

Repositionnement de molécules pour le traitement des maladies rares

Du mythe à la Réalité ?

Antoine FERRY
Laboratoire CTRS

Définitions

- Développement de nouvelles utilisations thérapeutiques de molécules existantes
(Repositionnement / Drug repurposing / Drug reprofiling / Drug retasking)
- Ces molécules sont soit :
 - Commercialisées
 - En arrêt de commercialisation
 - Arrêtées en phase clinique
 - En cours de développement

Définitions

On target

- Le mécanisme pharmacologique connu est appliqué à une nouvelle indication sans lien avec l'indication de l'AMM
- Majorité des projets de repositionnement actuels



+

Bénéfice des acquis pharmacologiques antérieurs

-

Peu ou pas de Propriété intellectuelle

Off target

- Le mécanisme pharmacologique sur la nouvelle cible est innovant
- Souvent molécules abandonnées en cours de développement



+

Propriété intellectuelle possible

-

Bénéfice des acquis pharmacologiques antérieurs faibles

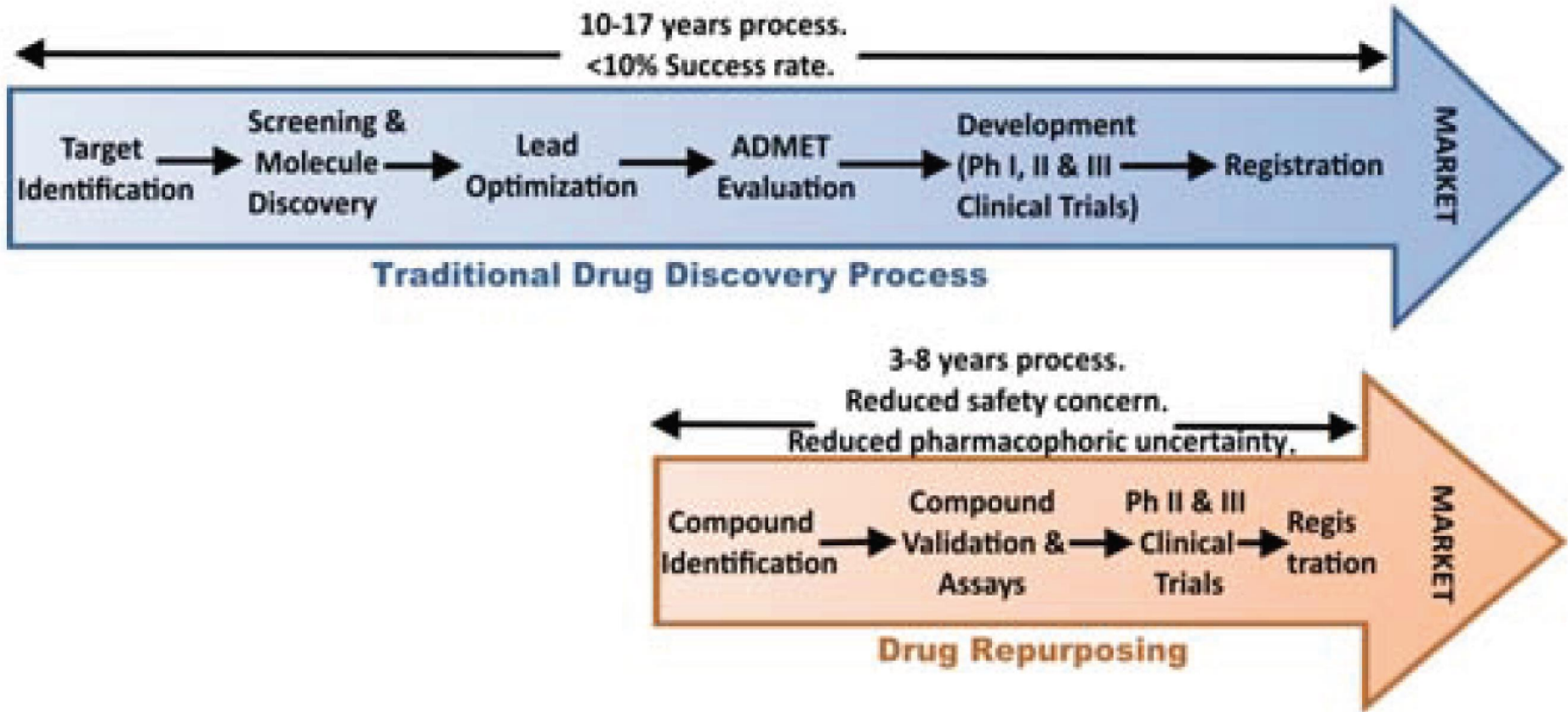
Un contexte propice au repositionnement

- Des coûts de développement multipliés par 2 en 10 ans
- Un taux de succès toujours aussi limité
- Un ROI divisé par 2 en 10 ans
- Des progrès scientifiques de plus en plus rapides
- Des durées de développement de plus en plus longues qui limitent la durée de protection des brevets
- Des risques Post AMM de plus en plus importants (safety)
- Des prix de plus en plus négociés en montant et dans le temps.

Intérêts du repositionnement

- Gain de temps
- Probabilité de succès plus importante compte tenu de la connaissance du profil de tolérance
- Facilité d'inclusion des patients (tolérance ++)
- Investissements plus limités
- Retours sur investissements plus sécurisés

Intérêts du repositionnement : Gain de temps



Intérêts du repositionnement : probabilité de succès

Modèle classique

Taux d'attrition global de 95% lors du développement clinique

- 45% d'échecs en phase I liés à des problèmes de tolérance
- 65% d'échecs en phase II liés à des problèmes d'efficacité

- 10% des produits en développement en fin de Phase II auront une AMM
- 50% des produits en développement en fin de Phase III auront une AMM



