

# Les essais cliniques dans les Maladies Rares : Quels besoins et Quelles solutions ?

Dr Joëlle MICALLEF

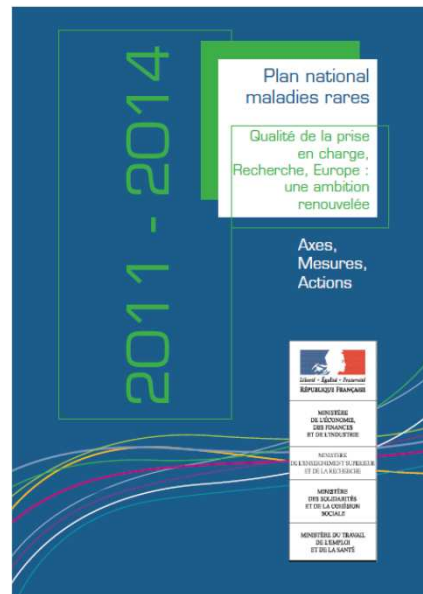
OrphanDev - Essais cliniques & Maladies rares

CIC, Centre de Pharmacologie Clinique et d'Évaluations Thérapeutiques  
Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille  
Aix Marseille Université

Journée Internationale des Maladies Rares

28 février 2014 - Toulouse

# Essais cliniques et maladies rares : Quels besoins ?



<b>Axe B. Développer la recherche sur les Maladies Rares</b>	<b>38</b>
<b>B-1 Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés</b>	<b>38</b>
<b>B-1-1 Faire évoluer le Groupement d'Intérêt Scientifique-Institut Maladies Rares en une fondation « maladies rares » abritée au sein d'une Fondation de Coopération Scientifique « Santé ».</b>	<b>38</b>
<b>FOCUS : La fondation « Maladies Rares »</b>	<b>39</b>
<b>B-2 Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et inscrire dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares</b>	<b>41</b>
<b>B-2-1 Assurer dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares.</b>	<b>41</b>
<b>B-2-2 Optimiser la collecte de données et la conservation des échantillons biologiques en s'appuyant sur les collections existantes.</b>	<b>41</b>
<b>B-2-3 Développer les modèles cellulaires et animaux.</b>	<b>42</b>
<b>B-2-4 Favoriser l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage.</b>	<b>42</b>
<b>B-3 Promouvoir le développement des essais thérapeutiques</b>	<b>43</b>
<b>B-3-1 Développer la recherche thérapeutique (préclinique et phases I/II) en collaboration avec l'industrie pharmaceutique.</b>	<b>43</b>
<b>B-4 Favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle.</b>	<b>44</b>
<b>B-4-1 Identifier les Centres d'Investigation Clinique concernés par les essais thérapeutiques sur les maladies rares, favoriser leurs relations avec les centres de référence.</b>	<b>44</b>
<b>B-4-2 Développer les projets de recherche en sciences humaines et sociales sur les maladies rares.</b>	<b>44</b>
<b>B-4-3 Développer un blog permettant une interaction rapide entre les experts dans le cadre de la fondation.</b>	<b>45</b>
<b>Annexe : Actualité Recherche (Investissements d'Avenir)</b>	<b>46</b>

Plus de la moitié des publications scientifiques ou médicales mondiales leur est consacrée

Modèles animaux, cellulaires, identification anomalies génétiques, mécanismes physiopathologiques,....

Dossier Maladies Rares/maladies fréquentes : même combat.  
Aymé et Levy,  
Science et Santé, Mars 2011

**Passer des modèles in vitro et animaux à l'homme : les spécificités des maladies rares sont-elles un frein ? L'établissement de la preuve de concept dans le traitement des maladies rares est-il une difficulté ?**☆

Skip vitro models and animal rights: The characteristics of rare diseases are they a hindrance? Establishing proof of concept in the treatment of rare diseases is there a problem?

Correspondance : Joëlle Micallef,

CIC « centre de pharmacologie clinique et d'évaluations thérapeutiques », hôpital de la Timone, 13385 Marseille, France.

joelle.micallef@ap-hm.fr



**Elaboration du protocole d'étude :**

**Transposabilité de l'animal à l'homme**

- Quel plan expérimental ?
- Quel effectif ?
- Quels patients ?
- Quels critères d'évaluation ?
- Quelle(s) dose(s) ?
- Quelle durée d'exposition ?



