par la connaissance du statut d'un ou de plusieurs biomarqueurs, identifiés par les tests compagnons.

L'accès à ces innovations thérapeutiques et le bénéfice qu'elles peuvent apporter aux patients sont un enjeu de plus en plus important pour les industriels, afin de répondre aux attentes des patients comme des professionnels de santé.

Les industriels de la santé, qu'il s'agisse des industries du médicament ou du diagnostic, combinent aujourd'hui leurs efforts pour proposer des solutions innovantes afin de **mieux identifier et de mieux suivre les populations cibles qui auront les meilleures chances de guérison**, mais aussi afin d'assurer un **retour sur investissement favorable**, et de rembourser les prix de développement de ces thérapies, qui ont un coût conséquent.

Le troisième plan cancer (2014-2019) propose d'ailleurs des mesures pour la médecine personnalisée et la prise en charge de telles innovations. Les travaux de l'Office Parlementaire des Choix Scientifiques et Technologiques sur *«les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée»* témoignent également de la prise de conscience et de l'intérêt politique sur cet enjeu.

Le développement, la diffusion et l'accès aux patients des tests diagnostiques compagnons sont clairement au cœur de l'innovation et de la médecine personnalisée. Toutefois, ils nécessitent un véritable portage politique, aux côtés des industriels.

C. Optimisation de la recherche et du développement

1. Impact de l'optimisation de la R&D sur le coût, la rapidité et le taux de succès des thérapies

L'intérêt du test compagnon intervient à différentes étapes du développement du médicament, l'objectif étant **d'optimiser chaque étape du développement de la thérapie**, notamment en **éliminant rapidement les candidats les moins efficaces**, en **anticipant les échecs en phases avancées du développement pour un meilleur taux de succès**, et en **améliorant l'efficacité thérapeutique** en raison du **ciblage des patients répondeurs**.

Nous savons que tous les médicaments ne fonctionnent pas sur tout le monde, et que faire des essais et commercialiser des traitements de masse s'accompagnent d'un coût et d'un taux d'échec élevés. La direction à prendre est de déterminer exactement quel patient réagira, quel patient ne réagira pas et quel patient aura une réponse négative au traitement. Il est maintenant possible de mener la conception des essais avec l'identification des meilleurs participants. Ce qui veut dire qu'il n'est plus obligatoire de faire des essais sur 5 000 patients, et qu'à la place, il est possible de faire des essais sur quelques centaines seulement, avec plus d'efficacité, et **en améliorant le taux de succès des solutions thérapeutiques**.

Le biomarqueur compagnon a la capacité de transformer le développement et la mise à disposition d'un nouveau médicament en un processus **plus rapide et moins coûteux**. Plus rapide, car il peut jouer un rôle à la fois au stade préclinique de développement de nouveaux médicaments, et dans la décision de passer à un essai clinique ; permettant ainsi aux thérapies les plus efficaces d'accéder au marché de manière plus rapide. Et moins coûteux, en permettant de réduire le nombre d'échecs thérapeutiques liés à l'utilisation de la thérapie associée, et donc d'améliorer le taux de succès des solutions thérapeutiques.

En sélectionnant les cibles dès le départ, on **élimine ainsi des molécules qui peuvent être inefficaces voire dangereuses** : le coût n'en est que diminué. On peut ainsi **limiter des coûts liés aux hospitalisations** et le coût des traitements induits par des effets indésirables.

2. Intérêt du co-développement

Au début, le développement des tests de diagnostic avait lieu séparément du développement pharmaceutique, après le début des essais du médicament. Mais aujourd'hui, le développement du médicament est **intégré avec le développement du biomarqueur et du test compagnon**. L'objectif étant d'obtenir un **co-développement** harmonieux entre les médicaments et les tests.

Ce nouveau modèle de co-développement est suivi de près par tous les industriels. Avec des coûts de 1,5 milliards de dollars pour mettre un médicament sur le marché, les laboratoires pharmaceutiques collaborent de plus en plus avec les sociétés de diagnostic. Et l'idéal serait de faire intervenir les agences réglementaires le plus tôt

possible dans le processus, pour rationaliser les procédures et diminuer leurs coûts.
43

Les procédures de développement du couple « test compagnon / médicament » doivent être structurées et validées le plus en amont possible : il faut réaliser une double validation (analytique et clinique) du test diagnostique, puis favoriser les évaluations du couple (test/médicament) **de façon prospective** plutôt que différée.

Le co-développement entre le test et la molécule représente un enjeu de taille pour les industriels puisqu'il s'agit de coordonner des programmes de développement intégrant deux domaines dans lesquels la technologie et la réglementation évoluent rapidement. Au niveau de la R&D, l'industrie ne doit plus s'intéresser uniquement à un seul médicament, mais à la combinaison du médicament et de son test compagnon. Cette évolution exige une diversification de compétences pour l'industrie pharmaceutique allant du diagnostic *in vitro* au dispositif médical, ou le choix d'un partenariat avec une entreprise de diagnostic.

Le co-développement, présente de nombreux avantages. Il permet notamment une **évaluation du médicament et du dispositif dans les mêmes essais**, éliminant ainsi le besoin d'essais supplémentaires pour le diagnostic compagnon. Il produit aussi une **validation en temps réel de l'utilité clinique du test compagnon** et il **améliore le profil de sécurité/d'efficacité du médicament**. Le co-développement du médicament et son test compagnon est recommandé afin de démontrer plus facilement un bénéfice médico-économique répondant aux attentes de la HAS.

Le test et le médicament doivent tous les deux obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Et il vaut mieux qu'ils soient présentés aux autorités ensemble et que dans l'approbation du médicament, le test soit mentionné. Pour prescrire le traitement, le médecin doit d'abord faire passer le test au patient.

A ce titre, l'Iressa[®] (gefitinib) d'AstraZeneca pour traiter le cancer du poumon, a fait les frais de cette nouvelle politique. Un premier dossier d'AMM déposé en 2003 pour une utilisation sur l'ensemble des patients atteints de ce cancer avait été refusé par l'EMA, puis un second dossier d'AMM avait ensuite reçu un avis favorable pour l'utilisation de l'Iressa[®] chez les patients présentant une mutation de la tyrosine kinase EGFR. D'autres cas ont suivi comme celui du Yervoy[®] (ipilimumab) de Bristol-Myers Squibb, médicament contre le mélanome métastasé. Ces quelques exemples ont changé assez radicalement la plupart des programmes de développement des thérapies ciblées. Et ce nouveau contexte est très favorable à l'industrie du diagnostic.

Ce co-développement permet en plus aux industriels :

- **de stratifier les patients pour mieux identifier les répondeurs** lors des essais cliniques. Ainsi, BMS a doublé le taux de réponse à l'ixabepilone en phase II dans une étude incluant 161 patients grâce à l'identification d'un biomarqueur en phase de

⁴³ M.Roberts. Covance. Diagnostics compagnons: un nouveau moteur dans un véhicule classique. 3 Juillet 2015. En ligne. Disponible sous <<http://fr.covance.com/sdblog/dcovance/2015/07/cdx-new-engine-in-a-classic-car/>> (Consulté le 15.05.2017)

développement précoce. Roche aurait également économisé 35 millions de dollars lors du développement de l'Herceptin® grâce à l'Herceptest®.⁴⁴

- **d'optimiser la dose chez le patient**, Pfizer, grâce au marqueur UGT1A1, a pu définir les doses optimales pour les essais cliniques sur le traitement du cancer colorectal par l'irinotecan.⁴⁴

Dans ce processus de co-développement, de nombreux partenariats se sont créés : en travaillant sur la base de partenariats entre les centres de recherche, les promoteurs et les partenaires de commercialisation de diagnostics, il est possible, de fluidifier le processus de développement.

⁴⁴ Schulz C, Boeck S, Heinemann V, Stemmler HJ. UGT1A1 genotyping: a predictor of irinotecan-associated side effects and drug efficacy? *Anticancer Drugs*. 2009, 20(10), 867-79

D. Perspectives de croissance économique pour les industriels

Les acteurs industriels intervenant dans le développement des biomarqueurs possèdent chacun des objectifs différents au-delà d'un intérêt commun de répondre à des enjeux médico-économiques :

- Pour les **industries du DMDIV**, la mise au point de tests compagnons basée sur des technologies différenciantes, permet d'obtenir plus facilement un remboursement.
- Pour les **industries pharmaceutiques**, cela représente un relai de croissance par rapport au modèle des blockbusters qui devient obsolète : le développement de médicaments et la stratification des populations à l'aide de biomarqueurs permet de mettre sur le marché des médicaments plus ciblés avec un SMR plus élevé.

Les traitements développés dans des indications de niches sont typiquement des molécules biologiques complexes à produire, et sont de ce fait très coûteuses. Le prix du médicament, lui, est calculé au niveau national par une comparaison avec les traitements existants ou issus des recommandations scientifiques. Les nouvelles thérapies « ciblées » doivent donc apporter une **bien meilleure efficacité ou diminuer des effets indésirables importants pour un bon rapport coût-efficacité**, afin de générer un bon retour sur investissement.

On peut cependant se poser la question de la rentabilité, car une cible étroite signifie moins de ventes. Pour rentrer dans ses frais, le laboratoire doit demander des prix élevés. Le traitement d'un patient au Zébra (Roche) contre un certain type de mélanome, coûte par exemple 9 800 euros par mois. Le prix exorbitant du Xalkori, annoncé par Pfizer à 80 000 dollars par patient et par an, a induit un refus de remboursement par les autorités de santé anglaise et allemande.

Alors comment ces traitements coûteux peuvent-ils permettre de faire des économies? Grâce à un diagnostic précoce et à un meilleur ciblage, il est en fait possible **d'éviter les prescriptions inutiles et les hospitalisations dues aux mauvais effets de médicaments** mal administrés, et par conséquent les coûts secondaires qui y sont liés.

C'est pourquoi il est d'intérêt de coupler ces traitements aux tests compagnons, qui ont largement démontré leur intérêt économique.

Roche a obtenu l'autorisation de mise sur le marché de l'Herceptin® grâce au recours à l'Herceptest, qui a permis d'améliorer le taux d'efficacité des traitements sur les patientes incluses dans l'essai clinique de phase 3. Certains acteurs ont également pu augmenter le prix de médicaments existants, une fois le test associé développé et commercialisé.