Repositionnement

Pas de données sur le taux d'attrition global

- Taux d'échecs en phase I liés à des problèmes de tolérance très faibles (voire inexistant en l'absence de phase I)

- 25% des produits en développement en fin de Phase II auront une AMM
- 65% des produits en développement en fin de Phase III auront une AMM

Intérêts du repositionnement : Investissements plus limités

Modèle classique

**Coût moyen du
développement**



1.778 Mds de \$

Repositionnement

**Coût moyen du
développement**



**< 300 M de \$
Voire < 20 M de \$ pour
une UltraOD**

Mais ...

...Il y a de nombreuses barrières

Raisons propres aux industriels - 1

Si le produit est commercialisé

- Impact de la nouvelle indication sur la pharmacovigilance surtout si la nouvelle population peut présenter des variations métaboliques importantes et/ou des problèmes de tolérance spécifiques
« Pourquoi prendre un risque pour une population de plusieurs dizaines de millions de patients pour en traiter une centaine »
- Surcoûts du développement de la nouvelle indication difficile à amortir sur le modèle économique initial

Raisons propres aux industriels - 2

Si le produit n'est plus commercialisé ou abandonné

- Mémoire d'entreprise surtout avec les fusions successives
« Nous ne savons plus où sont tous les dossiers ! »
- Production du principe actif avec problème majeur si il ne reste plus d'échantillon de référence de l'ancien médicament
- Problème d'actualisation des dossiers pharmaceutiques, les techniques de dosage et d'analyse de 2017 sont à des années-lumière de celles des années 80

Si le produit est en développement

- Problème d'apparition de nouvelles de données de safety ou de variabilité d'efficacité dans une sous population
- Adaptation des doses pour la nouvelle indication surtout si pédiatrique alors que le dvpt initial est pour l'adulte
- Financement supplémentaire / programme initial

Quel que soit le statut

- Problème de la brevetabilité et de l'absence de protection une seule publication, même un simple poster écarte toute possibilité de brevet
- La seule protection de l'ODD n'est pas suffisante

