

# LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : aspects pharmacoéconomiques

O. BRUYÈRE (1), J.-Y. REGINSTER (2), O. ETHGEN (1)

**RÉSUMÉ :** L'essor et l'implantation de la médecine personnalisée devraient permettre l'amélioration de la qualité de la prestation des soins ainsi que le développement de solutions thérapeutiques novatrices et adaptées. Dans une société où les ressources de soins de santé ne sont pas illimitées, la question du coût et de l'efficacité économique de la médecine personnalisée est importante. De nombreuses études pharmacoéconomiques ont été réalisées et une partie substantielle d'entre elles suggèrent que la médecine personnalisée amène une meilleure santé, mais à un plus grand prix. Cependant, les méthodes pharmacoéconomiques développées ces dernières années devront être adaptées dans le futur afin de mieux prendre en compte la complexité de la problématique, notamment la capacité et la fiabilité des tests destinés à cibler au mieux les patients, mais aussi le cheminement complet des patients du début à la fin de la prise en charge.

**MOTS-CLÉS :** *Médecine personnalisée - Efficacité économique - Coût-utilité*

**PERSONALIZED MEDICINE : PHARMACOECONOMIC ASPECTS**

**SUMMARY :** The development and establishment of personalized medicine should allow the improvement of the quality of the care services as well as of the development of new and adapted therapeutic solutions. In a society, whose resources for health care are not endless, the issue of costs and economic effectiveness of personalized medicine is important. Numerous pharmaco-economic studies have been conducted and many of them suggest that personalized medicine leads to better health, but at higher cost. However, the pharmaco-economic methods developed over recent years will have to be adapted to better take into account the complexity of the problem, especially the capacity and the reliability of tests to best target patients, and also the whole care process of patients.

**KEYWORDS :** *Personalized medicine - Economic effectiveness - Cost-utility*

## INTRODUCTION

L'objet de la médecine personnalisée est l'adaptation des décisions thérapeutiques en fonction du profil spécifique de chaque patient déterminé sur base des informations génétiques, protéomiques et épigénétiques émanant de prélèvements de tissus, de sang, ou de tout autre fluide du patient. Le concept initial de la médecine personnalisée est fondé sur une réalité très simple dans la pratique médicale : le même médicament peut engendrer des réactions différentes selon les patients et, pour un patient donné, certains médicaments fonctionnent et d'autres non. L'essor et l'implantation de la médecine personnalisée font partie des avenues les plus prometteuses, tant pour l'amélioration de la qualité de la prestation des soins que pour le développement de solutions thérapeutiques novatrices et adaptées.

## IDENTIFICATION DES PATIENTS RÉPONDEURS À UNE THÉRAPEUTIQUE

La question du coût et de l'efficacité économique de la médecine personnalisée (1)

est certes primordiale. Les traitements habituels seraient inefficaces chez une partie non négligeable des patients et la médecine personnalisée permettrait d'éviter des prescriptions vouées à l'échec, voire certains effets secondaires des médicaments. Devant cette promesse de la médecine personnalisée, les laboratoires pharmaceutiques estiment qu'elle pourrait faire économiser de l'argent à la sécurité sociale, tout du moins dépenser les fonds disponibles à meilleur escient, les ressources se voyant orientées vers les patients avec une plus grande chance de réponse (2). D'un autre côté, une cible plus étroite induit inexorablement un volume de vente moins élevé. Pour s'assurer d'un retour sur investissement, les laboratoires pharmaceutiques pourraient, dès lors, être tentés de demander des prix plus élevés pour certaines thérapeutiques personnalisées. En effet, celles-ci, de par leur nature même, ne peuvent être administrées qu'à un nombre moindre de patients, à savoir les répondeurs potentiels identifiés comme étant les plus à même de bénéficier du traitement (3, 4).

Une grande part de la valeur ajoutée de la médecine personnalisée, mais également des défis auxquels elle soumet les cliniciens et décideurs, réside dans l'identification des patients répondeurs. La stratégie thérapeutique personnalisée implique, en effet, nécessairement l'utilisation de test(s) diagnostique(s) préalable(s) afin de déterminer si oui ou non le patient présente le ou les marqueurs prédictifs d'une plus grande probabilité de réponse à la thérapie envisagée (5).

