

Le statut Orphan Drug (OD):

Une stratégie pour accélérer le développement de tout nouveau médicament?

**Développement du TRISENOX :
Quelques éléments de réflexion**

LA Question :

Est-ce que la désignation de médicament orphelin confère une diminution des exigences pour le développement du médicament ?

La réponse : NON !

Un médicament orphelin est-il différent d'un médicament non-orphelin ?

La réponse : NON !

Les exigences de qualité d'un médicament orphelin doivent être les mêmes que pour tout autre médicament.

Comme tout un médicament , il doit répondre aux 3 critères principaux À partir desquelles sera jugé

le rapport bénéfice/risque d'utiliser ce nouveau traitement dans l'indication

Qualité - Sécurité - Efficacité

Objectifs du plan de développement

- ✓ La désignation de médicament orphelin
- ✓ Un principe actif
- ✓ Une forme galénique
- ✓ Une présentation commerciale
- ✓ **Efficacité, Sécurité, Qualité → Rapport Bénéfice/risque**
- ✓ Un dossier d'AMM: pharmaceutique, pré clinique, clinique
- ✓ Une AMM européenne
- ✓ Un prix acceptable
- ✓ Un remboursement
- ✓ Les bénéficiaires : patients, médecins et/ou pharmaciens hospitaliers

Pourquoi s'intéresser aux stratégies OD ?

Les bonnes questions

Est-ce que mon produit peut bénéficier du statut d'orphan drug, même si son indication thérapeutique ne s'adresse pas à une maladie rare ?

Après une première indication avec désignation « orpheline », pourra-t-on développer d'autres indications orphelines ou pas ?

En définitive , Ai-je besoin d'obtenir une désignation de médicament orphelin, pour optimiser le développement de mon produit ?

TRISENOX

From analysis of EMEA Application (EPAR)

(<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/trisenox/trisenox.htm>)

TRISENOX

Indication orpheline revendiquée leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) chez l'adulte.

(incidence of 1,000 to 1,500 newly diagnosed patients a year in the United States and 700 to 800 in the European Union).

Le traitement standard en cours pour LPA : Un rétinoïde (ATRA) associé à plusieurs cycles d'anthracycline (chimiothérapie intensive anticancéreuse).

Selon 2 phases :

- phase d'induction pour obtenir la rémission
- puis phase de consolidation.

Rémission avec le traitement standard : 55 to 86 % mais une toxicité très sévère qui oblige à stopper la chimiothérapie.

→ Il y avait une nécessité évidente pour une amélioration thérapeutique

Les caractéristiques particulières de Trisenox

Substance active : arsenic trioxyde (As₂O₃).

Il s'agit historiquement d'un poison , mais dont l'utilisation médicale est également connue depuis longtemps +++



Ainsi, le promoteur (laboratoire qui a déposé le dossier d'AMM) a largement utilisé pour le rationnel du développement de Trisénox les données de pharmacologie animale du trioxyde d'arsenic (ATO) et les données cliniques préexistantes publiées.

EPAR : (résumé de l'évaluation)

Développement préclinique

- **Choix de la dose et de la formulation**
- ✓ simple ampoule IV de liquide à diluer avec 10 ml de NaCl ou de G5.
- **Etudes de pharmacologie, sécurité, pharmacodynamie, pharmacocinétique (animales)**

- **Littérature concernant l'ATO :**
- published scientific and medical information, and from formal reviews by official agencies (WHO and US EPA) as part of their evaluation of the risk to man of arsenical contamination of water and air).
- it was considered unethical and unnecessary to undertake extensive animal studies just to obtain information on what was already known for humans.
- In vitro studies for pharmacodynamics in cellular model of APL
- PK come from published information on inorganic forms of arsenic.

“Whether these published works comply with GLP cannot be ascertained. However, the consistency of the results, the fact that they were obtained from peer-reviewed scientific publications, and that reviews by eminent experts (...)“ (!)