**Essais cliniques de Phases précoces**

# Drug repositioning for orphan diseases

Divya Sardana, Cheng Zhu, Minlu Zhang, Ranga C. Gudivada, Lun Yang and Anil G. Jegga

## ✓ FOCUS : le repositionnement de médicaments dans les maladies rares : quand la recherche clinique se met au vert !

La fin des blockbusters ! C'est la sentence posée ces dernières années sur la R&D dans l'industrie pharmaceutique. Face à ce constat, les laboratoires pharmaceutiques ont depuis près de 10 ans mis en place des stratégies dont la plus connue est le repositionnement d'anciens produits dans de nouvelles indications. Le « drug repositioning » ou encore « drug repurposing » est à la mode. Repositionner un ancien médicament déjà commercialisé dans une indication donnée ou une molécule non exploitée dont le développement a été arrêté pour cause d'échec consiste à trouver des cibles thérapeutiques nouvelles. Le repositionnement permet de maximiser le potentiel d'une molécule. On estime en effet qu'une molécule peut agir sur 2 à 3 cibles à la fois.

La cible première : les besoins non couverts et les maladies négligées (pour la plupart des maladies tropicales ou rares).

- [1] Padhy B M, Gupta Y K. Drug repositioning: Re-investigating existing drugs for new therapeutic indications. *J Postgrad Med* 2011;57:153-160
- [2] Sardana et al. Drug repositioning for orphan diseases. *Briefings in Bioinformatics* 2011;vol 12.NO 4: 346-356
- [3] Li Y Y, Jones S JM. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Medicine* 2012, 4:27
- [4] Xu K, Côté T R. Database identifies FDA-approved drugs with potential to be repurposed for treatment of orphan diseases. *Briefings in Bioinformatics* 2011;vol 12.NO 4: 341-345

[WWW.orphandev.org](http://WWW.orphandev.org)

## **Sur quelle populations ?**

Tous les patients atteints de la maladie rare d'intérêt ?

les patients les plus sévères ?

Les patients les moins sévères ?

Les adultes ou/et Les enfants, quelles tranches d'âge ?

## **Comment donner le traitement à évaluer ?**

Quelle(s) dose(s) ou combien de doses à tester ?

Quelle voie d'administration ? Orale (cp, gelules, patch, solution), nasale, IV...

Sur quelle durée d'exposition : semaines, mois, année...

## **Comment mesurer son effet (clinique et effets indésirables) ?**

Critères biologiques : prise de sang (concentration produit, biomarqueurs, tolérance)

Critères paracliniques : l'imagerie, électromyogramme, la force musculaire,....

Critères cliniques liés au médecin : examen et échelles de cotation....

Critères liés au patient : interrogatoire, échelle, questionnaire...

## **Quand mesurer l'effet ?**

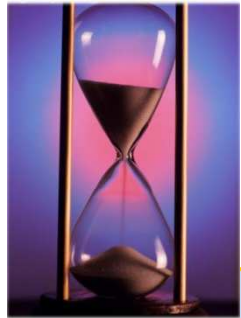
Toutes les semaines, tous les mois, tous les 3 mois, ....

*Nombre de visites pour le patient (« contraintes, déplacement, faisabilité... »)*

## **Evaluer c'est comparer :**

Comparer à quoi ? Autre stratégie ? Placebo ?

