

Livre Blanc

Filière Antibiotique :

Contexte et nouveaux enjeux de développement de nouvelles antibiothérapies



Link@ium
technology transfer & startup building
Grenoble Alpes

& ses partenaires dans le cadre du Fonds National de Valorisation



Octobre 2017

In Extenso
Innovation Croissance

Index

Executive summary	3
Etat des lieux technologique	5
Anti-infectieux, antibiotique, antibactérien, quelle différence ? Point terminologique	5
Un marché en pleine mutation...	5
... qui repose sur des molécules découvertes au siècle dernier	6
Les bactéries ESKAPE, au cœur de l'antibiorésistance et des infections associées aux soins.....	6
Les menaces sous-jacentes : le cas des ERV, TB et <i>C. difficile</i>	8
Perspectives technologiques du domaine : snapshot	11
Un pipeline qui peine à résoudre la problématique de l'antibiorésistance	11
Une faible attractivité du secteur boostée par les incitations publiques	11
Qui sont les leaders du nouvel essor ? Présentation	12
Synthèse du potentiel et des attraits de la segmentation	14
Du HTS à l'AMM : quel chemin emprunter ?	16
Focus sur l'investissement par les capital-risqueurs.....	16
Le développement clinique, véritable défi technologique	17
Quels sont les critères et les attentes des acteurs du développement d'antibiotiques ?	19
La synergie des compétences au cœur du déroulement du projet.....	20
Conclusion.....	22
Glossaire	23
Références	24



Ce travail a bénéficié d'une aide de l'Etat gérée par l'Agence Nationale de la Recherche au titre du programme des Investissements d'Avenir, action « Valorisation-Fonds national de valorisation » portant la référence ANR-10-SATT-0014-50

 *Executive summary*

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour lutter contre les infections bactériennes. Alors que des traces de tétracyclines ont été découvertes dans un squelette humain datant de 350-550 EC en Nubie, c'est au cours de l'année 1928 que l'ère antibiotique débutera réellement avec la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming. Depuis, d'autres classes ont pu être découvertes afin de lutter de manière efficace contre la plupart des pathogènes. Pourtant, aucune nouvelle classe n'a pu émerger pour s'imposer et permettre d'étoffer l'arsenal antibiothérapeutique ces trente dernières années. Cette absence de découverte constitue un obstacle de taille pour répondre à la dangereuse évolution que connaissent aujourd'hui les bactéries, directement en lien avec leur potentiel d'antibiorésistance.

L'analyse de la filière antibiotique par In Extenso Innovation Croissance met en lumière les diverses avancées technologiques des acteurs offrant des pistes pour répondre à un des plus grands défis du XXI^e siècle. Poussées par les incitations financières de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA), de nombreuses entreprises pharmaceutiques de toutes tailles réinvestissent massivement le domaine anti-infectieux. Ainsi, sur les 40 molécules en phase clinique enregistrées auprès de la FDA, 15% sont développées par les entreprises pharmaceutiques du top 50, illustrant la forte présence de petits acteurs se positionnant sur le secteur. La stratégie d'accès au marché de ces derniers n'est pas évidente car repose sur des ressources bien plus faibles que celles des « big pharma ». Alors que certaines start-ups et petites et moyennes entreprises (PME) comptent aboutir à une autorisation de mise sur le marché (AMM), d'autres envisagent de licencier leurs découvertes dès la preuve de concept obtenue, soit en fin de phase 1.

Ce livre blanc a été rédigé à l'initiative de la SATT Linksum, l'Université Grenoble Alpes, l'Université Savoie Mont-Blanc, Grenoble-INP et le CNRS ainsi qu'avec le concours d'A. REGHAL, Dirigeant de la société ATLANGRAM, start-up française spécialisée dans l'optimisation et l'évaluation des antibiotiques. Il offre un support de pilotage stratégique de valorisation de projet dans le domaine antibiotique et s'adresse particulièrement aux chercheurs travaillant sur de tels projets, ainsi qu'aux chargés de valorisation des établissements et chargés de projet SATT qui les accompagnent. De manière plus générale, il dresse un tableau de l'état des lieux économique et technologique de l'antibiothérapie ainsi que des perspectives de développement de molécules antibiotiques.