Toxicologie Animale

- **Toxicité Aigue**
 - A single-dose toxicity study of ATO **has not been** carried out.
 - ➔ The Review of the Registry of Toxic Effects Chemical Substances (RTECS) shows that ATO has been extensively evaluated in acute toxicity studies.
- **Local tolerance,**
- **Toxicité Chronique**
 - Repeated dose studies performed in four animal species
 - ➔ They are normally not required for anticancer agents such as ATO.
- **Génotoxicité**
- **Reproductive toxicology**
- **et, Carcinogénicité**
 - **studies were not conducted**
 - ➔ No needs, small environmental exposure due to rarity of the disease
- **Ecotoxicité**

Développement clinique

- 2 études de phase I/II dans l'indication orpheline (LAP)
- **clinical efficacy (n= 52 patients)**
 - Paramètres principaux d'efficacité : taux et durée de rémission
 - calcul statistique de la taille de l'échantillon établi avant l'étude
- **safety population (n=107 patients)**
 - infos concernant l'intervalle QT (ECG) à partir d'une des deux études
- **Pas de volontaires sains (Phase I)**
- **Pas d'étude de Phase III**

pour ré-induction de la rémission,
pour les patients réfractaires,
pour chimiothérapie contraindiquée.

→ Non comparatives

- TB = « critères ayant valeur clinique »; souvent il ne s'agit que de critères « intermédiaires » (surrogate endpoints)
 - Les données provenant d'autres maladies malignes hématologiques ou non hématologiques (58 patients)
 - patients inclus après «traitement compassionnel» (n= 141)
- **Il ne sont habituellement pas requis pour l'évaluation des anti-cancéreux (guidelines ICH).**
- “Due to the rarity of the indication, it is considered that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence in respect of the particular therapeutic indication in relapsed disease.”

A noter :

**Les 2 études cliniques n'ont duré que 8 mois
et 15 mois**

Autorisation de l'EMA d'enregistrer le produit

- ✓ considérant le bénéfice/risque satisfaisant
- ✓ mais avec mention « d'une AMM accordée dans des circonstances exceptionnelles »
- ✓ et avec l'engagement pour le promoteur de compléter un programme d'études après l'AMM (« post-agreement commitment »),
Avec en particulier la réalisation d'une étude de Phase III randomisée et comparative (vs traitement standard).
- ✓ l'AMM devra être réévaluée annuellement

The programme of studies includes:

- ✓ Phase I Study of Trisenox (arsenic trioxide) injection in Patients with Hepatocellular Carcinoma
- ✓ **Phase III randomized and comparative study**
- ✓ Phase II Study of Arsenic Trioxide in Patients with APL in Relapse
- ✓ In addition, the applicant has committed to specifically address several issues within the context of ongoing or new clinical trials:
 - ✓ To present a survey of Trisenox injection in Adult Cancer Patients with Renal Dysfunction
 - ✓ To study the relationship between pharmacokinetics and QT prolongation in APL patients
 - ✓ To assess the value of ATO in consolidation treatment for patients at high-risk of relapse
 - ✓ To provide valuable prospective information on the therapeutic implications of a positive or negative RT-PCR
 - ✓ To evaluate the value of combining ATO with ATRA versus ATRA alone in the treatment of newly diagnosed APL patients who are not eligible for the current therapeutic regimens based on ATRA and chemotherapy



ANNEXE 1

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le programme d'études selon le calendrier indiqué, les résultats obtenus serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.



La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {MM/AAAA}

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'à cause de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.
Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

<-----

Conclusion

Deux constatations

- ❖ Cet exemple démontre la possibilité concrète dans le cadre du développement d'un médicament orphelin, d'obtenir un retour sur l'investissement avant de compléter le développement de ce nouveau médicament, et ce avant les études les plus coûteuses (Etudes cliniques de Phase III, carcinogénèse...).
- ❖ Chaque médicament est un cas particulier. S'il existe une ligne de conduite à respecter pour démontrer le rapport bénéfice/risque favorable d'un nouveau produit ou d'une nouvelle indication, une accélération du plan de développement est souvent possible avec une stratégie adaptée.