

ANNÉE 2023

N°

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Carl CHOQUET**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 24/03/2023*

**Stratégie du repositionnement des  
médicaments : intérêts et recommandations**

**Président du jury :**

- **Monsieur le Dr. Marc-Antoine BAZIN**, Maîtres de Conférences des Universités, Chimie Thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Directeur de thèse :**

- **Monsieur le Dr. Jean-Michel ROBERT**, Professeur des Universités, Chimie Thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Membre du jury :**

- **Monsieur Gianfranco PARLATO**, Directeur Global Pricing Excellence, Servier International, Suresnes



## Remerciements

### **Aux membres du jury**

Je remercie Monsieur Marc-Antoine BAZIN de me faire l'honneur de présider mon jury de soutenance de thèse. Je vous remercie également pour vos enseignements durant ces années de d'études de pharmacie à Nantes.

Je remercie Monsieur Jean-Michel ROBERT de me faire l'honneur d'être mon Directeur de Thèse. Je tenais à vous remercier pour vos enseignements également et surtout pour vos conseils et longues discussions que nous avons eu lors de nos entrevues.

Je remercie Monsieur Gianfranco PARLATO de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de soutenance de thèse. Tu es un mentor pour moi. Je te remercie pour toutes tes conseils, ta patience, ta bienveillance et ton leadership au sein de notre équipe. Merci pour l'opportunité que tu me donnes et ta confiance

### **Aux directeurs du programme SMIS à l'ESSEC**

Je remercie Madame le Professeur Karine LAMIRAUD et le Docteur Karim OULD KACI pour vos enseignements, votre encadrement et les nombreux échanges. Merci pour cette ouverture d'esprit apportée.

Merci également au Professeur François LHOSTE de m'avoir admis cette année au sein du programme SMIS. Vos quelques heures de cours m'auront suffi pour m'apporter une ouverture d'esprit que je n'avais pas. Vos cours étaient donnés de façon théâtrale et étaient remplis de philosophie. Merci pour tous ces échanges informels.

### **A mes parents, à ma famille**

Cela aura été des années d'études marquées par la distance géographique d'un côté et les rancœurs familiales de l'autre. Je ne vous remercierai jamais assez pour les sacrifices que vous avez fait pour moi, pour les valeurs et l'éducation que vous m'avez données. Vous ne m'avez pas toujours compris, mais vous m'avez toujours suivi et fait confiance. Je vous remercie du fond du cœur. Le temps fait bien les choses, je vous aime.

Je remercie ma sœur, mon frère et ma famille pour votre accompagnement et votre soutien.

### **A ma grand-mère**

Mamie, cette thèse est pour toi. Je sais que tu aurais aimé être là au moment de ma remise du diplôme. Je te remercie de m'avoir poussé tout au long de ces deux années pour écrire cette thèse. J'ai trop traîné, tu es partie, je m'en veux terriblement, tu me manques.

### **A mes amis pharmaciens**

Je remercie cette grande famille que j'ai choisi, Benjamin, Pierre, mes amis de la faculté de Nantes et d'Angers, le gros sale, la Corpo de Nantes, mon Bureau et mes amis de l'ANEPF. Je vous remercie pour toutes ces bonnes années passées ensemble, elles sont gravées à jamais.

### **A mes amis du SMIS**

Laia, Nadia, Vanina, Baptiste et Benoît, je vous remercie grandement pour cette belle année passée à vos côtés. Nos travaux de groupes, nos soirées, nos weekends passés ensemble m'auront égaillé mon année. Merci pour ces longues discussions, ces échanges, votre soutien, votre présence et surtout ces rires. J'espère que cette amitié perdurera dans le temps. J'en suis persuadé.

### **A mon équipe SERVIER**

Je remercie les laboratoires SERVIER de m'avoir pris en alternance pour réaliser ce Mastère au sein de l'équipe Market Access de la franchise Médecine Interne. Avoir commencé ma carrière sur la préparation d'un lancement du premier traitement de l'autisme aurait été une belle chose. Malheureusement les résultats négatifs de nos études auront tout arrêté.

Je remercie Ramona pour sa patience, son exigence et sa bienveillance. J'ai énormément appris avec toi et j'ai également appris sur moi. Je te remercie pour ces deux années à travailler ensemble.

Je remercie Maud pour également pour ces deux années. Tu m'as appris à relativiser et appris à voir loin, sur le long terme en stratégie. Tu as souvent un coup d'avance et une énergie débordante.

J'ai beaucoup d'admiration pour toutes les deux et je vous remercie d'avoir pu marcher dans vos pas.

Je remercie également ma nouvelle équipe Servier au sein de la Global Pricing Team, merci pour votre accueil et votre constante bienveillance.

## Table des matières

Liste des abréviations .....	7
Liste des Figures.....	8
Liste des tableaux .....	9
Introduction .....	10
I. Contexte .....	12
A. Définition.....	12
B. Qui peut être impliqué dans ce domaine ? .....	13
1. Les laboratoires pharmaceutiques .....	14
2. Le secteur public .....	14
3. Les startups.....	14
4. Les Institutions régulatrices, les agences de santé.....	15
5. Les pouvoirs politiques .....	15
6. Les associations de patients.....	16
7. Les professionnels de la santé .....	16
C - Passé .....	16
1. Exemples de réussites.....	17
D. Présent .....	21
1. La place du repositionnement des médicaments .....	21
2. Législation .....	24
3. Limites actuelles.....	28
4. Exemple de développement en cours .....	30
5. Intérêt lors de la crise Covid-19 .....	31
E. Futur.....	32
II. Intérêts du repositionnement des médicaments .....	35
A. Rappels sur le développement d'un médicament .....	35
B. Gain de temps.....	37
C. Avantages financiers .....	39
D. Diminution du risque.....	41
E. Disponibilité de la donnée.....	43
F. Aspect santé publique.....	44
III. Propositions et recommandations .....	46

A. Utilisation des données de prescriptions .....	46
B. Développer les mesures favorisant le repositionnement .....	47
C. Prix des médicaments en fonction de l'indication.....	48
D. Création d'un organisme européen pour le repositionnement des médicaments .....	49
E. Création d'une base de données européenne / banque européenne pour répondre aux urgences sanitaires.....	50
F. Nécessité d'évoluer dans l'utilisation de données.....	51
G. Favoriser les partenariats et l'implication des patients.....	52
H. Vers une approche systémique et transdisciplinaire.....	53
Conclusion.....	55
Références bibliographiques .....	57

## Liste des abréviations

FDA : Food and Drug Administration

EMA : European Medicines Agency

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

TSA : Trouble du Syndrome Autistique

R&D : Recherche et Développement

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

COX-2 : cyclo-oxygénase 2

COX-1 : cyclo-oxygénase 1

PDE5 : Phosphodiesterase type-5

ENL : Erythème Nouveau Lépreux

IA : Intelligence Artificielle

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

AIFA : Agenzia Italiana del Farmaco

GBA : Gemeinsamer Bundesausschuss

IQWiG : Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ReDO : Repurposing Drugs in Oncology

TCAC : Taux de Croissance Annuel Composé (= CAGR en anglais)

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

INPI : Institut National de la Propriété Industrielle

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

LEEM : Les Entreprises du Médicament

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

DMP : Dossier Médical Partagé

RWD : Real-World Data (donnée de vie réelle)

PUMA : Pediatric Use Marketing Authorisation

HERA : European Health Emergency preparedness and Response Authority

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

EOSC : European Open Science Cloud

EudraCT : European Clinical Trials Database

## Liste des Figures

Figure 1: structure de l'acide acétylsalicylique ou aspirine.....	17
Figure 2 : structure du sildénafil .....	18
Figure 3 : structure du thalidomide .....	20
Figure 4 : Représentation des dépenses en R&D comparé au nombre de nouvelles entités chimiques. Fernald et al, 2013 <sup>21</sup> .....	23
Figure 5 : Représentation graphique du cycle de vie du médicament, LEEM, 2021 .....	24
Figure 6 : Représentation du développement du médicament dans le temps, LEEM, 2021 ....	35
Figure 7 : Comparaison des durées de développement et de mise sur le marché entre un médicament classique et un médicament repositionné.....	37

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples de définitions retrouvées dans la littérature selon J. Langedik, A K.

Mantel-Teewisse et al. 2015..... 12

Tableau 2 : Synthèse en chiffres du parcours en R&D d'un médicament, LEEM, 2021 ..... 36

## Introduction

L'objectif de ma thèse est de vous démontrer quels sont les intérêts stratégiques du repositionnement des médicaments qui peuvent exister. Je vais vous présenter également quelques recommandations qui pourraient être apportées concernant le repositionnement des médicaments. En effet, les défis sont nombreux, variés et ne sont pas strictement scientifiques.<sup>1</sup> Le monde pharmaceutique évolue sans cesse et le repositionnement des médicaments est un domaine qui prend de plus en plus d'ampleur depuis ces dernières années<sup>1</sup>. Les autorités publiques s'intéressent également au repositionnement des médicaments. Il fait par exemple partie de la Stratégie Pharmaceutique Européenne de novembre 2020<sup>2</sup>. J'ai eu l'occasion dans le cadre de la majeure partie de mon alternance réalisée dans un laboratoire pharmaceutique indépendant français, de travailler sur la mise sur le marché au niveau européen d'un médicament repositionné. Il s'agissait du Bumétanide, un vieux diurétique datant des années soixante dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est largement tombée dans le domaine public aujourd'hui. La molécule était en essais cliniques chez les enfants atteints de Trouble du Syndrome Autistique (TSA).<sup>3</sup> C'est à cette occasion que j'ai pu découvrir le domaine du repositionnement des médicaments que je ne connaissais pas jusque-là.

L'humanité a traversé différentes périodes difficiles durant lesquelles la communauté scientifique mondiale s'est grandement mobilisée pour apporter des réponses et des solutions. En 2023, soit trois années après le début de la pandémie mondiale du Covid-19, l'heure est venue de tirer les conclusions de cette crise sanitaire mondiale qui a fait jusqu'à aujourd'hui plus de six millions de morts.

Au-delà de l'étude complète de ce virus et du lancement, en parallèle, de la recherche mondiale pour un éventuel vaccin et/ou traitements, il s'est posé plusieurs questions presque naturelles : comment s'en protéger ? Comment tuer ce virus ? Comment fonctionne-t-il ? Comment soigner les patients atteints ? Mais surtout et dans l'urgence : de quoi disposons nous aujourd'hui face à ce virus ?

Cette pandémie mondiale a permis de mettre en lumière une stratégie particulière en termes de recherche de nouveaux traitements : celle du repositionnement des médicaments. Celle-ci permet d'apporter une solution rapide à la question énoncée précédemment : « De quoi disposons nous aujourd'hui face à ce virus ? ». Nous y reviendrons plus tard.

Le travail présenté se limite géographiquement aux Etats-Unis à travers son agence réglementaire : la Food and Drug Administration (FDA) et à l'Europe à travers l'European Medicines Agency (EMA).

Pour ce qui est de la méthode, il s'agit d'une synthèse d'une revue de la littérature scientifique, d'articles de presse scientifiques, de rapports d'agences gouvernementales ainsi que d'interviews de personnes spécialisées dans le domaine que j'ai pu faire depuis plus d'une année.

# I. Contexte

## A. Définition

On peut commencer par donner une définition. En anglais, cette stratégie est désignée sous plusieurs appellations tels que « drug repurposing », « drug repositioning », « drug redirecting », « drug reprofiling » ou encore « drug re-tasking »<sup>4</sup>. Ces termes sont apparus dans la communauté scientifique en 2004 pour la première fois dans un article de *Ashburn et Thor* qui ont établi la définition initiale.<sup>1</sup> Ils définissent le repositionnement des médicaments comme étant « le processus consistant à trouver de nouvelles utilisations en dehors de l'indication médicale initiale des médicaments existants »<sup>4</sup>. Il existe d'autres termes dans la littérature mais ce sont vraiment les termes « drug repurposing » et « drug repositioning » qui sont les plus utilisés.

Au fil du temps, cette définition a été agrémentée. Pour certains, cette stratégie s'applique uniquement pour les médicaments ayant déjà été approuvés. Pour d'autres, cela doit inclure également les potentiels médicaments candidats (en cours de développement).<sup>5</sup> Voici des exemples de définitions retrouvées par *J. Langedik* et son équipe sur une revue de la littérature datant de 2015. Dans cette revue, il est conclu qu'il n'existe pas de définition commune concernant le repositionnement des médicaments.<sup>5</sup>

Examples of definitions of drug repositioning and drug repurposing used in the articles analysed	
Definition <sup>a</sup>	Refs
Drug repositioning is giving new usages for old drugs	[17]
Drug repositioning is a concept to reuse existing drugs for new targets	[39]
Drug repositioning and drug repurposing are finding a new use for an existing drug	[40]
Drug repositioning and drug repurposing refer to the use of an old drug for a new indication	[41]
Drug repositioning, drug repurposing, drug redirecting and drug reprofiling are the process of finding new uses outside the scope of the original medical indication for existing drugs	[1]
Drug repositioning and drug repurposing are taking an approved drug that has already been optimised for safety and efficacy in a particular indication and obtaining regulatory approval for novel therapeutic applications	[3]
Drug repositioning refers to the utilization of a known compound in a novel indication underscoring a new mode of action that predicts innovative therapeutic options	[18]
Drug repositioning is a strategy for pharmaceutical R&D in which an established active pharmaceutical ingredient is applied in a new way – for example, for a new indication – and often combined with an alternative method of presentation, such as a novel delivery route	[23]
Drug repositioning and drug repurposing are a strategy to find new uses for previously approved drugs and 'parked' or 'off the shelf' molecules that reached the clinic without any safety concerns but did not show sufficient efficacy against their intended primary disease target	[42]
Drug repositioning involves: finding new indications for existing drugs or potential drug candidates, including those in clinical development where mechanism-of-action is relevant to multiple diseases; drugs that have failed to demonstrate efficacy for a particular indication during Phase II or III trials but have no major safety concerns; drugs that have been discontinued for commercial reasons; marketed drugs for which patents are close to expiry; and drug candidates from academic institutions and public sector laboratories not yet fully pursued	[4]

<sup>a</sup> The definitions were extracted from the context of the articles and sentences were rephrased if necessary for grammatical reasons.

Tableau 1 : Exemples de définitions retrouvées dans la littérature selon *J. Langedik, A K. Mantel-Teewisse et al. 2015*<sup>5</sup>

Cela démontre quelque part un manque de cadrage qui peut amener à certaines incompréhensions, discussions ou même des problèmes d'ordre réglementaire, nous y reviendrons.

Pour cette thèse, nous considérerons qu'un candidat au repositionnement peut être un médicament étant déjà approuvé et commercialisé. Il peut être encore breveté ou tombé dans le domaine public. Il peut s'agir d'un médicament qui a été retiré du marché pour diverses raisons (arrêt de commercialisation, retrait à la demande des autorités sanitaires, etc.). Cela peut aussi concerner un médicament candidat qui est en cours de développement clinique mais aussi d'un ancien candidat qui a été arrêté en processus développement (suite de résultats d'essais cliniques négatifs dans l'indication de départ par exemple ou pour des problèmes de tolérance, effets secondaires, toxicité, etc.).