**Un essai clinique dans la vraie vie**  
Le point de vue de l'investigateur



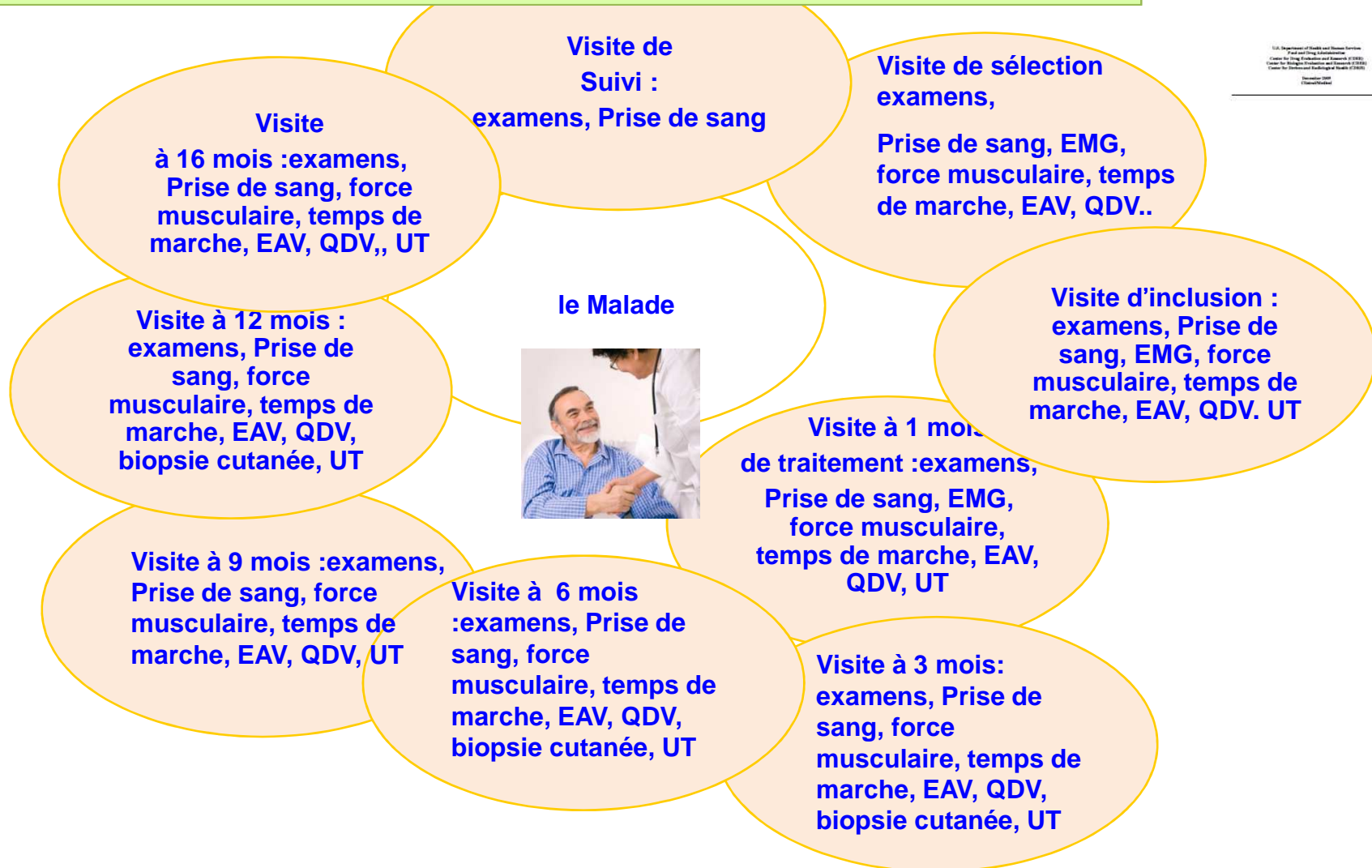
## Un essai clinique dans la vraie vie

Le point de vue du malade

- **Faisabilité** (contraintes de l'étude : nombre de visites, la dispersion géographique des patients et des centres d'étude, les examens)
- **Choix des critères de l'étude** (symptômes et donc aux patients)

Guidance for Industry  
Patient-Reported Outcome Measures:  
Use in Medical Product Development  
to Support Labeling Claims

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research, CDER  
Center for Biologics Evaluation and Research, CBER  
Center for Devices and Radiological Health, CDRH  
November 2009  
FDA/CDER/CDRH



# Quelle solutions ? Quelles Réponses ?

Prévalence faible voir très faible  
ESTIMATION DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES...?  
NÉCESSITE DE COMPOSER AVEC LE NOMBRE DE PATIENTS DISPONIBLES

## Design Methods for Clinical Trials

### Traditional Design Issues for Clinical Trials

- Parallel Group Design
- Cross-over Design
- Factorial Design
- Add-on Design
- Randomized Withdrawal Design
- Early Escape Design

