

Maladies négligées

Les industriels s'impliquent

Ouverture des bibliothèques de molécules, mise à disposition d'infrastructures ou soutien à la recherche clinique, l'implication des industriels dans le développement de traitements pour les maladies négligées prend de multiples formes. Retour d'expérience dix ans après la création de DNDi.

« La création de Drugs for Neglected Diseases initiative en 2003 représentait la naissance d'une utopie », indiquait Yves Champey, ancien président du conseil d'administration de l'organisation à but non lucratif, lors de la réunion scientifique qui s'est tenue début décembre à l'occasion des dix ans de DNDi. « A l'époque, la situation était catastrophique et les pipelines des industriels étaient vides de molécules à destination de ces maladies négligées, rappelle Bernard Pécol, directeur exécutif de la fondation. Dix ans après, les résultats en termes de soutien à ces populations oubliées (voir encadré) montrent que le modèle est viable, même si le chemin vers l'élimination de nombreuses maladies sera encore long. » Médecins sans frontières (MSF) et l'Institut Pasteur, à l'initiative de la création de DNDi aux côtés de cinq autres organismes, se félicitent des avancées réalisées en 2013 et ont renouvelé leur engagement vis-à-vis de la

fondation pour les années à venir. Au-delà de ce soutien, celui des industriels est indispensable à la recherche sur ces maladies. « Une cinquantaine d'entre eux étaient d'ailleurs présents pour célébrer l'anniversaire de la fondation », se réjouit Bernard Pécol.

L'open innovation au secours des patients délaissés

« La collaboration avec les biotech et les big pharma est indispensable pour identifier des molécules et créer un portefeuille », témoigne Simon Croft, premier directeur de la R&D de DNDi. « Chacun des 12 projets sur de nouvelles entités chimiques en développement au sein de la fondation fait l'objet d'un accord avec un industriel », complète Shing Chang qui a succédé en 2007 à Simon Croft. « Si le développement de traitements contre ces maladies négligées ne présente pas de retour sur investissement pour l'industriel, il signe un engagement du groupe sur ces questions de santé publique,

indique Elias Zerhouni, président de la R&D de Sanofi. Utiliser l'infrastructure existante de Sanofi à cette fin ne représente qu'un coût marginal. » C'est également la philosophie de GSK qui a créé en 2010 un « laboratoire ouvert », permettant aux chercheurs du monde entier d'avoir accès aux infrastructures du groupe (voir encadré). L'ouverture des bibliothèques de molécules favorise également les recherches dans le domaine. « Les industriels ont par ailleurs un rôle important à jouer dans le soutien aux études cliniques, commente Bernard Pécol. A l'occasion des dix ans de DNDi, le "Projet de l'année" a été attribué au Projet E1224, en collaboration avec le laboratoire japonais Eisai. Il représente la première étude clinique (phase II) randomisée avec contrôle placebo jamais réalisée chez des adultes souffrant de la maladie de Chagas. »

La mise en place de partenariats public-privé est indispensable, comme en témoigne la Fondation Bill&Melinda Gates : « La possibilité de trouver des partenaires financiers est un critère de sélection des projets que nous soutenons, indique Lance Gordon, directeur du programme sur les maladies négligées. A eux seuls, nos efforts ne sont pas suffisants. » Et de prendre pour exemple le programme pour l'éradication de la maladie du ver de Guinée dont 20 des 70 millions de dollars ont été apportés par la Fondation Gates.

De nouvelles formulations à disposition

Malgré les progrès accomplis depuis la création de DNDi, une publication dans le *Lancet Global Health*¹ décrit le

10 ans, 350 collaborations, 6 produits

En dix ans, DNDi a établi 350 collaborations dans 43 pays, dont 20 avec des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, et plus de 50 avec des universités et des instituts de recherche, en choisissant à chaque étape le meilleur partenaire. Avec eux, DNDi a conduit 25 études cliniques (de la phase I à IV) et a créé des plates-formes de recherche clinique dans les pays endémiques. Ces efforts ont conduit à la mise à disposition de six nouveaux traitements : deux associations antipaludiques à dose fixe (ASAQ et ASMQ), l'association nifurtimox-eflornithine (NECT) pour la maladie du sommeil au stade 2, une combinaison thérapeutique (SSG&PM) pour la leishmaniose viscérale en Afrique, une série d'associations thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale en Asie, et une formulation pédiatrique de benznidazole pour la maladie de Chagas. DNDi a réalisé des investissements significatifs dans la recherche translationnelle, ainsi que dans l'accès aux bibliothèques de composés et aux données, afin d'identifier des médicaments-candidats, dont 12 sont actuellement en développement (pré)clinique.



