

Les challenges du repositionnement

Vendredi 8 mars 2024

Antoine FERRY

Vice-Président du Comité Maladies Rares du LEEM



Des succès incontestables

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 d'une 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**



Des succès incontestables

Propranolol

Années 60:

James Black synthétise le propranolol à partir du pronéthanol

→ **Premier bêtabloquant aux nombreuses indications dans le domaine cardiovasculaire**

2007

Dr Christine Léauté-Labreze, Dermatologue au CHU de Bordeaux découvre l'intérêt du propranolol dans le traitement des **hémangiomes infantiles**. Dans plus de 10% des cas les hémangiomes se présentent sous formes sévères (obstruction des voies aériennes, altération la vue, défigurations irréversibles.....

→ **Cependant dosage et forme galénique inadaptée à l'utilisation pédiatrique**

2009

Partenariat avec les Laboratoires Pierre Fabre pour le développement d'une formulation adaptée aux nourrissons : sans excipient à effets notoires (notamment alcool et sucre) et aromatisée, pour faciliter l'acceptabilité du traitement,

2014 : AMM américaine et européenne pour l'Hemangiol (PUMA)

Des succès incontestables

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

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

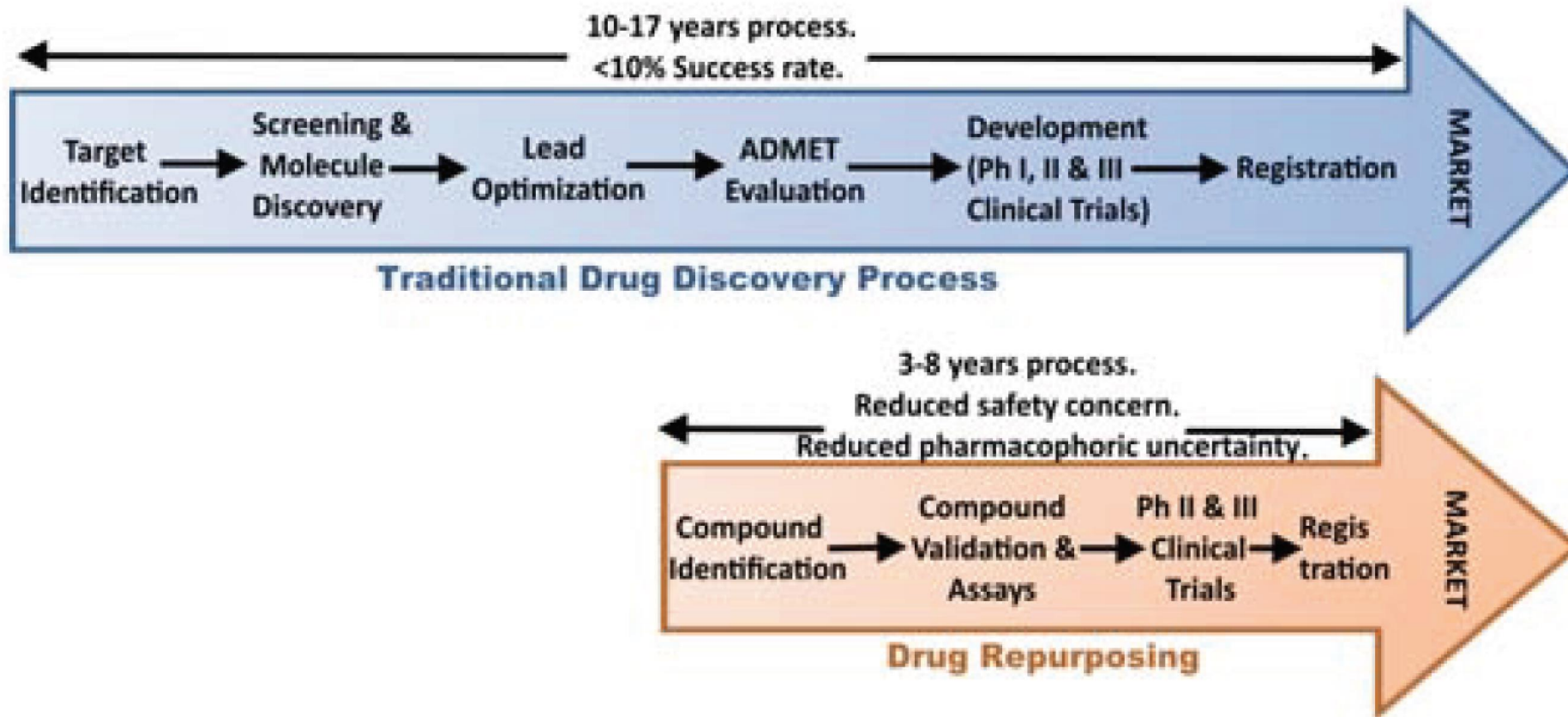
-

Bénéfice des acquis pharmacologiques antérieurs faibles

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 : le Gain de temps



Mais ...

...Il y existe 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 2024 sont à des années-lumière de celles des années 80

Raisons propres aux industriels - 3

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

Raisons propres aux industriels - 4

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

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)

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

Demain

Révision des deux directives européennes majeures pour les médicaments et les orphan drugs
Il s'agit de la plus grande réforme en la matière depuis plus de 20 ans.

La réforme proposée par la Commission européenne pourrait être **très délétère pour l'attractivité** de l'Europe.

Elle prévoit notamment :

- Une remise en question de la propriété intellectuelle avec une réduction de la durée de protection des données. Risque de perte d'intérêt pour les projets de repositionnement +++
- Une réduction de la durée de l'exclusivité commerciale et restriction de cette exclusivité en cas de multi-indications pour une même substance active
- Une définition du « besoin médical non couvert » et du « besoin médical non couvert élevé » incluant des notions de morbi-mortalité : difficulté de prouver une action sur ce sujet pour des maladies rares à évolution lente.
- Risque lié à l'obligation de commercialisation dans les 27 EM