Section II Limites et perspectives d'évolution

Malgré des prévisions de marché prometteuses, et les efforts des industriels, peu de biomarqueurs sont commercialisés, et il existe des **freins importants au développement des tests compagnons**. Même si on sait que les biomarqueurs jouent un rôle essentiel, un certain nombre de verrous demeurent encore, limitant ainsi leur utilisation. En effet, 30% à 50% de biomarqueurs sont couplés en développement et moins de 3 à 5% sont commercialisés, et cela pour différentes raisons :²⁰

- En premier lieu, **l'absence de processus clair dans la réglementation** pour coordonner la mise sur le marché du médicament est un premier verrou. D'autant plus que les échelles de temps de développement d'un médicament rendent difficile pour les industriels du diagnostic un investissement « test compagnon » associé à un médicament sur le très long terme.
- En second lieu, certains **manques de connaissance sur les mécanismes impliqués et sur la pratique clinique** rendent complexes les processus de développement, impliquant des coûts importants pour les industriels qu'ils ne sont pas prêts à investir.

A. Manque de connaissance sur les mécanismes moléculaires et en pratique clinique

1. Freins du marché en termes de connaissances

Identifier et valider des biomarqueurs pertinents reste un véritable challenge pour les industriels, du fait de la **complexité des réponses biologiques** à un médicament et de l'interférence de **facteurs environnementaux** avec l'efficacité des molécules en utilisation réelle (alimentation du patient, mode de vie, tabagisme ...). D'autant plus que le diagnostic n'est pas le cœur de métier de l'industrie pharmaceutique et que la compréhension des mécanismes moléculaires est parfois insuffisante.

Et si de nombreux biomarqueurs ont d'ores et déjà été identifiés, très peu atteignent le marché.

Le problème auquel se heurtent les industries pharmaceutiques est l'identification précoce d'un biomarqueur. Au stade préclinique, le mécanisme d'action de la molécule n'est pas toujours clairement identifié et l'établissement d'une corrélation entre la pharmacodynamie de la molécule et un profil pharmacogénomique particulier est extrêmement difficile à établir. De ce fait, la sélection d'un biomarqueur d'intérêt peut parfois se faire à un stade très tardif, ce qui va ralentir le développement et en augmenter les coûts, tout en générant des analyses et des études supplémentaires.

Il est difficile d'établir la valeur prédictive des études en phase II : elles doivent souvent être conçues avec plusieurs biomarqueurs candidats en phase II et même parfois en phase III. Les agences réglementaires requièrent également souvent que des patients négatifs pour le test soient aussi inclus dans les études de phase III, en partie car elles redoutent l'utilisation hors-AMM chez ces patients après la commercialisation. De ce fait, l'avantage souvent attendu des diagnostics compagnons qui permettrait de réduire la taille des essais cliniques est souvent illusoire.

De plus, certains biomarqueurs ne sont développés que pour la recherche et le développement des molécules, sans pour autant mener à leur utilisation pour un test de diagnostic compagnon.

Ainsi, du fait de la **limitation des connaissances actuelles sur les mécanismes moléculaires de nombreux composés en développement**, l'utilisation d'un biomarqueur de sélection à un stade précoce du développement est souvent difficilement réalisable. Les avantages qui peuvent être générés par de tels outils moléculaires pour accélérer le développement sont donc encore limités.

2. Perspectives d'évolutions pour pallier au manque de connaissances

L'espoir réside dans une **meilleure compréhension des mécanismes moléculaires** des pathologies, ce qui permettrait d'améliorer la valeur des biomarqueurs dans les programmes de recherche et de développement clinique.

À l'avenir, et avec l'évolution des connaissances de la biologie des cancers d'une part, et l'augmentation des thérapies ciblées disponibles d'autre part, la caractérisation moléculaire de la tumeur pourrait ne pas se limiter à l'identification

d'une altération moléculaire unique. Mais elle pourrait intégrer un ensemble complexe de caractéristiques qui feraient de la tumeur de chaque patient une pathologie unique. Chaque patient se verrait alors proposer un traitement qui lui serait spécifiquement adapté et « personnalisé ». Ce concept est encore du ressort de la recherche et n'a actuellement pas démontré son efficacité dans le cadre d'un programme de recherche clinique.

L'action 5.6 du Plan cancer 2014-2019 vise à adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées.

Mais une fois les biomarqueurs développés, encore faut-il convaincre les cliniciens de leur pertinence par rapport aux méthodes qu'ils pratiquent actuellement et leur expliquer le mécanisme du test et les modalités d'interprétation des résultats.

L'arrivée de ces traitements dans la pratique courante nécessite un accompagnement, et les cliniciens doivent être formés à ces nouvelles méthodes. L'implémentation de chaque nouveau biomarqueur en routine clinique doit être anticipée pour permettre de façon précoce l'accès aux nouvelles thérapies ciblées.

B. Le cadre réglementaire

1. Freins et limites en termes de réglementation

L'**absence de processus clairs et homogènes** sur les aspects réglementaires dans le processus de soumission et d'autorisation ne facilite pas la généralisation de la stratégie de développement des couples médicament/test compagnon.

En Europe, à l'heure actuelle, les tests ne sont soumis qu'au marquage CE pour lequel le fabricant s'engage à garantir la qualité du produit et la sécurité des patients. Même si le nouveau règlement sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* apporte des clarifications sur la définition des tests compagnons, de nombreuses évolutions sont encore attendues en termes de clarté réglementaire sur leur mise à disposition.

Les instances réglementaires doivent continuer leurs efforts pour **établir un environnement favorable** afin d'encourager les industriels à investir dans la médecine personnalisée, en créant des guidelines claires pour le développement, et des éléments de motivation permettant de justifier un important investissement.

Par ailleurs, tous les pays ne présentent pas les mêmes avancées dans ce domaine. Une **standardisation des processus de mise sur le marché** entre les différents pays permettrait une facilitation de l'accès de telles thérapies au niveau européen.

En plus des difficultés de mise sur le marché, rien ne garantit aux industriels d'obtenir une prise en charge par les systèmes de soins nationaux des tests qu'ils commercialisent. **L'absence de remboursement en France des actes de biologie associés comme compagnon d'un médicament**, ne permet pas de simplifier le processus. Les systèmes de remboursement actuels ne permettent pas de récompenser l'innovation et l'investissement des industriels dans la production d'évidences cliniques solides pour les tests qu'ils veulent commercialiser.

D'autre part, alors que le modèle de co-développement représente un enjeu de taille pour les industriels, on observe une **absence de synchronisation dans les processus de développement du médicament et du test compagnon**, d'évaluation, et de mise à disposition, mais aussi dans la prise en charge et le remboursement. Il n'existe pas à ce jour de processus clair pour coordonner toutes ces étapes entre le médicament et le test compagnon. De plus, il faut de deux à quatre ans pour développer un test compagnon alors qu'il en faut plus de dix pour le médicament. Ces échelles de temps ne favorisent pas la coordination des processus réglementaires. Les démarches d'évaluation et de mise sur le marché d'un médicament et d'un DMDIV sont aujourd'hui totalement indépendantes et autonomes, et aucune procédure ne prévoit une évaluation synchrone et un accès au marché coordonné. Or, un test compagnon n'a pas d'utilité réelle s'il n'est pas associé au médicament. D'autant plus que les différents processus font intervenir des entités ou des organismes différents.

Cette synchronisation semble indispensable afin d'éviter des retards dans la mise à disposition du nouveau biomarqueur pour le patient. En effet, l'absence de coordination et de synchronisation des processus d'évaluation et de remboursement, retarde l'accès aux patients. Par exemple, l'Herceptin® a bénéficié d'un accès au marché en 2000 alors que le test HER2 associé n'a été pris en charge qu'en 2007.

2. Evolution du cadre réglementaire

L'évolution du cadre réglementaire pour mettre sur le marché les tests compagnons est un enjeu qui n'a pas échappé aux autorités puisque des réflexions sont en cours pour **encadrer l'évaluation, la mise sur le marché et le remboursement des tests compagnons**, afin de mettre en place des mesures favorables pour accéder au marché. Les industriels attendent eux aussi des évolutions réglementaires pour faciliter l'accès au marché des tests compagnons, afin de pouvoir se lancer dans de réels travaux sur la médecine personnalisée.

i. Définir un processus d'autorisation conjointe

Actuellement, en France comme en Europe, le dépôt de l'AMM du médicament est totalement dissocié de la procédure de mise à disposition du test compagnon. Des réflexions sont en cours pour une reconnaissance et une évaluation spécifique des tests compagnons, et pour apporter une cohérence, comme c'est le cas aux Etats-Unis, afin que les thérapies ciblées soient rendues disponibles avec leur test compagnon.

Cette difficulté a été largement soulignée lors du Comité Stratégique des Industries de la Santé (CSIS) : « *il n'existe pas de procédure coordonnée et cohérente pour l'accès au marché des médicaments et de leurs tests associés* ». Pour garantir une évaluation synchrone, le CSIS du 11 avril 2016 a proposé un certain nombre de mesures et d'actions, dont la mesure n°32 consacrée aux tests compagnons. L'objectif de cette mesure étant de faciliter l'accès simultané des tests compagnons et des médicaments aux patients tout en favorisant le développement de la filière industrielle. À la suite d'un diagnostic de la situation et d'une identification des blocages a été publié le guide HAS d'évaluation technique du couple Médicament/Test compagnon. L'enjeu central du CSIS est de définir un processus d'évaluation garantissant une évaluation synchrone, et de mettre en place toutes les dispositions réglementaires nécessaires pour placer de manière efficace et durable le couple médicament/test compagnon dans le système de santé français. C'est cette ambition que les industriels portent auprès des pouvoirs publics dans le contexte du CSIS avec cette proposition clé de **définir un processus d'évaluation synchrone**.

ii. Disposer de règles de remboursement favorables au développement des tests compagnons

Le circuit d'inscription d'un acte de biologie sur la liste des actes et prestations remboursables est un processus long et complexe. L'évaluation d'un nouvel acte par la Haute Autorité de santé (HAS) est une étape qui peut durer un an, voire davantage. De plus, la procédure de prise en charge des tests diagnostiques innovants est aujourd'hui allongée par plusieurs spécificités : l'impossibilité pour un industriel de saisir la HAS directement, l'absence de délais pour certaines parties de la procédure, l'absence de méthodologie précise, la spécificité du circuit des tests diagnostiques par rapport aux autres produits de santé, etc.

