

LA MÉDECINE DU FUTUR

DANS LA TOURMENTE, L'INDUSTRIE PHARMA SE RÉINVENTE. PARTIE 2. LES OPPORTUNITÉS

COUCKE PA (1)

RÉSUMÉ : Dans la première partie, nous avons évoqué les changements généraux auxquels l'industrie pharmaceutique doit faire face. Dans cette seconde partie, nous passons en revue quelques concepts et développements qui, pour beaucoup d'entre nous, semblent «futuristes», mais dont les grandes lignes se dessinent déjà. On évoquera brièvement quelques exemples comme l'analyse du pharmacogénome (antichambre pour la prescription personnalisée), les médicaments «intelligents», l'impression 3D des médicaments et leurs marquages. On ne peut pas parler de l'avenir de l'industrie pharmaceutique, sans évoquer le rôle grandissant de nouveaux acteurs dans les chaînes de production et de distribution.

MOTS-CLÉS : Médicament personnalisé - Impression 3D - Nouveaux acteurs

PHARMA INDUSTRY REINVENTS ITSELF IN THE TURMOIL. PART 2. OPPORTUNITIES

SUMMARY : In the first article we described how pharmaceutical industry is facing major challenges in general. In this second part, we intend to focus on new concepts and developments, which might sound «futuristic» for most of us. However, this seems definitely «work in rapid progress», especially concerning, for example, the use of the pharmacogenome (prerequisite for treatment personalization), «clever» medication, 3D printing and labelling with QR code. The future is bright but we cannot omit to quote the ever growing role of incumbent actors, both in the fields of medication production as well as distribution.

KEYWORDS : Personalized medication - 3D printing - Incumbent players

INTRODUCTION

Prédire l'avenir reste un exercice périlleux, car on a tendance à surestimer ce qui va se passer dans les deux à trois ans, et largement sous-estimer ce qui nous attend dans dix ans. Nous allons illustrer la direction que prend l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la personnalisation des traitements, le développement de technologies futuristes, et terminer par des changements fondamentaux qui ont plus trait à la fabrication, la distribution et l'utilisation à domicile de médicaments, y compris pour des substances classiquement réservées au monde hospitalier.

LA PERSONNALISATION DU TRAITEMENT

Sachant que la majorité des médicaments prescrits sont efficaces pour une minorité de patients à qui on les administre, il serait utile et efficace de définir la fraction de la population qui en bénéficie vraiment. L'approche du pharmacogénome ouvre la porte à l'individualisation de la prescription médicamenteuse (1).

Ce concept n'est pas vraiment nouveau puisque, en 2007 déjà, la Food and Drug Admi-

nistration (FDA) a revu la labélisation existante de la warfarine, en argumentant que le génome individuel influence le risque d'apparition de complications sévères (sous forme d'hémorragies), voire fatales (en particulier chez les patients qui présentent des variations au niveau de CYP2C9 et VKORC1) (2). Ce changement de label n'est pas sans conséquences en routine clinique. Comment effectivement mettre en place un test pharmacogénomique pour un médicament fréquemment utilisé ? Les responsables de la FDA ont estimé que ce n'était pas raisonnable de rendre le diagnostic génomique obligatoire et ce, pour deux raisons fondamentales. Premièrement, le test n'est pas disponible partout. Deuxièmement, les résultats du test ne sont pas fournis immédiatement au prescripteur (longs délais d'attente). Ceci est particulièrement gênant en clinique, surtout s'il y a une certaine urgence à démarrer le médicament. Par contre, l'instance régulatrice estime qu'il faut être plus explicite sur les doses de maintien en cas de variant génomique avéré. Elle conseille, dans ce cas de figure, d'être extrêmement prudent en mesurant régulièrement l'INR («International Normalized Ratio», taux de prothrombine), particulièrement au début de la mise en route de la warfarine, car le délai pour atteindre un niveau thérapeutique d'INR est plus long chez les personnes avec le variant CYP2C9.

Depuis, il y a déjà plus de cent médicaments pour lesquels les labels ont été modifiés rétrospectivement, afin d'y introduire de l'information génomique et individualiser la prise en charge, si nécessaire.

(1) Service de Radiothérapie Universitaire, CHU Liège, Belgique.