### Special Design Issues for Small Clinical Trials

- *n*-of-1 Design
- Sequential Design
- Decision Analysis-based Design
- Ranking and Selection Design
- Adaptive Design
- Risk-based Allocation Design

## Méthodologie et gestion des essais cliniques à petits effectifs pour les maladies rares<sup>☆</sup>

Methodology and management of clinical trials  
with small number of patients for rare diseases

### CLINICAL TRIALS

## Statistical Challenges in the Evaluation of Treatments for Small Patient Populations

Edward L. Korn, Lisa M. McShane,\* Boris Freidlin

METHODOLOGIE

Thérapie 2011 juillet-août 66 (4): 309-317  
DOI: 10.2575/Therapie/2011/6642  
© 2011 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

## Les méthodes adaptatives : quand et comment les utiliser dans les essais cliniques ?

Raphaël Porcher<sup>1</sup>, Brigitte Lecocq<sup>2</sup>, Muriel Vray<sup>3</sup> et les participants de la Table Ronde N° 2 de Giens XXVI\*

1 Université Paris Diderot, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

2 Novartis Pharma S.A.S., Rueil Malmaison, France

3 Institut Pasteur, Paris, France

Texte reçu le 8 avril 2011 ; accepté le 16 mai 2011

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Thérapie 2004 Mai-Jun 59 (3): 281-286  
DOI: 10.2575/Therapie/2004/5931901  
© 2004 Société Française de Pharmacologie

## Methodology for Small Clinical Trials

Muriel Vray,<sup>1</sup> Danièle Girault,<sup>2</sup> Natalie Hoog-Labouret,<sup>3</sup> Raphaël Porcher,<sup>4</sup> Jean-Christophe Thalabard<sup>5</sup> and the Participants in Round Table No. 1, Giens XIX<sup>†</sup>





CONFERENCES  
IMPROVING CLINICAL TRIALS FOR RARE DISEASES :  
A PRIORITY FOR THE FUTURE



Patient's recruitment in clinical trials for rare  
diseases  
a strategy to anticipate

Joëlle Micallef, MD, PhD



ORPHANDEV  
Center of Clinical investigation – Center of Clinical  
Pharmacology and Therapeutics  
Timone Hospital, Marseille, France



Key point 1

Choice of an appropriate trial design in  
the development of orphan drugs for a  
given disease-treatment- outcome  
situation

Key Point 2



Critical analysis of inclusion criteria  
of a study protocol

Key point 3

Utility of patient registries



Key point 4

Involvement of  
rare disease Patient Associations



Key Point 5

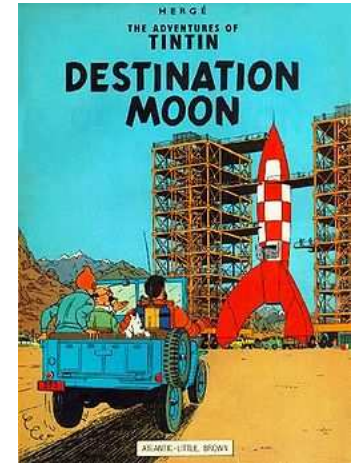
Communication strategies on  
clinical trials

