



Réflexion prospective autour des biomarqueurs

DÉCEMBRE 2009



RÉSUMÉ

Les progrès de la recherche dans le domaine de la santé amènent la découverte d'un nombre considérable de biomarqueurs. Ces biomarqueurs présentent un intérêt majeur pour le développement d'une médecine personnalisée. Ils constituent un enjeu stratégique pour les industries de la santé en devenant l'une des principales forces de la recherche biopharmaceutique dans la mise au point de médicaments innovants. Au plan économique, leur développement n'est pas sans conséquences sur la restructuration de la filière des industries de santé, et peut impacter l'équilibre financier de notre système de protection sociale.

De la recherche au patient, les étapes du développement des biomarqueurs ont été analysées. Pour ce faire, des interviews d'acteurs clés du domaine des biomarqueurs et une réflexion en groupe de travail partenarial ont été conduites.

La définition des biomarqueurs semble désormais faire consensus autour de la définition à caractère réglementaire adoptée par l'EMA⁽¹⁾ et de celle plus scientifique du NIH⁽²⁾ américain. Un biomarqueur est « une caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments ». Actuellement, plus de 90% des biomarqueurs ne sont utilisés qu'en R&D sans jamais être retrouvés en biologie médicale. Au-delà de l'impact direct des « biomarqueurs » sur les processus de recherche, de découverte et d'innovation de la filière biopharmaceutique se posent des questions d'ordre scientifique et réglementaire liées aux processus de validation, d'accès aux marchés, d'accès aux soins, mais aussi économiques, éthiques...

La découverte de biomarqueurs demande la coordination et l'intégration de disciplines et de technologies multiples qui, de fait, sont présents dans les laboratoires de recherche publics. Les développements technologiques nécessaires requièrent de plus en plus de la multidisciplinarité, des masses critiques et la capacité pour la recherche publique à travailler en projet et en partenariat public/privé. La structuration des organismes de recherche publics français pour atteindre les masses critiques et les dispositifs favorisant les transferts de technologie constituent donc un enjeu y compris dans le domaine des biomarqueurs. En pratique, malgré une grande abondance de biomarqueurs potentiels apparaissant à travers la recherche biomédicale, le nombre de biomarqueurs pertinents et validés est encore faible (17 tests compagnons validés par la FDA⁽³⁾ en juin 2009).

Les biomarqueurs peuvent notamment être utilisés :

- en R& D (Recherche et Développement),
 - o pour différencier les stades d'une maladie ou en connaître le mécanisme,
 - o pour la découverte de nouveaux médicaments en les utilisant comme cibles,
 - o lors des développements précliniques et cliniques de nouveaux traitements :

⁽¹⁾ EMA : Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

⁽²⁾ NIH : National Institute of Health

⁽³⁾ FDA : Food and drug administration

- comme indicateurs de l'efficacité et de la toxicité permettant une évaluation provisoire, voire une prédiction du bénéfice/risque individuel,
 - comme outil de stratification des patients,
 - comme outils de sélection des candidats médicaments les plus prometteurs.
- Lorsque le biomarqueur se substitue à un critère clinique, on parle alors de biomarqueur de substitution (« surrogate marker »).
- en biologie médicale,
 - en prévention pour identifier et calculer un risque ou une prédisposition pathologique,
 - pour diagnostiquer une maladie dans une population,
 - pour orienter le traitement et assurer le suivi thérapeutique de celui-ci en optimisant les doses à administrer et en mesurant plus rapidement la réponse du patient au traitement,
 - pour suivre l'évolution de la pathologie et adapter la prise en charge thérapeutique en conséquence.