Une simplification du processus d'inscription au remboursement des actes, et une évaluation commune et simultanée par les deux Commissions (Commission de la Transparence et CNEDiMTS) lors du dépôt des dossiers permettraient de raccourcir les délais d'évaluation pour garantir une mise à disposition simultanée et un accès

généralisé du médicament et de son test compagnon. C'est pourquoi les industriels demandent une amélioration des textes de la sécurité sociale pour aboutir à une simplification du processus d'inscription au remboursement des actes.

En ce qui concerne les délais de procédures, et suite aux propositions incluses dans le premier contrat de filière des industries et technologies de santé (CSF-ITF) signé le 5 juillet 2013 à l'issue du sixième CSIS, il a été préconisé d'examiner les évolutions envisageables pour permettre aux industriels de saisir directement la HAS, avec des propositions clés :

- Examiner les évolutions envisageables pour permettre aux industriels de saisir la HAS en vue de l'évaluation de leurs dispositifs médicaux *in vitro* ;
- Promouvoir la création d'un dossier-type de demande ;
- Demander à la HAS d'élaborer une méthode d'évaluation technique et médico-économique lisible ;
- Engager des travaux visant à fixer des délais d'instruction des dossiers des tests compagnons pour leur évaluation par la HAS (par exemple en restreignant le pouvoir de saisine à l'UNCAM pour l'évaluation des actes et en ouvrant cette possibilité au président du CEPS).

A ce titre, un guide d'évaluation technique du couple médicament / test compagnon a été publié par la HAS. Même si certains industriels sont en désaccord au sujet de ce guide, on voit bien que les autorités placent cette problématique au cœur de l'innovation. Les industriels ont par ailleurs proposé d'apporter des précisions dans la mise à jour du guide méthodologique de l'évaluation économique à la HAS :

- La typologie des tests « compagnons » (par exemple : le caractère prédictif du marqueur orienté vers l'efficacité ou vers la toxicité du traitement) ;
- Des choix structurants de la modélisation économique : population cible, choix des comparateurs, etc. ;
- Le périmètre des coûts associés aux tests « compagnons ».

Parallèlement ont été mis en place des délais d'instruction (art 52 de la Loi de financement de la sécurité sociale PLFSS de 2014 et décret du 18/02/2015), et des procédures dérogatoires comme la mise en place du « forfait innovation », dans lesquels peuvent rentrer les tests compagnons. De plus un travail sur le RIHN est effectué : dans ce cadre, les tests compagnons pourront bénéficier d'une prise en charge dérogatoire au cours de l'ATU de la molécule.⁴⁵

⁴⁵ Rapport Conseil stratégique des Industries de Santé. En ligne, 11 avril 2016. Disponible sur : http://www.biomedicalalliance.com/wp-content/uploads/2014/10/11_04_2016_rapport_conseil_strategique_des_industries_de_sante.pdf (consulté le 17.06.2017)

Section VII. Enjeux médico-économiques et opportunités

La médecine personnalisée présente des bénéfices à la fois pour les patients et pour le système de santé. A ce titre, elle présente un bon nombre d'opportunités et de perspectives d'évolution. Si les conséquences de la personnalisation de la médecine sur la qualité du système de santé sont significatives, il en est de même en termes d'efficacité et de qualité de vie des patients. Par la mise en place des tests compagnons, la HAS et les agences réglementaires sont en attente d'approches médico-économiquement viables.

A. Enjeux médicaux : évolution des pratiques médicales et amélioration de la qualité de vie des patients

1. Cibler les traitements et réduire les erreurs de prescription

Les biomarqueurs peuvent en premier lieu permettre de **décélérer des signaux ou la présence d'une pathologie avant même l'apparition de symptômes** ou de signes cliniques. Ce qui offre l'opportunité de se concentrer sur la prévention à des stades parfois très avancés. La médecine personnalisée ouvre aussi la porte à des interventions en amont sur la base d'antécédents familiaux.

Dans de nombreuses aires thérapeutiques, les tests de diagnostic permettent aux médecins d'identifier immédiatement le traitement qui sera le plus efficace pour un patient en fonction de ses caractéristiques moléculaires. Cela permet non seulement de cibler les traitements en amont mais aussi **d'éviter la frustration d'un tâtonnement médical ou des erreurs de prescription.**

2. Réduire les effets indésirables des traitements

Les traitements qui ciblent des caractéristiques moléculaires permettent d'atteindre leur objectif **tout en réduisant les effets indésirables.** L'application la plus commune de ces thérapies est, comme on a pu le voir précédemment, le cancer du sein. Environ 30% des cas de cancers du sein sont caractérisés par la surexpression du HER2 à la surface des cellules, détectée par un test compagnon. Pour les patientes atteintes de ce cancer qui expriment cette protéine membranaire, ajouter le trastuzumab (Herceptin®) à leur chimiothérapie permet de réduire les risques de réapparition de 52%.^{46, 47.}

⁴⁶ Piccart-Gebhart, MJ, Procter, M, Leyland-Jones, B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353: 1659-1672.

⁴⁷ Romond, EH, Perez, EA, Bryant, J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353: 1673-1684.

D'autres tests de médecine personnalisée permettent de mesurer des biomarqueurs de pronostic, qui aident à **indiquer comment la maladie peut évoluer** chez un individu chez lequel la pathologie a déjà été diagnostiquée. C'est le cas des deux tests complexes OncotypeDX® et MammaPrint®, qui aident à déceler les meilleures chances de guérison pour les patientes atteintes de cancer du sein :

- Le test Oncotype DX® est un test diagnostique multigénique qui détermine le risque de récurrence spécifique chez chaque patiente atteinte d'un cancer du sein invasif au stade précoce et identifie les patientes susceptibles de tirer un bénéfice minime, voire nul, de la chimiothérapie et celles pouvant en tirer un bénéfice important.
- Le test MammaPrint® mesure le niveau d'expression de chacun de ces gènes dans un échantillon prélevé sur une tumeur du sein cancéreuse. Il emploie ensuite un algorithme ou une formule précise pour produire un score qui détermine le niveau de risque de la patiente (faible ou élevé) pour la dissémination du cancer dans une autre région du corps.

Ces tests permettent de classer les patients en catégorie et sont des **indicateurs pour les soignants sur la façon de traiter les patients en évitant les effets toxiques** que pourraient induire les traitements.

B. Enjeux économiques : Impact budgétaire sur les dépenses de santé

D'un point de vue économique, supporter le coût d'un traitement qui se révèle inefficace chez certains patients, conduit à dégrader la qualité du système de santé à terme. Une étude réalisée en 2008 avait ainsi mis en évidence que 604 millions de dollars pourraient être économisés annuellement aux Etats-Unis dans le cadre du traitement du cancer colorectal métastatique si Vectibix® (panatimumab) et Erbitux® (cetuximab) n'étaient prescrits qu'aux patients répondeurs à ces traitements (c'est-à-dire aux patients dont le gène KRAS n'est pas muté). Cette restriction a depuis été ajoutée dans les indications de Vectibix® (panatimumab) et Erbitux® (cetuximab).

Au-delà du bénéfice pour les patients, la médecine personnalisée offre une réponse adaptée aux enjeux de santé, permettant de réduire les coûts en matière de santé de manière significative. En effet, **en corrigeant les problématiques telles que les échecs thérapeutiques, les hospitalisations liées aux effets indésirables, un diagnostic tardif, ou un défaut de dépistage, cette nouvelle approche permet au final un coût de prise en charge totale réduit.**

Les tests compagnons et plus généralement la médecine personnalisée permettent :

- **Une diminution du risque financier lié à l'échec thérapeutique**

Les médicaments associés à un test diagnostique sont, certes, nettement plus chers que les produits thérapeutiques traditionnels, mais ils évitent le « tâtonnement médical » et la facturation aux caisses maladie de médicaments inefficaces. Selon les dirigeants du laboratoire Roche, précurseur en la matière, le prix des tests diagnostiques et de la thérapie, même s'ils sont élevés, sont inférieurs à ce qu'engendrent l'utilisation d'un traitement inadapté et ses effets secondaires.⁴⁸

- **Une réduction des coûts d'hospitalisation liés aux effets indésirables**

Une certaine catégorie de tests (appelés les tests pharmacogénétiques) aide à prédire quel traitement donner et à quelle dose pour une utilisation sûre du traitement. En effet, de nombreuses admissions à l'hôpital sont dues à des effets indésirables ou des surdosages. Là encore, chaque patient est unique : les métabolismes peuvent varier et les réactions aussi. Certains patients éliminent les molécules trop rapidement pour permettre au traitement d'agir, tandis que d'autres les éliminent plus lentement causant des surexpositions. Ces variations génétiques doivent donc être prises en compte pour évaluer la dose. Lors des essais cliniques, les biomarqueurs permettent d'éliminer de façon fiable et précoce les « mauvais » candidats au développement de molécules thérapeutiques et de choisir la dose de médicament pour les essais pivots de phase III, pour diminuer le risque d'effets

⁴⁸ Le Figaro. Médecine personnalisée : Roche vise le leadership [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.lefigaro.fr/societes/2011/12/01/04015-20111201ARTFIG00813-medecine-personnalisee-roche-vise-le-leadership.php>> (consulté le 02.02.2017)

secondaires trop importants.⁴⁹ Cette réduction des hospitalisations implique une diminution des coûts de traitements.

- **Une réduction des coûts liés à un retard de diagnostic ou à un défaut de dépistage**

Face à un diagnostic tardif, les patients peuvent se trouver contraints de changer plusieurs fois de traitements avant d'obtenir le traitement qui leur sera bénéfique, ce qui génère des coûts importants.

⁴⁹ Eurasanté. Les biomarqueurs dans le développement du médicament. Etude 2005. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdfpublications/Les-biomarqueurs-dans-le-developpement-du-medicament_Eurasan.pdf> (Consulté le 25/01/2012)

Conclusion

De nombreux biomarqueurs ont été développés ces dernières années, permettant de mettre en évidence des cibles thérapeutiques de choix. De nouveaux médicaments ont alors vu le jour : **les thérapies ciblées**. Cette **stratégie de ciblage** est réalisée en vue **d'améliorer l'efficacité des traitements**, et c'est dans cette approche qu'est apparu le concept de médecine personnalisée, qui a évolué vers la *médecine de précision*, un terme plus adapté et plus proche de la réalité clinique.