Il faut noter que toute modification de structure du principe actif pour, par exemple, amplifier un effet secondaire qui serait bénéfique dans une autre indication ne fait pas parti du concept du repositionnement des médicaments.<sup>1</sup>

Un laboratoire possédant l'AMM et qui demanderait une extension d'indication pour une même cible présente sur un autre organe que dans l'indication initiale n'est pas vraiment considéré comme un repositionnement à part entière. Il existe une distinction entre le « soft repurposing » comme serait le cas d'un anticancéreux utilisé pour un autre cancer ayant la même cible thérapeutique *versus* le « hard repurposing » où l'on utiliserait un médicament qui n'est pas un anticancéreux dans le traitement d'un cancer.<sup>6</sup>

## B. Qui peut être impliqué dans ce domaine ?

Chacune des parties prenantes aura une approche différente sur le repositionnement des médicaments et des intérêts divergents : que ce soit en termes de priorités, d'intérêts stratégiques, de bénéfices cliniques et thérapeutiques, de domaine d'expertise, du business model et d'incitations financières. En revanche elles seront toutes reliées par l'intérêt commun : trouver une nouvelle indication à un médicament existant ou une molécule existante.<sup>7</sup>

## 1. Les laboratoires pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique grâce à ses capacités d'investissement, de production industrielle, ses innovations et de son expertise dans les domaines tels qu'en recherche, en réglementaire, en mise sur le marché, etc., est l'un des acteurs majeurs – quasiment incontournable - dans le domaine du repositionnement des médicaments.

Elle peut y trouver un intérêt stratégique et/ou commercial en termes de gestion du cycle de vie du médicament commercialisé (« life cycle management ») ou pour une molécule, qui a eu des résultats négatifs par le passé dans les essais cliniques. Le repositionnement des médicaments peut intervenir dans les dernières étapes du développement ou même après l'arrivée sur le marché.<sup>7</sup>

## 2. Le secteur public

Ce groupe est constitué de la recherche qui est financée par les Etats. Dedans, on peut retrouver la recherche universitaire avec tous les académiques, la recherche menée par des laboratoires publics, dans les hôpitaux, dans des instituts publics de recherche tels l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) par exemples, ou encore les recherches menées par des fondations publiques.

On peut l'oublier mais bien souvent, les progrès et les découvertes de molécules ont été souvent faits à partir d'argent public.

## 3. Les startups

Les startups sont des jeunes entreprises qui se basent sur l'innovation technologique et sur l'expérimentation en R&D dans le cas ici présent. Elles ont la capacité de tester leur business model dans le marché à l'inverse des autres acteurs tel que l'industrie pharmaceutique par exemple. Leur nombre augmente rapidement compte tenu de la conjoncture actuelle dans le monde pharmaceutique depuis une dizaine d'années. Les startups jouent déjà un rôle significatif aujourd'hui et sont amenées à avoir un rôle de plus en plus important dans les prochaines années. C'est au travers de partenariats avec le privé et le public ou de spin-off notamment qu'il y a plus d'activités, de croissance et de résultats prometteurs.

Aujourd'hui beaucoup de startups du domaine du repositionnement des médicaments se spécialisent dans le domaine de l'intelligence artificielle (IA), dans le croisement et l'exploitation des données, dans le criblage haut-débit, la génomique, la médecine personnalisée, etc.

#### 4. Les Institutions régulatrices, les agences de santé

On peut parfois les oublier mais en tant que régulatrices du système, elles jouent un rôle clef et déterminant sur tout l'environnement du domaine du repositionnement pharmaceutique. On peut citer l'EMA pour l'Union Européenne, la FDA pour les Etats-Unis. Il existe aussi les agences nationales comme l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM), la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la France, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pour l'Italie, le Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) et l'Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) pour l'Allemagne, etc.

Elles évaluent la qualité, la sécurité, l'efficacité des médicaments et délivrent les AMM. Elles évaluent les dossiers de soumissions, les niveaux de bénéfices cliniques apportés par les médicaments et définissent le prix. Du fait de leur pouvoir régulateur, elles ont la capacité de mettre en place des dispositifs incitateurs pouvant influencer la R&D comme dans le domaine réglementaire (protection, allégement des dossiers, rapidité d'exécution) et financier (réduction des couts de soumission).

Plus généralement ce sont les entités qui définissent le cadre, qui régulent l'écosystème et qui garantissent les intérêts de chaque partie prenante.

#### 5. Les pouvoirs politiques

Les pouvoirs politiques, sous l'influence des lobbys de toutes les parties prenantes, ont la capacité de voter, modifier les lois et les réglementations dans les Etats. Les politiques de santé sont déterminées par les pouvoirs politiques des Etats. A titre d'exemple, l'efficacité, la rapidité de mise en place d'une politique de prévention dépendent des moyens alloués et c'est éminemment une question politique. Les subventions données par les Etats ou les appels à projets publics influencent la recherche de manière significative. Les cadres législatifs et politiques permettent de donner des garanties, un cadre légal bien défini permettant une activité économique, de favoriser l'innovation au bénéfice des patients.

## 6. Les associations de patients

Là aussi, les patients prennent une place de plus en plus importante dans ce système. Souvent regroupés sous forme d'associations de patients, ces derniers sont plus de plus en plus impliqués, sollicités et écoutés. L'industrie pharmaceutique, sans doute pour combler un retard, travaille de plus en plus avec les patients. Dans certaines organisations gouvernementales, les associations de patients siègent même au sein des commissions pour apporter leur expertise. Il y a d'ailleurs encore beaucoup de travail à mener dans ce sens.

Elles ont le moyen d'influencer ou de faire prêter attention sur certaines thématiques allant dans leur sens pour en faire bénéficier les patients, avec par exemple : accélérer les accès aux traitements.

## 7. Les professionnels de la santé

Qu'il s'agisse des médecins ou des pharmaciens dans le cas ici présent, on peut les considérer comme la clef de voute dans le repositionnement des médicaments. Ils sont comme un lien essentiel entre le patient et le monde de la R&D ou de l'industrie pharmaceutique. Nous y reviendrons par la suite mais le médecin joue un vrai rôle en tant que clinicien et prescripteur. Le pharmacien lui est responsable car c'est lui qui délivre les médicaments. Ils sont tous les deux impliqués dans le respect des bonnes pratiques, dans le respect des dépenses de santé mais aussi responsable dans le bon usage des médicaments.

## C - Passé

On peut dire que dans le passé, les autorités de santé et plus largement le grand public avaient une position mitigée sur cette technique. Le repositionnement des médicaments était perçu plus ou moins positivement voire négativement. On disait que c'était une solution pour minimiser les pertes dans la R&D, trouver plus vite à moins cher. Cela était vu comme une sorte de recyclage des molécules, c'était « innover avec de l'ancien », faire « les fonds de tiroir des anciennes molécules ».

## 1. Exemples de réussites

L'histoire du médicament a été marquée par des découvertes hasardeuses telle que le premier antibiotique par exemple : la pénicilline. Pour ce qui est de la stratégie du repositionnement des médicaments, les premiers repositionnements viennent purement du hasard. Ce phénomène appelé la sérendipité vient d'un terme d'origine anglaise « *serendipity* ». Il s'agit de « don de faire par hasard des découvertes fructueuses ». De nos jours, ce terme est utilisé plus couramment dans le monde scientifique « pour désigner une forme de disponibilité intellectuelle, qui permet de tirer de riches enseignements d'une trouvaille inopinée ou d'une erreur ».<sup>8</sup>

Nous allons vous présenter quelques exemples célèbres de repositionnement de médicament qui ont été un véritable succès. Nous allons parler de l'aspirine, un des médicaments les plus anciens, du sildénafil et du tristement célèbre thalidomide qui sont les exemples les plus fréquemment cités dans la littérature scientifique.

### *Aspirine*

L'aspirine ou acide acétylsalicylique (Figure 1) est un des plus vieux médicaments au monde produit par l'industrie pharmaceutique. Bien qu'elle soit connue et utilisée depuis plusieurs millénaires pour ses propriétés anti-inflammatoires et apyrétiques, elle est synthétisée pour la première fois en 1897 par Felix Hoffmann. Celle-ci a été lancée par le laboratoire allemand Bayer en 1899 sous le nom de « Aspirine »<sup>9</sup>.

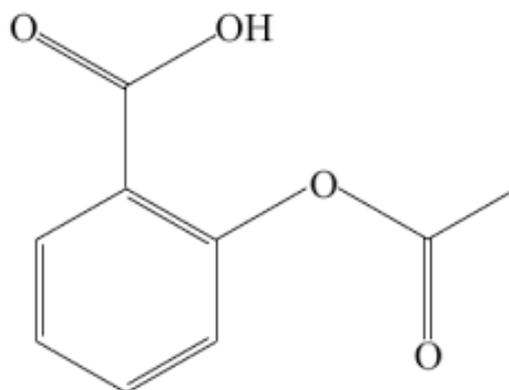


Figure 1: structure de l'acide acétylsalicylique ou aspirine

Initialement, l'aspirine est un analgésique et un anti-inflammatoire non stéroïdien par son action inhibitrice sur la cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Cette dernière est une enzyme impliquée dans la synthèse de prostaglandines qui génèrent la douleur. A des doses plus faibles (< 300mg/jour) l'aspirine possède une sélectivité partielle pour la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) qui inhibe l'agrégation plaquettaire.<sup>1</sup> Par le passé, il avait déjà été rapporté que l'aspirine augmentait les saignements lors des opérations chirurgicales. Aujourd'hui cette seconde indication est largement utilisée pour prévenir les accidents cardiovasculaires depuis les années 1980.<sup>10</sup> L'explication du mécanisme d'action de l'aspirine fut récompensée par un Prix Nobel de médecine en 1982 à Sir John Vane.<sup>9</sup> Ce premier exemple est en fait l'un des premiers ou si ce n'est que le premier médicament repositionné qui ait rencontré un franc succès.

D'autres écrits plus récents confirment que l'aspirine pourrait à nouveau être repositionnée dans le domaine de l'oncologie. L'aspirine bloque l'effet anti apoptotique de la COX-2. La prise régulière d'aspirine a une relation inverse sur le risque de développer un cancer colorectal et d'autres cancers du tube digestif, y compris les plus rares d'entre eux. Cet effet favorable augmente avec la durée d'utilisation et pour le cancer colorectal en particulier avec la dose d'aspirine.<sup>11</sup>

### *Sildénafil*

Le Sildénafil, plus communément connu sous son nom de marque le VIAGRA® est sans nul doute le médicament repositionné le plus célèbre. Il est par ailleurs un exemple de molécule qui a été repositionné avant même d'arriver sur le marché.

Le sildénafil a été développé dans les années 1980 par Pfizer comme étant un médicament contre l'angine de poitrine ou angor avec comme effet de rétablir une pression artérielle normale au niveau des artères coronaires.

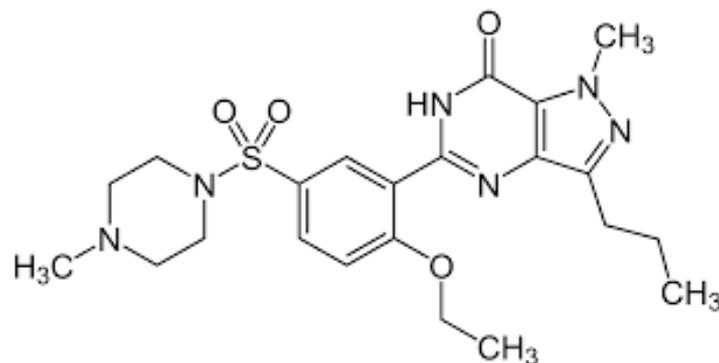


Figure 2 : structure du sildénafil

Il est un inhibiteur de la Phosphodiesterase type-5 (PDE5) qui est l'enzyme dégradant la Guanosine monophosphate cyclique (GMPc) provoquant ainsi une vasodilatation. Seulement, le médicament n'a pas eu l'effet désiré notamment chez les patients sains volontaires. Les essais cliniques n'ont pas donné de résultats positifs pour cette indication. En revanche, il a été reporté par plusieurs patients durant l'essai qu'ils avaient observé une érection anormale, forte et persistante.<sup>4</sup> Cette information n'a pas été relevée dans un premier temps par les équipes de chercheurs de Pfizer, jusqu'à ce qu'un membre de l'équipe ait lu un rapport décrivant le rôle clé de la PDE5 dans l'érection chez les hommes. C'est alors qu'un vaste essai clinique a été lancé dans la foulée chez plus de 3 700 hommes entre les 1993 et 1995.<sup>4</sup> Le sildénafil provoque seulement une érection sur stimulation sexuelle. Celle-ci relâche de l'oxyde nitrique (NO) qui amène la production de GMPc (dont sa dégradation est inhibée par le sildénafil avec son action sur la PDE5) diminuant la concentration intracellulaire de calcium entraînant une relaxation du muscle lisse et donc une vasodilatation et enfin l'érection.

En 1998, le VIAGRA® est lancé sur le marché, indiqué dans le dysfonctionnement de l'érection chez l'homme et a des ventes estimées à environ 2 milliards de dollars chaque année.<sup>1</sup> C'est un véritable blockbuster qui a été découvert fortuitement, cet effet aurait pu passer à la trappe. Le succès est tel que le VIAGRA® est souvent cité comme étant l'un des médicaments le plus victime de contrefaçon dans le monde.

Depuis 2005, le sildénafil est à nouveau repositionné. Il est indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire (AMM par la FDA en juin 2005<sup>12</sup> par l'EMA en octobre 2005<sup>13</sup>), à plus faible dose (20mg chez l'adulte) et chez les enfants sous le nom de REVATIO®. En effet, il s'avère que l'enzyme, sur laquelle le sildénafil agit (la PDE5), joue également un rôle dans le système vasculaire pulmonaire.

### *Thalidomide*

Le thalidomide est une molécule tristement célèbre, lancée en 1957 par les Laboratoires Grünenthal sous le nom de CONTERGAN en Allemagne et au Royaume-Uni, qui avait des propriétés sédatives et qui était indiquée comme antiémétique chez la femme enceinte.<sup>14</sup> Il est retiré du marché en 1962 dû à son effet tératogène. La thalidomide a entraîné des malformations du squelette et plus particulièrement des membres chez environ 15 000 nouveaux nés à travers le monde et continue d'affecter la seconde génération.<sup>4</sup>

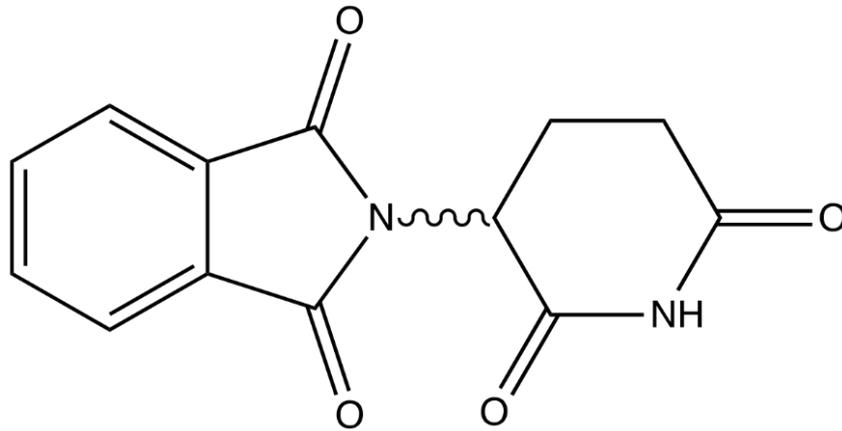


Figure 3 : structure du thalidomide

Par sérendipité, en 1964 le docteur Sheskin Jacob utilisa le thalidomide, le seul médicament disponible dans son infirmerie pour soulager un cas grave d'une complication auto-immune de la lèpre : érythème noueux lépreux (ENL). Son patient avait beaucoup de douleurs et manquait terriblement de sommeil. C'est alors que le traitement a permis non seulement au patient de dormir mais aussi de parfaitement traiter son ENL. Par la suite, une étude a été financée par l'Organisation Mondiale de la Santé et cela a confirmé cette observation clinique, avec un taux de rémission à 99%.<sup>4</sup> Le thalidomide est alors repositionné et devient le premier traitement indiqué dans l'ENL. En 1998, le laboratoire américain Celgène recommercialise le thalidomide avec le statut de maladie rare dans le traitement de l'ENL.