Key Point 6

Implementation of a  
centralized call center



## Key Point 2



Analyse critique des critères  
d'inclusion lors de l'écriture du  
protocole

## Strict Eligibility Criteria Result in lower recruitment rate

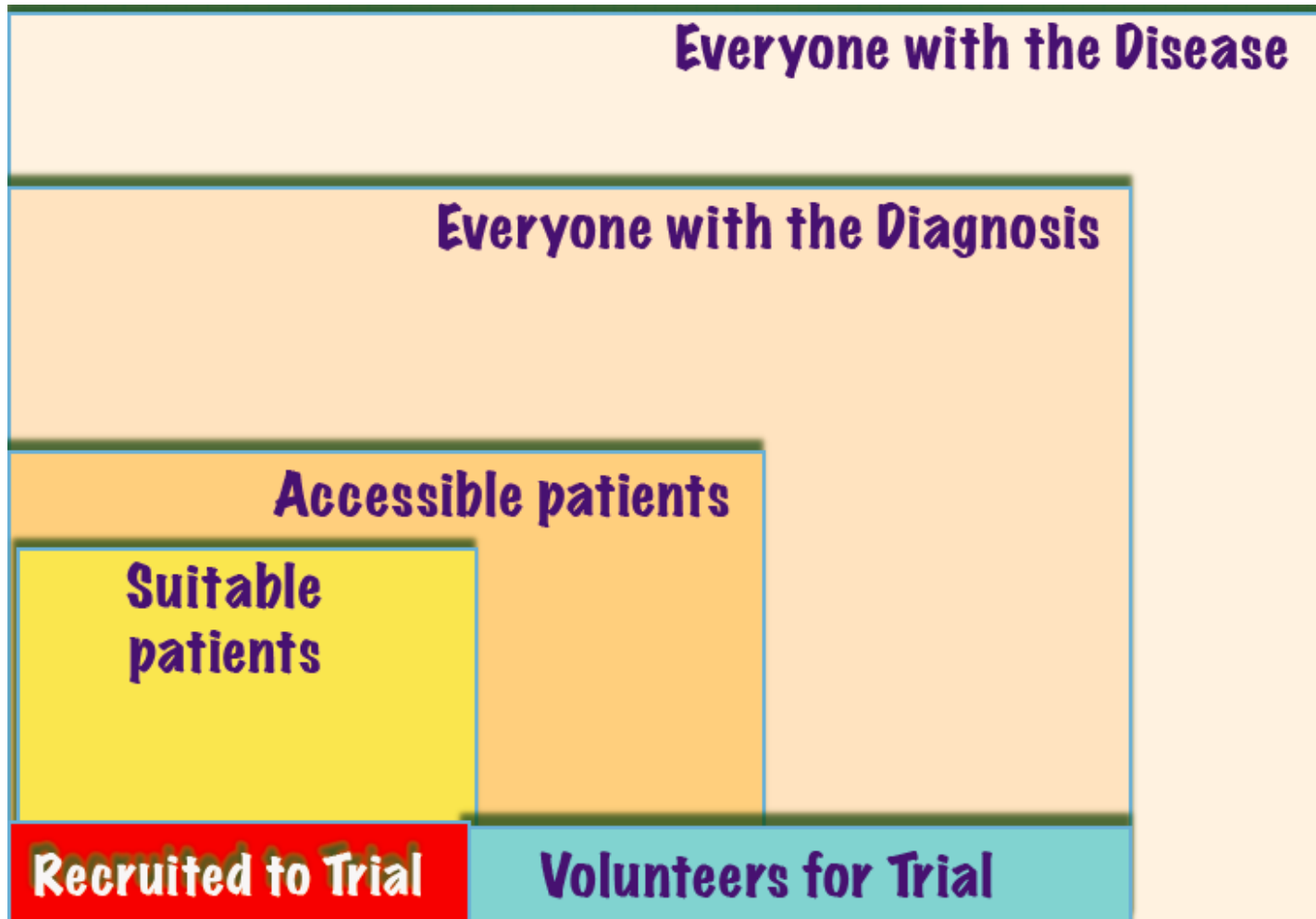
**Background** - Open-label trial of concurrent administration of donepezil and risperidone in chronic schizophrenia

### **Results**

- |   |          |
|---|----------|
| • Total addressable population (schizophrenia)  | • 36,000 |
| • Satisfy principal eligibility criteria -      | • 632    |
| • Contact Site after intense recruitment effort | • 50     |
| • Pass Telephone eligibility interview          | • 20     |
| • Pass face to face eligibility interview       | • 14     |

**Conclusion** : Only 14/36,000 patients (~0.04%) would enter the trial

Penser que les patients atteints de Maladies Rares....sont RARES





## Éviter les listes “systématiques” des critères



- Checker prudemment chaque critère d'inclusion et non inclusion
- Evaluer l'impact de chaque critere sur le nombre disponible de patients
- “Tester” cette liste sur une liste de pre-selection sur la file active de l'investigateur
- En tenir compte dans la rédaction finale du protocole

- Protocole d'essai dans une maladie rare : **Construction**
- Maladie rare :
  - *souvent orpheline de « guideline d'essai clinique »*
  - *souvent orpheline de vrai essai clinique*

**Construction « sur mesure » : synonyme innovation, incertitude, prise de risque...dans le développement du médicament**