Etat des lieux technologique

 *Etat des lieux technologique*

Anti-infectieux, antibiotique, antibactérien, quelle différence ? Point terminologique

De nombreux termes scientifiques disponibles dans la littérature font référence à l’infectiologie. Il convient ici de préciser que le cadre de **ce livre blanc inclut uniquement les antibiothérapies**, c’est-à-dire les traitements pharmacologiques de lutte contre les infections bactériennes.

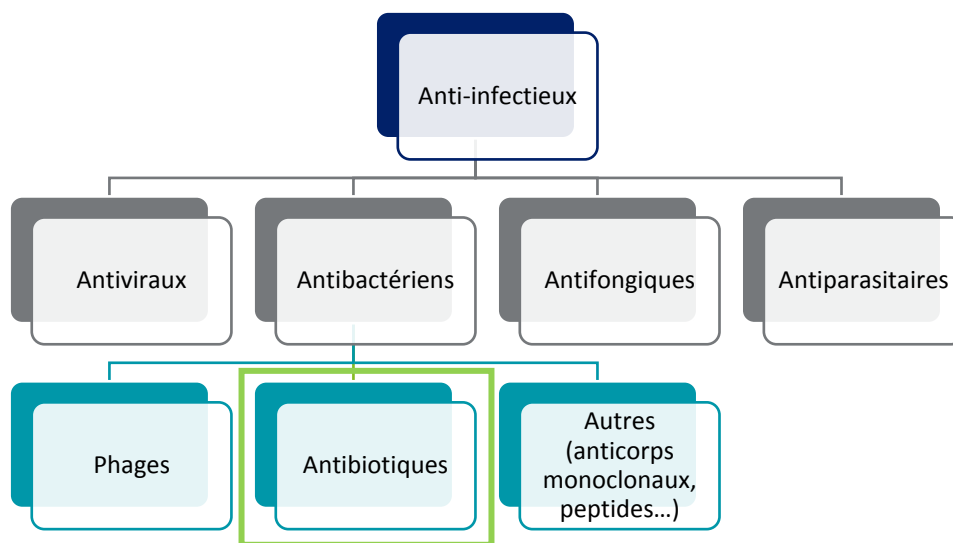


Figure 1 : Segmentation des produits pharmacologiques anti-infectieux

Un **antibactérien** désigne tout produit chimique, naturel ou synthétique, ayant la capacité de **tuer les bactéries**. En santé, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être adoptées, parmi lesquelles les **antibiotiques représentent la quasi-totalité des solutions de traitements**. En France, près de **1 100 agents anti-infectieux** pour environ 175 principes actifs sont commercialisés au début de 2015 **dont une centaine d’antibiotiques**.

Un marché en pleine mutation...

La consommation mondiale d’antibiotiques est passée d’environ **54,1 milliards** à **73,6 milliards de doses quotidiennes** selon l’OMS. Environ 80% des antibiotiques sont utilisés de manière communautaire, malgré une tendance à la baisse directement liée aux politiques nationales de campagnes de réduction de la consommation dans les pays développés. A l’inverse, cette consommation explose aujourd’hui dans les BRIC et les pays en voie de développement.