En 1994, il a été montré que le thalidomide a des propriétés anti-angiogéniques responsables justement des malformations. Ces propriétés lui permettent de devenir un candidat en oncologie. Celgène racheté le brevet d'indication et lance le thalidomide dans le traitement des myélomes multiples.<sup>1</sup> Il faut savoir que le thalidomide était déjà largement utilisé hors-indication dans le myélome multiple. Par la suite, des dérivés qui ont rencontré un succès, ont été développés tel le lénalidomide (REVLIMID®) avec un chiffre d'affaires à 12 milliards de dollars en 2020<sup>15</sup> ou le pomalidomide (IMNOVID®).

Aujourd'hui la prescription et la délivrance du thalidomide nécessitent un suivi particulier du patient. Il est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent par exemple s'assurer qu'elles ne sont pas enceintes par dosage de la Bêta-HCG à chaque délivrance. Les patients reçoivent des informations spécifiques et signent un accord de soins.<sup>16</sup>

Aujourd'hui, on peut dire que scandale sanitaire occasionné par le thalidomide a été un des éléments déclencheurs ou accélérateurs dans le domaine de la pharmacovigilance dans le monde. En effet, à la suite de ce scandale, des normes plus strictes ont été demandées en termes de sécurité sanitaire, tests de toxicité, dans le processus de mise sur le marché des médicaments, etc.<sup>17</sup>

Ces trois exemples démontrent que des médicaments repositionnés peuvent rencontrer de grands succès et avoir une seconde vie. Ils peuvent avoir de nouvelles indications malgré son utilisation de longues dates (aspirine), être relancés alors que la molécule allait tomber dans l'oubli à la suite mauvais résultats d'essais cliniques (sildénafil) ou encore rencontrer un succès malgré un scandale sanitaire (thalidomide).

Mais il n'y a pas de réussites sans échecs. A côté de cela, on peut citer quelques exemples de molécules qui n'ont pas eu de résultats positifs en phase II ou III dans leur repositionnement. Je peux donner un exemple de molécule sur laquelle j'ai travaillé personnellement : le bumétanide. Un vieux diurétique qui était en développement pour traiter les enfants atteints de TSA, avec des résultats négatifs en phase III.

## D. Présent

Le repositionnement des médicaments est maintenant une stratégie qui existe depuis presque vingt ans. Ce n'est pas une stratégie nouvelle et révolutionnaire à proprement parler mais ce sont les différentes nouvelles techniques de recherche innovantes, utilisables dans le repositionnement des médicaments qui font qu'il y ait un fort potentiel pour cette stratégie.

### 1. La place du repositionnement des médicaments

Au sein de la communauté scientifique par exemple, le nombre d'articles scientifiques sur ce concept croit de manière exponentielle depuis 2010<sup>1</sup>. Au 31 Juillet 2022, la recherche effectuée sur ce sujet a révélé, via PubMed, que le nombre d'articles contenant les termes « drug repositioning » ou « drug repurposing » dans le titre ou l'abstract, en 2015 s'élevait à 235 puis à 1687 en 2021.

En termes d'économie, une récente étude de marché datant de 2021 a estimé que le marché du repositionnement des médicaments devrait passer de 24,5 milliards de dollars US en 2019 à plus de 30 milliards de dollars US en 2026, avec un taux de croissance annuel composé (TCAC) de 2,9 % entre 2021 et 2026.<sup>18</sup>

Le repositionnement occupe une place de plus en plus importante dans le domaine du médicament. Beaucoup de chercheurs et d'acteurs s'y sont intéressés par le passé car il a été à l'origine de certains succès, comme vu précédemment. Aujourd'hui encore, cette stratégie continue à susciter de l'intérêt car elle permet de réduire le risque d'échec, de réduire les investissements et de gagner du temps en R&D pour arriver à un nouvel usage d'une molécule répondant à un besoin médical non satisfait.<sup>19</sup> Nous reviendrons en détails sur les avantages de la stratégie du repositionnement des médicaments par la suite dans la partie II.

Plusieurs acteurs tels que des organisations à but non lucratifs, des associations de patients, des laboratoires pharmaceutiques, des gouvernements ont exprimés leur intérêt pour la stratégie du repositionnement des médicaments. En effet cette dernière a su faire parler d'elle notamment dans les médias, avec ses « success stories » en offrant une nouvelle vie à des vieux médicaments. Le concept a fait ses preuves et a gagné sa reconnaissance parmi les chercheurs. Le repositionnement des médicaments a fait l'objet de plusieurs publications dans des journaux scientifiques de grandes renommées.<sup>19</sup>

La recherche menée dans le public est particulièrement compétente pour trouver des candidats au repositionnement des médicaments car ils sont à l'origine des méthodes d'identifications les plus avancées. De ce fait, il existe une longue liste de candidats potentiels, elle ne cesse de grandir grâce aux innovations en termes de méthode d'identification.<sup>19</sup>

Il existe plusieurs bases de données aujourd'hui qui travaillent sur ce concept (voir l'annexe 1). En 2018, par exemple, dans la base de données issue du projet Repurposing Drugs in Oncology (ReDO), plus de 280 molécules qui avaient un potentiel dans le domaine de l'oncologie alors qu'à la base, elles n'avaient pas d'application dans ce domaine au départ. Environ 70 de ces molécules candidats pour un repositionnement étaient déjà en cours d'essais cliniques de phase II, III ou IV en oncologie.<sup>20</sup>

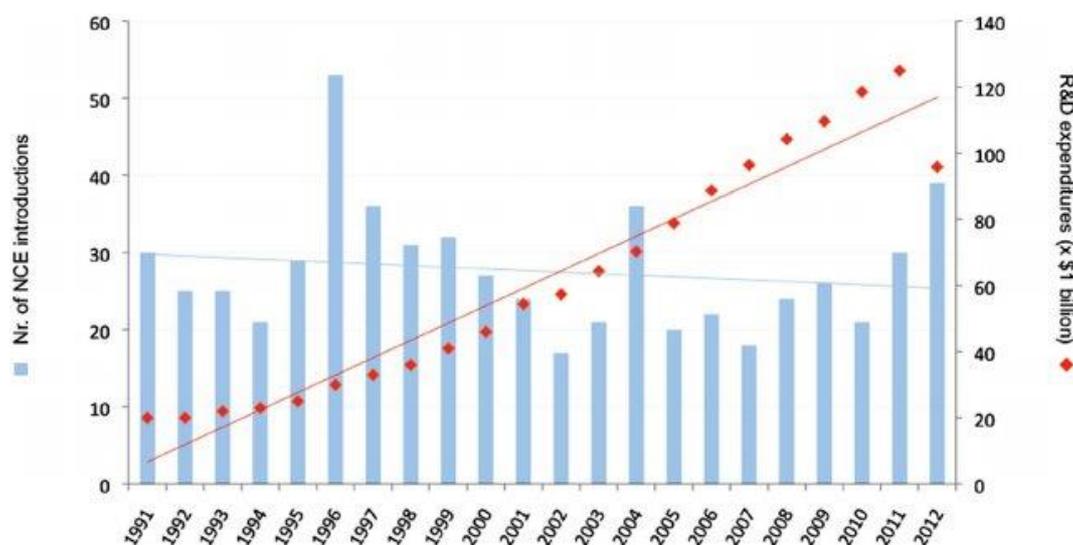


Figure 4 : Représentation des dépenses en R&D comparé au nombre de nouvelles entités chimiques. Fernald et al, 2013 <sup>21</sup>

Dans un monde toujours de plus en plus rapide, incertain et changeant, l'industrie pharmaceutique fait face à un certain paradoxe. On assiste à une augmentation des investissements de plus en plus important dans la R&D et à un nombre de découverte qui tend à se réduire. On appelle cela la loi d'Eroom.

A travers cette représentation graphique (*Figure 4*), on voit que par exemple entre 1991 et 2012, les dépenses en R&D étaient d'environ 20 milliards de dollars et passent à près de 130 milliards. En parallèle, le nombre de nouvelles entités chimiques n'a pas suivi cette progression et est même en régression.

On peut dire que malgré les progrès technologiques et l'amélioration des connaissances sur les maladies humaines, la traduction de ce progrès en avancées thérapeutiques a été beaucoup plus lente que prévu.

## 44 LE CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT

Source : Leem

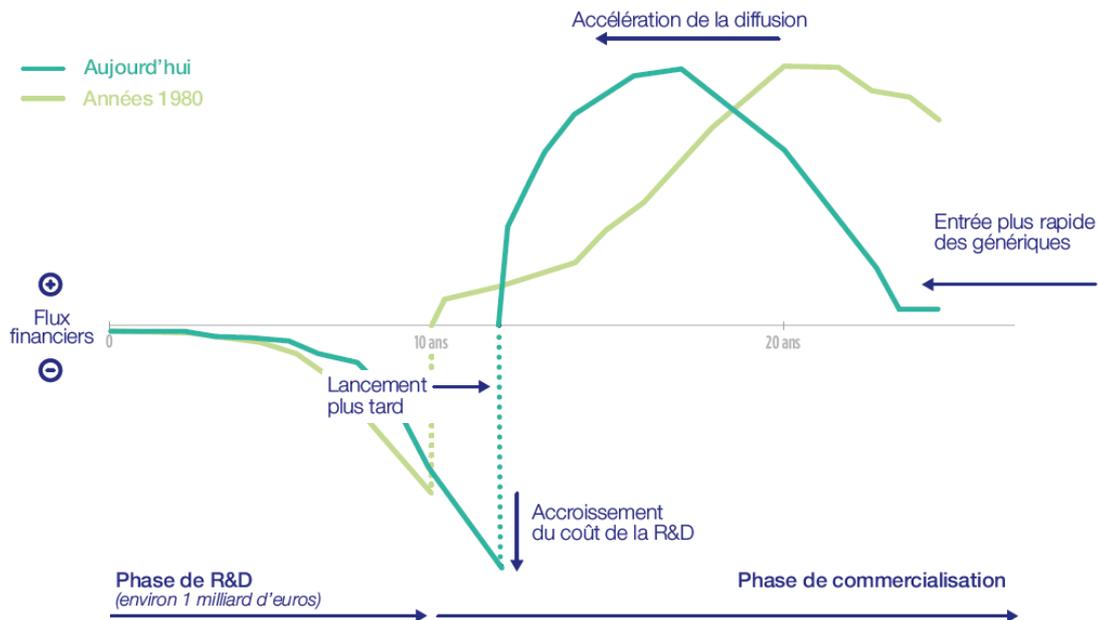


Figure 5 : Représentation graphique du cycle de vie du médicament, LEEM, 2021 <sup>34</sup>

Les défis auxquels fait face l'industrie pharmaceutique mondiale sont multiples et comprennent un risque de perte élevé, un allongement du délai de mise sur le marché de nouveaux médicaments dans certains domaines thérapeutiques et une évolution des exigences réglementaires qui peuvent tous contribuer à l'augmentation des coûts. L'escalade des coûts et le temps nécessaire au développement de nouveaux médicaments signifient que pour chaque dollar dépensé dans la recherche et le développement, il a été estimé que moins d'un dollar de valeur est retourné en moyenne.<sup>22</sup>

De nos jours la diffusion des progrès scientifique et la commercialisation et plus particulièrement ici dans le monde du médicament, se propage plus vite. Ainsi, le retour sur investissement se fait plus rapidement qu'il y a quarante ans environ. La contrepartie est que les génériques arrivent plus vite sur le marché que par le passé.

## 2. Législation

Le manque d'incitations réglementaires et les limites des brevets constituent un problème majeur, si ce n'est le plus important dans cette pratique.<sup>37</sup> Nous y reviendrons par la suite.

Il existe deux catégories de propriété intellectuelle pour se protéger de la compétition et d'un potentiel retour sur investissement. Il existe une protection via le brevet qui prévient l'arrivée de génériques sur le marché. L'autre protection est dite réglementaire. Elle protège les données cliniques générées lors des essais cliniques durant les étapes de R&D du médicament. Ainsi elles ne peuvent pas être utilisées par d'autres fabricants (notamment les génériqueurs). Elle permet également la garantie d'exclusivité de marché.<sup>39</sup>

### *Le brevet*

C'est vers le milieu du XIXe siècle, durant la révolution industrielle que naît l'idée d'accorder l'exclusivité commerciale d'une invention à son inventeur, pendant une durée déterminée, en échange de la publication de la découverte. Cela permet de protéger la découverte d'éventuelle copie par exemple. C'est ce dont la plupart des chercheurs sont à l'affût lors d'une découverte ou d'une innovation : le brevet. Le brevet existe dans bien des domaines. Nous nous concentrerons que sur le brevet des médicaments.

Un brevet accorde à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire, qui diffère selon les réglementations locales, en échange de la publication de l'innovation. Tout type d'invention peut être breveté. Cependant, une innovation ne peut être effectivement brevetée que si elle est véritablement nouvelle, inventive et industriellement applicable. Nous le verrons par la suite, c'est sur la notion « d'inventivité » que réside l'ambiguïté dans le cadre du repositionnement des médicaments et cela n'est pas aussi évident. Ces critères sont importants car ils limitent le dépôt de brevets. Il est impossible de "breveter" une théorie, une approche scientifique globale, une simple découverte...

Il existe cependant un risque, car toute innovation peut rester confidentielle. Déposer un brevet est synonyme de publication et donc par conséquent, cela peut attirer l'attention de potentiels concurrents. Cela peut être notamment le cas dans le domaine de l'industrie pharmaceutique où la concurrence existe belle et bien.

Les brevets ne doivent pas être confondus avec la « protection des données », dans notre cas on peut penser à la protection des données récoltées lors des essais cliniques. Il s'agit d'une protection spécifique attachée au dossier soumis aux autorités sanitaires pour l'obtention d'une AMM. Il ne s'agit pas ici de récompenser une création intellectuelle (toutes les informations du dossier ne sont pas forcément brevetées), mais plutôt de compenser les investissements très importants de la recherche, notamment pour les nouvelles indications thérapeutiques. Cette protection permet aux entreprises d'investir dans la recherche et de développer des indications innovantes qui ne sont pas elles-mêmes brevetables mais apportent des avancées thérapeutiques.<sup>23</sup>

Le brevet accorde une protection de vingt ans. Cependant, comme la durée d'accès au marché est longue dans le domaine du médicament, il est possible d'avoir un certificat complémentaire de protection (CCP) pouvant aller jusqu'à cinq années et demie supplémentaires en Europe.<sup>24</sup> Aux Etats-Unis, il existe un équivalent s'appelant le « Patent term extension ».

Il faut savoir que la majorité des cas de repositionnement des médicaments ont lieu avant l'expiration du brevet.<sup>22</sup>

Dans cette stratégie, avoir un brevet est vraiment déterminant car c'est le principal élément pour s'assurer d'un retour sur investissement. Un énorme travail de réflexion doit se faire préalablement.