En 2017, le rapport du PMC («Personalized Medicine Coalition») signale que l'industrie biopharmaceutique considère que 34 % des nouveaux médicaments dans le pipeline ont le potentiel d'être taxés de «médicaments personnalisés». Le rapport PMC de 2019 montre que cette tendance à déclarer des nouvelles entités moléculaires comme des «traitements personnalisés» ne fait que s'accroître (28 % en 2015, 27 % en 2016, 34 % en 2017 et 42 % en 2018) (3). Par ailleurs, en 2019, pour la première fois de son histoire, la FDA a approuvé une série de médicaments qui s'attaquent directement aux causes profondes de maladies rares dévastatrices (par exemple : le Zolgensma, onasemnogene abeparvovec-xioi, quatrième thérapie génique approuvée par la FDA, utilisée dans le traitement de l'amyotrophie spinale).

Ce virage vers l'utilisation du pharmacogénome va sans aucun doute s'accroître. En Nouvelle Zélande, la société Pinnacle Ventures affirme, en novembre 2019, qu'elle a la ferme intention de pratiquer 5.000 tests chez des volontaires recrutés sur une année. Ces tests couvrent, selon les concepteurs, 65 à 70 % des médicaments prescrits dans le pays. La société s'engage à envoyer les résultats dans le dossier personnel des patients volontaires, et assure qu'à tout moment, ceux-ci gardent le contrôle de qui a accès, ou non, à cette information génétique très sensible (4).

Aux USA, la société 23andMe a obtenu le label FDA pour le dépistage génétique de 33 variants de gènes qui encodent des enzymes dont on sait qu'ils altèrent le métabolisme des médicaments (comme, par exemple, CYP2C9). Le prélèvement se fait par un simple frottis buccal, effectué par le patient lui-même à domicile (le principe du «Do It Yourself» ou DIY). Ce dernier renvoie l'échantillon au laboratoire pour l'analyse. Les autorités de la FDA restent toutefois très prudentes sur la portée réelle d'une telle analyse génomique en routine clinique. Elles concluent que le résultat ne doit pas être utilisé, aujourd'hui, dans le processus décisionnel. Une liste des compagnies qui offrent ce service d'analyse génomique est consultable sur le lien https://isogg.org/wiki/List_of_personal_genomics_companies. Elle est tenue à jour par l'«International Society of Genetic Genealogy».

Dans tous les domaines médicaux, des publications surgissent concernant les possibilités d'individualiser le traitement sur base d'une signature génique, que ce soit par exemple en oncologie (domaine le plus en pointe), en rhumatologie (traitement de l'arthrite rhumatoïde), voire même en psychiatrie (traitement de la dépression). Khosla Ventures, société de capital

à risque, bien connue pour ses placements judicieux dans des start-ups devenues par la suite de vrais fleurons de la nouvelle technologie, a pris la décision de financer Scipher Medicine pour le développement de sa plateforme qui va au-delà du génome, et qui s'intéresse au transcriptome et au protéome, en particulier dans le domaine des maladies auto-immunes (5).

À l'avenir, les instances régulatrices vont exiger, pour chaque nouveau médicament, des études pharmaco-génomiques, afin de déterminer pour quels patients en particulier la nouvelle substance apporte un bénéfice, ou est éventuellement à l'origine d'effets secondaires majeurs. Ce même principe sera d'application pour les vaccins, comme d'ailleurs pour toutes les autres technologies médicales.

On peut aisément le comprendre quand on regarde, par exemple, les données sur l'efficacité du Provenge®, un vaccin développé pour le cancer de la prostate, dont le coût est de 93.000 dollars US par patient, pour un bénéfice en survie médiane de 4 mois. Dans un domaine plus technique, on signale que sur la multitude de défibrillateurs placés de par le monde, seuls 10 % d'entre eux sont activés au décours de la vie d'un patient. Une telle débauche de moyens est devenue inacceptable pour nos sociétés.

CONCEPTS «FUTURISTES»

La technologie à disposition évolue tellement rapidement qu'il n'y a plus vraiment de limites à l'imagination débridée des équipes de recherche. Nous voulons l'illustrer avec quelques exemples, même s'il s'agit encore de concepts assez préliminaires, loin de l'application clinique.

À l'Université de San Diego en Californie, on travaille sur des micromoteurs alimentés par les sucs gastriques. Ceux-ci circulent dans l'estomac et relâchent des composants pour réguler le pH. Ce type d'approche est envisagé pour remplacer, par exemple, les inhibiteurs des pompes à protons, souvent requis pour normaliser le pH avant l'administration de médicaments sensibles à l'acidité gastrique (6).

Une équipe de la Cornell University à New York imagine des médicaments personnalisés et intelligents, qui seraient capables de titrer la délivrance de la substance active en fonction de paramètres objectifs mesurés (7). Ces chercheurs partent du constat que les cellules communiquent entre elles avec des signaux moléculaires. Plusieurs conditions différentes peuvent provoquer la naissance de signaux

moléculaires similaires, qui se différencient entre eux par un schéma de concentration moléculaire différent au fil du temps. Ils travaillent activement sur le développement de circuits moléculaires qui permettent de réagir à ces changements temporels.