La médecine personnalisée est une forme de soins de santé qui considère les **spécificités individuelles** (information génétique du patient, environnement, etc) afin de mieux **prévenir, diagnostiquer et traiter** les maladies. Elle exige la **stratification des patients** afin d'identifier ceux pour lesquels la thérapie sera la plus susceptible d'avoir les effets recherchés. L'ambition que les malades puissent bénéficier d'un traitement personnalisé passant d'une médecine *de masse*, offrant pour chaque maladie le même traitement, à une médecine « *sur mesure* » offrant à chaque patient le médicament le plus adapté, est l'un des grands enjeux de la médecine de demain.

Le développement pharmaceutique s'est vu bouleversé par l'apparition des biomarqueurs, faisant émerger de **nouvelles stratégies de développement**, puisqu'ils permettent de développer en parallèle un **test compagnon**. Et pour les médicaments déjà sur le marché, ils permettent d'envisager une nouvelle indication thérapeutique, ou d'améliorer le service rendu en ciblant une sous-population.

Le recours aux thérapies ciblées et à la stratification des patients via les biomarqueurs peut permettre non seulement d'accéder à des traitements mieux adaptés pour les malades, et d'améliorer leur qualité de vie, mais permet aussi de **réaliser des économies importantes**.

En effet, en ciblant et en sélectionnant les patients de manière précoce, les tests compagnons présentent l'avantage **d'éviter les erreurs de traitement, les mauvais diagnostics, et les effets indésirables qui peuvent générer des coûts importants** pour notre système de santé. Et bien que le développement d'un test compagnon soit coûteux et présente des risques, le co-développement du médicament et du test a le potentiel de **réduire les coûts et les délais de développement**, permettant un gain de temps et un retour sur investissement important pour les industriels.

La diffusion et la mise à disposition de ces outils innovants impliquent **de nouveaux modèles, où les environnements réglementaires et économiques sont en évolution constante**. Le marché évolue, et diverses parties prenantes sont impliquées : les laboratoires pharmaceutiques, les entreprises de diagnostic, mais aussi les médecins, les patients, les autorités de santé et les payeurs, qui investissent énormément dans la recherche de résultats médicaux, pour garantir aux patients des traitements bénéfiques.

Mais face à cet engouement pour ces nouvelles stratégies de traitement, des **limites scientifiques, techniques, réglementaires, économiques, et même éthiques** ont émergé. D'autant plus qu'au test et au médicament s'appliquent des règles très distinctes en termes de remboursement et d'accès au marché. Et compte tenu de leur coût de développement élevé, il est important de savoir comment ils seront pris en charge. On pourrait se demander s'il existe une enveloppe globale pour le médicament et son test compagnon, et si tel était le cas, comment répartir les

bénéfices entre l'industrie pharmaceutique et celle du diagnostic ? Il est déjà difficile de déterminer le partage des bénéfices dans des accords de co-marketing par exemple, mais face à des différences de prix considérables entre des thérapies ciblées, qui ont un prix extrêmement élevé, et des tests compagnons beaucoup moins cher, comment peuvent se répartir les bénéfices ? Ainsi, de plus en plus de laboratoires développent leurs propres filiales de « diagnostic », comme c'est le cas de Roche, précurseur des thérapies ciblées et des tests compagnons.

Tant que le médicament n'est pas autorisé, le test n'a pas d'utilité. C'est pourquoi une **interaction étroite** entre les développeurs de médicament et de tests compagnons est à privilégier. Et pour faciliter leur mise à disposition conjointe, il faudrait établir des guidelines claires qui définissent un **processus de co-développement et d'évaluation synchrone, pour une mise sur le marché coordonnée et une prise en charge simultanée**, comme c'est le cas aux Etats-Unis.

Autour de la médecine personnalisée, et par une réelle volonté d'ouvrir l'innovation, différents acteurs industriels partagent à présent leurs recherches et leurs meilleures pratiques, car chacun a réalisé qu'il était essentiel de travailler ensemble pour pouvoir parvenir à mieux traiter les pathologies et permettre aux patients de nourrir de nouveaux espoirs. L'expansion des biomarqueurs et des tests compagnons réside donc dans la capacité des différents acteurs à **agir en interaction pour répondre à ces enjeux**.

Annexe 1 : Tableau des Biomarqueurs Pharmacogénomiques apparaissant dans les informations produits des médicaments ¹¹

Dernière mise à jour le 14 mars 2017

Drug	Therapeutic Area*	Biomarker [†]	Labeling Sections
<u>Abacavir</u>	Infectious Diseases	HLA-B*57:01	Boxed Warning, Dosage and Administration, Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Ado-Trastuzumab Emtansine</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Afatinib</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Alectinib</u>	Oncology	ALK	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Alirocumab</u>	Endocrinology	Not specified	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Amitriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Anastrozole</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Drug Interactions, Clinical Studies
<u>Arformoterol (1)</u>	Pulmonary	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Arformoterol (2)</u>	Pulmonary	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Aripiprazole</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Aripiprazole Lauroxil</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Arsenic Trioxide</u>	Oncology	PML-RARA	Indications and Usage
<u>Ascorbic Acid, PEG-3350, Potassium Chloride, Sodium Ascorbate, Sodium Chloride, and Sodium Sulfate</u>	Gastroenterology	G6PD	Warnings and Precautions
<u>Atezolizumab</u>	Oncology	CD274 (PD-L1)	Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Atomoxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Azathioprine</u>	Rheumatology	TPMT	Dosage and Administration, Warnings, Precautions, Drug Interactions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
<u>Belinostat</u>	Oncology	UGT1A1	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
<u>Blinatumomab</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Indications and Usage, Clinical Studies
<u>Boceprevir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Pharmacology
<u>Bosutinib</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Brentuximab Vedotin</u>	Oncology	ALK	Clinical Studies
<u>Brexpiprazole</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Brivaracetam</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Busulfan</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Clinical Studies
<u>Cabozantinib</u>	Oncology	RET	Clinical Studies
<u>Capecitabine</u>	Oncology	DPYD	Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
<u>Carbamazepine (1)</u>	Neurology	HLA-B*15:02	Boxed Warning, Warnings, Precautions
<u>Carbamazepine (2)</u>	Neurology	HLA-A*31:01	Warnings
<u>Carglumic Acid</u>	Inborn Errors of Metabolism	NAGS	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Carisoprodol</u>	Rheumatology	CYP2C19	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Carvedilol</u>	Cardiology	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Celecoxib</u>	Rheumatology	CYP2C9	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Ceritinib</u>	Oncology	ALK	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Cetuximab (1)</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Cetuximab (2)</u>	Oncology	HRAS, KRAS, NRAS (RAS)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Cevimeline</u>	Dental	CYP2D6	Precautions
<u>Chloroquine</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions
<u>Chlorpropamide</u>	Endocrinology	G6PD	Precautions
<u>Cisplatin</u>	Oncology	TPMT	Adverse Reactions
<u>Citalopram (1)</u>	Psychiatry	CYP2C19	Dosage and Administration, Warnings, Clinical Pharmacology
<u>Citalopram (2)</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Clobazam</u>	Neurology	CYP2C19	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Clomipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Clopidogrel</u>	Cardiology	CYP2C19	Boxed Warning, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Clozapine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Cobimetinib</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Codeine</u>	Anesthesiology	CYP2D6	Boxed Warning, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Patient Counseling Information
<u>Crizotinib (1)</u>	Oncology	ALK	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies

<u>Crizotinib (2)</u>	Oncology	ROS1	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Dabrafenib (1)</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information
<u>Dabrafenib (2)</u>	Oncology	G6PD	Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Patient Counseling Information
<u>Dabrafenib (3)</u>	Oncology	HRAS, KRAS, NRAS (RAS)	Dosage and Administration, Warnings and Precautions
<u>Daclatasvir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Dapsone (1)</u>	Dermatology	G6PD	Warnings and Precautions, Use in Specific Populations
<u>Dapsone (2)</u>	Dermatology	Not specified	Warnings and Precautions
<u>Dapsone (3)</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions, Adverse Reactions, Overdosage
<u>Darifenacin</u>	Urology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Dasatinib</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome); T315I mutation	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Denileukin Diffitox</u>	Oncology	IL2RA (CD25 antigen)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Clinical Studies
<u>Desflurane</u>	Anesthesiology	Not specified	Contraindications
<u>Desipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Dexlansoprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Dextromethorphan and Quinidine</u>	Neurology	CYP2D6	Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Diazepam</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Dinutuximab</u>	Oncology	MYCN	Clinical Studies
<u>Dolutegravir</u>	Infectious Diseases	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Doxepin (1)</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Doxepin (2)</u>	Psychiatry	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Dronabinol</u>	Gastroenterology	CYP2C9	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Drospirenone and Ethinyl Estradiol</u>	Gynecology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Duloxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Efavirenz</u>	Infectious Diseases	CYP2B6	Clinical Pharmacology
<u>Elbasvir and Grazoprevir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Eliquis</u>	Inborn Errors of Metabolism	CYP2D6	Indications and Usage, Dosage and Administration, Contraindications, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Elosulfase</u>	Inborn Errors of Metabolism	GALNS	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Eltrombopag (1)</u>	Hematology	F5 (Factor V Leiden)	Warnings and Precautions
<u>Eltrombopag (2)</u>	Hematology	SERPINC1 (Antithrombin III)	Warnings and Precautions
<u>Erlotinib</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Erythromycin and Sulfisoxazole</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions
<u>Escitalopram (1)</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Escitalopram (2)</u>	Psychiatry	CYP2C19	Adverse Reactions
<u>Esomeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Eteplirsen</u>	Neurology	DMD	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Everolimus (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Everolimus (2)</u>	Oncology	ESR1	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Evolocumab</u>	Endocrinology	Not specified	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Exemestane</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Fesoterodine</u>	Urology	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Flibanserin (1)</u>	Gynecology	CYP2C9	Clinical Pharmacology
<u>Flibanserin (2)</u>	Gynecology	CYP2C19	Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Flibanserin (3)</u>	Gynecology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Fluorouracil (1)</u>	Dermatology	DPYD	Contraindications, Warnings
<u>Fluorouracil (2)</u>	Oncology	DPYD	Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
<u>Fluoxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Flurbiprofen</u>	Rheumatology	CYP2C9	Clinical Pharmacology
<u>Fluvoxamine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Fulvestrant (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Fulvestrant (2)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Galantamine</u>	Neurology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Gefitinib</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Glimepiride</u>	Endocrinology	G6PD	Warnings and Precautions, Adverse Reactions
<u>Glipizide</u>	Endocrinology	G6PD	Precautions
<u>Glyburide</u>	Endocrinology	G6PD	Precautions
<u>Hydralazine</u>	Cardiology	NAT1, NAT2	Clinical Pharmacology
<u>Ibrutinib</u>	Oncology	del (17p)	Indications and Usage, Clinical Studies
<u>Iloperidone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Imatinib (1)</u>	Oncology	KIT	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies

<u>Imatinib (2)</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Imatinib (3)</u>	Oncology	PDGFRB	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Imatinib (4)</u>	Oncology	FIP1L1-PDGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Mipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Indacaterol</u>	Pulmonary	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Irinotecan</u>	Oncology	UGT1A1	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Isoflurane</u>	Anesthesiology	Not specified	Contraindications
<u>Isoniazid, Pyrazinamide, and Rifampin</u>	Infectious Diseases	NAT1, NAT2	Clinical Pharmacology
<u>Isosorbide Dinitrate</u>	Cardiology	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Overdosage
<u>Isosorbide Mononitrate</u>	Cardiology	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Overdosage
<u>Ivacaftor</u>	Pulmonary	CFTR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Ivacaftor and Lumacaftor</u>	Pulmonary	CFTR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Lacosamide</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Lansoprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Lapatinib (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Lapatinib (2)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Lapatinib (3)</u>	Oncology	HLA-DQA1*02:01, HLA-DRB1*07:01	Clinical Pharmacology
<u>Ledipasvir and Sofosbuvir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Lenalidomide</u>	Hematology	del (5q)	Boxed Warning, Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Lesinurad</u>	Rheumatology	CYP2C9	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Letrozole</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Lidocaine and Prilocaine (1)</u>	Anesthesiology	Not specified	Warnings and Precautions
<u>Lidocaine and Prilocaine (2)</u>	Anesthesiology	G6PD	Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Lomitapide</u>	Endocrinology	Not specified	Boxed Warning, Indication and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Mafenide</u>	Infectious Diseases	G6PD	Warnings, Adverse Reactions
<u>Mercaptopurine</u>	Oncology	TPMT	Dosage and Administration, Warnings, Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
<u>Methylene Blue</u>	Hematology	G6PD	Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Metoclopramide (1)</u>	Gastroenterology	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Precautions, Overdosage
<u>Metoclopramide (2)</u>	Gastroenterology	G6PD	Precautions, Overdosage
<u>Metoprolol</u>	Cardiology	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Mipomersen</u>	Endocrinology	Not specified	Boxed Warning, Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Modafinil</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Mycophenolic Acid</u>	Transplantation	HPRT1	Warnings and Precautions
<u>Nalidixic Acid</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions, Adverse Reactions
<u>Nebivolol</u>	Cardiology	CYP2D6	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
<u>Nefazodone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Nilotinib (1)</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Nilotinib (2)</u>	Oncology	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Nitrofurantoin</u>	Infectious Diseases	G6PD	Warnings, Adverse Reactions
<u>Nivolumab</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Nortriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Obinutuzumab</u>	Oncology	MS4A1 (CD20 antigen)	Clinical Studies
<u>Olaparib</u>	Oncology	BRCA1, BRCA2	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Olaratumab</u>	Oncology	PDGFRA	Clinical Studies
<u>Omacetaxine</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Clinical Studies
<u>Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Omeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Ondansetron</u>	Gastroenterology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Osimertinib</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Oxcarbazepine</u>	Neurology	HLA-B*15:02	Warnings and Precautions
<u>Palbociclib (1)</u>	Oncology	ESR1	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Palbociclib (2)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Palonosetron</u>	Gastroenterology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Panitumumab (1)</u>	Oncology	EGFR	Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Panitumumab (2)</u>	Oncology	HRAS, KRAS, NRAS (RAS)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Pantoprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Parathyroid Hormone</u>	Inborn Errors of Metabolism	CASR	Indications and Usage, Clinical Studies
<u>Paroxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions

<u>Pazopanib (1)</u>	Oncology	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Pazopanib (2)</u>	Oncology	HLA-B*57:01	Clinical Pharmacology
<u>Peginterferon Alfa-2b</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Pharmacology
<u>Pegloticase</u>	Rheumatology	G6PD	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
<u>Pembrolizumab (1)</u>	Oncology	BRAF	Clinical Studies
<u>Pembrolizumab (2)</u>	Oncology	CD274 (PD-L1)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Perphenazine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Pertuzumab (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Pertuzumab (2)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Clinical Studies
<u>Phenytoin (1)</u>	Neurology	CYP2C9	Clinical Pharmacology
<u>Phenytoin (2)</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Phenytoin (3)</u>	Neurology	HLA-B*15:02	Warnings
<u>Pimozide</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Precautions
<u>Piroxicam</u>	Rheumatology	CYP2C9	Clinical Pharmacology
<u>Ponatinib</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome); T315I mutation	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Prasugrel (1)</u>	Cardiology	CYP2C19	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Prasugrel (2)</u>	Cardiology	CYP2C9	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Prasugrel (3)</u>	Cardiology	CYP3A5	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Prasugrel (4)</u>	Cardiology	CYP2B6	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Primaquine (1)</u>	Infectious Diseases	G6PD	Contraindications, Warnings, Precautions, Adverse Reactions, Overdosage
<u>Primaquine (2)</u>	Infectious Diseases	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Precautions, Adverse Reactions
<u>Propafenone</u>	Cardiology	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Propranolol</u>	Cardiology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Protriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Quinidine</u>	Cardiology	CYP2D6	Precautions
<u>Quinine Sulfate (1)</u>	Infectious Diseases	G6PD	Contraindications
<u>Quinine Sulfate (2)</u>	Infectious Diseases	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Rabeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Rasburicase (1)</u>	Oncology	G6PD	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Rasburicase (2)</u>	Oncology	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Risperidone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Rituximab</u>	Oncology	MS4A1 (CD20 antigen)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Rosuvastatin</u>	Endocrinology	SLCO1B1	Clinical Pharmacology
<u>Rucaparib (1)</u>	Oncology	BRCA1, BRCA2	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Rucaparib (2)</u>	Oncology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Rucaparib (3)</u>	Oncology	CYP1A2	Clinical Pharmacology
<u>Sevoflurane</u>	Anesthesiology	RYR1	Warnings
<u>Simeprevir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Sodium Nitrite</u>	Toxicology	G6PD	Warnings and Precautions
<u>Sofosbuvir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Sofosbuvir and Velpatasvir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Succimer</u>	Hematology	G6PD	Clinical Pharmacology
<u>Sulfamethoxazole and Trimethoprim</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions
<u>Sulfasalazine</u>	Gastroenterology	G6PD	Precautions
<u>Tamoxifen (1)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Tamoxifen (2)</u>	Oncology	F5 (Factor V Leiden)	Warnings
<u>Tamoxifen (3)</u>	Oncology	F2 (Prothrombin)	Warnings
<u>Telaprevir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Tetrabenazine</u>	Neurology	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Thioguanine</u>	Oncology	TPMT	Dosage and Administration, Warnings, Precautions
<u>Thioridazine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Contraindications, Warnings, Precautions
<u>Ticagrelor</u>	Cardiology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Tolterodine</u>	Urology	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Tramadol</u>	Anesthesiology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Trametinib</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information
<u>Trastuzumab (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Trastuzumab (2)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Clinical Studies
<u>Tretinoin</u>	Oncology	PML-RARA	Indications and Usage, Warnings, Clinical Pharmacology
<u>Trimipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Ustekinumab</u>	Dermatology and Gastroenterology	IL12A, IL12B, IL23A	Warnings and Precautions
<u>Valproic Acid (1)</u>	Neurology	POLG	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Valproic Acid (2)</u>	Neurology	ABL2, ASL, ASS1, CPS1, NAGS, OTC	Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Vemurafenib (1)</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information

<u>Vemurafenib (2)</u>	Oncology	NRAS	Warnings and Precautions, Adverse Reactions
<u>Venetoclax</u>	Oncology	del (17p)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Venlafaxine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Voriconazole</u>	Infectious Diseases	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Vortioxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
<u>Warfarin (1)</u>	Hematology	CYP2C9	Dosage and Administration, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Warfarin (2)</u>	Hematology	VKORC1	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
<u>Warfarin (3)</u>	Hematology	PROS1	Warnings and Precautions
<u>Warfarin (4)</u>	Hematology	PROC	Warnings and Precautions
<u>Drug</u>	Therapeutic Area*	Biomarker†	Labeling Sections
<u>Abacavir</u>	Infectious Diseases	HLA-B*57:01	Boxed Warning, Dosage and Administration, Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Ado-Trastuzumab Emtansine</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Afatinib</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Alectinib</u>	Oncology	ALK	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Alirocumab</u>	Endocrinology	Not specified	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Amitriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Anastrozole</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Drug Interactions, Clinical Studies
<u>Arformoterol (1)</u>	Pulmonary	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Arformoterol (2)</u>	Pulmonary	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Aripiprazole</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Aripiprazole Lauroxil</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Arsenic Trioxide</u>	Oncology	PML-RARA	Indications and Usage
<u>Ascorbic Acid, PEG-3350, Potassium Chloride, Sodium Ascorbate, Sodium Chloride, and Sodium Sulfate</u>	Gastroenterology	G6PD	Warnings and Precautions
<u>Atezolizumab</u>	Oncology	CD274 (PD-L1)	Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Atomoxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Azathioprine</u>	Rheumatology	TPMT	Dosage and Administration, Warnings, Precautions, Drug Interactions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
<u>Belinostat</u>	Oncology	UGT1A1	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
<u>Blinatumomab</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Indications and Usage, Clinical Studies
<u>Boceprevir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Pharmacology
<u>Bosutinib</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Brentuximab Vedotin</u>	Oncology	ALK	Clinical Studies
<u>Brexpiprazole</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Brivaracetam</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Busulfan</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Clinical Studies
<u>Cabozantinib</u>	Oncology	RET	Clinical Studies
<u>Capecitabine</u>	Oncology	DPYD	Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
<u>Carbamazepine (1)</u>	Neurology	HLA-B*15:02	Boxed Warning, Warnings, Precautions
<u>Carbamazepine (2)</u>	Neurology	HLA-A*31:01	Warnings
<u>Carglumic Acid</u>	Inborn Errors of Metabolism	NAGS	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Carisoprodol</u>	Rheumatology	CYP2C19	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Carvedilol</u>	Cardiology	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Celecoxib</u>	Rheumatology	CYP2C9	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Ceritinib</u>	Oncology	ALK	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Cetuximab (1)</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Cetuximab (2)</u>	Oncology	HRAS, KRAS, NRAS (RAS)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Cevimeline</u>	Dental	CYP2D6	Precautions
<u>Chloroquine</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions
<u>Chlorpropamide</u>	Endocrinology	G6PD	Precautions
<u>Cisplatin</u>	Oncology	TPMT	Adverse Reactions
<u>Citalopram (1)</u>	Psychiatry	CYP2C19	Dosage and Administration, Warnings, Clinical Pharmacology
<u>Citalopram (2)</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Clobazam</u>	Neurology	CYP2C19	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Clomipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Clopidogrel</u>	Cardiology	CYP2C19	Boxed Warning, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Clozapine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Cobimetinib</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies

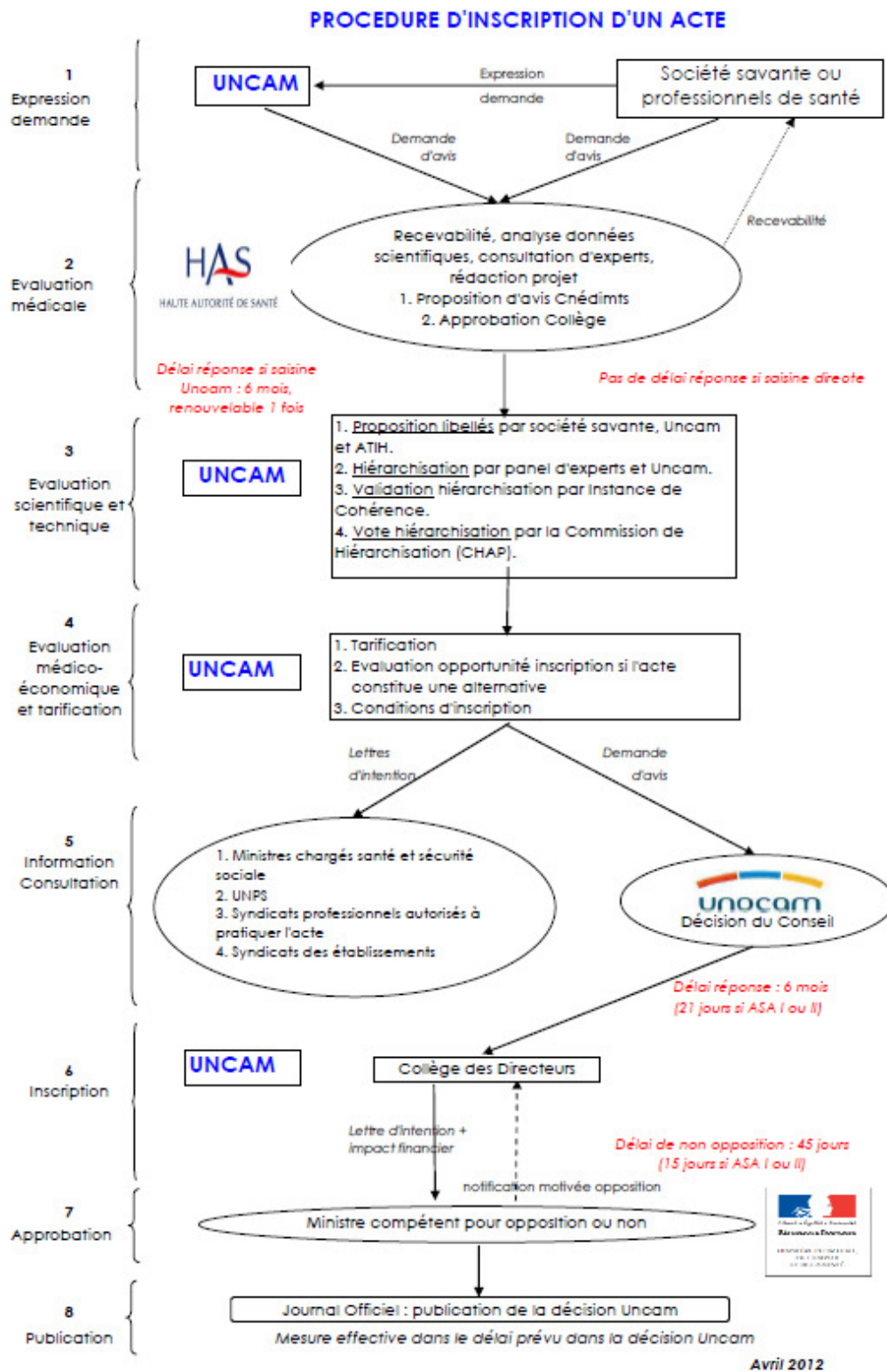
<u>Codeine</u>	Anesthesiology	CYP2D6	Boxed Warning, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Patient Counseling Information
<u>Crizotinib (1)</u>	Oncology	ALK	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Crizotinib (2)</u>	Oncology	ROS1	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Dabrafenib (1)</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information
<u>Dabrafenib (2)</u>	Oncology	G6PD	Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Patient Counseling Information
<u>Dabrafenib (3)</u>	Oncology	HRAS, KRAS, NRAS (RAS)	Dosage and Administration, Warnings and Precautions
<u>Daclatasvir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Dapsone (1)</u>	Dermatology	G6PD	Warnings and Precautions, Use in Specific Populations
<u>Dapsone (2)</u>	Dermatology	Not specified	Warnings and Precautions
<u>Dapsone (3)</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions, Adverse Reactions, Overdosage
<u>Darifenacin</u>	Urology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Dasatinib</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome); T315I mutation	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Denileukin Diftitox</u>	Oncology	IL2RA (CD25 antigen)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Clinical Studies
<u>Desflurane</u>	Anesthesiology	Not specified	Contraindications
<u>Desipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Dexiansoprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Dextromethorphan and Quinidine</u>	Neurology	CYP2D6	Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Diazepam</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Dinutuximab</u>	Oncology	MYCN	Clinical Studies
<u>Dolutegravir</u>	Infectious Diseases	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Doxepin (1)</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Doxepin (2)</u>	Psychiatry	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Dronabinol</u>	Gastroenterology	CYP2C9	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Drospirenone and Ethinyl Estradiol</u>	Gynecology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Duloxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Efavirenz</u>	Infectious Diseases	CYP2B6	Clinical Pharmacology
<u>Elbasvir and Grazoprevir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Eliquisat</u>	Inborn Errors of Metabolism	CYP2D6	Indications and Usage, Dosage and Administration, Contraindications, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Elosulfase</u>	Inborn Errors of Metabolism	GALNS	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Eltrombopag (1)</u>	Hematology	F5 (Factor V Leiden)	Warnings and Precautions
<u>Eltrombopag (2)</u>	Hematology	SERPINC1 (Antithrombin III)	Warnings and Precautions
<u>Erlotinib</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Erythromycin and Sulfisoxazole</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions
<u>Escitalopram (1)</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Escitalopram (2)</u>	Psychiatry	CYP2C19	Adverse Reactions
<u>Esomeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Eteplirsen</u>	Neurology	DMD	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Everolimus (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Everolimus (2)</u>	Oncology	ESR1	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Evolocumab</u>	Endocrinology	Not specified	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Exemestane</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Fesoterodine</u>	Urology	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Flibanserin (1)</u>	Gynecology	CYP2C9	Clinical Pharmacology
<u>Flibanserin (2)</u>	Gynecology	CYP2C19	Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Flibanserin (3)</u>	Gynecology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Fluorouracil (1)</u>	Dermatology	DPYD	Contraindications, Warnings
<u>Fluorouracil (2)</u>	Oncology	DPYD	Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
<u>Fluoxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Flurbiprofen</u>	Rheumatology	CYP2C9	Clinical Pharmacology
<u>Fluvoxamine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Fulvestrant (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Fulvestrant (2)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Galantamine</u>	Neurology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Gefitinib</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Glimepiride</u>	Endocrinology	G6PD	Warnings and Precautions, Adverse Reactions
<u>Glipizide</u>	Endocrinology	G6PD	Precautions
<u>Glyburide</u>	Endocrinology	G6PD	Precautions
<u>Hydralazine</u>	Cardiology	NAT1, NAT2	Clinical Pharmacology

<u>Ibrutinib</u>	Oncology	del (17p)	Indications and Usage, Clinical Studies
<u>loperidone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Imatinib (1)</u>	Oncology	KIT	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Imatinib (2)</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Imatinib (3)</u>	Oncology	PDGFRB	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Imatinib (4)</u>	Oncology	FIP1L1-PDGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Imipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Indacaterol</u>	Pulmonary	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Irinotecan</u>	Oncology	UGT1A1	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Isoflurane</u>	Anesthesiology	Not specified	Contraindications
<u>Isoniazid, Pyrazinamide, and Rifampin</u>	Infectious Diseases	NAT1, NAT2	Clinical Pharmacology
<u>Isosorbide Dinitrate</u>	Cardiology	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Overdosage
<u>Isosorbide Mononitrate</u>	Cardiology	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Overdosage
<u>Ivacaftor</u>	Pulmonary	CFTR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Ivacaftor and Lumacaftor</u>	Pulmonary	CFTR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Lacosamide</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Lansoprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Lapatinib (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Lapatinib (2)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Lapatinib (3)</u>	Oncology	HLA-DQA1*02:01, HLA-DRB1*07:01	Clinical Pharmacology
<u>Ledipasvir and Sofosbuvir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Lenalidomide</u>	Hematology	del (5q)	Boxed Warning, Indications and Usage, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Lesinurad</u>	Rheumatology	CYP2C9	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Letrozole</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Lidocaine and Prilocaine (1)</u>	Anesthesiology	Not specified	Warnings and Precautions
<u>Lidocaine and Prilocaine (2)</u>	Anesthesiology	G6PD	Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Lomitapide</u>	Endocrinology	Not specified	Boxed Warning, Indication and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Mafenide</u>	Infectious Diseases	G6PD	Warnings, Adverse Reactions
<u>Mercaptopurine</u>	Oncology	TPMT	Dosage and Administration, Warnings, Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology
<u>Methylene Blue</u>	Hematology	G6PD	Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Metoclopramide (1)</u>	Gastroenterology	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Precautions, Overdosage
<u>Metoclopramide (2)</u>	Gastroenterology	G6PD	Precautions, Overdosage
<u>Metoprolol</u>	Cardiology	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Mipomersen</u>	Endocrinology	Not specified	Boxed Warning, Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Modafinil</u>	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Mycophenolic Acid</u>	Transplantation	HPRT1	Warnings and Precautions
<u>Nalidixic Acid</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions, Adverse Reactions
<u>Nebivololol</u>	Cardiology	CYP2D6	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
<u>Nefazodone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Nilotinib (1)</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Nilotinib (2)</u>	Oncology	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Nitrofurantoin</u>	Infectious Diseases	G6PD	Warnings, Adverse Reactions
<u>Nivolumab</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Nortriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Obinutuzumab</u>	Oncology	MS4A1 (CD20 antigen)	Clinical Studies
<u>Olaparib</u>	Oncology	BRCA1, BRCA2	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Olaratumab</u>	Oncology	PDGFRA	Clinical Studies
<u>Omacetaxine</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Clinical Studies
<u>Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Omeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Ondansetron</u>	Gastroenterology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Osimertinib</u>	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Oxcarbazepine</u>	Neurology	HLA-B*15:02	Warnings and Precautions
<u>Palbociclib (1)</u>	Oncology	ESR1	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Palbociclib (2)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Palonosetron</u>	Gastroenterology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Panitumumab (1)</u>	Oncology	EGFR	Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Panitumumab (2)</u>	Oncology	HRAS, KRAS, NRAS (RAS)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies

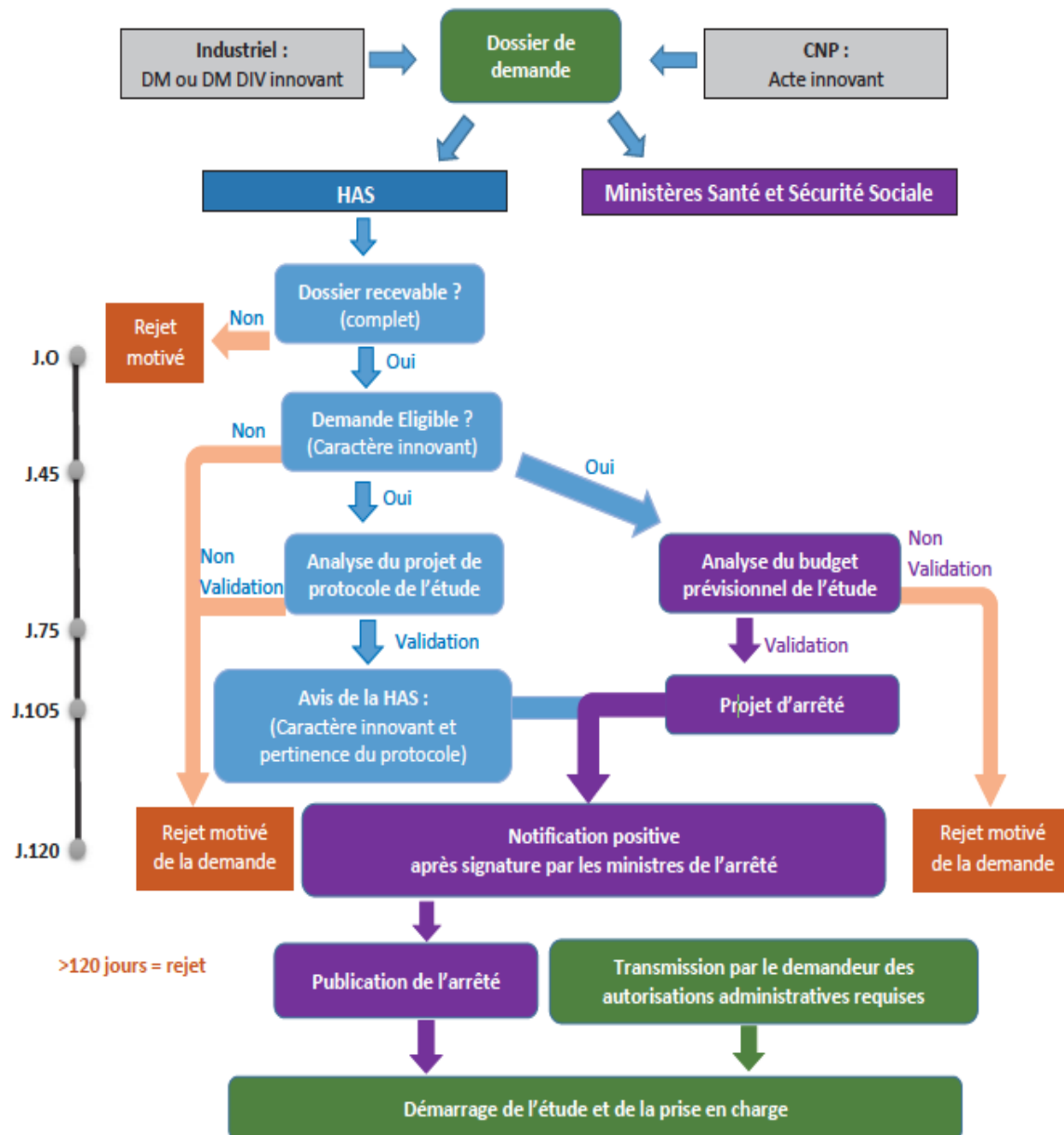
<u>Pantoprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Parathyroid Hormone</u>	Inborn Errors of Metabolism	CASR	Indications and Usage, Clinical Studies
<u>Paroxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Pazopanib (1)</u>	Oncology	UGT1A1	Clinical Pharmacology
<u>Pazopanib (2)</u>	Oncology	HLA-B*57:01	Clinical Pharmacology
<u>Peginterferon Alfa-2b</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Pharmacology
<u>Pegloticase</u>	Rheumatology	G6PD	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
<u>Pembrolizumab (1)</u>	Oncology	BRAF	Clinical Studies
<u>Pembrolizumab (2)</u>	Oncology	CD274 (PD-L1)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Clinical Studies
<u>Perphenazine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Pertuzumab (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Pertuzumab (2)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Clinical Studies
<u>Phenytoin (1)</u>	Neurology	CYP2C9	Clinical Pharmacology
<u>Phenytoin (2)</u>	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Phenytoin (3)</u>	Neurology	HLA-B*15:02	Warnings
<u>Pimozide</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Precautions
<u>Piroxicam</u>	Rheumatology	CYP2C9	Clinical Pharmacology
<u>Ponatinib</u>	Oncology	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome); T315I mutation	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Prasugrel (1)</u>	Cardiology	CYP2C19	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Prasugrel (2)</u>	Cardiology	CYP2C9	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Prasugrel (3)</u>	Cardiology	CYP3A5	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Prasugrel (4)</u>	Cardiology	CYP2B6	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Primaquine (1)</u>	Infectious Diseases	G6PD	Contraindications, Warnings, Precautions, Adverse Reactions, Overdosage
<u>Primaquine (2)</u>	Infectious Diseases	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Precautions, Adverse Reactions
<u>Propafenone</u>	Cardiology	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Propranolol</u>	Cardiology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Protriptyline</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Quinidine</u>	Cardiology	CYP2D6	Precautions
<u>Quinine Sulfate (1)</u>	Infectious Diseases	G6PD	Contraindications
<u>Quinine Sulfate (2)</u>	Infectious Diseases	CYP2D6	Drug Interactions
<u>Rabeprazole</u>	Gastroenterology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Rasburicase (1)</u>	Oncology	G6PD	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Rasburicase (2)</u>	Oncology	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Risperidone</u>	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Rituximab</u>	Oncology	MS4A1 (CD20 antigen)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Rosuvastatin</u>	Endocrinology	SLCO1B1	Clinical Pharmacology
<u>Rucaparib (1)</u>	Oncology	BRCA1, BRCA2	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Rucaparib (2)</u>	Oncology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Rucaparib (3)</u>	Oncology	CYP1A2	Clinical Pharmacology
<u>Sevoflurane</u>	Anesthesiology	RYR1	Warnings
<u>Simeprevir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Sodium Nitrite</u>	Toxicology	G6PD	Warnings and Precautions
<u>Sofosbuvir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Sofosbuvir and Velpatasvir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Studies
<u>Succimer</u>	Hematology	G6PD	Clinical Pharmacology
<u>Sulfamethoxazole and Trimethoprim</u>	Infectious Diseases	G6PD	Precautions
<u>Sulfasalazine</u>	Gastroenterology	G6PD	Precautions
<u>Tamoxifen (1)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Indications and Usage, Precautions, Adverse Reactions, Clinical Studies
<u>Tamoxifen (2)</u>	Oncology	F5 (Factor V Leiden)	Warnings
<u>Tamoxifen (3)</u>	Oncology	F2 (Prothrombin)	Warnings
<u>Telaprevir</u>	Infectious Diseases	IFNL3 (IL28B)	Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Tetrabenazine</u>	Neurology	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
<u>Thioguanine</u>	Oncology	TPMT	Dosage and Administration, Warnings, Precautions
<u>Thioridazine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Contraindications, Warnings, Precautions
<u>Ticagrelor</u>	Cardiology	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Tolterodine</u>	Urology	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
<u>Tramadol</u>	Anesthesiology	CYP2D6	Clinical Pharmacology
<u>Trametinib</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information
<u>Trastuzumab (1)</u>	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
<u>Trastuzumab (2)</u>	Oncology	ESR1, PGR	Clinical Studies
<u>Tretinoin</u>	Oncology	PML-RARA	Indications and Usage, Warnings, Clinical Pharmacology
<u>Trimipramine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Ustekinumab</u>	Dermatology and Gastroenterology	IL12A, IL12B, IL23A	Warnings and Precautions
<u>Valproic Acid (1)</u>	Neurology	POLG	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions

<u>Valproic Acid (2)</u>	Neurology	ABL2, ASL, ASS1, CPS1, NAGS, OTC	Contraindications, Warnings and Precautions
<u>Vemurafenib (1)</u>	Oncology	BRAF	Indications and Usage, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies, Patient Counseling Information
<u>Vemurafenib (2)</u>	Oncology	NRAS	Warnings and Precautions, Adverse Reactions
<u>Venetoclax</u>	Oncology	del (17p)	Indications and Usage, Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Studies
<u>Venlafaxine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
<u>Voriconazole</u>	Infectious Diseases	CYP2C19	Clinical Pharmacology
<u>Vortioxetine</u>	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
<u>Warfarin (1)</u>	Hematology	CYP2C9	Dosage and Administration, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
<u>Warfarin (2)</u>	Hematology	VKORC1	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology
<u>Warfarin (3)</u>	Hematology	PROS1	Warnings and Precautions
<u>Warfarin (4)</u>	Hematology	PROC	Warnings and Precautions