### *La législation aux Etats-Unis*

Lorsqu'un brevet est déposé auprès de l'Office américain des brevets et des marques, une exclusivité commerciale s'applique pour une durée de 10 et 12 ans. Pour le domaine pharmaceutique, il existe deux types de brevets pour protéger les innovations. Les brevets sur la composition de la matière (1) qui protègent les composés chimiques nouvellement synthétisés ou molécules. Ils sont considérés comme ceux apportant la meilleure protection. Et les brevets d'utilisation ou brevets de méthode d'utilisation (2). Ils ne protègent pas la molécule mais une utilisation spécifique de la molécule. Si la découverte d'une nouvelle indication pour un médicament existante est considérée comme nouvelle, inattendue et potentiellement bénéfique, elle peut être protégée par un brevet d'utilisation.<sup>25</sup>

Aux États-Unis, la candidature d'un repositionnement par voie réglementaire passe par la section 505(b)(1), section 505(b)(2) ou la section 505(b)(j).<sup>22</sup>

Pour effectuer des « changements mineurs » tels que le nom ou un nouveau dosage par exemple, pour un médicament qui a déjà été approuvés, l'entreprise doit soumettre une nouvelle candidature supplémentaire « supplemental NDA »<sup>22</sup>. Dans cette voie, seules les études soutenant la sécurité et/ou l'efficacité de la nouvelle indication sont requises.

Pour un médicament repositionné dans une maladie orpheline, il bénéficiera d'une exclusivité de marché de 7 ans grâce au Orphan Drug Act et d'un allongement du brevet de 6 mois si l'indication est orpheline et pédiatrique grâce à l'OPEN ACT (Orphan Product Extension Now Accelerating Cures and Treatments).<sup>22,37</sup>

### *La législation en Europe*

La base légale du médicament repositionné pour sa candidature provient de la directive 2001/83/EC. La candidature peut prendre trois formes : centralisée, décentralisée ou par procédure nationale (reconnaissance mutuelle).<sup>22</sup>

En Europe, la période réglementaire de protection des données pendant laquelle aucun fabricant de génériques ne peut utiliser les données du fabricant est de 8 ans après la date d'obtention de l'AMM, auquel s'ajoute 2 ans d'exclusivité commerciale pendant lesquels le fabricant de génériques peut s'appuyer sur les données pour soutenir sa demande sans pour autant commercialiser un produit basé sur ces données. Si une nouvelle indication est découverte par le fabricant de médicaments d'origine au cours de la période d'exclusivité de 8 ans, le fabricant aura droit à une année supplémentaire d'exclusivité, à condition que la nouvelle indication apporte un avantage significatif par rapport aux thérapies existantes.<sup>39</sup>

Toutes les demandes de médicaments orphelins doivent être soumises par la procédure centralisée. Pour un médicament repositionné dans une maladie orpheline, il bénéficiera d'une exclusivité de marché de 10 ans et de 12 ans si l'indication est orpheline et pédiatrique (Plan d'Investigation Pédiatrique).<sup>22</sup>

Dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché pédiatrique (PUMA), un médicament repositionné peut obtenir une exclusivité de marché spéciale. C'est ce qui avait été envisagé pour le bumétanide dans le traitement de l'autisme, pour lequel un sirop avait été développé. Cette procédure est arrivée en 2007 en Europe pour inciter la recherche et l'action face à une utilisation pédiatrique hors-AMM des médicaments, qui est actuellement potentiellement dangereuse en raison du manque de preuves cliniques pour la soutenir. Une PUMA peut être demandée pour un médicament déjà autorisé mais qui doit être tombé dans le domaine public. Si une PUMA est accordée, le médicament bénéficiera d'une protection commerciale et des données cliniques pour une durée de 10 ans.<sup>37</sup>

La difficulté de ces formes d'exclusivité réside dans la complexité de l'obtention du titre de médicament orphelin ou de PUMA. Elles requièrent des dossiers complexes nécessitant des études approfondies, ce qui ne correspond pas aux avantages proclamés par le principe de repositionnement des médicaments.<sup>37</sup>

### 3. Limites actuelles

Il y a des débats sur la définition du repositionnement des médicaments, à quoi cela se limite-t-il ? En revanche, il y a un consensus pour dire qu'il s'agit d'une nouvelle utilisation. Mais à ce moment-là, qu'entend-on par « nouvelle utilisation » ? Certains scientifiques sont assez critiques envers cette stratégie, considérant qu'il s'agit purement d'une question financière plutôt que thérapeutique ou biologique. On peut alors parler d'une utilisation pour une autre maladie, pour d'autres symptômes ou pour un autre mécanisme cible. Il y a une certaine ambiguïté autour de la notion d'indication.<sup>26</sup>

Voici deux exemples où la question du repositionnement des médicaments est assez ambiguë. Le premier exemple est à propos d'un problème de reconnaissance de protection. Le deuxième est un cas où un laboratoire a freiné un usage hors-AMM pour protéger le prix d'un autre médicament.

On peut parler de l'exemple de Santen, un laboratoire qui a déposé un brevet sur une émulsion ophtalmique avec la ciclosporine comme principe actif qui est un agent immunosuppresseur. Il existe aussi le médicament Sandimmun® qui est de la ciclosporine sous forme buvable et injectable utilisé dans les greffes d'organes mais aussi les uvéites.<sup>27</sup> En 2015, ce laboratoire

obtient une AMM pour l'Ikervis® avec l'utilisation de la ciclosporine dans le traitement de la kératite sévère. L'entreprise a demandé un CCP qu'il s'est vu refusé en France par Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) car il existe une AMM antérieure (pour Sandimmun®). Pour l'INPI, il faut pourvoir justifier la notion « d'application différente » pour pouvoir bénéficier d'un CPP. Ici la seule différence entre ces deux médicaments est la formulation. La Cour de justice d'appel de Paris avait tranché en faveur de Santen en disant que la notion « d'application différente » comprenait le mode d'administration. Cependant la Cour de Justice de l'Union Européenne estime qu'un principe actif a « action pharmacologique, immunologique ou métabolique propre », et que cette notion n'est pas dépendante de la manière dont le produit est employé. En conséquence, la Cour en déduit que la « première AMM délivrée pour un produit comportant le principe actif ou la combinaison de principes actifs visée vaut première autorisation de mise sur le marché du produit en tant que médicament, quand bien même ce dernier aurait fait l'objet d'une nouvelle AMM pour une nouvelle application thérapeutique », comme le rapporte un cabinet spécialisé dans la propriété intellectuelle dans le domaine de la santé.<sup>28</sup> Ainsi Santen n'a pas obtenu de CCP. Cela impacte négativement les entreprises axées sur le repositionnement du médicament ou plus largement les titulaires des brevets en termes de retour sur investissements. Le CCP ne serait accordé que pour les premières AMM, cela impacte financièrement les laboratoires pharmaceutiques concernés, au bénéfice des fabricants de génériques.

On peut également traiter le cas de Lucentis® et de l'Avastin®. Le premier possède une AMM depuis 2007 dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), une maladie entraînant la malvoyance chez les personnes de plus de 50 ans et est commercialisé par Genentech et Novartis. Le second est commercialisé depuis 2005 par Roche et est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers. Les structures de ces deux principes actifs de ces médicaments sont assez proches. Les médecins se sont rendus compte alors que l'utilisation de l'Avastin® était bénéfiques pour les patients atteints de DMLA. L'utilisation hors-AMM s'est propagée au sein de la communauté médicale. Il y a alors eu des investigations dans ce sens, poussées par les autorités publiques et c'est très intéressant car la différence de prix est très significative. En effet, selon l'autorité de la concurrence l'Avastin® est 30 fois moins cher que le Lucentis® (1161 € par injection pour le Lucentis® et 30/40 € par injection pour l'Avastin®).<sup>29</sup>

Les laboratoires impliqués dans la commercialisation de ces deux produits auraient freiné les investigations pour un potentiel repositionnement de l'Avastin® dans la DMLA et l'usage hors-AMM afin de protéger le prix de Lucentis®. Ils ont été sanctionnés financièrement à plus de 400 millions d'euros pour abus de position dominante et sont accusés d'avoir émis des discours alarmiste et trompeur auprès des autorités.<sup>29</sup>

Maël Lemoine, chercheur à l'Université de Bordeaux se demande « *si c'est l'Avastin qui est repositionné ? Le Lucentis est si proche qu'il n'aurait pas eu d'autorisation de mise sur le marché dans les mêmes indications que l'Avastin... mais dans la DMLA, c'est une autre affaire.* »<sup>26</sup>

Cette situation ne serait arrivée si le repositionnement des médicaments était une stratégie encadrée réglementairement et clairement définie. On y reviendra dans la partie III consacrée aux recommandations.

#### 4. Exemple de développement en cours

OT4B est une startup créée par une médecin pédiatre-endocrinologue française, Maïté Tauber qui a effectué des travaux sur l'ocytocine. Il s'agit d'une hormone d'origine endogène qui facilite les interactions notamment entre la mère et l'enfant. Cette hormone favorise les contractions utérines et la lactation. Elle était utilisée comme médicament ayant comme effet d'augmenter les contractions utérines. Maïté Tauber s'est intéressée à une maladie rare, le Syndrome de Prader Willi. L'enfant, dès sa naissance, est un bébé mou et anorexique et 2 ans plus tard, l'enfant va devenir hyperphagique et va manger énormément sans pouvoir se contrôler.

Elle s'est intéressée à la première phase de cette maladie où les bébés sont mous avec en plus des problèmes de succion car elle a entendu parler d'un modèle de souris sur lesquelles il a été prouvé que l'ocytocine favorise la succion et la prise alimentaire. Sur cette base-là, elle a voulu savoir si ces résultats pouvaient s'appliquer chez l'Homme pour les enfants atteints du Syndrome de Prader Willi. Elle a donc mis au point de toute pièce un modèle de souris qui mimait les symptômes du Syndrome de Prader Willi et les résultats font que l'ocytocine fonctionnait très bien sur les souris atteints de Prader Willi.

Pour continuer, elle a déposé une dénomination orpheline, pour avoir un premier label réglementaire pour l'utilisation de l'ocytocine dans Prader Willi. Cependant, l'ocytocine existe déjà sur le marché sous le nom de Syntocinon®, dont le brevet remonte aux années soixante.

L'ocytocine est administrée par voie intraveineuse afin de favoriser les contractions utérines. Or dans le cas de Prader Willi, il fallait trouver un autre mode d'administration, notamment, pour un problème de distribution dans l'organisme. En effet, pour obtenir l'effet recherché de l'ocytocine, il faut que celle-ci passe la barrière hémato-encéphalique. Ainsi il a été développé un spray nasal, pour que les récepteurs de l'ocytocine dans le cerveau puissent être directement activés. Cette formulation n'existe pas sur le marché aujourd'hui, ce qui a permis de déposer un nouveau brevet (indication et formulation). Etant donné qu'aujourd'hui le principe de l'ocytocine est tombé dans le domaine public, les génériques auraient pu être prescrit et délivré. Un laboratoire n'aurait eu aucun intérêt à investir en R&D pour cette indication.<sup>30</sup>

## 5. Intérêt lors de la crise Covid-19

Fin 2019 est apparu un cluster de cas de pneumonie dans la région de Wuhan en Chine. Le virus qui en est à l'origine a été caractérisé et il s'agissait du SARS-CoV 2. Le virus s'est vite propagé sur la surface du globe entraînant les mesures de restrictions que nous connaissons et une crise sanitaire mondiale sans précédent.

Le développement classique d'un médicament est un processus long et coûteux. La communauté scientifique s'est alors tournée vers la stratégie du repositionnement des médicaments qui est un moyen plus rapide et moins cher d'obtenir une solution thérapeutique dans l'urgence. La recherche mondiale s'est alors mise à identifier et à chercher quelles molécules existantes pouvaient avoir un effet contre le SARS-Cov 2 à l'origine de l'épidémie du COVID-19, en plus de leur indication première.<sup>31</sup> Le but était d'utiliser en urgence ce dont nous disposions contre ce virus. Ainsi, la communauté scientifique s'est activée à l'aide des autorités publiques qui ont alloué des moyens financiers considérables, ont facilité les recours et ont levé des barrières réglementaires pour accélérer le processus.

Il y a eu de nombreux essais cliniques qui ont été lancés grâce à la stratégie du repositionnement des médicaments mais tous n'ont pas été concluants. L'efficacité des traitements dépend de beaucoup de facteurs propres à chaque patient, notamment en fonction de la sévérité de l'infection, des antécédents du patients et de ses comorbidités. Les antiviraux n'ont pas par exemple fonctionné aussi bien qu'attendu.

Cependant, il faut noter que la crise du COVID-19 a contribué à mettre en avant l'efficacité potentielle de cette stratégie pour répondre aux besoins médicaux urgents.<sup>32</sup> On peut aussi relever que certains programmes de recherche basés sur l'intelligence artificielle et le repositionnement des médicaments ont donné des résultats encourageants notamment en prédisant l'utilisation de la dexaméthasone comme molécule potentiellement intéressante pour combattre le virus SARS-CoV2.<sup>31</sup>

## E. Futur

La mise en place du cadre réglementaires est un long processus. Les autorités se sont saisies de la problématique et sont en train de statuer dessus, au moins pour le domaine public ou les organisations à but non lucratif.<sup>42</sup> Cette stratégie a été mise en lumière notamment grâce à la pandémie du Covid-19. Nous y reviendrons par la suite.

Des régimes réglementaires sont en place pour encourager le développement de médicaments spécifiques, tels que les médicaments orphelins et les médicaments pédiatriques.

Aux États-Unis et dans l'UE, le nombre de médicaments orphelins a considérablement augmenté en raison d'incitations telles que l'exclusivité commerciale spécifique et la baisse des frais liés à l'accès au marché. De même, il y a eu une augmentation du développement de médicaments pédiatriques aux États-Unis et dans l'UE suite à l'introduction d'une exclusivité commerciale spécifique pour les indications pédiatriques.

Dans ces règlements, la définition de ce qui constitue un médicament orphelin et un médicament pédiatrique détermine l'applicabilité du règlement à un produit particulier et par la suite si ce produit bénéficie d'incitations et s'il doit se conformer à des exigences supplémentaires.

L'augmentation du nombre de molécules en développement est bien réelle mais reste encore relative en comparaison aux besoins thérapeutiques non-satisfaits. Cependant, les autorités devront trouver des solutions pour financer ces nouveaux traitements. Certains députés européens par exemple se questionnent sur l'utilité des mesures incitatives et des avantages accordés aux laboratoires pharmaceutiques dans le domaine des maladies rares car les dépenses pour ces médicaments explosent.

Certains repositionnements de médicaments sont moins complexes que d'autres. En effet, certains médicaments ne peuvent être utilisés chez l'enfant car la formulation ne correspond pas. Par exemple, les effets secondaires provoqués par l'alcool présent dans la formulation sont décuplés chez les enfants, une reformulation est alors nécessaire pour un usage chez les enfants. Ces initiatives sont encouragées notamment en Europe avec la PUMA.

Les maladies humaines se manifestent par des mécanismes complexes qui peuvent être développés ou acquis à partir de diverses sources, comme des anomalies génétiques, des maladies infectieuses, des maladies dégénératives, etc. Les maladies impliquent fréquemment de nombreuses cascades de voies cellulaires complexes qui changent selon les individus. Chaque individu possède un ensemble unique d'anomalies génétiques héritées ou non, qui détermineront le niveau de réponse aux traitements. Les médicaments approuvés peuvent ne pas être valables pour un individu spécifique si celui-ci est déficient en cible médicamenteuse spécifique. Cette situation nécessite ainsi donc le recours à la médecine personnalisée pour s'adapter à chaque patient, car l'efficacité des médicaments peut varier considérablement selon les profils génétiques en raison de l'hétérogénéité de la maladie.