Miniaturiser les unités de production afin de les rendre déplaçables et moins coûteuses, c'est le sujet de la recherche menée par UMBC («University Maryland Baltimore County») et du MIT («Massachusetts Institute of Technology», Cambridge, Virginia Commonwealth University Richmond) (8). Au UMBC, on a développé le Bio-MOD (Biological Medication On Demand), un dispositif de la taille d'une boîte aux lettres. Au MIT le dispositif est un peu plus encombrant et atteint la taille d'un frigo. Ces systèmes sont capables de produire une multitude de molécules complexes, et ce pour un prix modique (quelques dollars seulement). Ces initiatives sont appuyées financièrement par le DARPA («Defense Advanced Research Projects Agency») du Département de la Défense des Etats-Unis. Si on pousse la logique de la miniaturisation et de la délocalisation de la production encore un pas plus loin, on ne s'étonne pas que des équipes travaillent très sérieusement sur le concept de petites usines implantées, capables de produire la substance active à la demande. Ces unités de production sont, par exemple, constituées de vésicules lipidiques qui contiennent, elles-mêmes, des vésicules plus petites. Ces dernières sont sensibles à la lumière. Quand elles sont illuminées, les petites vésicules internes se rompent et leurs contenus ainsi largués génèrent la réaction requise pour la fabrication d'une substance active (9).

IMPRESSION 3D DE MÉDICAMENTS, ET CODE QR INCORPORÉ

Le premier médicament imprimé en 3D, et approuvé en 2015 par la FDA, est le Spritam® (le lévétiracétam, médicament anticonvulsivant de la famille des pyrrolidines). Depuis, des chercheurs en Italie et en Grèce mettent à profit cette technologie d'impression 3D, pour adapter la manière dont la substance active est larguée, en modulant les paramètres de l'impression 3D de la tablette et l'enrobage du support par la substance active (10). À l'Université du Michigan, on fait appel au OVJP («Organic Vapor Jet Printing»), qui permet de vaporiser avec précision de multiples composants actifs sur un même support (11).

Ces différentes techniques d'impression 3D permettent, en théorie, d'individualiser les traitements et les doses. En clinique, ce principe de personnalisation du dosage a été utilisé dans le traitement de la maladie du sirop d'érable («Maple Syrup Urine Disease» ou MSUD = leucine, déficit en céto-acide décarboxylase). Les équipes du University College London et de l'Université de St-Jacques de Compostelle en Espagne ont utilisé des Printlets, genre de chewing-gums imprimés en 3D (fabriqués par FabRx, une compagnie anglaise de biotechnologie, spécialisée en impression 3D). Ces Printlets contiennent un dosage thérapeutique d'isoleucine adapté à la condition clinique de l'enfant (12). Ils sont aussi efficaces que les traitements conventionnels, mais emportent nettement plus d'adhésion et d'acceptabilité par les patients.

Certains industriels évoquent la possibilité d'imprimer la substance active sur un support plan sous forme d'un code QR. Ce support, destiné à être avalé, pourrait au préalable aisément être scanné par le patient. Cette approche comporte plusieurs avantages : le code QR contient de l'information qui peut aider le patient à ne pas se tromper de médicament, et fournit des informations complémentaires contrôlées et validées par le fabricant. C'est donc aussi un moyen pour lutter efficacement contre la contrefaçon des médicaments (13), phénomène qui, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), représente un marché annuel plus que juteux (200 milliards de dollars), mais qui tueait 1 million de personnes. La technologie utilisée est celle d'impression à jet d'encre (qui contient l'agent pharmaceutique) sur un substrat poreux flexible et stable. Ce genre de développement permet de personnaliser complètement la prescription, et d'adapter la dose à chaque individu (14).

L'engouement est tel pour l'impression 3D que la FDA a été obligée, dès 2016, de rédiger des standards internationaux en la matière, et de les réviser de façon régulière.

TRAITEMENT À DOMICILE, Y COMPRIS POUR DES COMPOSANTS TRADITIONNELLEMENT APPLIQUÉS EN MILIEU HOSPITALIER

Le secteur industriel rivalise pour innover et s'adapter à l'évolution inéluctable vers un nouvel écosystème, essentiellement centré autour de la prise en charge du patient à domicile (15). Des composants pharmaceutiques, initialement prévus pour une injection intraveineuse en

milieu hospitalier, sont reformulés afin de permettre une application sous-cutanée au domicile du patient.