Annexe 2 : Processus d'inscription d'un acte sur la liste des actes et prestations



Annexe 3 : Processus de prise en charge au forfait innovation



Bibliographie

1. John H. Marburger, III. Priorities for personalized medicine : report of the President's Council of Advisors on Science and Technology, [en ligne] Septembre 2008. Disponible sur : <http://cdm266901.cdmhost.com/cdm/ref/collection/p266901coll4/id/1735> (consulté le 15.07.2017)
2. Site internet de Roche. Médecine personnalisée [en ligne]. Disponible sur : <http://www.roche.fr/pharma/medecine-personnalisee.html> (consulté le 31.01.2017).
3. HAS. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Guide Méthodologique. Service évaluation des actes professionnels, [en ligne] 2014, 27p. Disponible sur : www.has-sante.fr (Consulté le 10.07.2017).
4. *La pharmacogénomique a pour objet l'étude des effets des médicaments sur le génome humain. À l'inverse de la pharmacogénétique qui étudie l'influence du patrimoine génétique sur le sort des médicaments. Il est cependant fréquent que les deux termes soient utilisés indistinctement.* (Bourel M, Ardaillou. « Pharmacogénétique et pharmacogénomique » Académie Nationale de Médecine)
5. Les Echos. Parier sur les enjeux de la médecine personnalisée. [en ligne], 28/04/10. Disponible sur : <https://investir.lesechos.fr/marches/actualites/parier-sur-les-enjeux-de-la-medecine-personnalisee-247329.php> (Consulté le 20.07.2017)
6. Personalized Medicine Coalition. 2015 Progress Report. [en ligne], 2015. Disponible sur : http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMCCorporate/file/2015_Progress_Report_PM_at_FDA.pdf (Consulté le 17.07.2017).
7. Becquemont, L. La médecine personnalisée : comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement clinique en vue d'une AMM ? *Thérapie* 2012 Juillet-Août; 67 (4): 339–348. © 2012 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
8. Institut national du cancer. Le programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes (AcSé) [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Essais-cliniques-et-therapies-ciblees/L-acces-securise-aux-therapies-ciblees-AcS> (consulté le 31.01.2017)
9. ANSM. Mise à disposition de thérapies ciblées : l'ANSM mobilisée à toutes les étapes - Point d'information [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> (consulté le 31.01.2017).
10. Institut National du Cancer. LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER EN 2015. État des lieux et enjeux, [en ligne] 2016. Disponible sur www.e-cancer.fr (consulté le 17.07.2017).
11. FDA. U.S Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [en ligne], Dernière mise à jour : Août 2017. Disponible sur : <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (Consulté le 17 Mars 2017)
12. EMA. European public assessment report (EPAR) for Herceptin. Summary for the Public. EMA/981900/2011 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/index> (consulté le 17.06.2017)
13. Alain J. van Gool, Brian Henry and Erik D. Sprengers , From biomarker strategies to biomarker activities and back, *Drug discovery today*, volume 15, February 2010.
14. LEEM. Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques : impact sur la R&D et sur les modèles économiques des industriels de la santé. [en ligne], 2012. Disponible sur <www.leem.org> 2012 (consulté le 01.07.2017)
15. Gueyffier F, Dib M, Boissel JP. Biomarqueurs – Utilisation au cours du développement et pour l'enregistrement des médicaments, *Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique*, N°16, 2001, vol 56 : 355-361
16. R. Martya. Groupe de travail « Biomarqueurs » du LEEM. Valorisation et modélisation médico-économique du couple Test diagnostique compagnon et Thérapie ciblée. [en ligne], Octobre 2013. Disponible sur : http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2013/10/R%C3%A9flexions-m%C3%A9thodologiques-MedicoEco_Octobre_20131.pdf (consulté le 17.07.2017)
17. Tufts Center for the Study of Drug Development. Personalized medicine gains traction but still faces multiple challenges. *Impact Report*. 2015 ;17(3).
18. Séminaire PIPAME. « Les enjeux des nouveaux biomarqueurs » [en ligne]. Disponible sur : <http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/evenements/biomarqueurs/biomarqueurs-compte-rendu.pdf> (Consulté le 19 mars 2017)
19. Janku et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010

20. Étude Leem – Bionest « Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques ». [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ariis.fr/2011/02/11/etat-des-lieux-des-biomarqueurs-etude-2010> (Consulté le 10.06.2017)
21. Fondation pour la recherche médicale. « Maladie d'Alzheimer : un fléau en forte progression » [en ligne]. Disponible sur : <https://www.frm.org/alzheimer/ampleur-maladie.html> (Consulté le 10.06.2017)
22. L'Institut Imagine associé à AB Science dans la recherche d'une nouvelle thérapie dans la maladie d'Alzheimer. [en ligne]. Disponible sur <http://www.institutimagine.org/fr/relations-industrielles/les-actualites-relations/11-2-mai-2014-l-institut-imagine-associe-a-ab-science-dans-la-recherche-d-une-nouvelle-therapie-dans-la-maladie-d-alzheimer.html> (Consulté le 10.06.2017)
23. Communiqué de presse. Roche. [en ligne], Septembre 2015. Disponible sur : <http://www.roche.com/med-cor-2015-09-21-f.pdf> (Consulté le 10.06.2017)
24. Sarker, D. and P. Workman (2007). "Pharmacodynamic biomarkers for molecular cancer therapeutics." *Adv Cancer Res* 96: 213-268.
25. Afssaps : Cahier d'acteur : Les biomarqueurs, les produits de santé et l'Afssaps. 2011. [en ligne]. Disponible sur [http://www.afssaps.fr/Activites/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/(offset)/0) (Consulté le 20.06.2017)
26. Huriez A et Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS). Etat des lieux des biomarqueurs comme outils diagnostic compagnons de produits thérapeutiques. Etude 2011. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2011/03/biomarqueurs-etude-synthese-version-longue-30-slides.pdf> (Consulté le 01/02/2017)
27. Food and Drug Administration. Drug Diagnostic Co-development Concept Paper [en ligne], Avril 2005. Disponible sur : <http://www.fda.gov/cder/genomics/pharmacoconceptfn.pdf>. (Consulté le 29/01/2017)
28. E. GRILLOT. D&Consultants. Etude de marché sur les Biomarqueurs - Définition des critères des industriels pour le développement d'un biomarqueur. [en ligne], 1^{er} Juillet 2015. Disponible sur : [file:///Users/sophielachaume/Downloads/DeConsultants+-+Biomarqueurs%20\(1\).pdf](file:///Users/sophielachaume/Downloads/DeConsultants+-+Biomarqueurs%20(1).pdf) (consulté le 17.08.2017)
29. Deloitte / Personalized Medicine Coalition. Achieving ROI in Personalized Medicine : Barriers, Incentives and Pathways to Successful Commercialization. Personalized Medicine Coalition conference, 2009.
30. Aviesan. DVS Biomarqueurs et Tests Compagnons. En ligne. Disponible sur : <https://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/partenariats-industriels/dvs-biomarqueurs-et-tests-compagnons> (Consulté le 20.07.2017)
31. *Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux*
32. *Directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*
33. Journal officiel des Communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. L 331 du 7.12.1998, p. 16 (Annexe I)
34. Journal officiel des Communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. L 331 du 7.12.1998, p. 4 et p. 6
35. Journal officiel des Communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. L 331 du 7.12.1998, p. 11 (Art. 11)
36. Conseil de l'Union Européenne. Modernisation des règles de l'UE relatives aux dispositifs médicaux. En ligne. Disponible sur : <http://www.consilium.europa.eu/fr/policies/new-rules-medical-in-vitro-diagnostic-devices/> (consulté le 6.04.2017)
37. DeviceMed France | Novembre / Décembre 2014 [en ligne]. Disponible sur : https://www.rcts.fr/wpcontent/uploads/2015/04/DeviceMed_vers_une_classification_plus_contraignante_des_DMDIV_Articles2014-3.pdf (Consulté le 20.07.2017)
38. Site internet de la HAS. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). 16.04.2013
39. Décret n°2015-179 relatif à la prise en charge dérogatoire d'un produit ou d'un acte innovant (Article L.165-1-1 du Code de la sécurité sociale), publié au J.O du 18 février 2015
40. Instruction N°DGOS/PF4/DSS/1C/DGS/PP3/2015/279 de la DGOS, la DSS et la DGS du 04 septembre 2015
41. Guide HAS Forfait innovation Guide pour le dépôt de dossier de demande de prise en charge dérogatoire – L.165- 1-1 du CSS – d'un produit ou d'un acte innovant Dispositif médical, dispositif médical de diagnostic in vitro ou acte innovant
42. Circulaire n°DGOS/R1/2016/172 du 12 mai 2016 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2016 des établissements de santé

43. M.Roberts. Covance. Diagnostics compagnons: un nouveau moteur dans un véhicule classique. 3 Juillet 2015. En ligne. Disponible sous <<http://fr.covance.com/sdblog/dcovance/2015/07/cdx-new-engine-in-a-classic-car/>> (Consulté le 15.05.2017)
44. Schulz C, Boeck S, Heinemann V, Stemmler HJ. UGT1A1 genotyping: a predictor of irinotecan-associated side effects and drug efficacy? *Anticancer Drugs*. 2009, 20(10), 867-79
45. Rapport Conseil stratégique des Industries de Santé. En ligne, 11 avril 2016. Disponible sur : http://www.biomedicalalliance.com/wp-content/uploads/2014/10/11_04_2016_rapport_conseil_strategique_des_industries_de_sante.pdf (consulté le 17.06.2017)
46. Piccart-Gebhart, MJ, Procter, M, Leyland-Jones, B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353: 1659-1672.
47. Romond, EH, Perez, EA, Bryant, J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353: 1673-1684.
48. Le Figaro. Médecine personnalisée : Roche vise le leadership [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.lefigaro.fr/societes/2011/12/01/04015-20111201ARTFIG00813-medecine-personnalisee-roche-vise-le-leadership.php>> (consulté le 02.02.2017)
49. Eurasanté. Les biomarqueurs dans le développement du médicament. Etude 2005. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdfpublications/Les-biomarqueurs-dans-le-developpement-du-medicament_Eurasan.pdf> (Consulté le 25/01/2012)

Serment de Galien

" Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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. "