Les Etats-Unis comptabilisent environ 10% de la consommation mondiale pour 34,2% du marché mondial en valeur en 2015 (13,6 milliards \$), illustrant

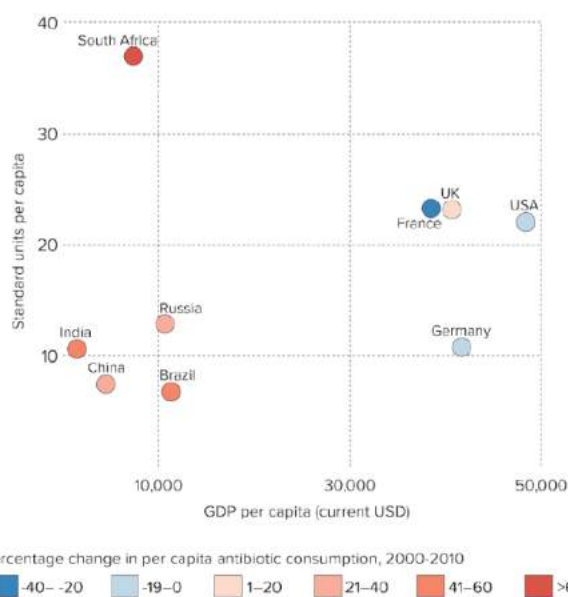


Figure 2 : Evolution de la consommation d’antibiotiques par habitant dans des pays représentatifs (source : CDDEP, Van Boeckel et al. 2014 based on IMS MIDAS and World Bank 2015)

leur suprématie économique et **l'intérêt d'investir ce marché** dans le cas d'un développement d'antibiotique via l'acceptation par la FDA de la molécule. Le marché mondial des antibiotiques devrait atteindre 54,8 milliards \$ en 2023.

... qui repose sur des molécules découvertes au siècle dernier

Sur 39,8 milliards \$ en 2015 et 54,8 milliards \$ en 2023, les **bêta-lactamines sont clairement leaders du marché** avec 57% des parts totales. Cette famille regroupe les céphalosporines, les pénicillines et les carbapénèmes, ces derniers étant régulièrement utilisés en dernier recours.

Les céphalosporines dominent le marché en raison de nombreuses améliorations continues, la 5^e génération de cette classe étant actuellement en développement clinique. Cette tendance traduit le fait qu'**aucune nouvelle classe n'a pu émerger ces dernières années** démontrant une réelle supériorité clinique.

La principale raison de l'absence de nouvelle classe est le **non-renouvellement du mode d'action** des antibiotiques. La croissance du segment regroupant les autres classes est due à l'**apparition de résistance envers ces classes leaders**, initiant la recherche d'alternatives tant dans le mode d'action des composés que dans la recherche d'une nouvelle technologie : les faibles résultats de la recherche ont conduit à développer **d'autres technologies** telles que les phages, les anticorps monoclonaux et les peptides. Ces dernières n'ont en revanche pas encore atteint un seuil de maturité technologique et économique permettant leur utilisation. A ce titre, **le développement de nouveaux antibiotiques reste aujourd'hui la piste la plus prometteuse pour lutter contre l'antibiorésistance**, en parallèle d'une gestion mondialement coordonnée des molécules déjà utilisées et des plans de politiques publiques de réduction de la consommation.

Les bactéries ESKAPE, au cœur de l'antibiorésistance et des infections associées aux soins

En plus des trois typologies de bactéries estimées comme d'importantes menaces par la CDC (à savoir, *Clostridium difficile*, *Enterobacter* résistante aux carbapénèmes et *Neisseria gonorrhoeae* résistante), six bactéries présentent une forte menace et sont regroupées sous le nom ESKAPE :

