

Table ronde N° 3

Comment faire évoluer le paradigme du développement clinique et son découpage en phases I,II,III

Michel AZIZI, Marion, BAMBERGER, Patrick BLIN, Dominic CELLIER, Jean-Paul DEMAREZ, Xavier DUVAL, François GUEYFFIER, Claire LE JEUNNE, Philippe LECHAT, Christian LIBERSA, Florence MAHLBERG-GAUDIN, Patrick MAISON, Pierre MARQUET, Mathieu MOLIMARD Nicholas MOORE Aurelie MOSER Mira PAVLOVIC Pascal PIEDBOIS Odile REGNIER Jean-Charles REYNIER Catherine REY-QUINIO Patrick ROSSIGNOL Alain SPRIET Franck VIGNAL Myriam BOUHASSIRA

Objectifs de la Table Ronde :

- Comment faire des "Economies" en terme de développement clinique, l'objectif étant un accès plus rapide au médicament, pour les besoins médicaux non couverts
- Ne pas empiéter sur les autre tables rondes
 - Adaptive design
 - Place du post AMM dans le suivi du risque
- Indépendamment des ATU

Méthodologie

- 2 réunions préparatoires
- sous groupes de travail
 - Méthodologie “adaptive design”
 - AMM conditionnelles/ évolution
 - Etudes post AMM

GLOBAL R&D EXPENDITURE, DEVELOPMENT TIMES AND NEW MOLECULAR ENTITY OUTPUT 1999-2009



*The development time data point for 2009 includes data from 2008 and 2009 only

Source: CMR International & IMS Health

Plan

- Cadre de la réflexion
- Propositions d'action
- Recommandations

Cadre de la réflexion

- Définition du besoin médical non couvert
- AMM conditionnelles et AMM sous conditions exceptionnelles
- EMA Road Map 2015
- Instruction précoce (Règlement intérieur de la Commission de transparence)
- Evaluation études post inscription (ISPEP)

AMM SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Etudes (données d'efficacité et de sécurité d'emploi) manquantes dans les conditions normales d'utilisation

Conditions à justifier par la firme:

- Indication rare (population cible)
- Pas d'information disponibles en l'état des connaissances scientifiques
- Considérations éthiques pour collecter les données manquantes

EMA SA 4-6 mois avant soumission

Obligations spécifiques: RMP, Etudes (notions de temps), SPC, PL, conditions d'utilisation, de dispensation

AMM CONDITIONNELLE

4 conditions

- Bénéfice Risque Favorable (on surrogates, sub populations, interim analysis,)
- Données cliniques à compléter (sub populations)
- Besoin Médical non couvert
- Bénéfice > risques (mise à disposition, santé publique)

Données relatives à la Qualité + Non Cliniques indispensables (sauf situations d'urgence)

Mention AMM conditionnelle dans le RCP et la Notice

AMM octroyée pour 1 an, renouvelable



EMA road map

- “A key issue for Regulators will be if a **more “staggered” approval should be envisaged**, characterised by
 - a better defined / more restricted population of good responders,
 - followed by a broadening of the population post-authorisation when more “real life” data are available
- In addition, maximising the value of information generated in the post-authorisation phase should be developed through the use of cohorts and other prospectively collected use data, especially in the case of conditional marketing authorisations. “

Règlement intérieur de la Commission de Transparence : examen préliminaire

- Afin de préparer au mieux l'instruction des dossiers des produits présumés innovants et de limiter les délais, le bureau peut engager une étude préliminaire dès le dépôt de celui-ci au CHMP,
- Il peut à cette occasion solliciter de la firme des éléments d'information et faire appel à des experts externes.
- La mise en œuvre de cette étude préliminaire n'exonère pas la firme de l'obligation de déposer un dossier complet

