

Avec l'avancée des connaissances scientifiques (génomique, imagerie, protéomique...) couplés à la réduction des coûts du séquençage de l'ADN, de plus en plus de mécanismes moléculaires impliqués dans une pathologie sont décryptés et les laboratoires développent des médicaments capables de bloquer spécifiquement une des étapes de ces mécanismes. **Quels sont les bénéfices pour le patient ? Des traitements plus efficaces avec moins d'effets secondaires, et voire même adaptés aux profils et aux risques de chaque patient. Le médicament pour tous laisse place au traitement personnalisé, une révolution des approches thérapeutiques.**

Depuis les années 2000, une dizaine de traitements ciblés sont arrivés sur le marché. Pour sélectionner les patients porteurs de l'anomalie spécifique, et sur lesquels le médicament sera efficace, le laboratoire doit y associer un test diagnostique. Cette nécessité a bouleversé l'organisation de la R&D des laboratoires.

Les laboratoires ont du intégrer très tôt dans le développement, une recherche de biomarqueurs – caractéristiques biologiques mesurables – liés au médicament. Ces biomarqueurs permettent de mieux comprendre l'action du médicament et les spécificités des patients sur lesquels il est actif. Des allers-retours entre les résultats obtenus en clinique, la réponse des patients au médicament, et les résultats de la recherche ont conduit à définir une nouvelle discipline : la médecine translationnelle.

Les laboratoires du LIR ont accéléré la construction de liens privilégiés avec les équipes hospitalières françaises pour favoriser cette médecine translationnelle. Ils investissent également dans des consortiums de recherche pour découvrir et valider les biomarqueurs. Cependant, cette approche de médecine personnalisée a un coût, puisque le développement d'un tel traitement est complexe pour un nombre de patient plus réduit. Le gouvernement avec l'ensemble des acteurs du système de soins en France doivent mettre en place un modèle économique qui préserve le financement de l'innovation de demain.

## **Herceptin® dans le cancer du sein : un cas d'école**

Il a fallu près de 25 ans de recherche pour pouvoir proposer aux débuts des années 2000 aux patientes atteintes d'un cancer du sein agressif, un médicament ciblé qui a changé complètement leur pronostic. Retour sur cette success story.

En 1987, le lien entre l'amplification de l'oncogène HER-2 au niveau des cellules tumorales et un pronostic défavorable est établi. Cette anomalie moléculaire est retrouvée chez près de 15% des patientes.

Au début des années 90, l'entreprise californienne Genentech produit un anticorps monoclonal recombinant, humanisé à près de 95% qui bloque le récepteur HER-2, et donc diminue les signaux de prolifération de la cellule tumorale. Les premiers essais cliniques débuteront en 1992.

Victoire, en 2000, Herceptin®, médicament développé par Genentech (appartenant aujourd'hui au groupe Roche), ciblant spécifiquement l'oncogène est disponible pour les patientes européennes. Il est accompagné d'un test diagnostique, qui identifie les patientes présentant l'amplification de ce gène.

1 Etat des lieux des biomarqueurs - Etude 2010 (ARIIS/Bionest Partners)

## Trois questions à Sophie Kornowski-Bonnet, Président de Roche France

### Les traitements ciblés ont concerné en premier lieu la cancérologie, pourquoi ?

Les cancers sont une des premières causes de mortalité dans le monde. Pour lutter contre ces maladies, de nombreuses équipes de recherche à travers le monde étudient la genèse et le développement des tumeurs. L'émergence de nouvelles disciplines telles que la biologie moléculaire, la génomique, la bioinformatique ont permis d'étudier la cellule tumorale et de caractériser des voies de signalisation en jeu dans la prolifération anormale des cellules cancéreuses. Ainsi, connaissant précisément certaines anomalies biologiques des cancers, les chercheurs de l'industrie biopharmaceutique ont pu développer des thérapies ciblées telles que Herceptin® qui a révolutionné la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein HER2+.

Par ailleurs, les chercheurs s'intéressent aussi à l'environnement de la tumeur, notamment à sa vascularisation. Ainsi, les anti-angiogéniques comme Avastin® ont pu être mis au point.

Les sciences du vivant ont permis en seulement 10 ans d'identifier de nombreuses nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. L'organisme humain exprime plus de 2 millions de protéines différentes or l'ensemble des médicaments actuellement sur le marché n'en ciblent qu'une centaine. Il reste encore de nombreuses voies de recherche à explorer pour lutter efficacement contre les cancers.

### Quel impact sur l'organisation de la R&D?

Roche a été le pionnier des thérapies ciblées parce que le modèle de R&D du groupe s'appuie depuis longtemps sur une collaboration très précoce entre les divisions pharmacie et diagnostic. Nous sommes également intimement convaincus que les chercheurs du public et du privé doivent travailler ensemble, au chevet du patient. C'est pour cela que nous sommes très engagés dans la recherche translationnelle et que nous avons, notamment avec le Réseau Français de Recherche Roche, des collaborations avec des équipes d'excellence de la recherche comme celles de l'IGR ou de l'Institut Curie.

### Faut-il réfléchir à un nouveau modèle économique pour ces traitements innovants ?

La médecine personnalisée consiste à adapter le traitement au patient. En pratique, cela implique de comprendre les mécanismes moléculaires des maladies ainsi que les différences biologiques qui existent d'un patient à un autre.

Les coûts de R&D sont toujours plus élevés, puisqu'il faut d'une part trouver les meilleures cibles thérapeutiques pour développer des médicaments innovants et d'autre part rechercher les biomarqueurs qui permettent d'identifier les patients qui vont tirer le meilleur bénéfice des traitements.

Au final, le nombre de patients qui recevront les nouveaux traitements ciblés sera plus faible que pour un médicament classique. Il faut donc inventer un nouveau modèle économique pour que les patients d'aujourd'hui aient accès aux traitements innovants tout en maîtrisant les dépenses de santé. Les prix des médicaments doivent aussi permettre de financer la recherche et le développement des traitements de demain.

### Pour aller plus loin :

Définition, rôle, impact sur l'industrie pharmaceutique des biomarqueurs : Etude 2010 consacrée aux biomarqueurs, réalisé par Bionest Partners pour ARIIS, l'Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé.

<http://www.ariis.fr/10/754-etat-des-lieux-des-biomarqueurs-etude-2010/>

