



Les Nouveaux Ateliers de Giens

Repositionnement des médicaments

*De la découverte d'un effet pharmacologique utile
à la mise à disposition du traitement pour le patient*

Modérateurs : Christine FETRO, Antoine FERRY

Coordonnateur : Dominique DEPLANQUE

et l'ensemble des participants à la table ronde

Introduction

- Repositionnement = enjeu majeur dans de nombreuses situations
 - Maladies rares : petites populations, nombreuses pathologies (5% couverts)
 - Maladies fréquentes négligées ou aux besoins non couverts
 - Maladies émergentes et éventuel contexte d'urgence
- De nombreuses approches possibles mais perfectibles
- Implication structures académiques et petites structures privées
- Un long parcours pas toujours couronné de succès

La découverte d'un effet pharmacologique utile

- « Sérendipité » et données issues d'études observationnelles
- Exploitation d'un effet indésirable observé en PV
- Détection d'un effet sur des bases de données de santé
- Approches systématiques
 - Criblage moléculaire (parfois « personnalisé »)
 - Approche de type « Drug design » à partir de la cible
 - Consolidation des hypothèses sur différents modèles...

Quelques exemples



Journal of the American College of Cardiology
Volume 73, Issue 15, 23 April 2019, Pages 1948-1957



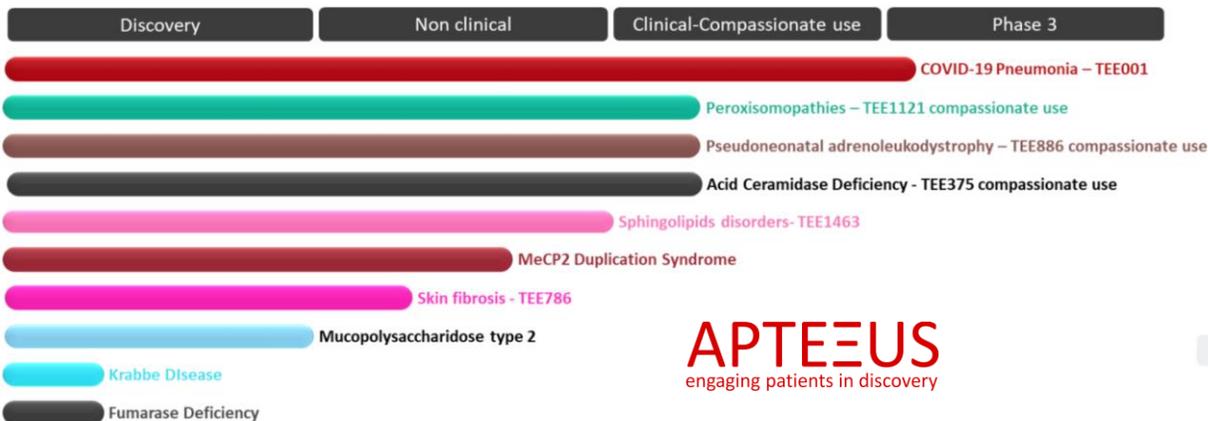
Original Investigation

Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: Long-Term Observational Study