Raisons propres à l'accès au marché

- Les payeurs valorisent peu ou pas le repositionnement
- Systèmes de fixation de prix et de capping sur des données de population incertaines
- Risque de la prescription hors AMM +++
- Concurrence « déloyale » dans certains pays des préparations hospitalières ou des « specials »
 - La qualité et la sécurité ne sont pas évaluées au préalable,
 - Identification d'effets indésirables qu'*a posteriori*,
 - Non soumises aux Bonnes Pratiques de Fabrication (sauf exception),
 - Pas d'autorisation préalable des autorités pour la fabrication (sauf exception ou certaines catégories de préparations)

Les préparations hospitalières

- **Un intérêt évident en l'absence de produit enregistré**
- **Attention aux problèmes de qualité et de sécurité**
 - Étude FDA 2001 : taux de non-conformité de préparations 34 % (sur 29 préparations) ; taux de non-conformité de médicaments avec AMM < 2% (sur > 3000 médicaments contrôlés depuis 1996)
 - Étude FDA 2006 : sur 36 préparations prélevées aléatoirement dans des pharmacies préparatrices, 33% échouent aux tests analytiques, essentiellement pour des raisons de teneur. Variation de teneur en principe actif entre 67.5% et 268.4% par rapport à ce qui est indiqué sur l'étiquetage.
 - *Green et al 2012* : 9 préparations de 3,4-diaminopyridine (10 éch. par préparation) provenant d'Allemagne, Italie, Pays-Bas, UK, USA : la teneur en 3,4-DAP varie de 22,2% à 125,2% par rapport à l'étiquetage
 - Risque de contamination chimique ou microbiologique : États-Unis 2012 : épidémie de méningite fongique due à une contamination de préparations pharmaceutiques stériles de stéroïdes

Au total

- Le repositionnement présente un intérêt évident pour développer de nouveaux traitements pour les MR
- Si le développement est largement simplifié, il existe quand même de nombreuses barrières à évaluer dès le début du développement car elles n'arrivent que tardivement

Quelques exemples

Thalidomide

- **Fin années 50:** Le Thalidomide est mis sur le marché comme sédatif et anti-vomitif sans restriction chez les femmes enceintes
- **Catastrophe mondiale :** Tératogénicité +++ 10 à 20 000 enfants atteints
- **1965 :** un médecin Israélien, voulant faire dormir un homme atteint de forme très inflammatoire de la lèpre, s'aperçoit que ce malade n'a plus de lésions quelques semaines plus tard → Thal devient un standard de traitement de la lèpre pour l'OMS.
- **1980 :** découverte des propriétés anti-inflammatoires très puissantes et anti-angiogéniques...
Bart Barlogie essaye le produit chez quelques malades atteints de myélome multiple en phase terminale : premiers résultats exceptionnels
- **1999 :** première série de 70 malades publiée à l'ASH
- **2006:** Pr Facon: abstract n° 1 à l'ASCO: MPT prolonge la survie de 2 ans par rapport à MP → **Révolution du traitement du Myélome**

Quelques exemples

Pedea / Ibuprofène

Bronchitol / Mannitol 10%

Siklos 1000 / Hydrea 500

Cayston / Azactam

Firdapse / Préparation de 3,4 DAP

Torisel /Rapamun

Plenadren 5mg / hydrocortisone 10mg

Savene / Cardioxane

Tobi Podhaler / Tobramycine

Busilvex / Myleran

Plenadren 20mg / hydrocortisone 10mg

Xaluprine / Purinethol

Peyona / Citrate de caféine

Revatio / Viagra

Litak / Leustatine

Cystadane / Citrate de bétaine

Votubia 2,5 / Certican

Tepadina 15 mg / thiotépa

Neofordex/Dexaméthasone

Quelques conseils

- Mettre en place une véritable stratégie de screening méthodique
- Chercher à modifier la forme initiale (changement de forme pharmaceutique, enrobage pour masquer un goût, forme LP pour couvrir la nycthémère, formulation pédiatrique...)
 - ▣➡ brevetabilité et forme discriminante/ princeps
- Bien évaluer le programme de développement qui ne sera peut-être pas que clinique
- Modéliser le modèle économique afin de ne pas avoir de mauvaises surprises (facteur x par rapport aux princeps/population cible)

Merci de votre attention