© Benoît Marquet / DNDi

Le pipeline de DNDi dans la maladie du sommeil contient deux candidats médicaments, dont l'un en phase III (fexinidazole) qui pourrait atteindre le marché en 2018.

manque persistant de nouveaux traitements pour les maladies négligées. Entre 2000 et 2011, parmi les nouveaux médicaments autorisés, seuls 4 % concernaient ces maladies, alors qu'elles représentent 11 % de la morbidité mondiale. Les progrès effectués concernent principalement les reformulations de médicaments existants. « Les nouvelles molécules n'atteignent pas les populations pauvres, déplore Michel Kazatchkine, envoyé spécial du secrétariat général des Nations unies sur le VIH en Europe de l'Est et en Asie centrale. Et si la cartographie des revenus par pays a évolué, le nombre de personnes sous-médicalisées n'a pas diminué. » Les efforts de DNDi ont permis d'apporter sur le marché six nouveaux traitements, qui sont des reformulations ou des combinaisons de molécules connues. La fondation doit aller plus loin et apporter de nouvelles entités chimiques pour la lutte contre ces maladies et leurs résistances aux molécules existantes. Depuis sa création, DNDi a réuni, grâce à des financements publics et privés, 277 des 400 millions d'euros nécessaires pour délivrer une douzaine de traitements d'ici à 2018. Six traitements devraient atteindre le marché à cette échéance, « dont au moins une nouvelle entité chimique », précise Bernard Pécoul. « Si l'obtention de l'AMM est un défi, elle ne signe pas une fin de notre

projet, rappelle Graeme Bilbe, directeur de la R&D de DNDi depuis 2012. Notre mission est d'assurer un acheminement du produit jusqu'aux populations les plus délaissées. »

Un business model viable

L'analyse du modèle économique des coûts de R&D de DNDi² montre que 6 à 20 millions d'euros d'investissements permettent l'amélioration des formulations de produits connus. Ainsi 12 millions ont été nécessaires à la mise en œuvre d'une association à dose fixe pour le paludisme. ASAQ, premier traitement à sortir du pipeline de DNDi, a aujourd'hui été distribué à plus de 250 millions de doses par Sanofi. Les coûts associés au développement des traite-

ments contre la maladie du sommeil ou la leishmaniose viscérale confirmeront également cette analyse. Des efforts financiers supplémentaires devront être déployés pour le développement de nouvelles entités chimiques, dont le coût est estimé entre 30 et 40 millions d'euros. Ces coûts ne tiennent pas compte des investissements en nature des partenaires, difficiles à chiffrer mais essentiels à la pérennité du modèle. En considérant le taux d'attrition dans le domaine de la R&D pour les maladies infectieuses, DNDi estime que le coût passerait de 10 à 40 M€ d'euros pour un traitement amélioré et de 100 à 150 M€ pour une nouvelle entité chimique. Des chiffres bien loin de ceux couramment annoncés par les industriels pour la mise sur le marché d'une nouvelle entité. « Il est plus facile et moins onéreux d'apporter une innovation lorsqu'il n'y a que peu de traitements disponibles », constate Dr Bernard Pécoul.

Si le modèle a fait ses preuves, « nous devons consolider les succès du passé et créer des mécanismes de financement et de coordination réellement durables pour que la situation change de manière radicale, conclut le directeur exécutif. Cela passera inévitablement par un changement d'environnement politique ». ■

Juliette Badina

(1) « The drug and vaccine landscape for neglected diseases : a systematic assessment », décembre 2013.

(2) « Une approche innovante de R&D pour les patients négligés : dix années d'expérience et d'enseignements », décembre 2013.

Le « laboratoire ouvert » de GSK

Le site de GlaxoSmithKline à Tres Cantos, près de Madrid, héberge depuis 2010 un « laboratoire ouvert » dédié à la recherche sur les maladies négligées. « Nous fournissons aux chercheurs du monde entier un accès à nos infrastructures, à nos procédés et à l'expérience de nos scientifiques, détaille le Dr Nick Cammack, senior vice president du Medicines Development Campus en Espagne. De plus, pour soutenir ses projets de recherche, GSK a créé une fondation dédiée, avec un investissement initial de cinq millions de livres sterling, qui a été doublé en 2012. » Depuis sa création, le site a accueilli une trentaine de chercheurs. « Fort de son succès, le laboratoire a reçu des fonds issus du Wellcome Trust en mai 2013 », ajoute-t-il. Dans cette démarche d'open innovation, le groupe britannique a également ouvert l'accès à certaines banques de composés, notamment pour stimuler la recherche sur le paludisme (en 2010) et la tuberculose (en 2013).