Plusieurs techniques peu invasives ont été développées à ce sujet, comme par exemple la solution de Portal Instruments (Cambridge Massachusetts, USA). Il s'agit d'un genre de stylo-injecteur sans aiguille, qui permet une «injection» contrôlée et facile (16). Le dispositif utilise un actionneur linéaire, commandé par un ordinateur afin de créer un jet de substance active. L'algorithme contrôle la vitesse, la profondeur et la quantité de substance (trois éléments qui peuvent être adaptés au patient et au site d'injection). Le jet, d'un diamètre qui fait la taille d'un cheveu (approximativement un tiers d'une aiguille sous-cutanée de 27 gauges), quitte le dispositif à une vitesse de 200 m/s. Il a suffisamment de pression pour passer au travers de la peau. L'inconvénient de ce type d'approche, c'est que l'on est forcément limité à la fois par la quantité de substance que l'on peut administrer et par la viscosité même du médicament. Par conséquent, l'industrie développe d'autres dispositifs peu coûteux à produire et faciles d'utilisation. Ils doivent surtout permettre d'administrer des substances complexes et visqueuses, et éventuellement de façon plus continue. Une des solutions fréquemment envisagées est l'utilisation de patchs cutanés, discrètement apposés sur la peau et qui permettent au patient de vivre tout à fait normalement (17). Ce principe de patch cutané, équipé de micro-aiguilles, a aussi été utilisé pour administrer des vaccins contre la grippe. Il suffit de bien l'appliquer sur la peau en exerçant une légère pression, et de le laisser en place quelques minutes avant de l'enlever (18). Plus récemment, vu l'urgence sanitaire mondiale, cette même technique a été testée avec succès sur la souris pour l'application d'un vaccin contre la COVID-19, le vaccin PittCoVacc (développé à Pittsburg et contenant la protéine S virale) (19).

L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LES ACTEURS DE LA DISTRIBUTION

Confrontés à des problèmes de coûts et d'approvisionnement, certains hôpitaux académiques européens, comme par exemple l'hôpital universitaire de Gand (UZ Gent) investissent dans des unités de production de thérapie génique, et unissent leurs efforts à d'autres hôpitaux. Le but premier n'est pas de faire forcément des bénéfices, mais d'assurer une continuité en approvisionnement. Par contre, le Medisch Centrum Amsterdam, exaspéré par les prix exorbi-

tants du médicament CDCA (chenodeoxycholic acid) produit par la firme italienne Leadiant (traitement de la xanthomatose cérébro-tendineuse, maladie métabolique héréditaire rare appartenant aux maladies orphelines), a décidé de le fabriquer de son propre chef. Aux Etats-Unis, des hôpitaux mécontents des services de l'industrie pharmaceutique se sont regroupés en 2018, sous la bannière d'une organisation à but non lucratif (Civica Rx), afin de produire 14 génériques. En janvier 2018, le US Department of Veterans Affairs s'est également joint à 450 hôpitaux, afin de produire des génériques, et combler la demande de façon efficace et peu coûteuse.

L'industrie pharmaceutique semble de plus en plus consciente de la nécessité de revoir son approche industrielle et commerciale, afin de répondre aux nouvelles exigences des consommateurs. Faisons le pari que des acteurs comme Amazon y sont également pour quelque chose. Ce géant de la distribution, chantre de l'industrie du service au consommateur, a démarré dans le secteur en rachetant d'abord la pharmacie en ligne Pillpack, pour la modique somme d'un milliard de dollars. Ces nouveaux acteurs se sont lancés, avec Amazon Pharmacy, dans la vente en ligne et la livraison de médicaments sur ordonnance à domicile et ce, dans 45 états américains. Ils appliquent une politique de transparence complète des prix. Leurs clients ont, par ailleurs, la possibilité d'échanger avec des pharmaciens pour obtenir des conseils 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. Ce géant de la Silicon Valley chamboule donc complètement les acteurs plus traditionnels de la distribution médicamenteuse.

CONCLUSIONS

L'industrie pharmaceutique est bousculée par de multiples développements technologiques qui visent l'abandon du principe de «taille unique» («one size fits all»), au profit de l'individualisation des traitements médicamenteux. Cette industrie est également malmenée par la volonté de certains acteurs hospitaliers à réduire les coûts et à assurer la disponibilité en tout temps, tout simplement en fabriquant des génériques dans l'enceinte même de leurs institutions. Le développement technologique va bon train et des unités miniaturisées transportables apparaissent, capables d'imprimer en 3D des médicaments hautement personnalisés. De nouvelles formes d'application sont développées pour permettre le basculement de la médecine hospitalière vers les soins à domicile.

