

OrphanDev : difficultés des protocoles thérapeutiques dans les maladies rares

Vendredi 17 novembre 2023

Antoine FERRY

Vice-Président du Comité Maladies Rares du LEEM

Des données à garder en permanence à l'esprit

2,8% des maladies: $1/2000$ <prévalence> $1/10\ 000$
6 000 à 30 000 malades en France

5,5% des maladies : $1/10\ 000$ <prévalence> $1/100\ 000$
600 à 6 000 malades en France

27,8% des maladies: $1/100\ 000$ <prévalence> $1/10\ 000\ 000$
6 à 600 malades en France

63,9% maladies: prévalence < 1 par 10 millions
0 à 5 malades en France



Plus de 90% sont des maladies très rares

Quelques rappels

les médicaments orphelins sont destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares, dont la prévalence est inférieure à 5/10 000 soit un maximum de 250 000 patients pour une même pathologie dans l'UE.

Le règlement européen

- Exclusivité commerciale de 10 ans
- Accès facilité au *protocol assistance = scientific advice pour les Orphans*
- Procédure centralisée obligatoire
- Réduction des fees, voire exemption (SME)
- Accès aux programmes cadre européens

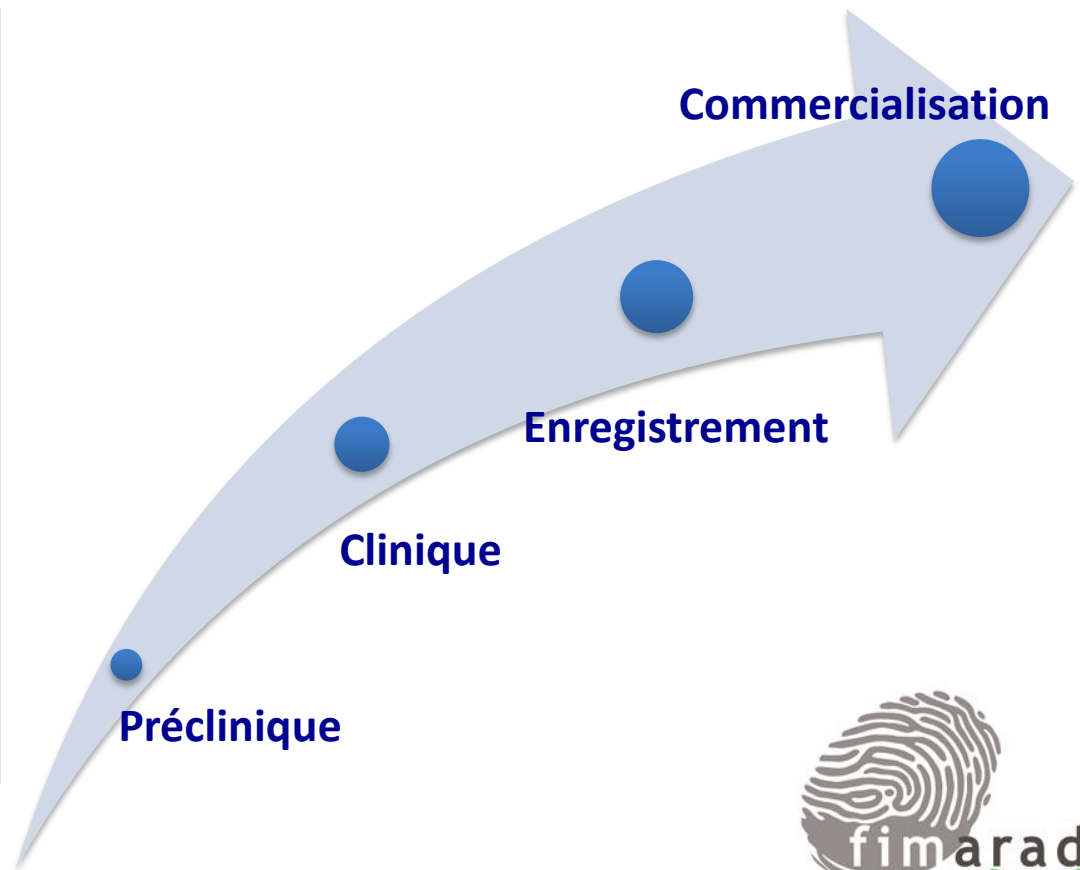
Spécificité de la recherche clinique

Orphan versus non Orphan

Attention aux idées reçues !!!

Le règlement 141/2000 sur les médicaments orphelins ne concerne que le statut du médicament et les avantages qui y sont liés

Tous les médicaments orphelins doivent répondre à la directive 2001/83 comme n'importe quel autre médicament



Les challenges du développement

- **Préclinique**
- **Clinique**
- **Enregistrement**
- **Commercialisation et post-AMM**

Préclinique

On part souvent de rien

- Absence de données physiopathologiques
- Grandes variations des expressions et de l'âge des populations
- Difficulté d'identification de la cible
- Validité et prédictibilité des modèles in vitro
- Absence fréquente de modèles animaux

Clinique - 1

Rareté des pathologies

→ Difficultés de recrutement

Forte hétérogénéité de l'expression clinique + absence de données sur l'évolution naturelle des pathologies

→ Homogénéité du recrutement

→ Définition des critères de jugement

→ Recours à des critères de jugement alternatifs (surrogate end points) avec des Pb d'acceptation réglementaire

→ Evaluation très différente du « bénéfice » entre patients, cliniciens et experts méthodologistes