Le repositionnement des médicaments est important pour réduire le manque d'efficacité de certains médicaments. Avec l'avancée des technologies de séquençage de nouvelle génération, les études génomiques personnalisées peuvent être menées de manière concrète. Contrairement au traitement conventionnel, qui vise à obtenir les doses maximales tolérées, cette approche permet d'obtenir le meilleur médicament, d'une grande efficacité, avec les niveaux de toxicité les plus bas possibles pour chaque individu.<sup>33</sup>

La stratégie du repositionnement des médicaments est considérée par certains comme étant un marché de niche. Il existe de nombreuses startups ou de petites entreprises depuis les années 2000 qui sont spécialisées dans ce domaine promettant de pouvoir donner une nouvelle vie à des molécules. Elles ne semblent pas avoir de difficultés à trouver des financements, on en reparlera dans la partie III.

Beaucoup de nouvelles techniques de développement sont mises au point, certains ont déjà des résultats, d'autres ont encore besoin d'un peu de temps pour faire leurs preuves. Nous sommes au début de l'ère du big data, il y a une énorme quantité de données produites qui sont à analyser.

Ces jeunes entreprises créent des algorithmes et se sont spécialisées souvent dans l'intelligence artificielle, c'est ce qui revient le plus souvent. Le but est de croiser le plus grand nombre de données afin d'identifier un potentiel candidat ou une potentielle application.

## II. Intérêts du repositionnement des médicaments

### A. Rappels sur le développement d'un médicament

On peut dire que des sociétés pharmaceutiques existent depuis la toute fin du XIXème siècle avec des découvertes importantes telles que l'insuline ou la pénicilline dans les années 1920 et les années 1930 par exemple. Il y a vraiment une accélération marquée sur la deuxième moitié du XXème siècle où l'on rentre vraiment dans le monde industriel avec une production de médicaments en grandes quantités. Il y a eu beaucoup d'évolutions et d'avancées en termes de technologies et de progrès dans le domaine de la santé. Pour vous exposer les intérêts et les avantages du repositionnement des médicaments, je vais faire un rappel sur le développement d'un médicament classique.

Le développement d'une molécule pour obtenir un médicament est un processus complexe qui demande du temps, des moyens humains, technologiques et financiers conséquents, le tout dans un milieu incertain et extrêmement compétitif.

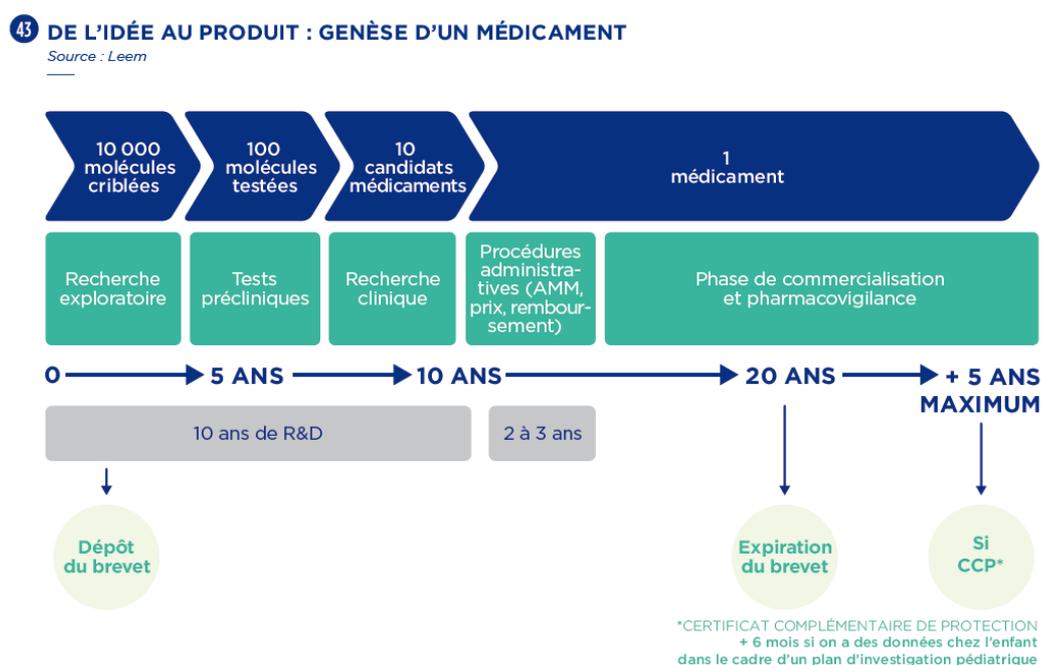


Figure 6 : Représentation du développement du médicament dans le temps, LEEM, 2021<sup>34</sup>

Le processus de R&D classique d'un médicament dure environ une dizaine d'années (voir ci-dessous).<sup>34</sup> Mais avant d'arriver à un candidat médicament potentiel, il y a eu de très nombreuses abandons et échecs durant les différentes phases de développement.

Selon le bilan économique édition 2021 du syndicat français des entreprises du médicaments : le LEEM (Les Entreprises du Médicament), il peut y avoir environ 10 000 candidats, en phase exploratoire, pour à la fin, arriver à une sélection de 100 candidats pour les essais précliniques.<sup>34</sup> Ces essais précliniques ont obligatoirement lieu avant de passer chez l'humain, il s'agit d'essais menés sur des systèmes *in-silico*, *in-vitro* et *in-vivo* sur des animaux. Pour des raisons principalement de toxicité et de pharmacocinétique, on va arriver à une dizaine de candidats pour les essais cliniques qui arriveront chez les humains. Chez l'Homme, il y a le développement clinique qui se divise en plusieurs phases :

- Phase I : où l'on évalue l'innocuité et la tolérance du candidat médicament sur un tout petit nombre de volontaires sains.
- Phase II : sur un plus grand nombre de patient, malades cette fois-ci, on essaye de déterminer quelle est la dose à administrer pour avoir l'effet thérapeutique recherché avec le moins d'effets secondaires possible.
- Phase III : on évalue sur un grand nombre de patients, l'efficacité du traitement en le comparant le plus souvent à un autre traitement concurrents (ou parfois *versus* placebo).
- Phase IV : c'est de la surveillance, elle correspond à la pharmacovigilance. Elle permet de faire remonter les éventuels accidents où les effets qui n'auraient pas été détectés lors des essais. Elle permet d'approfondir les connaissances sur le médicament en vie réelle et sur le long terme.

Si les trois premières phases sont positives, alors le médicament peut rentrer dans le processus de mise sur le marché pour être commercialisé. Il s'est déjà écoulé 10 ans en moyenne depuis le dépôt du brevet. Il est nécessaire de protéger via un brevet ou des mesures réglementaires

#### 42 LE MÉDICAMENT EST LE FRUIT D'UN LONG, RISQUÉ ET COÛTEUX PARCOURS DE R&D

Source : "The R&D Cost of a New Medicine", Jorge Mestre-Ferrandiz, Jon Sussex and Adrian Towse, OHE, décembre 2012

	Recherche	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Accès	TOTAL
<b>Durée</b> (années)	3,9	0,8	1,3	2,2	2,4	0,9	<b>11,5 ans</b>
<b>Probabilité<sup>1</sup></b>	-	70%	63%	31%	63%	87%	<b>7%</b>
<b>Coûts engagés</b> par NEM <sup>2</sup> en M\$	76,54	86,8	149,5	316,9	235,9	33,3	<b>899 M\$</b>
<b>Coûts capitalisés</b> par NEM <sup>3</sup> en M\$	207,4	184,1	284	501,6	293,8	34,9	<b>1 506 M\$</b>

1- Probabilité de passer d'une étape à la suivante / 2- Coûts engagés pour lancer une NEM (nouvelle entité moléculaire) / 3- Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11% / Coûts calculés sur la base d'une moyenne car non identifiables par molécule.

Tableau 2 : Synthèse en chiffres du parcours en R&D d'un médicament, LEEM, 2021<sup>34</sup>

tous les travaux de recherche effectués et les résultats obtenus pour assurer un retour sur investissement.

Après les résultats positifs, la durée de mise sur le marché varie selon la stratégie commerciale du laboratoire pharmaceutique et selon les procédures administratives et réglementaires qui varient selon les pays. Elle est estimée à 2-3 ans.<sup>34</sup>

Toutes ces années écoulées ne sont pas sans risques bien évidemment. Il existe un taux de probabilité entre chaque étape du développement des candidats médicaments. Si on prend la probabilité sur l'ensemble du processus de R&D, celle-ci est estimée à 7% de réussite.<sup>35</sup>

Les coûts de développement de nouvelles entités n'ont cessé d'augmenter sur les vingt dernières années. On estime que le coût de développement d'un médicament était de 800 millions de dollars au début des années 2000 et aujourd'hui il s'établirait entre 2 et 3 milliards de dollars d'après une étude plus récente.<sup>22</sup> Quoiqu'il en soit, le coût véritable du développement d'un médicament est difficile à calculer de manière précise et fait souvent l'objet de débat. L'industrie pharmaceutique est l'une des industries qui investit le plus dans la recherche et le développement.

Après ces rappels sur le développement d'une nouvelle entité moléculaire devant un médicament, voici en comparaison les avantages du repositionnement des médicaments.

## B. Gain de temps

L'un des principaux avantages du repositionnement est le gain de temps sur la durée du processus R&D par rapport à un nouveau médicament. Pour rappel, on estime le temps nécessaire pour le développement d'un médicament à environ une dizaine d'années aujourd'hui. Il faut rajouter environ 2-3 années pour accéder ensuite au marché.

On peut retrouver plusieurs chiffres sur la durée totale d'obtention d'un nouveau médicament, on peut trouver des chiffres où le processus s'étendrait entre 10-17 ans environ.<sup>36</sup>



Figure 7 : Comparaison des durées de développement et de mise sur le marché entre un médicament classique et un médicament repositionné<sup>21</sup>

Dans le cas d'un médicament repositionné, on ne part pas de zéro. On peut bénéficier des travaux de recherche effectués dans le passé.

Le gain de temps est variable et en fonction de l'avancée de la molécule qui peut déjà être sur le marché encore breveté ou non. Il peut s'agir d'une molécule qui a été en échec pour son indication initiale mais non pas pour des questions de toxicité.<sup>37</sup> Il est alors possible dans ce cas par exemple d'utiliser les données obtenues dans les essais pré-cliniques, les essais cliniques lors des phases I ou II.<sup>7</sup> Une phase I dure entre un et deux ans. Une phase II dure entre deux et trois ans, tout dépend du type de pathologies et du nombre de patients nécessaire. De ce fait, on connaît déjà les profils de toxicité et pharmacocinétique de la molécule.

Tout réside sur l'indication dont fait l'objet la molécule en repositionnement. Par exemple : les effets secondaires peuvent être moins tolérés pour une pathologie moins grave ou moins sévère que pour l'indication initiale.<sup>1</sup>

On peut bénéficier dans le cadre des démarches réglementaires d'une simplification de processus pour un médicament qui a déjà été approuvé sur le marché. C'est notamment le cas pour les Etats-Unis par exemple.<sup>1</sup> Il y a donc un gain de temps. Il est estimé à environ 5-7 ans comparé à un développement classique.<sup>7</sup>

Ce gain de temps est non négligeable pour toutes les parties prenantes. Notamment pour les laboratoires pharmaceutiques ou les startups qui commercialiseront le médicament repositionné. Cela peut être intéressant en termes de retour sur investissement pour les investisseurs. La stratégie du repositionnement des médicaments, par le gain de temps en R&D est un vrai atout. Elle offre une opportunité de construire rapidement un pipeline avec une vision à court-terme. De ce fait, les entreprises de repositionnement ont peu de mal à lever des fonds. Cela permet de réduire les incertitudes liées au temps et donc à la rentabilité.<sup>4</sup>

Pour ce qui est des agences sanitaires, organismes régulateurs, ils leur reviennent de faciliter l'accès au marché tout en garantissant la sécurité, la qualité et l'efficacité des traitements. La particularité du médicament repositionné est qu'il est possible de compresser le temps du côté de la R&D. On peut gagner du temps encore du côté du réglementaire, des procédures administratives et des négociations de prix, etc, le tout pour le bénéfice du patient.

Le patient en est le premier bénéficiaire, car malheureusement, il existe un besoin thérapeutique non satisfait dans beaucoup d'aires thérapeutiques. On sait que par exemple, d'après une étude menée par l'institut français des maladies rares, les médicaments repositionnés tiennent une place significative. Il existe environ 8000 maladies rares, touchant 350 millions de personnes dans le monde et dont seulement 5% ont un traitement ou une autorisation spécifique.<sup>37</sup>

Suivant le niveau de gravité ou de sévérité d'une pathologie, le temps peut avoir une valeur très importante aux yeux du patient, notamment dans le domaine de l'oncologie. Le gain de temps est donc non négligeable pour les patients.

Les traitements représentent un certain coût financier pour les pouvoirs publics (16% du budget de l'assurance maladie en France pour l'année 2022) mais aussi pour les patients suivant leur maladie et le niveau de participation de l'Etat dans la prise en charge des soins de santé. Il faut savoir que les années de vie non traitées ou un retard de prise en charge ont un coût qui peut être important en frais de santé, mais également pour la société car le patient malade sera moins productif. C'est là le travail des économistes de la santé, d'essayer de calculer le coût que représente ce retard de prise en charge et de démontrer *in fine* que le traitement permet de faire des économies à la société.

### C. Avantages financiers

#### *Investissement financier moins important*

On a vu précédemment qu'au fil des années, les dépenses en R&D augmentaient mais que le nombre de nouvelles entités n'augmentait pas de manière proportionnelle, voir même, a tendance à diminuer. Le retour sur investissement n'est pas forcément au rendez-vous. Ce problème était déjà présent il y a environ vingt ans environ comme le mentionne *Karl B. Thor* en 2004, qui parle de problème de productivité, où il existe aussi des pressions sur les prix, de la part des médicaments génériques et des procédures réglementaires qui sont toujours de plus en plus lourdes. Ces problèmes existaient et ils existent toujours aujourd'hui. Cela force les acteurs du domaine à devenir plus créatif, d'améliorer les versions existantes des molécules.<sup>4</sup> Travailler sur ce que l'on possède déjà comme ressources, comme données, demande moins d'investissements.

Le niveau d'investissement dans un médicament candidat pour le repositionnement avec une nouvelle indication est moins important de manière générale que pour un nouveau médicament classique. C'est ce qu'il faut retenir ici. Comme dit précédemment, le coût de développement d'un médicament serait passé de 800 millions à 2-3 milliards de dollars.<sup>34,22</sup>

Le cout total d'investissement pour une médicament repositionné en R&D et pour sa mise sur le marché est évalué à 300 millions de dollars en moyenne, selon *S. Pushpakom*.<sup>22</sup> Pour parler avec un pourcentage et en faisant le calcul, il est estimé qu'il y a plus de 80% d'économie réalisée en R&D avec un médicament repositionné.<sup>38</sup> Ce chiffre est à relativiser car évidemment tout dépend de quel est le point de départ en termes de recherche. L'investissement ainsi que le retour sur investissement ne seront pas les mêmes entre le financement du développement en essais cliniques depuis une phase I (et tout ce qui suit) et celui d'une phase III seulement par exemple.<sup>39</sup>

Pour une même indication, les coûts pour le processus réglementaire et une phase III sont sensiblement les mêmes pour un nouveau médicament classique que pour un médicament repositionné.<sup>39</sup>

### *Life cycle management*

Selon *S. Naylor*, la stratégie du repositionnement peut contribuer à la gestion de portefeuilles de produits par la possibilité d'allonger la durée de protection d'un médicament.<sup>38</sup> Cela est possible en trouvant de nouvelles indications possibles. Ce travail de recherche est valorisé par une extension de la protection pouvant aller jusqu'à trois ans supplémentaires.