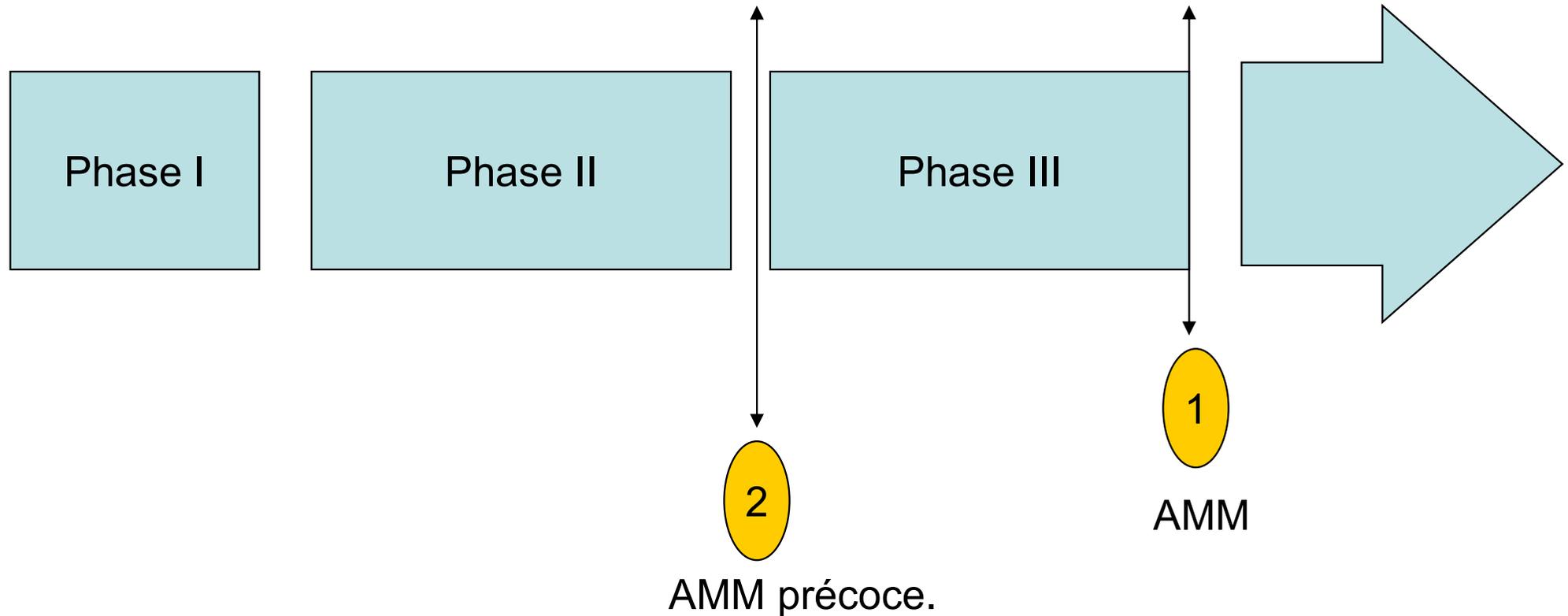
Evaluation des etudes post inscription (ISPEP)

- Etudes post AMM accompagnent les hésitations sur le niveau d'ASMR (niveau II/III ou IV/V)
- Demandes concernent essentiellement
 - transposabilité
 - Profil patient
 - Bon usage
- Résultats:
 - 15 : résultats en conformité avec les attentes
 - 6 : réévaluation à la baisse
 - 3 : non conclusives

Nos propositions

- Pistes de travail
- Quels leviers d'action
- Pour quel type de situation
- Selon les phases de développement

Pistes de travail



En plus de l'ATU n / ATU Cohorte

2 pistes :

1. Raccourcir la durée du développement clinique d'un dossier complet
2. Repousser en post AMM une partie du dvpt : étude exploratoire/ étude confirmatoire : raccourcir avant, prolonger après en faisant un vrai plan post AMM

Leviers d'action

- Elargir les phases I aux sujets malades (phase I/II)
- Choix des doses:
 - Modélisation
 - Dose biologique efficace
- Biomarqueurs validés
- Phase II comparative (II/III)
- Adaptive Design
 - Ex prévoir dans le protocole la poursuite du suivi en ouvert si arrêt pour efficacité

Selon les situations (1/2)

1. Besoin médical majeur non couvert: AMM précoce avec données limitées
 - Développement optimisé
 - Plan d'Investigation Complémentaire (PIC)
2. Premier d'une nouvelle classe: dossier AMM "classique" avec leviers d'action
 - Méthode adaptative:
 - PK/ PD
 - ...