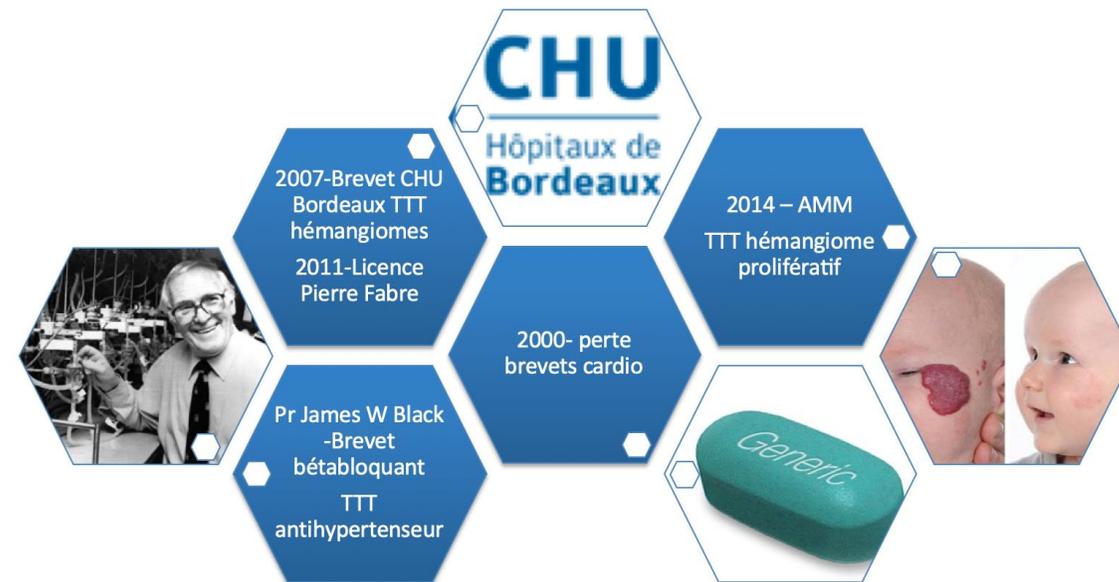
Michael Frank MD ^{a, b}, Salma Adham MD ^{a, c}, Stéphanie Seigle MSc ^a, Anne Legrand PharmD ^{a, b, c}, Tristan Mirault MD, PhD ^{a, d}, Pierrick Henneon MD ^{a, e}, Juliette Albuissou MD, PhD ^{a, b, c}, Nicolas Denarié MD ^a, Jean-Michaël Mazzella MSc ^a, Elie Mousseaux MD, PhD ^{b, c, f}, Emmanuel Messas MD, PhD ^{a, d}, Pierre Boutouyrie MD, PhD ^{b, c, g}, Xavier Jeunemaitre MD, PhD ^{a, b, c, g}

Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial

Kim-Thanh Ong, Jérôme Perdu, Julie De Backer, Erwan Bozec, Patrick Collignon, Joseph Emmerich, Anne-Laure Fauret, Jean-Noël Fiessinger, Dominique P Germain, Gabriella Georgesco, Jean-Sebastien Hulot, Anne De Paepe, Henri Plauchu, Xavier Jeunemaitre, Stéphane Laurent, Pierre Boutouyrie



APTEUS
engaging patients in discovery



Efficacy and safety of high versus standard dose ibuprofen for patent ductus arteriosus treatment in preterm infants: A systematic review and meta-analysis

Pedea 5 mg/ml, solution injectable, boîte de 4 ampoules de 2 ml

Treatment of two infants with PIK3CA-related overgrowth spectrum by alpelisib



Un parcours parfois complexe avant les essais

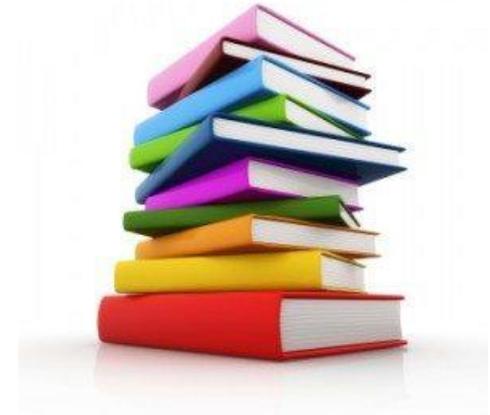
- **Disposer de la molécule**

- Molécule disponible sous forme de générique
- Molécule sous licence ou en cours de développement
- Molécule non disponible ou abandonnée



- **Disposer de la documentation associée**

- Dossier indisponible ou caduque
- Blocage éventuel de l'industriel (produits en développement)
- Problème du coût pour la mise à jour des documents et des données



Des impératifs précliniques variables

- Affiner la caractérisation des effets pharmacologiques et de la pharmacocinétique de la molécule d'intérêt
- Reconstitution ou mise à jour du dossier en vue d'une soumission pour essai puis AMM (fort impact si nouvelle formulation)
- Place des académiques y compris dans l'anticipation de la gestion des différents dossiers ?
- Besoins de partenariats et de financements