(1) Chargé de Cours, (2) Professeur Extraordinaire, Département des Sciences de la Santé Publique et Unité de Recherches en Évaluation Économique de l'Innovation Médicale (EMIR), Université de Liège.

Plusieurs concepts sont à distinguer (1) :

- La validité analytique : avec quelle précision le test est-il en mesure de prédire de façon répétée un certain génotype et ce, au sein d'un laboratoire courant d'analyses médicales ?
- La validité clinique : avec quelle précision le test est-il en mesure de prédire de façon répétée un certain phénotype clinique ?
- L'utilité clinique : dans quelle mesure le résultat du test est-il utile à l'évaluation et à la décision clinique ?
- Les aspects éthiques, légaux et sociétaux : peut-on ou doit-on vraiment refuser un traitement innovant à un patient sur base des résultats d'un test ? Question d'autant plus épineuse s'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique ou si les alternatives existantes ont déjà échoué chez ce même patient (6).

L'évaluation de la médecine personnalisée consiste donc à la fois dans l'évaluation de la thérapie ciblée elle-même, mais aussi du ou des tests préalables et nécessaires au ciblage (5). Validité, utilité clinique, mais aussi sensibilité (vrai positif) et spécificité (vrai négatif) des tests sont autant d'éléments qu'il est nécessaire d'apprécier en plus de la seule efficacité du traitement chez les patients identifiés comme répondeurs potentiels.

## ÉVALUATION PHARMACO-ÉCONOMIQUE

La prise en compte des qualités des tests s'impose également dans les évaluations économiques des innovations médicales qui, dans un contexte budgétaire toujours plus serré, se sont progressivement imposées au cours de la dernière décennie. L'évaluation économique peut être définie comme étant «l'analyse comparative des modes d'action envisageables en termes de leurs coûts et de leurs conséquences». La démarche implique de déterminer, de mesurer, d'évaluer et de comparer les coûts et les avantages en fonction des données cliniques, épidémiologiques et économiques disponibles.

Les techniques d'évaluation économique présentent un éventail d'options : l'analyse de minimisation des coûts (AMC), l'analyse coût-efficacité (ACE), l'analyse coût-utilité (ACU) et l'analyse coût-bénéfice (ACB). Ces concepts ont été définis et discutés dans un autre article paru dans cette revue et consacré à la pharmacéconomie des maladies complexes (7). Aujourd'hui, ce sont les analyses coût-utilité (ACU) qui sont les plus répandues. Ces dernières utilisent, comme mesure commune du

bénéfice thérapeutique, le nombre d'années de vie gagnées ajustées sur leurs qualités respectives, les QALYs (Quality-Adjusted Life Years). Dans ce système d'ajustement d'une année de vie par sa qualité, la valeur «1» correspond à une parfaite santé, et la valeur «0» correspond à la mort. Tous les états de santé intermédiaires se retrouvent donc classés entre ces 2 états «extrêmes» que sont la parfaite santé absolue et la mort avec des valeurs comprises entre 0 et 1. Une intervention qui permet de jouir d'une parfaite santé pendant une année supplémentaire vaut 1 QALY. De même, une intervention qui permet de gagner 2 années de vie supplémentaire dans un état de santé de 0,5 vaut 1 QALY. Dans les analyses de coût-utilité, les QALYs procurées par une intervention sont reliées à son coût et nous obtenons un coût par QALY gagnée (7).

Dans le domaine de l'évaluation pharmaco-économique de la médecine personnalisée, on sera tout particulièrement attentif au taux de faux positifs (le complémentaire de la sensibilité) de la stratégie de test diagnostique et de ciblage proposée. Ce taux indique, en effet, la part des patients non-répondeurs qui se verront quand même administrer la thérapie personnalisée. On se rapproche donc ici de la notion de gaspillage en administrant (et en payant !) une thérapie chez un patient que l'on aurait normalement dû identifier comme non-répondeur. Au-delà des considérations économiques, si la thérapie comporte un risque de toxicité substantielle, on encourt également le risque de faire subir au patient une toxicité intolérable au vu du bénéfice thérapeutique nul ou quasiment escompté (rapport risque/bénéfice défavorable).