La question du life cycle management se pose lorsque le médicament arrive dans les dernières étapes du développement ou après la mise sur le marché.<sup>7</sup> Cette réflexion est menée de manière presque automatique aujourd'hui. Cependant, pour des raisons de stratégie d'entreprises, certains laboratoires, après que le médicament soit tombé dans le domaine public, le mettent de côté ou vendent la licence d'exploitation, préférant se concentrer sur leurs médicaments les plus rentables et souvent encore protégés par un brevet.

## D. Diminution du risque

Comme vu précédemment, l'arrivée d'un nouveau médicament sur le marché est un long processus. A chaque étape du développement, il existe un risque d'arrêt de développement à la suite de résultats négatifs, ce dernier varie à chaque étape. La probabilité qu'une molécule soit mise le marché est de moins de 10%.<sup>35</sup>

Voici une liste non exhaustive de causes pouvant provoquer l'arrêt du développement d'une molécule :

- Non efficacité chez l'humain
- Niveau de toxicité trop important
- Balance bénéfices/risque négative pour le patient, où les effets secondaires seraient trop importants
- Niveau d'efficacité trop faible par rapport à un autre traitement comparateur
- Niveau d'efficacité nul par rapport à un placebo
- Etc.

Les autorités régulatrices sont de plus en plus exigeantes que ce soit en termes de procédures réglementaires ou pour les essais cliniques qui deviennent de plus en plus complexes. Selon le LEEM qui se base sur l'association américaine PhRMA, le nombre de protocoles (examens biologiques, radiologiques, etc.) aurait augmenté de 57% par étude entre 2008 et 2013.<sup>34</sup> Cela ne représente pas un frein, mais une augmentation du risque et du cout pour les acteurs du domaine de la recherche et les laboratoires pharmaceutiques.

Le gain de temps vis-à-vis de l'avancée du processus de R&D pour une molécule est aussi associé à une diminution du risque d'échec. Plus on reprend une molécule qui est avancée au niveau du développement, moins l'on a de probabilité d'échouer.

On connaît déjà le profil de toxicité et pharmacocinétique de la molécule, ainsi le risque d'échec diminue.<sup>4</sup>

Selon d'une étude menée par des chercheurs canadiens de 2017, 30% des médicaments repositionnées auraient reçu une AMM, cela représente un véritable atout en comparaison aux médicaments ayant un processus de R&D classique.<sup>40</sup>

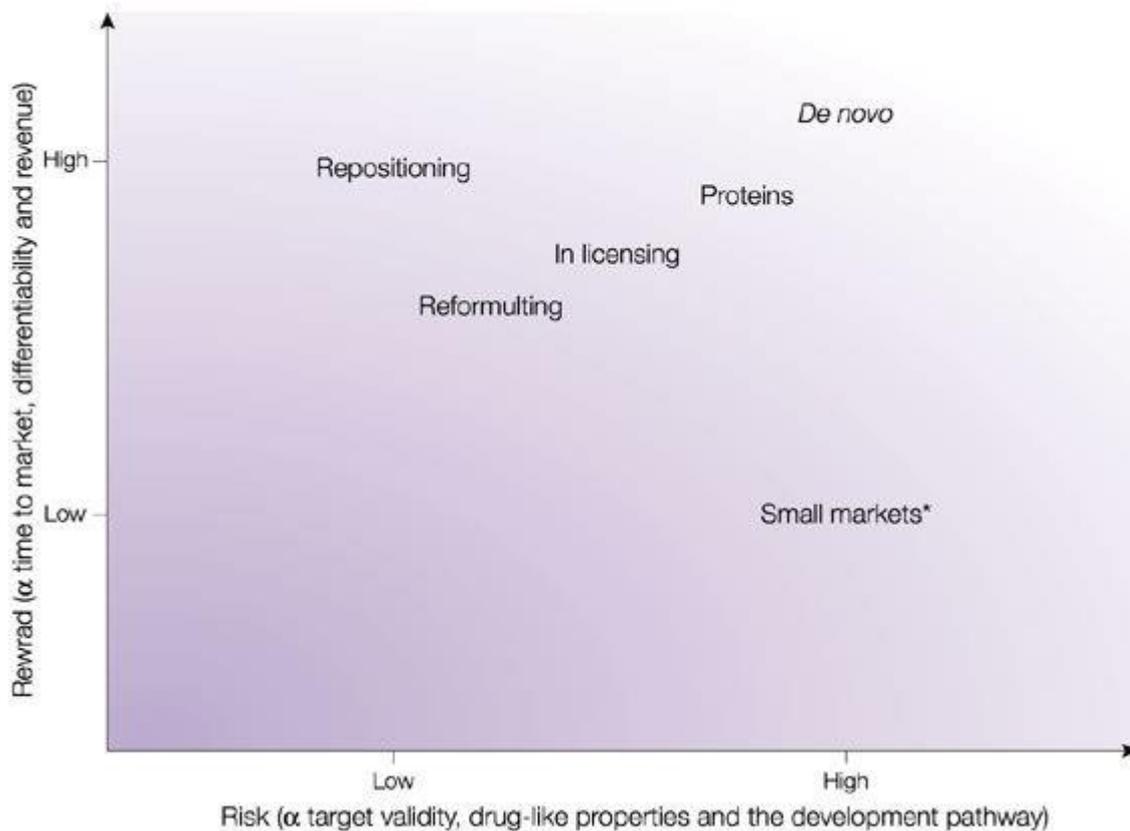


Figure 8 : Représentation du risque et des bénéfices sur les stratégies de développement des médicaments.<sup>4</sup>

Le graphique ci-dessus résume bien les points abordés précédemment. Il provient de l'article scientifique écrit par *Ted T. Asburn et Karl B. Thor* qui est le premier à définir le repositionnement des médicaments en 2004.

Parmi les méthodologies de développement de médicaments disponibles, le repositionnement de médicaments offre l'un des meilleurs compromis entre les risques (validité de la cible, propriétés du médicament candidat, type de développement) et les avantages (temps de R&D/mise sur le marché, différenciation et revenus des ventes) selon ces mêmes auteurs.<sup>4</sup>

Étant donné que les candidats au repositionnement passent souvent par plusieurs étapes de développement et peuvent même déjà être des entités commercialisées, ils peuvent offrir un risque plus faible que les stratégies alternatives comme celle d'acquisition de licences par exemple. En outre, le repositionnement offre une plus grande chance de distinction et augmente le potentiel de revenus en raison d'une mise sur le marché plus rapide que les options d'acquisition de licence ou de reformulation.<sup>4</sup>

Des réglementations ont été mises en place par les autorités sanitaires pour réduire les risques et/ou augmenter les bénéfices potentiels pour certains marchés de niche, par exemple en désignant certains médicaments comme des médicaments pour les maladies rares ou à usage pédiatrique.<sup>4</sup>

## E. Disponibilité de la donnée

Dans un monde où tout va de plus en plus vite, la recherche s'accélère et beaucoup de données sont produites et ne sont pas encore exploitées.

Malgré les échecs en R&D, il y a beaucoup de résultats qui peuvent être exploités pour trouver de nouvelles indications aux molécules. Il y a aussi les données en vie réelle qui existent et qui sont une véritable mine d'informations encore trop peu utilisée. C'est là le but de la stratégie du repositionnement des médicaments.

A titre d'exemple, selon un article de la Fondation des maladies rares en France, il existerait environ 2800 médicaments et plus de 4000 composés chimiques qui ont été abandonnés en phase II. Cela représente une quantité importante de données exploitables pour un éventuel repositionnement d'une molécule pour un médicament destiné à des patients atteints de maladies rares.<sup>37</sup>

Selon un article qui défend la perspective des industries pharmaceutiques dans le repositionnement des médicaments (*Y. Cha, T. Erew, 2017*), la plupart des principaux participants au repositionnement des médicaments, les universitaires, les sociétés de biotechnologie et les entreprises pharmaceutiques, ont une ressource commune : les médicaments génériques. Ces médicaments possèdent un long historique en termes d'utilisation, de vente, de sécurité dans l'usage (pharmacovigilance) et sont facile d'accès pour la recherche préclinique et clinique. Cependant, les sociétés pharmaceutiques ont la possibilité d'accéder aux données relatives à leurs composés spécifiques lorsqu'il s'agit de médicaments brevetés ou ceux ayant échoués en cours de développement. Par conséquent, l'accès aux données penche souvent en faveur des laboratoires pharmaceutiques, ce qui en fait des partenaires importants dans l'effort d'identification systématique de nouvelles indications pour les composés actuels.<sup>7</sup>

Mais il y a aussi beaucoup de travaux dont les données sont en libre accès. Il est possible de trouver alors de nouvelles indications pour une molécule qui peuvent être déjà en cours de discussion dans la littérature scientifique.<sup>1</sup>

## F. Aspect santé publique

Un médicament peut être commercialisé par un laboratoire pharmaceutique à condition qu'il obtienne une AMM. Cette AMM est accompagnée d'un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui définit clairement son cadre d'utilisation, sa posologie, son indication, etc.

Ce qu'on appelle l'usage « hors-AMM », c'est l'utilisation de médicament en dehors de son autorisation. C'est prescrire, recommander, délivrer ou consommer un produit qui n'a pas démontré son efficacité à travers des essais cliniques, dans un cadre réglementaire. Cela peut représenter un risque pour la santé du patient et la société de manière plus générale. Les responsabilités du médecin et celle du pharmacien sont engagées. La balance bénéfique/risque n'a pas été évaluée par les autorités compétentes et la démonstration de données cliniques robustes peut manquer.<sup>19</sup> L'usage de médicament hors-AMM reste malgré tout légal et doit être effectué au bénéfice du patient.

En France, selon l'Ordre National des Médecins et l'Ordre National des Pharmaciens, on estime que les prescriptions hors-AMM représentent 20% des prescriptions et même 80% en pédiatrie dans le milieu hospitalier.<sup>41</sup>

Au niveau européen, il existe un groupe de travail au sein de l'EMA, qui discute actuellement pour trouver des moyens d'aider les organisations à but non lucratif et les académiques dans le repositionnement des médicaments autorisés, à travers un projet pilote. Cela démontre l'intérêt des autorités publiques allant dans le sens de cette stratégie de développement.

Ce groupe explique que les médicaments repositionnés sont importants. Les médicaments qui ont perdu leur brevet sont parfois utilisés, testés en dehors du champ pour lesquels ils sont autorisés en hors-AMM.

Le comité reconnaît qu'il existe des moyens réglementaires actuels pour obtenir de nouvelles indications dans les AMM, cependant ces dernières ne sont pas véritablement utilisées, par manque d'avantages, d'incitations financières/réglementaires ou commerciales. Cela pose des

problèmes pour les professionnels de santé, les patients et les systèmes de santé.<sup>42</sup>

Ce problème de cadrage et de manque d'incitations peut conduire à l'absence ou à l'incapacité d'utiliser de nouvelles preuves, de données concrètes basées sur l'usage hors-AMM d'un traitement. La sécurité, la santé des patients ainsi que la disponibilité de traitements alternatifs peuvent en pâtir. En outre, si le médicament est brusquement retiré du marché pour raison commerciale par exemple, il peut entraver les usages hors-AMM qui pourraient être bénéfiques aux patients. Le repositionnement des médicaments approuvés peut également contribuer à créer un système de soins de santé plus résilient.<sup>42</sup> D'où l'intérêt de développer cette stratégie du repositionnement des médicaments qui peut faire un lien avec l'usage hors-AMM.

Du point de vue du besoin en santé publique pour certaines maladies, les incitations au repositionnement des médicaments dans les pays développés économiquement pourraient être bénéfiques pour les pays plus pauvres rencontrant des difficultés d'accès aux soins et aux traitements.

En effet, certaines découvertes ou travaux de recherches pourraient aboutir à une nouvelle indication pour un médicament générique par exemple. En Europe et aux Etats-Unis, cela se traduirait par un nouveau médicament avec un certain prix grâce à une protection (si les conditions réglementaires le permettent). En revanche, pour les pays ayant des difficultés d'accès aux derniers traitements, ils pourraient bénéficier de ce nouvelle usage (nouvelle indication) via les génériques en usage hors-AMM (en « off-label »).

### III. Propositions et recommandations

Pour cette dernière partie et en tenant compte de ce qui a été décrit précédemment, je fais émettre une liste de propositions et de recommandations pour les différents acteurs du repositionnement des médicaments.

#### A. Utilisation des données de prescriptions

En France, un très grand nombre de médicaments sont délivrés tous les jours sans pour autant que le pharmacien ne sache pourquoi exactement. Cependant, à l'aide ses connaissances et quand il connaît le patient, le pharmacien peut par lui-même déterminer la (ou les) pathologie(s) traitée(s). En effet, les médecins ne sont pas tenus de mentionner les raisons de la prescription du médicament, alors que le pharmacien engage sa responsabilité civile et pénale lors de la délivrance. L'indication du traitement ne fait pas partie des éléments obligatoires qui doivent figurer sur une ordonnance avant un acte de délivrance.

Dans un futur proche où le Dossier Médical Partagé (DMP) serait bien établi, il faudrait que le prescripteur puisse renseigner l'indication du traitement via un code (par exemple) de façon que la donnée soit exploitable par la suite, tout en gardant l'anonymat du patient. Le pharmacien pourrait également pouvoir accès à l'indication afin qu'il puisse mieux comprendre la prescription et lever le doute en cas d'interrogation. Le but n'étant pas de remettre en question la prescription du médecin ou de remettre en cause le libre droit à la prescription car la prescription d'un médicament en hors-AMM reste légale.

Ainsi, il y aurait une grande quantité de données anonymisées collectées sur les prescriptions basées sur l'indication par traitement. Les données anonymisées pourraient alors donner une grande quantité d'informations sur l'utilisation d'un traitement. Elles pourraient être utilisées à des fins de recherche pour la stratégie du repositionnement des médicaments, que ce soit par le laboratoire qui commercialise le médicament ou non. On pourrait alors se rendre compte réellement de l'usage hors-AMM d'un produit. Il faudrait tourner l'usage de ces données comme étant un facteur de croissance, d'innovation, de recherche, de sécurité pour les patients, de régulation. Pour le laboratoire qui commercialise le médicament, cela pourrait l'inciter à effectuer de nouveaux essais cliniques pour être ensuite récompensé par une extension de brevet par exemple avec une nouvelle indication.

Ces données participeraient à une meilleure protection pour le patient. Elles pourraient être utilisées comme un moyen de mesurer et de suivre l'efficacité d'un traitement sur le long terme au sein de la population (données de vie-réelle/RWD).

## B. Développer les mesures favorisant le repositionnement

On sait qu'il existe des mesures de protections particulières, des exclusivités de marché sur une période déterminée, quand il s'agit par exemple de maladies rares ou de développement pour indications pédiatriques (PUMA). Ces solutions semblent marcher : un médicament sur cinq pour les maladies rares est un repositionnement de médicament.<sup>37</sup> Elles sont un facteur d'investissement et de R&D pour tous les acteurs.