Envisager et anticiper les étapes cliniques

- Intérêt majeur des cohortes bien phénotypées
- Plusieurs dispositifs d'aide qui pourraient être améliorés
 - « Orphan Drug Designation », « Repurposing of Medicines Pilot Project »
 - Dispositif PUMA (« Paediatric Use Marketing Authorisation »)
 - Procédure accès précoce et accès compassionnel ANSM / HAS
- Phase 2 - Phase 3 à discuter
 - Problématique du comparateur (impact à terme sur ASMR)
 - Méthodologie à discuter en fonction du contexte (EMA - « Scientific Advice »)
- Problème responsabilité entre promoteur académique et propriétaire industriel de la molécule

De l'évidence clinique à l'AMM

- Certains contextes « imposent » de se limiter au compassionnel
- Difficultés évidentes pour la plupart des structures académiques
- Enjeux liés aux contraintes financières, aux responsabilités juridiques et à la propriété intellectuelle
 - Problématique des SATT et des autres sociétés de transfert
 - Coûts et difficultés liées au dépôt d'une demande d'AMM
 - Impact sur les entreprises des discussions sur les prix futurs

Le post-AMM

Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment.
Position of the French National Authority for Health

BMJ Evidence-Based Medicine

- Niveau de prix et remboursement
 - Doctrine discutable de la HAS (comparateur cliniquement pertinent) et conséquences lors des négociations au CEPS en France
 - Problématiques de l'accès anticipé et des contraintes relatives au nouveau statut « usage compassionnel »
 - Contraintes financières liées aux ATU et à la sérialisation
- Pharmacovigilance nécessaire mais potentiellement difficile

Recommandations (1)

- **Promouvoir et optimiser l'utilisation des bases de données de santé**
 - **Disposer de bases de données pertinentes (limites du SNDS et du HDH)**
 - Faciliter les procédures d'accès, développer expertise sur détection d'effets pharmacologiques
 - Faciliter la mise en œuvre et le financement de cohortes
 - **Favoriser le partage de bases de données pharmacologiques (chimiothèques...)**
 - **Faciliter l'accès aux dossiers pharmaceutiques**
- **Anticiper les aspects de brevetabilité et de propriété intellectuelle**
 - **Optimiser et harmoniser le système des SATT et des incubateurs**
 - **Réduire le nombre d'interlocuteurs**
 - **Former les différents acteurs y compris acteurs financiers**
- **Définir au cas par cas les besoins précliniques et cliniques**
 - **Renforcer les structures de conseil scientifique existantes (conseils et planification)**

Recommandations (2)

- **Faciliter (contraindre) le partage des données**
 - Dossier(s) des médicaments tombés dans le domaine public et autres bases de données
 - Optimiser les processus d'accompagnement des agences
- **Améliorer les processus de régulation d'accès au marché**
 - HAS : adapter la doctrine comme cela peut être fait en oncologie
 - CEPS : mieux intégrer l'ensemble des éléments notamment financiers
- **Disposer d'une structure d'accompagnement**
 - Structure publique/privée européenne
 - Portage ou soutien de la demande d'AMM
 - Moyens financiers dédiés



Merci à l'ensemble des participants à la table ronde...

- Participants présents à Paris

Terence Beghyn, Claude Bernard, Antoine Bernasconi, Hugues Bienaymé, Céline Cougoule, Joanie Del Bano, Claire Demiot, Bénédicte Lebrun-Vignes

- Membres du bureau

Philippe Lechat

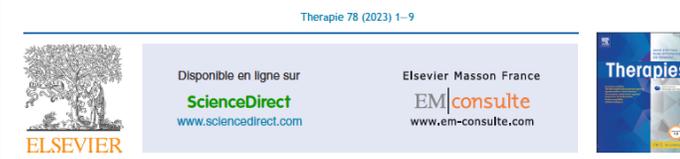
- Modérateurs

Christine Fetro

Antoine Ferry

- Coordonnateur

Dominique Deplanque



ATELIERS DE GIENS 2022/PHARMACOLOGIE ET RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Repositionnement des médicaments : de la découverte d'un effet pharmacologique utile à la mise à disposition du traitement pour le patient[☆]



GIENS WORKSHOPS 2022/PHARMACOLOGY AND TRANSLATIONAL RESEARCH

Drug repurposing: From the discovery of a useful pharmacological effect to making the treatment available to the patient[☆]