Parallèlement à ces utilisations des biomarqueurs, l'industrie agroalimentaire a un fort besoin de biomarqueurs pour soutenir et démontrer des allégations nutritionnelles et de santé. L'utilisation des biomarqueurs dans ce cadre nutraceutique présente de nombreuses spécificités, en particulier le fait que l'on s'adresse à des individus le plus souvent sains. Les enjeux économiques sont potentiellement très importants. Le besoin est aujourd'hui pressant de définir des paramètres objectivables et quantifiables permettant de caractériser certaines allégations sur la santé, mais la difficulté est réelle : comment quantifier une "amélioration du transit et du confort digestif" ou une "diminution des risques cardiovasculaires" ? Ce domaine complexe dont la réglementation est en pleine évolution mérite une étude à lui seul et il a été décidé de ne pas le prendre en compte dans le cadre de cette étude.

Au plan réglementaire, la validation de la pertinence médicale est une étape critique du développement des biomarqueurs. En France, qu'il s'agisse de biomarqueurs utilisés en biologie médicale ou lors du développement de médicaments, il n'y a pas aujourd'hui de référentiel de validation, de suivi, de comparaison, de standardisation et de mise à disposition de tests biomarqueurs. Que ce soit au niveau européen ou au niveau mondial, le point faible porte sur la validation de la pertinence et de l'utilité clinique du biomarqueur et non sur ses performances analytiques parfaitement couvertes par les procédures 510K ou du marquage CE. En outre, il n'y a pas non plus d'inventaire des biomarqueurs validés en France comme en Europe.

La surveillance post-marquage CE⁽⁴⁾ des nouveaux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV) actuellement pratiquée par l'AFSSAPS⁽⁵⁾ est jugée satisfaisante. Le cycle de vie du dispositif de DIV étant relativement court, elle présente l'avantage de ne pas freiner l'innovation. Il semble cependant nécessaire de développer des « guidelines » spécifiques pour la validation/qualification de la technique de mesure du biomarqueur mais aussi pour sa validation/qualification clinique, centralisés au plan européen de manière à accélérer le consensus et la prise de décision. Dans le cas des tests biomarqueurs, compagnons d'un médicament, une meilleure synchronisation des procédures réglementaires liées à la mise sur le marché et à la prise en charge du médicament et du test diagnostic est nécessaire pour éviter des retards dans la mise à disposition du nouveau biomarqueur pour le patient.

⁽⁴⁾ CE : marquage CE

⁽⁵⁾ AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Au plan économique, du fait de la multitude des paramètres contradictoires à appréhender, il est encore difficile de prévoir quel impact un plus grand recours aux biomarqueurs aurait sur les coûts de R&D pharmaceutiques. En revanche, la stratification des patients sécurise les essais cliniques, facilite l'obtention de l'AMM⁽¹⁾, diminue le coût de la surveillance post AMM et conduit à des marchés plus étroits mais mieux caractérisés. Pour les entreprises pharmaceutiques, le biomarqueur compagnon est un atout pour réduire le chemin critique vers l'obtention de l'AMM et favoriser la promotion du médicament.

Dans la chaîne de création de valeur des industries de santé, des stratégies d'intégration des biomarqueurs dans le développement du médicament commencent à se développer. D'un point de vue global, la tendance voudrait voir converger les entreprises thérapeutiques et celles du diagnostic.

Dans la perspective du passage en pratique courante de nouveaux biomarqueurs, l'éducation des professionnels sera indispensable pour sensibiliser les cliniciens aux bénéfices apportés par les tests mais aussi pour que chaque test disponible soit correctement prescrit aux patients.

Dans un contexte qui semble présager d'un fort développement des biomarqueurs, l'objectif de cette étude est de mener une démarche prospective dans le domaine médical, afin d'identifier quelles évolutions des acteurs de la chaîne de valeur et des instances réglementaires sont prévisibles ou nécessaires et doivent être anticipées.

La première phase de l'étude a consisté en un recueil d'éléments de prospective, au moyen d'un questionnaire ouvert élaboré pour servir de guide à des entretiens individuels auprès de 18 acteurs clés du domaine des « biomarqueurs ».

Sur la base des comptes-rendus d'interviews, les évolutions et les variables de changement associées envisagées par les différentes catégories d'interlocuteurs ont été analysés par un groupe de travail représentatif de l'ensemble des acteurs.

⁽¹⁾ AMM : Autorisation de mise sur le marché