Il faudrait cependant penser au long terme et élargir ces avantages à d'autres domaines thérapeutiques afin d'en faire bénéficier le patient. Des recommandations sont déjà présentes dans la communauté scientifique, comme un allongement de la période d'exclusivité de marché par exemple ou un système de royalties avec les laboratoires génériqueurs, etc. De manière générale, il faudrait développer ou améliorer toutes les mesures réglementaires mises en place pour créer une attractivité suffisante pour les investissements dans les programmes de recherche en repositionnement de molécules.<sup>22</sup> Il faut que les autorités publiques créent des opportunités en étroites relations avec les acteurs du domaine pour s'assurer de leur efficacité.

Bien souvent, les laboratoires pharmaceutiques décident de ne plus investir après la perte du brevet ou de leur protection réglementaire. Un brevet de second usage donne une moins bonne protection comparée au brevet classique pour une première indication. Les investissements sont jugés trop risqués en comparaison avec ce que cela peut leur rapporter. Certains laboratoires préfèrent alors bénéficier de l'usage hors-AMM car cela ne leur demande aucune nouvelle demande réglementaire de leur part.<sup>19</sup>

Les autorités publiques peuvent également jouer sur l'attractivité des dons venant de fondations ou d'organisations philanthropiques pour la recherche en modulant les avantages en termes de fiscalité. Il pourrait être aussi accordé des prix ou des fonds spéciaux pour les académiques, les chercheurs, les petites/moyennes entreprises, les fabricants de génériques pour trouver de nouvelles indications pour les médicaments tombés dans le domaine public.<sup>19</sup>

Aujourd'hui, beaucoup de chercheurs sont obligés de se tourner vers l'industrie pharmaceutique pour bénéficier de son expertise, de ses compétences dans le domaine du réglementaire et de l'industrialisation. Les laboratoires pharmaceutiques sont des partenaires incontournables, souvent motivés par la rentabilité de leurs investissements. Il faudrait développer des moyens d'accompagnements pour les organisations à but non lucratif et les académiques. C'est en cours de développement avec l'EMA.<sup>42</sup>

Sans toucher pour autant à la sécurité des patients, il faudrait alléger la lourdeur réglementaire et administrative que représentent les essais cliniques. On peut développer la reconnaissance des données trouvées dans la littérature scientifique, cela est plus acquis aux Etats-Unis qu'en Europe par exemple. Les agences régulatrices pourraient raccourcir la durée de validation des dossiers des molécules repositionnées soumises dans des domaines thérapeutiques où les besoins de médicaments et d'avancées sont importants. Cela serait profitable pour les patients notamment dans le domaine de l'oncologie où la notion de temps compte énormément.

### C. Prix des médicaments en fonction de l'indication

Aujourd'hui, comme écrit précédemment, un pharmacien, en France par exemple, n'a pas la possibilité de différencier facilement s'il s'agit d'un usage dans le cadre de l'AMM et breveté ou d'un usage hors-AMM.<sup>37</sup> L'intérêt de connaître l'indication lors des prescription pourrait permettre d'avoir différents prix pour un médicament, en fonction de l'indication. Il faudrait alors que les autorités publiques changent leurs règles de fixation du prix, de négociation du prix et de délivrance des médicaments. Il faudrait alors sortir de la notion de d'enveloppe alloué par médicament en fonction de la population malade pour aller vers une population par indication. Pour cela, les autorités doivent investir, créer un nouveau système, instaurer une confiance entre les parties prenantes et créer un cadre réglementaire fiable pour que le bon prix soit comptabilisé, que le bon médicament soit délivré pour la bonne indication, sans abus (au profit de l'indication la moins chère). Cette mesure serait applicable qu'avec l'implication des professionnels de santé.

Comme le rappelle la fondation française des maladies rares, dans de nombreux pays, il existe déjà des moyens pour encourager la prescription ou la délivrance de génériques car ils permettent de faire des économies aux systèmes de santé.

Cela serait une mesure favorisant la recherche sur des médicaments tombés dans le domaine public et qui ne suscitent plus tellement d'intérêts pour les grands laboratoires pharmaceutiques. Ce type de recherche est mené essentiellement dans des établissements financés par des subventions publics ou par des académiques. En effet, il peut paraître peu intéressant, ne serait-ce qu'économiquement, de développer un médicament pour une nouvelle indication ou sous une nouvelle formulation alors qu'il existe un générique avec un coût beaucoup moins important.

Une telle mesure serait une garantie d'un retour des investissements et d'intérêts pour les vieilles molécules. Cela représenterait un certain coût pour les systèmes financiers à court terme. Cependant à long terme, cela représenterait des possibles économies car les nouvelles indications pour les médicaments existant permettront à la population de vivre en meilleure santé, avec toutes les retombées pour l'économie au sens large qui peuvent suivre.

#### D. Création d'un organisme européen pour le repositionnement des médicaments

En septembre 2021, a eu lieu le lancement de l'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA) avec une enveloppe de 50 milliards d'euros. D'après le communiqué de presse du 16 Septembre 2021 de la Commission Européenne : « L'HERA anticipera les menaces et les crises sanitaires potentielles, grâce à la collecte de renseignements et au renforcement des capacités de réaction nécessaires. En cas d'urgence, l'HERA assurera la mise au point, la production et la distribution de médicaments, de vaccins et d'autres contre-mesures médicales, tels que des gants et des masques, qui ont souvent fait défaut lors de la première phase de la lutte contre la pandémie de coronavirus. L'HERA est un pilier essentiel de l'Union Européenne de la santé annoncée par la *présidente von der Leyen* dans son discours sur l'état de l'Union de 2020 et comblera une lacune dans la réaction et la préparation de l'UE aux situations d'urgence sanitaire ». <sup>43</sup>

Lors de l'épidémie du COVID-19, la stratégie du repositionnement des médicaments a été employée. Dans le cadre de l'essai clinique *Discovery* menée par l'INSERM, branche de l'essai clinique international *Solidarity* mené par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), il a été testé des molécules existantes pour évaluer leur efficacité éventuelle contre le COVID-19. <sup>44</sup>

Une des missions de cette nouvelle agence européenne, effective depuis début 2022 est de mettre au point un médicament en cas de situations d'urgences sanitaires.

Il faudrait une cellule spécifique au sein de l'HERA utilisant spécifiquement la stratégie du repositionnement des médicaments. Elle testerait de manière très large les médicaments existants contre les agents pathogènes suspectés de pouvoir engendrer une épidémie (en complément du travail de veille sanitaire déjà existant). Cette cellule aurait la capacité de lancer et coordonner les essais cliniques, en urgence, en cas de besoin à travers toute l'Union Européenne.

#### E. Création d'une base de données européenne / banque européenne pour répondre aux urgences sanitaires

De manière préventive, pour faire suite à ce qui a été dit précédemment et en lien avec l'agence HERA, il faudrait que toutes générations de données, tous résultats cliniques positifs comme négatifs, toutes nouvelles molécules approuvées ou non, soient partagés afin de constituer une grande de base de données européenne ou banque européenne sécurisée, respectant le secret industriel et la propriété intellectuelle. Seule la cellule dédiée au repositionnement des médicaments de l'HERA pourrait alors utiliser ces données afin d'identifier, de tester, d'évaluer tous les éléments qui pourraient contribuer à la recherche pour faire face à une épidémie de manière rapide et efficace. Une cellule équivalente pourrait même exister au sein de l'OMS car les épidémies mondiales sont amenées à être de plus en plus fréquentes.

A titre d'exemple, on peut trouver beaucoup d'informations ou de pistes de recherche dans l'analyse rétrospective des données d'essais cliniques ou de pharmacovigilance (en post-marketing). Il en est déjà question au sein de la communauté scientifique, cela se fait déjà. Ce n'est pas nouveau, nous disposons énormément de données. Ils existent déjà quelques bases de données sous les autorités de l'OMS, l'EMA ou encore la FDA.<sup>22</sup> L'EMA policy 70 garantie un accès aux données cliniques pour tous les médicaments qui ont été soumis après le 1<sup>er</sup> janvier 2015. Tous les résultats cliniques sont disponibles sur l'European Clinical Trials Database (EudraCT 2016).<sup>7</sup>

Idéalement, il pourrait être créé un laboratoire international/européen public ou indépendant qui sur la base de partenariats avec tous les acteurs (privés/publics), aurait à disposition davantage de données provenant des essais cliniques de phase II-IV financés par l'industrie pharmaceutique. Cela permettrait à d'autres chercheurs d'exploiter les données pour trouver des informations supplémentaires qui pourraient amener à un potentiel candidat au repositionnement, en particulier pour les programmes qui ont été arrêtés.<sup>22</sup>

#### F. Nécessité d'évoluer dans l'utilisation de données

Le « big data » est un atout majeur dans l'identification d'opportunités pour le repositionnement de certaines molécules. La difficulté réside sur l'utilisation et le croisement de ces données.<sup>22</sup>

Ces données peuvent provenir à partir d'essais observationnels simples ou de registres, de données administratives, d'enquêtes sur la santé, de dossiers médicaux électroniques (DME), d'exams de dossiers médicaux ou de déclarations d'effets indésirables, voir de médias ou réseaux sociaux. Ce type de données peut être très varié mais peut répondre à un large panel de défis dans le cadre du processus de R&D de médicaments et a été jusque-là principalement utilisé pour soutenir la recherche en économie de la santé, selon *Y. Cha*.<sup>7</sup>

Il y a besoin de normaliser et de standardiser la génération de données de santé pour qu'elles soient intégrables, structurées et utilisables. De cette façon, on pourrait automatiser la recherche. Les différents systèmes ou plateformes pourraient communiquer entre eux et bénéficier des avancées technologiques en matière d'intelligence artificielle.

Un autre défi est celui de l'anonymat et de la protection des données de santé. Il faudrait lever les barrières d'ordre légal tout en restant éthique, dont le seul et unique but serait l'utilisation à des fins de recherche médicale, pour le bénéfice de la santé des patients. A défaut de pouvoir créer une base de données mondiale, qui poserait sans doute des problèmes géopolitiques, une première étape serait de réussir cela au niveau européen par exemple.

C'est ce qui a été initié en Europe avec l'European Open Science Cloud (EOSC) mais ce dernier n'est pas spécifique au domaine de la santé.

La stratégie du repositionnement des médicaments avec l'évolution à venir concernant l'utilisation des données et de l'amélioration des techniques de croisement de données serait un moyen d'aller vers le concept d'une médecine plus personnalisée avec « le bon médicament pour le bon patient ».

Selon *Y. Y Li et JM Jones*, le repositionnement personnalisé des médicaments pourrait être particulièrement intéressant, comme pour les maladies rares ou présentant des mutations spécifiques. Avec l'augmentation du nombre de médicaments approuvés pour des sous-types de cancer rares, la médecine personnalisée et les approches de repositionnement sont sur le point de modifier de manière significative la façon dont nous diagnostiquons les maladies, déduisons les traitements et développons de nouveaux médicaments.<sup>45</sup>

### G. Favoriser les partenariats et l'implication des patients

Tous les acteurs potentiels du repositionnement des médicaments n'ont pas les mêmes capacités de financements, les mêmes enjeux stratégiques, les mêmes modèles de business, les mêmes procédés, les mêmes techniques de recherche, les mêmes visions en termes de temps, les mêmes impératifs, etc.

Cependant ils sont tous liés les uns aux autres d'une manière ou d'une autre. Une petite entreprise de biotechnologie aura besoin des capacités de production d'un laboratoire pharmaceutique par exemple, elle pourra tester des approches en recherche plus expérimentales que les big pharma. Elles sont aussi plus susceptibles de lever des fonds facilement car on est plus sur du court ou moyen terme que du long terme pour les nouveaux médicaments en développement classique. Elles ont plus d'esprit d'entrepreneuriat et bénéficient d'une meilleure flexibilité institutionnelle que les grands groupes.<sup>4</sup>

Les laboratoires pharmaceutiques ont une expertise en réglementaire que les autres acteurs n'ont pas et ont accès à des données cliniques, etc. Les académiques contribuent grandement au développement de nouvelles approches et méthodes d'analyses analytiques.<sup>7</sup> Il a été aussi démontré que les académiques ou les chercheurs indépendants étaient souvent à l'origine du travail qui apporte les preuves nécessaires pour soutenir un nouvel usage d'une molécule. Ainsi une collaboration entre ces derniers et les laboratoires pharmaceutiques pourraient faciliter le lancement de nouveaux essais cliniques et de nouvelles AMM.<sup>19</sup>

La recherche se tourne de plus en plus vers le patient, son bien-être, sa qualité de vie. Le patient fait de plus en plus parti de groupes de travaux, il est de plus en plus impliqué dans les processus de R&D via des associations ou des patients experts de leur maladie. Il apporte un autre point de vue différent et essentiel. Dans certains pays, des groupes de patients peuvent faire partie du comité d'évaluation d'un médicament. Le besoin de créer des partenariats afin de gagner en efficacité, en agilité et en productivité pour le bénéfice des patients est plus que nécessaire. Cela doit être encouragé à tous les niveaux.

#### H. Vers une approche systémique et transdisciplinaire

Nous avons vu précédemment qu'il y avait grand pourcentage d'échec dans le processus de R&D du médicament, cela est dû aux nombreuses barrières qui s'imposent. Par conséquence, il y a beaucoup de candidats qui voient leur programme de développement s'arrêter. Pour optimiser les coûts de recherche, il serait avantageux pour un laboratoire de posséder une équipe transdisciplinaire composée de personnes de la recherche, des affaires réglementaires, des affaires médicales, des essais cliniques, de la statistique, de la stratégie du groupe, de l'accès au marché, etc. Cette équipe transdisciplinaire serait dédiée exclusivement aux molécules en échec (aux premiers abords) pour évaluer si un potentiel repositionnement est envisageable. Il faudrait alors des arbitrages entre les équipes de recherches avec un management fort pour faire face à toutes les résistances internes (exemple : un refus d'abandon de programme de R&D).<sup>4</sup>

Il ne faut pas non plus oublier la recherche de nouvelles indications pour les médicaments commercialisés. Dans ce cas, l'arbitrage devra se faire entre l'équipe du repositionnement et l'équipe en charge de l'indication de développement initiale concernant l'allocation des ressources, la sécurité, les différences de prix, etc.<sup>4</sup>

A défaut d'avoir une équipe spécifique, il faudrait que les laboratoires travaillent en étroite relation avec des startups spécialisées dans la stratégie du repositionnement des médicaments pour de la sous-traitance par exemple ou avec des académiques, des fondations de recherche en leur mettant à disposition les molécules.

Selon l'article de *Y. Cha* décrivant le repositionnement des médicaments du point de vue des laboratoires pharmaceutiques ; ces dernières années, en raison du besoin de nouvelles approches de R&D, avec l'intérêt grandissant du big data et de l'apparition de nouvelles méthodes analytiques complexes, l'intérêt de développer une approche systémique dans le repositionnement des médicaments a grandi.<sup>7</sup>

Un large éventail de techniques informatiques de pointe a évolué pour permettre des analyses systématiques par des méthodes expérimentales et *in silico*. Pour être efficace, un pipeline de candidats au repositionnement doit pouvoir accéder aux données, disposer d'une expertise analytique pour tirer des conclusions pertinentes, connaître le dispositif expérimental nécessaire à la validation et posséder des compétences en matière de développement clinique.<sup>7</sup>

## Conclusion

La stratégie du repositionnement du médicament est un processus qui est discuté au sein de la communauté scientifique depuis presque vingt ans. En revanche, il existe des exemples de médicaments repositionnés datant de plus de 20 ans.