<i>Enterococcus faecium</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à la vancomycine • Certains <i>Enterococcus</i> font partie de la flore commensale alors que d'autres causent des maladies infectieuses. • Bien que <i>E. faecalis</i> soit plus pathogène, <i>E. faecium</i> est la plus résistante à la vancomycine. • En Europe, la prévalence des entérocoques résistants à la vancomycine était de 4% et ce chiffre est à la hausse.
<i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Les infections par le SARM représentent plus de la moitié des infections par <i>Staphylococcus</i> aux États-Unis. 25% d'entre elles sont des infections nosocomiales. • Auparavant critique, il est aujourd'hui mieux pris en charge (↘ 4% par an de souches résistantes entre 2012 et 2015) • Le marché mondial des médicaments pour les SARM est estimé à 2,9 milliards \$ en 2015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance aux carbapénèmes • L'incidence des infections à <i>Klebsiella</i> dans les hôpitaux est de 5-7%. Plus de 30% de ces bactéries sont résistantes à au moins un antibiotique. • La résistance combinée aux fluoroquinolones et aminoglycosides est passée de 17,7% en 2012 à 18,6% en 2015.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Problématique dans les hôpitaux et principalement en soins intensifs avec un taux de mortalité entre 26% et 68% • 8% des souches isolées présentent une résistance • Une résistance particulièrement importante dans les pays baltiques et en Europe du Sud
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Compte pour environ 10% des infections nosocomiales • Plus de 20% de résistance aux carbapénèmes
Enterobacteries tels que <i>E.coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), résistantes aux céphalosporines de 3^e génération, représentent des cas très préoccupants. • Le nombre de souches multi-résistantes est passé de 4,9% en 2012 à 5,3% en 2015.

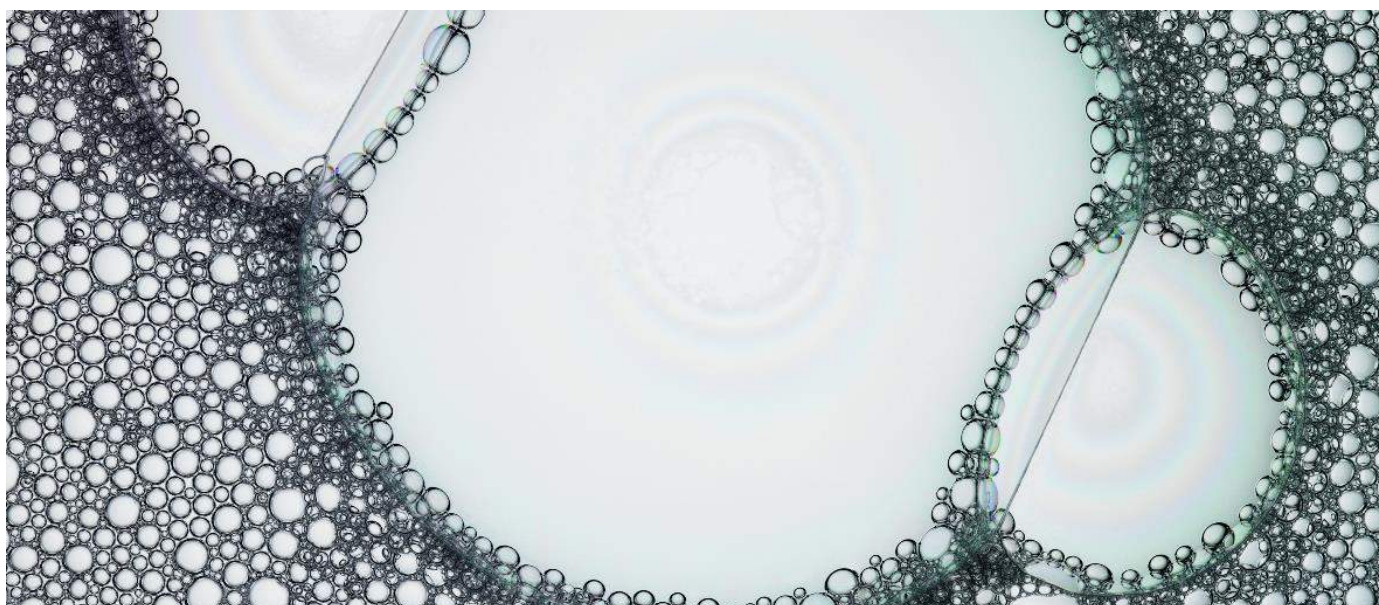
Ces pathogènes résistants se retrouvent dans l'environnement, la population et mêmes les hôpitaux, où ils causent des infections nosocomiales ou associées aux soins. En France, **5% des patients hospitalisés** contractent une infection dans l'établissement où ils sont soignés, représentant environ **750 000 infections par an** et qui seraient la cause directe de 4 000 décès. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* représentent la moitié des infections nosocomiales.