Métabolisme différent selon les malades et peu prévisible surtout compte tenu de la population pédiatrique dominante



Clinique - 2

L'évaluation par l'EMA diffère souvent de l'évaluation des HTA

Dans le cadre de ses recommandations sur la conduite des essais cliniques, l'EMA a reconnu la difficulté de réaliser de essais sur de faibles effectifs

les conséquences de tels effectifs restreints peuvent être

- Un risque d'interprétation plus limitée que celui des résultats des essais randomisés de phase III
- Un risque réel de puissance statistique insuffisante,
- Voire l'impossibilité de conduire des essais cliniques de phase III

Clinique - 3

Les critères de jugement sortent des standards

- Absence de connaissance ou de consensus de la communauté médicale sur le critère de mesure clinique le plus approprié
- La méconnaissance du mécanisme d'action empêche de pré-spécifier quel « outcome » serait affecté par le traitement testé
- Parfois le choix du critère de mesure « le plus approprié » peut présenter un délai d'obtention qui peut être qualifié de « déraisonnable »
Dans une telle situation seul le recours à un critère intermédiaire est à considérer.

Des populations cibles très délicates à définir

- La majorité des Maladies rares étant très rares le calcul d'une population cible est totalement hypothétique souvent par extrapolation des données de publications
- Impact +++ lors de la négociation de prix



Clinique - 4

Méthodologie statistique spécifique liée aux faibles effectifs

→ Recevabilité réglementaire ?

Acceptabilité éthique du placebo ou de comparateurs non autorisés dans certains Etats Membres.

Production de petits lots GMP de principe actif et de produits finis pour les essais cliniques

→ Disponibilité des sites dédiés et coûts très importants

Demande de plus en plus nombreuses d'analyses médico-éco post AMM à prévoir donc dans le programme de dvpt clinique



Enregistrement

Difficulté d'évaluation de la qualité comme de l'efficacité de certaines thérapies innovantes notamment à long terme

Problème des PIP et concordance avec le calendrier de l'évaluation du dossier d'enregistrement

Certaines obligations BPF à l'impact financier parfois considérable



Commercialisation

- **Lenteur de certains états membres pour le processus de prise en charge et de fixation du prix**
 - **retard à la commercialisation (sauf si EAP)**
- **Remise en cause de certaines études du dossier d'AMM par les HTA**
- **Obligation d'études post-AMM**
- **Obligation d'études médico-économiques**
- **Impact financier de certaines obligations réglementaires** (*Pharmacovigilance nationale et Recherche biblio hebdomadaire systématique, même en l'absence de patients identifiés dans le pays*)
- **Systèmes de fixation de prix et de capping sur des données de population incertaines**

Quelques exemples

- **Traitement pour 20 patients dans 3 pays Européens**
 - Quantité de principe actif consommé : 1,6 kg/an
 - Engagement fournisseur (Qualité pharmaceutique + exclusivité mondiale) : 60 kg/an
 - Consommation maximale envisagée en fonction de la prévalence : 6 kg/an
 - ➔ Perte annuelle au peak sales 54kg/an !!!!
- **Collyre en unidose : taille de lot 30 litres + volume mort 10 litres**
 - ➔ Perte par lot de 25% de principe actif !!!!
- **PGR de 365 KE/an à répartir sur 20 patients soit**
 - ➔ Impact du PGR par an et par patient 18 250 euros

Une modélisation indispensable à réaliser bien en amont

Un petit calcul vaut parfois mieux qu'un long discours !

- Programme de développement clinique/pharmaceutique/industriel de 10 M€
Coût PGR + PV sur 5 ans 2,5 M€
Coûts de fabrication sur 5 ans (pertes incluses) : 1M€
Total : 13.5 M€
- Exemple d'un traitement pour 20 patients en Europe à raison d'une gélule par jour (soit 36 500 gélules sur 5 ans) impact par gélule = 370 €
(135 000€/an/patient)
- Exemple d'un traitement pour 100 patients en Europe à raison d'une gélule par jour (soit 182 500 gélules sur 5 ans) impact par gélule = 74 €
(27 000€/an/patient)



Des besoins non encore couverts: Propositions PNMR 4

Recherche clinique

Montée en **excellence des centres français pour la recherche** dans les MR : Soutien à une dizaine de projets (focus MTI/pédiatrie selon modèle CLIP-INCa)

Formation continue en recherche clinique au sein des filières (-> FCRIN)

Développement du **repositionnement** (atteinte conditions, guichet)

PHRC : Critères d'éligibilité et co-construction cliniciens/industriels

Données

Développement nouvelles méthodes d'évaluation dans les MR (modélisation in-silico, bras synthétique, données de vie réelle) -> avec AIS

Robustesse des données et reconnaissance de **l'expérience patients** -> projet européen INVENTS

Accès aux innovations

Accès pérenne aux traitements innovants (précoce/compassionnel/ disponibilité) (-> AIS, ANSM, HAS)

Pharmacovigilance des médicaments dans les maladies rares (-> ANSM, CRPV, comités médicaments filières, BNDMR, EMA, PRAC)

Thérapies innovantes : cellulaires, géniques,... (-> AIS, ANSM, Agence biomédecine)

Concertation européenne

Réseau Européen de groupements public-privé à l'image d'OrphanDev 

Coordination Européenne de l'innovation avec les ERN

Accentuer la participation aux projets **Horizon Europe**

Merci de votre attention