Les acteurs hyperactifs de la Silicon Valley s'immiscent dans ce terrain de jeu, faisant valoir leur expertise en matière de logistique, de gestion de données et de services. La tempête gronde, mais c'est peut-être le moteur d'un changement nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Editors The Medical Futurist. (2018) Pharmacogenomics : the science of personalizing drugs based on DNA. The Medical futurist 2018. <https://medicalfuturist.com/pharmacogenomics-the-science-of-personalizing-drugs-based-on-dna/> Dernière consultation en ligne le 30 novembre 2020.
2. Drozda K, Pacanowski MA, Grimstein C, Zineh I. Pharmacogenetic labelling of FDA-approved drugs : a regulatory retrospective. *JACC* 2018;**3**:545-9.
3. Personalized Medicine Coalition (2019). The personalized medicine at FDA. The scope and significance of progress in 2019. www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM_at_FDA_The_Scope_and_Significance_of_Progress_in_2019.pdf Dernière consultation en ligne le 30 novembre 2020.
4. McBeth R. (2019). Genetic testing to drive personalized prescribing. *HealthcareITNews* 2019. <https://www.healthcareitnews.com/news/genetic-testing-drive-personalised-prescribing> Dernière consultation en ligne le 30 novembre 2020.
5. Newswire PR. (2018). Khosla ventures backs scipher Medicine to bring precision medicine to auto-immune diseases. *Cision PRNewswire* 2018. <https://www.prnewswire.com/news-releases/khosla-ventures-backs-scipher-medicine-to-bring-precision-medicine-to-autoimmune-diseases-300> Dernière consultation en ligne le 30 novembre 2020.
6. Esteban-Fernandez de Avila B, Angsantikul P, Li J, et al. Micromotor-enabled active drug delivery for in vivo treatment of stomach infection. *Nat Commun* 2017;**8**:272.
7. O'Brien J, Murugan A. Temporal pattern recognition through analog molecular computation. *ACS Synth Biol* 2019;**8**:826-32.
8. Arnold C. Who shrank the drug factory? Briefcase-sized labs could transform medicine. *Nature* 2019;**575**:274-7.
9. Hindley JW, Elani Y, McGilvery E, et al. Light-triggered enzymatic reactions in nested vesicle reactors. *Nature Commun* 2018;**9**:1093.
10. Essop A. (2020) Researchers use 3D printed coatings to create personalized drug release profiles. *3DPrinting Industry* 2020. <https://3dprintingindustry.com/news/researchers-use-3d-printed-coatings-to-create-personalized-drug-release-profiles-170746/> Dernière consultation en ligne le 30 novembre 2020.
11. Shalev O, Raghavan S, Mazzara KM, et al. Printing of small molecular medicines from the vapor phase. *Nature Commun* 2017;**8**:711.
12. Goyanes A, Madla CM, Umerji A, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD : first single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int J Pharmac* 2019;**567**:118497.
13. Lovett L. (2018) Edible QR medication could help doctors prescribe more accurately, keep patients more informed. *Mobihealthnews* 2018. <https://www.mobihealthnews.com/content/edible-qr-medication-could-help-doctors-prescribe-more-accurately-keep-patients-more> Dernière consultation en ligne le 30 novembre 2020.
14. Edinger M, Bar-Shalom D, Sandler N, et al. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *Int J Pharmaceut* 2018;**536**:138-45.
15. Coucke P. *Médecine du futur. L'intelligence artificielle au chevet des patients*. Bruxelles:Mardaga;2020.
16. Editor Medgadget (2017). Needle free viscous drug injections: interview with CEO of portal Instruments. *Medgadget* 2017. <https://www.medgadget.com/2017/06/needle-free-viscous-drug-injections-interview-ceo-portal-instruments.html> Dernière consultation en ligne le 30 novembre 2020.
17. Yosef A. (2019) Healthcare is ripe for full adoption of wearable drug delivery devices. *MedCityNews* 2019. <https://medcitynews.com/2019/05/healthcare-is-ripe-for-full-adoption-of-wearable-drug-delivery-devices/> Dernière consultation en ligne le 30 novembre 2020.
18. Rouphael NG, Paine M, Mosley R, et al. The safety, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by micro-needle patch (TIV-MNP 2015) : a randomized, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2017;**390**:649-58.
19. Jim E, Erdos G, Huang S, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines : immunogenicity and rapid translational development. *Lancet Ebiomedicine* 2020;**55**:102743.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. P.A. Coucke, Service de Radiothérapie Universitaire, CHU Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chuliege.be