Malgré cela, la définition peut rester vaste, les limites réglementaires ne sont pas bien définies, il reste certaines ambiguïtés.

En revanche, les « success stories » du repositionnement des médicaments ont de quoi inciter la communauté scientifique et les laboratoires pharmaceutiques à travailler et développer cette stratégie, qui sur le papier paraît relativement simple et paraît un peu comme une solution miracle.

En effet, il existe de nombreux avantages pour cette stratégie, elle peut être une réelle alternative en termes de R&D pour le monde pharmaceutique. Mais il reste encore à faire en la matière.

Tous les acteurs se complètent dans les différentes étapes du processus mais il reste encore des marges de manœuvre pas faciliter la place de certains, notamment celle des acteurs du secteur public.

Nous avons vu que lors de l'épidémie du Covid-19 cette stratégie a fait ses preuves. Il revient aux acteurs concernés d'en tirer les conclusions et de se pencher sérieusement sur cette stratégie qui est à une étape charnière actuellement. Avec le développement de nouvelles approches expérimentales, de technologies telle que l'intelligence artificielle et des capacités et méthodes d'analyse à très haut débit, je suis persuadé que cette stratégie occupera une place centrale dans un futur proche, avec une médecine plus rapide et plus personnalisée.

Cette stratégie peut permettre de trouver outre mesure de nouvelles générations de molécules après optimisation.

Un médicament peut avoir une nouvelle vie.

*« La méthode la plus fructueuse pour la découverte d'un nouveau médicament est de commencer par un ancien médicament ».*

Sir James Whyte Black, lauréat du prix Nobel de médecine 1988.



## Références bibliographiques

---

<sup>1</sup> Jourdan, J. P., Bureau, R., Rochais, C., & Dallemagne, P. (2020). Drug repositioning: a brief overview. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 72(9), 1145–1151. doi : 10.1111/jphp.13273

<sup>2</sup> Communication from the Commission to the European Parliament the Council the the European Economic Social Committee the Committee of the Regions. *Pharmaceutical Strategy for Europe*. (2020).

<sup>3</sup> Crutel V, Lambert E, Penelaud PF, et al. Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials). *J Autism Dev Disord*. 2021;51(8):2959-2972. doi:10.1007/s10803-020-04709-8

<sup>4</sup> Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Aug;3(8):673-83. doi: 10.1038/nrd1468.

<sup>5</sup> Langedijk, J., Mantel-Teeuwisse, A. K., Slijkerman, D. S., & Schutjens, M. H. (2015). Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug discovery today*, 20(8), 1027–1034. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.05.001>

<sup>6</sup> Pantziarka, P., Bouche, G., & André, N. (2018). "Hard" Drug Repurposing for Precision Oncology: The Missing Link?. *Frontiers in pharmacology*, 9, 637. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00637>

<sup>7</sup> Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br J Pharmacol*. 2018;175(2):168-180. doi:10.1111/bph.13798

<sup>8</sup> <https://www.academie-francaise.fr/serendipite>, consulté le 28/03/2022.

<sup>9</sup> Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:1-8. doi:10.1016/j.vph.2018.10.008

---

<sup>10</sup> Monneret C, Bohuon C. Fabuleux hasards : histoire de la découverte de médicaments. Paris : EDP, 2009

<sup>11</sup> Bosetti C, Santucci C, Gallus S, Martinetti M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol.* 2020;31(5):558-568. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.012

<sup>12</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/021845s000\\_Revatio\\_approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021845s000_Revatio_approv.pdf)

<sup>13</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/revatio-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/revatio-epar-summary-public_en.pdf)

<sup>14</sup> <http://www.myelom.net/downloads/files/thalidomid-fr.pdf>

<sup>15</sup> <https://www.bms.com/assets/bms/france/documents/lefigaro.fr-Comment%20BMS%20veut%20revenir%20en%20force%20en%20oncologie.pdf>

<sup>16</sup> <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/thalidomide>, consulté le 04/04/2022

<sup>17</sup> Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease [published correction appears in *Toxicol Sci.* 2012 Feb;125(2):613]. *Toxicol Sci.* 2011;122(1):1-6. doi:10.1093/toxsci/kfr088

<sup>18</sup> <https://www.marketwatch.com/press-release/global-drug-repurposing-market-size-and-share-2022-to-2027-competitive-landscape-global-industry-analysis-by-trends-emerging-technologies-demand-by-regions-and-foreseen-in-depth-96-pages-research-report-2022-06-03>, consulté le 01/08/2022

<sup>19</sup> Verbaanderd, C., Rooman, I., Meheus, L., & Huys, I. (2020). On-Label or Off-Label? Overcoming Regulatory and Financial Barriers to Bring Repurposed Medicines to Cancer Patients. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1664. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01664>

<sup>20</sup> Pantziarka, P., Verbaanderd, C., Sukhatme, V., Rica Capistrano, I., Crispino, S., Gyawali, B., Rooman, I., Van Nuffel, A. M., Meheus, L., Sukhatme, V. P., & Bouche, G. (2018). ReDO\_DB: Stratégie du repositionnement des médicaments : intérêts recommandations  
Carl CHOQUET – 24 mars 2023

---

the repurposing drugs in oncology database. *Ecancermedicalscience*, 12, 886.  
<https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.886>

<sup>21</sup> Fernald, Kenneth & Weenen, T.C. & Sibley, Kelsey & Claassen, Eric. (2013). Limits of Biotechnological Innovation. *Technology and Investment*. 43020. 168-178. 10.4236/ti.2013.43020.

<sup>22</sup> Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 18, 41–58 (2019).  
<https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>

<sup>23</sup><https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames#:~:text=Le%20brevet%20couvre%20l'exploitation,occasion%20de%20d%C3%A9p%C3%B4t%20de%20brevet,consult%C3%A9%20le%2008%2F08%2F2022>.

<sup>24</sup> <https://www.inpi.fr/nationales/l-inpi-fait-le-point-sur-le-certificat-complementaire-de-protection-ccp>, consulté le 20/08/2022

<sup>25</sup> Halabi, S. F. The Drug Repurposing Ecosystem: Intellectual Property Incentives, Market Exclusivity, and the Future of New Medicines. *Yale J. Law Technol.* 20, 1 (2018).

<sup>26</sup>[https://www.m-soigner.com/pratiques/m%C3%A9dicaments/418-industrie-pharmaceutique-faire-du-neuf-avec-du-vieux.html#:~:text=Drug%20repurposing,-L'Avastin%2C%20con%C3%A7u&text=Le%20Lucentis%2C%20d%C3%A9velopp%C3%A9%20par%20Roche,l%C3%A2ge%20\(DMLA\).](https://www.m-soigner.com/pratiques/m%C3%A9dicaments/418-industrie-pharmaceutique-faire-du-neuf-avec-du-vieux.html#:~:text=Drug%20repurposing,-L'Avastin%2C%20con%C3%A7u&text=Le%20Lucentis%2C%20d%C3%A9velopp%C3%A9%20par%20Roche,l%C3%A2ge%20(DMLA).) Consulté le 17/08/2022.

<sup>27</sup><https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66612514&typedoc=R>. Consulté le 17/08/2022.

<sup>28</sup> <https://cms.law/fr/fra/news-information/secondes-applications-therapeutiques-la-decision-santen-rebat-les-cartes>. Consulté le 17/08/2022.

- 
- <sup>29</sup> <https://www.autoritedelaconcurrence.fr/fr/communiqués-de-presse/traitement-de-la-dmla-lautorite-sanctionne-3-laboratoires-pour-des-pratiques>. Consulté le 17/08/2022
- <sup>30</sup> Extrait d'un interview réalisé en Mai 2022 auprès de Christine Fetri, de la Fondation Maladies Rares
- <sup>31</sup> Zhou, Y., Wang, F., Tang, J., Nussinov, R., & Cheng, F. (2020). Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *The Lancet. Digital health*, 2(12), e667–e676. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30192-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30192-8)
- <sup>32</sup> Cusinato, J., Cau, Y., Calvani, A. M., & Mori, M. (2021). Repurposing drugs for the management of COVID-19. *Expert opinion on therapeutic patents*, 31(4), 295–307. <https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1861248>
- <sup>33</sup> Low, Z. Y., Farouk, I. A., & Lal, S. K. (2020). Drug Repositioning: New Approaches and Future Prospects for Life-Debilitating Diseases and the COVID-19 Pandemic Outbreak. *Viruses*, 12(9), 1058. <https://doi.org/10.3390/v12091058>
- <sup>34</sup> LEEM, Bilan économique, Edition 2021
- <sup>35</sup> Mestre-Ferrandiz, J., Sussex, J. and Towse, A. (2012) The R&D Cost of a New Medicine. OHE Monograph. Available from <https://www.ohe.org/publications/rd-cost-new-medicine>.
- <sup>36</sup> Ko, Younhee. 2020. "Computational Drug Repositioning: Current Progress and Challenges" *Applied Sciences* 10, no. 15: 5076. <https://doi.org/10.3390/app10155076>
- <sup>37</sup> Fetro, C., & Scherman, D. (2020). Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. *Thérapie*, 75(2), 157–160. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.006>
- <sup>38</sup> Naylor, Stephen & Schonfeld, J.M.. (2014). Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue - Part I: Overview. *Drug Discovery World*. 16. 49-62.
- <sup>39</sup> Breckenridge A, Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):1-2. doi:10.1038/nrd.2018.92

---

<sup>40</sup> Hernandez JJ, Pryszyk M, Smith L, et al. Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics. *Front Oncol.* 2017;7:273. Published 2017 Nov 14. doi:10.3389/fonc.2017.00273

<sup>41</sup> [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/fiche\\_memo\\_prescription\\_et\\_delivrance\\_hors\\_amm.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/fiche_memo_prescription_et_delivrance_hors_amm.pdf), consulté le 18/08/2020

<sup>42</sup> *Proposal for a framework to support not-for-profit organisations and academia in repurposing authorised medicines.* Question and Answers on repurposing pilot project V. EMA. Updated February 2022, consulté le 16/05/2022.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/question-answers-repurposing-pilot-project-proposal-framework-support-not-profit-organisations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/question-answers-repurposing-pilot-project-proposal-framework-support-not-profit-organisations_en.pdf)

<sup>43</sup> HERA: se préparer aux futures situations d'urgence sanitaire (europa.eu), communiqué de presse de la commission Européenne du 16/09/2021 ; consulté le 12/08/2022

<sup>44</sup> Lancement d'un essai clinique européen contre le Covid-19 | Salle de presse | Inserm, Communiqué de presse du 22 Mars 2020, ISERM, consulté le 12/08/2022

<sup>45</sup> Li, Y. Y., & Jones, S. J. (2012). Drug repositioning for personalized medicine. *Genome medicine*, 4(3), 27. <https://doi.org/10.1186/gm326>

## Annexes

### Annexe 1 : exemples de bases de données travaillant sur le repositionnement des médicaments, Y. Cha, 2017. <sup>7</sup>

Compound library

Library	Number of Small Molecules	Reference	Comments
The Drug Repurposing Hub	~5000 compounds from preclinical to launched phase	<a href="https://clue.io/repurposing">https://clue.io/repurposing</a>	The Drug Repurposing Hub is a close collaboration between the Broad Institute Cancer Program, Center for the Development of Therapeutics and the Connectivity Map group
FDA-approved anticancer drugs	The current set (AODVII) consists of 129 most current FDA-approved anticancer drugs	<a href="https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/obtaining/available_plates.htm">https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/obtaining/available_plates.htm</a>	The collection contains the most current FDA-approved anticancer drugs. The current set (AODVII) consists of 129 agents and is intended to enable cancer research, drug discovery and combination drug studies
NIH Small Molecule Repository	Specialty sets are included in this library comprising bioactive compounds such as known drugs and toxins	<a href="https://mlsmr.evotec.com/">https://mlsmr.evotec.com/</a>	NIH Molecular Libraries Small Molecule Repository collects samples for high-throughput biological screening
The Microsource Spectrum Collection: US Drug Collection	1360 compounds that have reached clinical trials in the USA	<a href="http://www.msdiscovery.com/usdrug.html">http://www.msdiscovery.com/usdrug.html</a>	Compounds marketed in the USA
The Microsource Spectrum Collection: International Drug Collection	400 compounds that are or have been marketed in Europe and/or Asia	<a href="http://www.msdiscovery.com/intdrug.html">http://www.msdiscovery.com/intdrug.html</a>	Compounds marketed in Europe and/or Asia
John S. Dunn Gulf Coast Consortium	~125 compounds	<a href="http://www.gulfcoastconsortia.org/">http://www.gulfcoastconsortia.org/</a>	Fifty-seven per cent of the compounds are currently used in the clinic for the treatment of various forms of cancer, and 37% of the compounds are in clinical trials
LOPAC®1280	1280 compounds	<a href="http://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/bioactive-small-molecules/lopac1280-navigator.html">http://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/bioactive-small-molecules/lopac1280-navigator.html</a>	Collection of inhibitors, receptor ligands, pharma-developed tools and approved drugs
SCREEN-WELL® FDA-approved drug library V2	Over 770 compounds	<a href="http://www.enzolifesciences.com/BML-2843/screen-well-fda-approved-drug-library-v2">http://www.enzolifesciences.com/BML-2843/screen-well-fda-approved-drug-library-v2</a>	FDA-approved compounds library
FDA-approved drug library	1447 FDA-approved drugs	<a href="http://www.selleckchem.com/screening/fda-approved-drug-library.html">http://www.selleckchem.com/screening/fda-approved-drug-library.html</a>	FDA-approved compounds library
Teva Screening Set	640 FDA-and foreign-approved drugs	Contact the authors	Compounds approved in the USA and Europe, most of which are marketed by Teva

NANTES UNIVERSITE

Année de la soutenance

2023

---

Nom – Prénoms : CHOQUET Carl Paul Pierre

Titre de la thèse :

Stratégie du repositionnement des médicaments : intérêts et recommandations

Résumé de la thèse :

Le repositionnement des médicaments implique beaucoup de parties prenantes. Cette une stratégie de recherche et d'accès au marché souvent citée pour ces succès, elle est d'actualité et a été utilisée durant la pandémie du Covid-19.

Cette stratégie possède de nombreux avantages, ses intérêts grandissent de plus en plus avec le temps.

Dans cette thèse, il est présenté des pistes d'amélioration, d'optimisation et des recommandations pour les parties prenantes afin de favoriser les accès aux patients et répondre aux besoins.

**MOTS CLES** (*6 maximum en majuscules, tous les mots clés doivent être présents dans le résumé*)

REPOSITIONNMENT DES MEDICAMENTS – STRATEGIE - RECOMMANDATIONS

---

#### **JURY**

- **Président** : Dr. Marc-Antoine BAZIN, Maîtres de Conférences des Universités, Chimie Thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes
- **Asseseurs** : Dr. Jean-Michel ROBERT, Professeur des Universités, Chimie Thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes. M. Gianfranco PARLATO, Directeur Global Pricing Excellence, Servier International

Seuls les caractères en gras doivent être reproduits, les autres éléments sont des précisions

**Vu, le Président du jury,**

Indiquer le Prénom et le Nom en petite

taille

Marc-Antoine Bazin

Signature ⇨



**Vu, le Directeur de thèse,**

Indiquer le Prénom et le Nom en petite

taille

J.-M. H. ROBERT

Signature ⇨



**Vu, le Directeur de l'UFR**

La scolarité apposera un cachet

Le Directeur de l'UFR des sciences  
Pharmaceutiques et biologiques



M. le Professeur **Gael GRMANDI**

**Prénom étudiant : Carl**

**Nom étudiant : CHOQUET**