

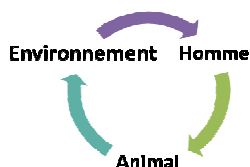
Table Ronde N°4

« Comment créer des conditions favorables à l'émergence de nouveaux moyens de lutte contre des infections à bactéries multirésistantes : contrainte, opportunités, antibiorésistance humaine et vétérinaire » = Comment innover pour lutter contre l'antibiorésistance

Françoise Leblanc-Jouffre, Antoine Andremont, Didier Guillemot

1. Le cadre et les limites du thème de la table ronde : « L'innovation », pas les autres aspects de la lutte contre les bactéries multi résistantes (BMR)

Le développement de l'antibiorésistance constitue un enjeu de santé publique au niveau mondial qui justifie une prise de conscience accrue et nécessite une action urgente. Compte tenu du nombre d'acteurs concernés et de la diversité des questions soulevées, une approche globale prenant en compte à la fois le domaine vétérinaire et la médecine humaine est devenue indispensable. Pour aborder ce sujet complexe, avec de nombreuses spécificités, faisant l'objet de nombreux débats et rapports aussi bien dans les secteurs de la santé humaine que de la santé animale, nous nous sommes volontairement limités à l'INNOVATION. Les autres initiatives sont indispensables mais n'ont pas été la cible de nos travaux ni de nos recommandations. En effet, nous avons considéré que la recherche fondamentale, les analyses sur le contrôle de la résistance (surveillance, enseignement, contrôle de la consommation,) étaient largement abordés dans les mesures proposées dans les différents plans pour la santé humaine et animale. L'innovation est aujourd'hui le maillon faible de la lutte contre la résistance. Les produits dédiés à l'INNOVATION DANS LA LUTTE CONTRE DES INFECTIONS A BACTERIES MULTIRESISTANTES (BMR) doivent être considérés comme des médicaments « à part » en raison de leur cible . La communauté bactérienne est une cible vivante, elle développe des parades et est transmissible. Une des complexités vient de la prise en compte globale de la problématique selon le schéma suivant, qui retrace la mobilité de la cible .



Les quatre thématiques suivantes ont été abordées lors de la table ronde N°4:

- Comment expliquer la chute de l'innovation en antibiotique.
- Une compréhension nouvelle des infections à BMR nécessite des innovations adaptées
- Le problème est mondial - La France, l'Europe, et les USA réagissent... mais différemment.
- Les recommandations de la table ronde

2. La chute de l'innovation antibiotique s'explique :

Nous constatons que l'innovation en antibiotique a diminué et les raisons principales en sont :

- Une perte de productivité de recherche
- Un retour sur investissement faible ou incertain pour l'industrie expliqué par :
 - Un besoin médical globalement satisfait (dans les années 80)
 - Des traitements courts entraînant des volumes de ventes plus faibles
 - L'augmentation des génériques entraînant l'effondrement des prix
 - Des recommandations publiques de restriction de la prescription (pour limiter les résistances)
- Un environnement réglementaire inadapté

3. Une compréhension nouvelle des infections à BMR nécessite des innovations adaptées :

La compréhension des infections humaines doit passer d'une approche « classique » à une nouvelle dimension qui prend en compte le fait que toute la masse d'antibiotique utilisée (humaine, animale, agriculture) aboutit à une amplification de la résistance qui peut engendrer des difficultés de traitement des infections humaines. C'est cette vision « ONE HEALTH » qui impose de prendre des mesures de réduction des utilisations non humaines des antibiotiques, bien que les infections décrites chez l'animal ne posent pas aujourd'hui de problèmes de résistance comparables à ceux qui existent chez l'Homme. Cette compréhension nouvelle des infections nécessite des innovations adaptées pour la lutte contre les BMR. Différents axes de prospection doivent être abordés.

Tableau 1: les principaux axes d'innovation dans la lutte contre les bactéries multi résistantes (BMR) : Situation actuelle

	Santé Humaine	Santé Animale
Antibiotiques classiques	+++	+
Vaccins	+	++
Anti-virulence	++	
Contrôle de la transmission		
Prévention de l'émergence *	++	++
Hygiène	+++	+++
Impact sur l'environnement	+	+++
Décontamination	++	+
Diagnostics rapides	+++	++

**Le terme « Prévention de l'émergence » doit être compris comme un nouveau concept.*

Ces innovations dans la lutte contre les infections à BMR rencontrent des blocages spécifiques en lien avec les règles existantes de développement des antibiotiques qui sont adaptées aux infections fréquentes. Or les besoins ciblés sur les infections à bactéries

hautement résistantes sont (encore?) rares ; l'analyse devra donc reposer sur une base différente avec la prise en compte :

- D'un marché qui de masse passe à un marché de « niches »
- D'une révision du modèle économique
- D'une organisation du contrôle des prescriptions différente par les autorités

4. Le problème est mondial - La France, l'Europe, et les USA réagissent

Devant ce problème mondial, les pays et régions se mobilisent ... mais différemment ! Le tableau suivant récapitule les actions de mobilisation pour stimuler l'innovation et expose ces différences à octobre 2012.