**Le développement des médicaments dans les MR est régi par les mêmes principes de développement classique de tout médicament**

# LA DÉSIGNATION MÉDICAMENT ORPHELIN:

## Une aide dans le plan développement



Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:1009–1024  
DOI 10.1007/s00228-012-1423-2

### POINT OF VIEW

## Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU

Roberta Joppi · Vittorio Bertele<sup>1</sup> · Silvio Garattini

## Determinants for successful marketing authorisation of orphan medicinal products in the EU

Michelle Putzeist<sup>1,2</sup>, Harald E. Heemstra<sup>1,2</sup>, Jordi Llinares Garcia<sup>3</sup>,  
Aukje K. Mantel-Teeuwisse<sup>1</sup>, Christine C. Gispen-De Wied<sup>2</sup>, Arno W. Hoes<sup>2,4</sup> and  
Hubert G.M. Leufkens<sup>1,2</sup>



## Main characteristics orphan designation

- For medicinal products for human use
- For treatment, prevention or diagnosis of a rare disease
- Procedure free of charge
- Can be requested at any stage of development
- Sponsor can be either company or individual
  - Established in the Community (EU, Ice, Liech, Nor)
- European Commission Decision gives access to incentives

### Orphan designation in the EU

## Incentives



### La Désignation de médicament orphelin

La désignation orpheline vise à conférer un statut d'orphelin à des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement d'une maladie entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes pour 10 000 dans la communauté Européenne.

Elle est accordée par une instance réglementaire:

- l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency ou EMA)
- la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis
- le Ministère de la santé, du travail et des affaires sociales au Japon
- la Therapeutic Good Administration en Australie.

La désignation orpheline permet de bénéficier de mesures d'incitations spécifiques au développement de nouveaux médicaments pour les maladies rares.

L'obtention d'une désignation de médicament orphelin ne garantit pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM), mais en optimise les chances.

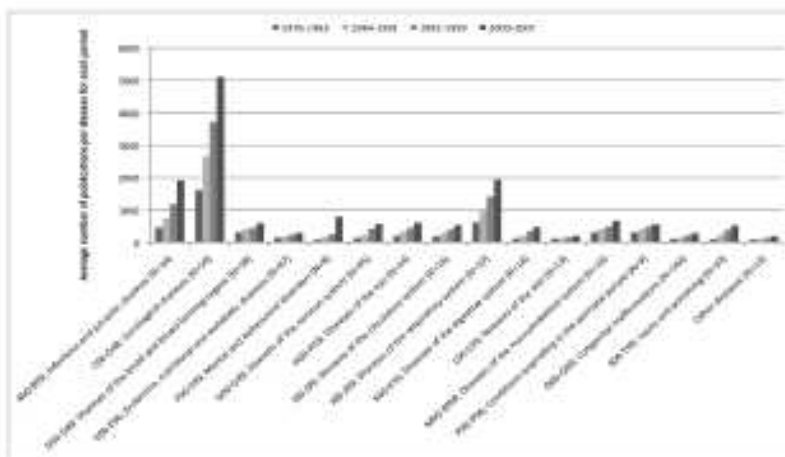
<http://www.orphan-dev.org>





# Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters

Harald E. Hoomstra<sup>1</sup>, Sonja van Wooly<sup>2</sup>, Hans A. Büller<sup>2</sup>, Hubert G.M. Leufkens<sup>1</sup> and Remco L.A. de Vruet<sup>2</sup>



- 3 facteurs de succès :
- Prévalence élevée de la maladie
  - Type de maladie (oncologie)
  - Volume scientifique important (>600 publications)

Prévalence :  
0.5/100 000  
Mais....



Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome - PubMed

Search: PubMed  
Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome

Results: 1 to 20 of 1210

- 1. [Protein translation inhibition causes morphological and metabolic defects in a progeria mouse model](#)  
Verstraeten M, Wechsung LA, Ghem A, Capor BC, Collins FS, Sabatelli P, Yang S, Fung LC, Lammert G, Prochownik EA. *Hum Mol Genet*. 2011 Mar 7. [Epub ahead of print]. PMID: 21321751 (PubMed) (see also this category) (see also ORCID)
- 2. [The Werner's Syndrome Receptor encodes Components of the Insulin/Igf1-like Axis](#)  
Chen GS, Brunelle CB, Bryant-Greencross RC, Hwang H-H. *J Biol Chem*. 2011 Mar 25;286(12):4. PMID: 21302742 (PubMed) (see also ORCID)
- 3. [Repopulation of progeria-susceptible iPSCs from Hutchinson-Gilford progeria syndrome](#)  
Liu GH, Spithis GC, Rao S, Cleo D, Gu J, Yang SL, Panopoulos AD, Szall Z, Kasari L, Yaman C, Thompson J, Bue S, Fung HL, Sanchez-Alcaraz J, Zhang H, et al. *Stem Cells*. 2011 Feb 23. [Epub ahead of print]. PMID: 21344290 (PubMed) (see also this category) (see also ORCID)

# LA DÉSIGNATION MÉDICAMENT ORPHELIN:

## Un critère d'éligibilité pour H2020- PHC 14 – 2015 – New therapies for rare diseases



The screenshot shows the European Commission Participant Portal interface. The main navigation bar includes 'HOME', 'FUNDING OPPORTUNITIES', 'HOW TO PARTICIPATE', 'EXPERTS', and 'SUPPORT'. A 'LOGIN' button and a 'REGISTER' button are also present. The page is titled 'RESEARCH & INNOVATION Participant Portal'. The breadcrumb trail is 'European Commission > Research & Innovation > Participant Portal > Opportunities'. The main content area is titled 'Personalising health and care' and features a call for proposals for 'H2020-PHC-2015-two-stage' (Sub call of: H2020-PHC-2014-2015). The call details include: Publication date: 2013-12-11; Deadline Date: 2014-10-14 17:00:00 (Brussels local time); Stage 2: 2015-02-24 +17:00:00 (Brussels local time); Total Call Budget: €330,000,000; Main Pillar: Societal Challenges; Status: Open; OJ reference: OJ C 361 of 11 December 2013. The topic is 'New therapies for rare diseases' (PHC-14-2015). The page also includes a sidebar with 'Horizon 2020' and 'FP7 & CIP Programmes' sections, and a 'COSME' section. A large blue arrow points from the left towards the 'Eligibility and admissibility conditions' section.

Horizon 2020

- Calls
- Search Topics
- Call Updates

FP7 & CIP Programmes

- Calls
- Call Updates

COSME

Other Funding Opportunities

### Personalising health and care

H2020-PHC-2015-two-stage Sub call of: H2020-PHC-2014-2015

<b>Publication date</b>	2013-12-11	<b>Deadline Date</b>	2014-10-14 17:00:00 (Brussels local time)
<b>Total Call Budget</b>	€330,000,000	<b>Stage 2</b>	2015-02-24 +17:00:00 (Brussels local time)
<b>Status</b>	Open	<b>Main Pillar</b>	Societal Challenges
		<b>OJ reference</b>	OJ C 361 of 11 December 2013

**Topic:** New therapies for rare diseases PHC-14-2015

Topic Description | Topic Conditions & Documents | Submission Service

For reference documents applying to the entire call for proposals, please see [here](#)

Please read carefully all provisions below before the preparation of your application.

- List of countries and applicable rules for funding:** described in [part A of the General Annexes](#) of the General Work Programme.
- Eligibility and admissibility conditions:** described in [part B and C of the General Annexes](#) of the General Work Programme, with the following exception:  
Clinical trials shall only be supported in cases where "orphan designation" has been given. The orphan medicinal product must have been granted the EU orphan designation\* at the latest on the date of the call closure (of stage 2).

\*The European register of designated Orphan Medicinal Products is available from <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

+ une stratégie claire de recrutement des

## CONCLUSION

- L'amélioration, la complexification et le niveau d'exigence des essais cliniques nécessitent des infrastructures professionnelles dédiées
- Ce constat est (encore plus) vrai pour les essais cliniques dans les maladies rares (des difficultés de leur Montage et de leur logistique et du « modèle » de partenariat existant (public-privé ; chercheurs – médecins- biotech-startup)...