Si, *a priori*, d'un point de vue économique, le taux de faux négatifs semble plus acceptable, les aspects humains et cliniques le sont beaucoup moins, notamment en termes de QALYs gagnées. On évite certes une dépense, mais en privant le patient d'une thérapie potentiellement prometteuse à son égard sur base d'un test imparfait. On diminue les coûts, mais également les QALYs gagnées.

C'est donc sur ces notions de fiabilité des tests que les analyses pharmacoéconomiques des thérapies personnalisées se doivent d'être particulièrement vigilantes.

## ÉTUDE DE L'EFFICIENCE ÉCONOMIQUE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

De nombreuses études ont déjà tenté d'évaluer l'efficacité économique de la médecine personnalisée, c'est-à-dire son potentiel rapport coût/efficacité ou coût/utilité. Les résultats et recommandations de ces études ont été synthétisés dans 2 revues systématiques exhaustives de la littérature, toutes deux publiées récemment, en 2014.

La première (8) a analysé l'ensemble des études coût-utilité publiées dans le registre «Tufts cost-effectiveness analysis registry», se rapportant à des tests personnalisés. Les différents tests inclus avaient les caractéristiques suivantes :

1. Tests actuellement disponibles ou dans une phase avancée de développement.
2. Tests avec un label de la Food and Drug Administration.
3. Tests avec une démonstration de l'utilité clinique.
4. Tests dans des conditions de grande mortalité.
5. Tests dans des conditions de grande dépense de soins de santé.

Les auteurs ont identifié 59 études qui ont examiné les effets de ces tests de médecine personnalisée. Les dates de publication de ces études vont de 1998 à 2011. La majorité (72 %) de ces études ont montré que ces tests amenaient une meilleure santé, mais à un plus grand prix avec la moitié de ces études montrant un ratio coût/efficacité en dessous de 50.000 \$/QALY gagnée. D'une manière intéressante, un cinquième de ces études indique que ces tests peuvent même faire gagner de l'argent.

La seconde revue systématique (9) a été effectuée sur base des publications référencées dans MEDLINE où toutes les études coût-efficacité et coût-utilité utilisant la définition de la médecine personnalisée suivant la méthodologie MeSH ont été incluses. Les auteurs ont identifié 84 études dont près de la moitié (51 %) provenait des États-Unis. Plus de 60 % des études avaient été publiées depuis 2005. La valeur médiane, dans les études coût-utilité, tournait aux alentours de 22.000 \$/QALY gagnée, ce qui est plus ou moins équivalent à ce qui est retrouvé pour les données de médecine non personnalisée (10). Les auteurs de ce travail montrent, cependant, que beaucoup d'études rapportent plus d'une stratégie de médecine personnalisée avec une variation extrême dans les ratios de coût-efficacité. D'une manière

générale, les résultats diffèrent en fonction du type de test. Il semble que les tests pour le pronostic des maladies et pour le diagnostic ou le dépistage des maladies apparaissent être plus favorables que les tests pour stratifier les patients par réponses favorables ou par risque d'effets secondaires. Les auteurs concluent que la médecine personnalisée ne semble pas être supérieure à la médecine traditionnelle en ce qui concerne le rapport coût/efficacité. Il semble donc que la question de savoir «Comment la médecine individualisée est réalisée ?» a toute son importance en termes économiques.

Il convient d'apporter quelques précisions et de cerner quelques limites à ces analyses économiques en médecine personnalisée :

- Comme nous avons pu le voir, l'analyse de l'impact économique est effectuée principalement sous l'angle de la société plutôt que du payeur.

- La demande mondiale pour les produits et services de santé est actuellement très importante et ne devrait qu'augmenter. La médecine personnalisée va transformer ce marché sur deux plans : premièrement, en fournissant des traitements plus efficaces et, deuxièmement, en offrant le moyen de faire des économies.

- D'un autre côté, selon certains auteurs, les préférences du patient doivent aussi être considérées comme une médecine personnalisée et, dans ce cadre, des adaptations pharmacoeconomiques pourraient être mises en place (11).