Tableau 2: LES ACTIONS INNOVATION USA-EUROPE-FRANCE à Oct 2012

	USA	EU	FRA
Framework	GAIN Act (07/2012) <i>Generating Antibiotic Incentives Now</i>	Plans (2008-2011)	Plans Antibiotiques (3 en santé humaine, 1 en santé animale)
Administrative authorities involved	FDA USDA /Government	EMA (guidelines in discussion) European Commission	Gouvernement (DGS / DGAL) Déclarations d'intention innovation
Additional Marketing Exclusivity after patent	+ 5 years 10-year market protection after NDA	-	-
R&D Grants	NIH Programs launched, Biodefense funding (BARDA)	FP7 Grants (2010-12) IMI calls (2012) JPI AMR?	Prog Invests d'avenir (IRT BioAster, IHU Polmit, Labex IBEID)
Regulatory	PRIORITY REVIEW, FAST TRACT STATUS, FDA GUIDANCE FDA Task Force to adjust rules for innovative products	-	-
Market Access / Price	Stockpiling for innovative products - (Biodefense)	-	-

Il faut aussi prendre en consideration les actions de la Task Force Transatlantique (TAFTAR)

5. Les quatre recommandations de la table ronde :

1. **Poursuivre les efforts « PUSH » de co-financement** / partenariat public-privé pour l'innovation en antibiorésistance
2. **Fédérer les industries de santé** autour de ce thème (Réunir la pharma, les biotech, le vétérinaire, le diagnostic et l'hygiène)

3. Créer un nouveau business model « PULL» pour encore plus stimuler l'intérêt d'investissements privés dans ce domaine :

- En s'inspirant des modèles qui ont déjà fait leurs preuves comme :
 - Modèle Orphan Drugs
 - Modèle Biodéfense USA
- En mettant en place des incitations économiques pour :
 - Prolonger les exclusivités de marché post-brevet
 - Adapter les volumes / les prix:
 - Contrat d'engagement pour compenser la limitation de marché aux "molécules de dernier ressort"
 - Tenir compte du gain relatif "societal value-based "
 - Evaluer l'impact médico-économique de la résistance (business case / global burden)
 - Réaliser les ajustements réglementaires nécessaires à la diminution des coûts et de la durée de développement des produits afin d'augmenter la rentabilité

4. Adapter/créer des guidelines réglementaires pour les stratégies alternatives aux antibiotiques

Il faudrait changer de paradigme réglementaire, les actions suivantes seront à prendre en compte:

- Valoriser les données du dossier préclinique
- Encourager des « Priority review »
- Préconiser des approches accélérées de développement – Fast track / « Animal rule » à adapter en cas d'épidémie ou de besoin urgent ?
- Encourager les diagnostics rapides pour établir le traitement en évitant les premières intentions inappropriées ou empiriques .
- Ouvrir la porte à des développements cliniques innovants :
 - avec end points composés (tolérance/efficacité/portage résistance...)
 - avec la prise en compte du bénéfice collectif (diminution de circulation des BMR) vs. bénéfice individuel afin de développer des innovations alternatives aux antibiotiques classiques

La table ronde préconise le lancement d'une « EMA Task Force » à l'image de celle de la FDA pour favoriser les développements innovants.

En conclusions, pour la mobilisation en France afin de créer les conditions favorables à l'émergence de nouveaux moyens de lutte contre des infections à bactéries multirésistantes, la table ronde recommande de :

- ❖ Valoriser la « richesse » nationale de l'innovation dans le domaine des résistances aux antibiotiques: recherche académique, clinique, industrielle en santé humaine et santé animale
- ❖ Donner du contenu à l'action n°20 du Plan d'Alerte sur les Antibiotiques 2011-2016– en favorisant l'innovation en lien avec le groupement d'industriels
- ❖ Regrouper les efforts sur l'innovation, avec le plan vétérinaire (mesures n°14-21)
- ❖ Lancer un appel d'offre dédié aux « Nouveaux Antibiotiques / Stratégies Alternatives » à l'ANR
- ❖ Créer un fonds « anti-infectieux » issu du Fonds National d'Amorçage ou du Fonds Stratégique d'Investissement
- ❖ Préconiser la vision d'un nouveau modèle PULL à l'Europe