Selon les situations (2/2)

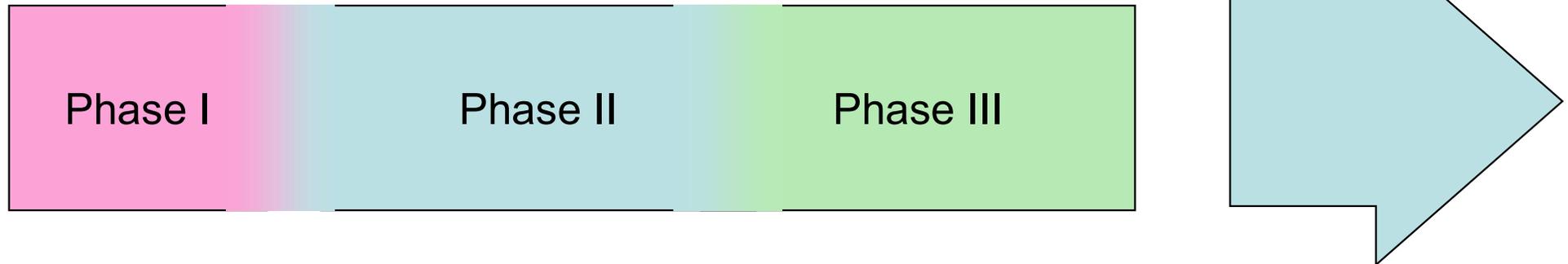
3. Troisième ou plus d'une classe

- Capitaliser sur l'expérience de la classe / Faut il tout refaire?
- Importance de la safety par produit
- Participation aux études post inscription classe

4. Extension d'indication:

- Même ciblage moléculaire (Ex cancer) : proof of concept puis utiliser les données connues
- Si nouvelle indication avec caractéristiques de la population cible similaires: prise en compte de la safety préexistante
- Si caractéristiques de la population cible différente: besoin safety +++

Methodes



- Phase I chez le malade
- Modélisation PK, PD

- Phase II comparative
- Phase II/III

- Adaptive design
- En onco, dvpt par voie signalisation vs par organe
- Lors extension indication, tolérer risque alpha plus élevé?

Recommandations (1/2)

- Définition du besoin médical non couvert à travailler en concertation (Industriels et Autorités de Santé)
- Prévoir un Plan d'Investigations Complémentaires (PIC) au delà de l'AMM très tôt pour conforter AMM précoce, et/ou préparation HTA et le suivre (actions contraignantes possibles)
- Utilisation accrue des techniques de modélisation et de leur transposabilité

Recommandations (2/2)

- “Intussusception” des phases pour optimiser le développement d’un dossier complet
- “Avis scientifiques” précoces (EMA, Afssaps, HAS)
- Sensibiliser les autorités, industriels, médecins et patients aux études observationnelles contrôlées
- Exploitation des bases de données publiques

Conclusion

Don't worry be happy in GIENS.

Back up

ATU

Besoin med NC

AMM sous Circon.
Exception.

AMM condi

Données fournies

Données non fournies

1^{er} d'une
nouvelle
classe

Dossier complet + PIC

3^{ème} ou 5^{ème}
de la classe

Tolérance à documenter
S'appuyer sur les résultats des 1ers de
la classe
Participation aux études post
inscription

Extension
indic.

Si maladie rare, accepter
augmentation risque alpha