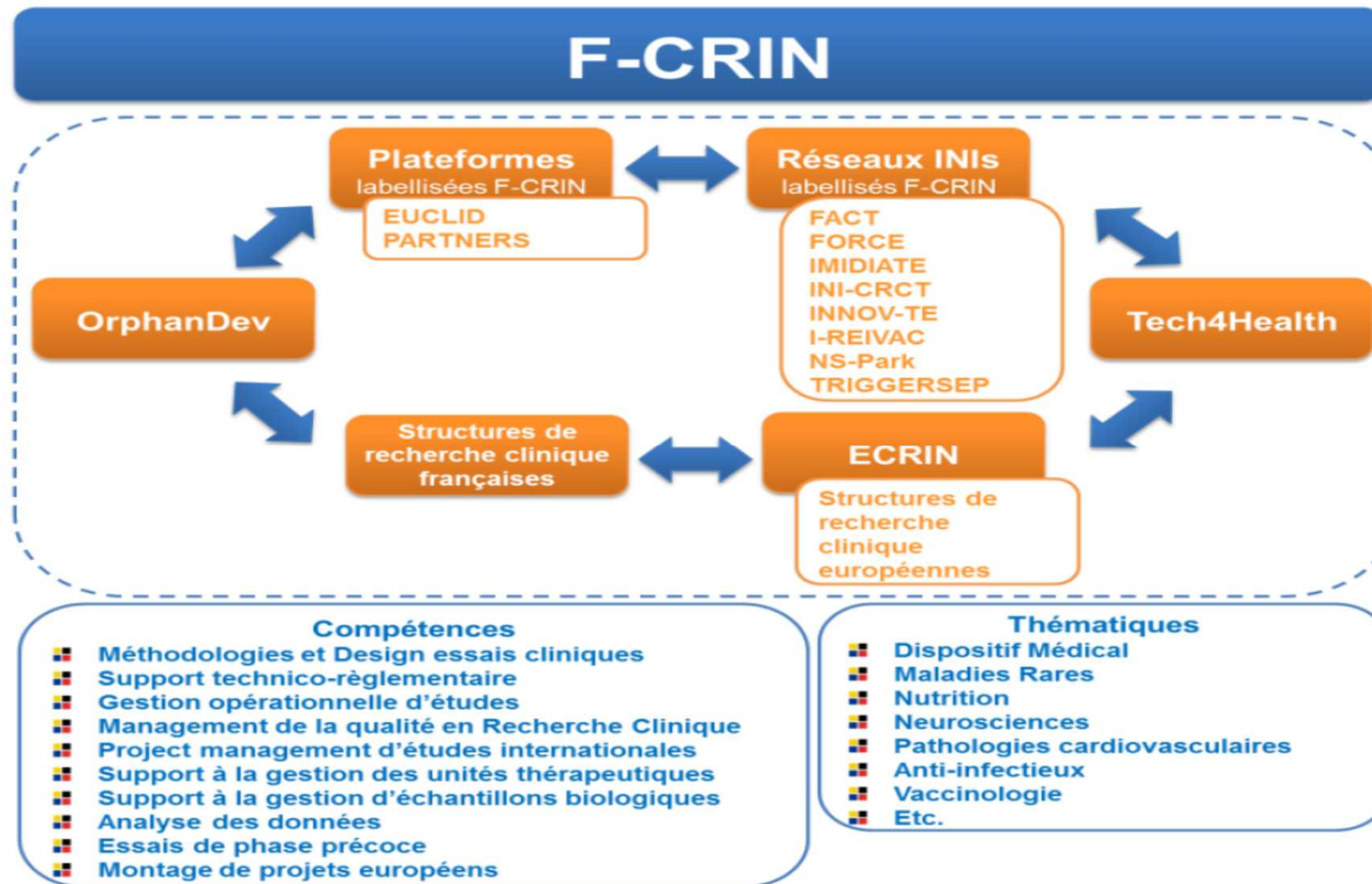
**Besoin de leviers pour concrétiser ces atouts:  
UN DISPOSITIF UNIQUE DE L'AMONT A L'AVAL**



# French Clinical Research Infrastructure Network



L'infrastructure F-CRIN a pour objectif de soutenir les investigateurs et promoteurs français dans le domaine des essais cliniques pour les aider à répondre aux nouveaux critères internationaux d'attractivité et d'efficacité :



Coordonnateur F-CRIN : Pr Olivier Rascol

<http://www.fcrin.org>