- Un autre point important à prendre en considération est qu'avant d'évaluer l'efficacité ou le coût-utilité d'un traitement ou d'un test diagnostique, il est, tout d'abord, important de démontrer son utilité clinique (12). Il est aussi fort important de prendre en compte le cheminement complet potentiel des patients du début de la prise en charge jusqu'à la fin.

- Un point de discussion important reste le fait de savoir si le coût par QALY habituellement utilisé dans nos pays industrialisés pour la médecine traditionnelle (30.000 €/QALY) est toujours d'application pour la médecine personnalisée. Certains auteurs et certaines agences réglementaires suggèrent la mise en place de seuils qui pourraient être sensiblement plus élevés (13).

- Enfin, certains auteurs estiment que les évaluations parfois simplistes de coût-utilité ne peuvent pas être adaptées à la médecine personnalisée et que des modèles beaucoup plus sophistiqués doivent être pris en compte (14).

## CONCLUSION

En conclusion, les analyses économiques en médecine personnalisée sont promises à un bel avenir. Les méthodes pharmacoéconomiques développées ces dernières années devront cependant être adaptées dans le futur afin de mieux prendre en compte la complexité de la problématique, et, notamment, la capacité et la fiabilité des tests à cibler au mieux les patients (15, 16).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Haycox A, Pirmohamed M, McLeod C, et al.— Through a glass darkly : economics and personalised medicine. *Pharmacoeconomics*, 2014, **32**, 1055-1061.
2. Scheen AJ.— L'industrie pharmaceutique face à la médecine personnalisée : changement de paradigme dans le développement des nouveaux médicaments. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 237-241.
3. Lewis J, Lipworth W, Kerridge I.— Ethics, evidence and economics in the pursuit of 'personalized medicine'. *J Pers Med*, 2014, **4**, 137-146.
4. Keeling P, Roth M, Zietlow T.— The economics of personalized medicine : commercialization as a driver of return on investment. *N Biotechnol*, 2012, **29**, 720-731
5. Cavalier E.— Approche globale et personnalisée des biomarqueurs. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 257-261.
6. Fleck LM.— Just caring : assessing the ethical and economic costs of personalized medicine. *Urol Oncol*, 2014, **32**, 202-206.
7. Hiligsmann M, Reginster JY.— Un monde médical et économique en pleine évolution : maladies complexes et intérêt de l'évaluation économique des technologies de santé. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 258-262.
8. Phillips KA, Sakowski JA, Trosman J, et al.— The economic value of personalized medicine tests : what we know and what we need to know. *Genet Med*, 2014, **16**, 251-257.
9. Hatz MHM, Schremser K, Rogowski WH.— Is individualized medicine more cost-effective ? A systematic review. *Pharmacoeconomics*, 2014, **32**, 443-455.
10. Neumann PJ, Fang CH, Cohen TT.— 30 years of pharmaceutical cost-utility analyses : growth, diversity and methodological improvement. *Pharmacoeconomics*, 2009, **27**, 861-872.
11. Rogowski W, Payne K, Schnell-Inderst P, et al.— Concepts of 'Personalization' in Personalized Medicine: implications for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 2014, **33**, 49-59.
12. Grosse SD.— Economic analyses of genetic tests in personalized medicine : clinical utility first, then cost utility. *Genet Med*, 2014, **16**, 225-227.
13. Abadi-Korek I, Glazer J, Granados A, et al.— Personalized medicine and health economics : is small the new big? a white paper. *Isr Med Assoc J*, 2013, **15**, 602-607.
14. Annemans L, Redekop K, Payne K.— Current methodological issues in the economic assessment of personalized medicine. *Value Health*, 2013, **16**, S20-S26.
15. Faulkner E, Annemans L, Garrison L, et al.— Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine-payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research : a report of the ISPOR personalized medicine special interest group. *Value Health*, 2012, **15**, 1162-1171.
16. Husereau D, Marshall DA, Levy AR, et al.— Health technology assessment and personalized medicine: are economic evaluation guidelines sufficient to support decision making? *Int J Technol Assess Health Care*, 2014, **30**, 179-187.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr O. Bruyère, Service de Santé publique, Épidémiologie et Économie de la Santé, Université de Liège, Liège, Belgique.  
Email : Olivier.bruyere@ulg.ac.be