- **4,2 millions d'infections associées aux soins** à l'hôpital furent recensées en 2013 en Europe, causant 110 000 décès. L'évaluation de l'évolution des infections nosocomiales est compliquée en raison de l'absence de système de surveillance européen homogène entre les pays.
- **721 800 cas d'infections nosocomiales** ont été reportés en 2011 aux Etats-Unis, pour 75 000 décès.

Focus sur les infections associées aux soins

« Aujourd'hui, la frontière est floue entre infection communautaire et nosocomiale. »
(Clinicien, CHU de Nantes).

Au-delà de l'infection en hôpital, la notion d'infection associée aux soins est apparue pour désigner les infections ayant été véhiculées à l'extérieur de l'hôpital par des professionnels de santé ou des visiteurs. L'initiative **One Health** prend alors toute son importance, une **réponse de la communauté scientifique mondiale et coordonnée** étant nécessaire afin de lutter efficacement contre la menace que représentent les bactéries impliquées via la mise en place de stewardships.



Les menaces sous-jacentes : le cas des ERV, TB et *C. difficile*

Alors que les bactéries ESKAPE figurent au premier rang des menaces infectieuses dans les pays développés, d'autres pathogènes prennent une importance grandissante de par leur épidémiologie ou leur résistance croissante.

Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)

Les infections aux entérocoques (*Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*) résistants à la vancomycine furent découvertes en 1986 en France et au Royaume-Uni. Elles sont dans la plupart des cas **associées aux soins**. Les types d'infections sont multiples bien que l'endocardite, les bactériémies et les infections urinaires soient majoritaires.

Les options de traitement actuelles pour traiter les VRE sont multiples et adaptables selon la résistance du pathogène. Les **oxazolidinones** sont aujourd'hui les plus efficaces, le seul agent autorisé par la FDA étant le linézolide. D'autres agents de la même classe sont en cours de test pour cette indication.

De **nouveaux agents prometteurs** sont en cours de test mais ne sont pas spécifiques et n'ont pas prouvé leur impact clinique sur les infections sévères.

Mycobacterium tuberculosis (MT)

10,4 millions de nouveaux cas de tuberculoses (TB) ont été recensés en 2015, 11% d'entre eux étant également porteurs du VIH. L'incidence est en déclin de 1,5% depuis 1 an.

6 pays comptabilisent 60% des cas : l'Inde, l'Indonésie, le Pakistan, la Chine, le Nigeria et l'Afrique du Sud. La TB était responsable de 1,4 millions de morts en 2015.

480 000 nouveaux cas de MT multirésistants et 100 000 cas de TB résistants à la rifampicine, antibiotique de première intention, furent estimés en 2015. Les traitements soignèrent 83% des cas de TB, **52% des cas de TB résistants** et **28% des cas de TB résistants aux antibiotiques à spectre étendu**.

Le diagnostic et la vaccination jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'infection. 13 vaccins et 5 molécules sont actuellement en essais cliniques.

Le cas particulier de *Clostridium difficile*

La mutation d'une souche résistante aux fluoroquinolones a provoqué une augmentation de 400% de décès liés à ce bacille aux Etats-Unis entre 2000 et 2007.

Clostridium difficile n'est pas une bactérie réellement résistante, mais intervient suite à la prescription d'antibiotiques à spectre large. Une forte récurrence est observée : 1 patient sur 4 contaminé par *C. difficile* le sera de nouveau. C'est le **8ème microorganisme causal d'infections associées aux soins** en Europe.

Le pipeline compte plusieurs antibiotiques, tous développés par des petites entreprises de biotechnologie. D'autres acteurs tels que Pfizer et Merck & Co développent également des anticorps monoclonaux ou des vaccins pour prévenir l'infection.

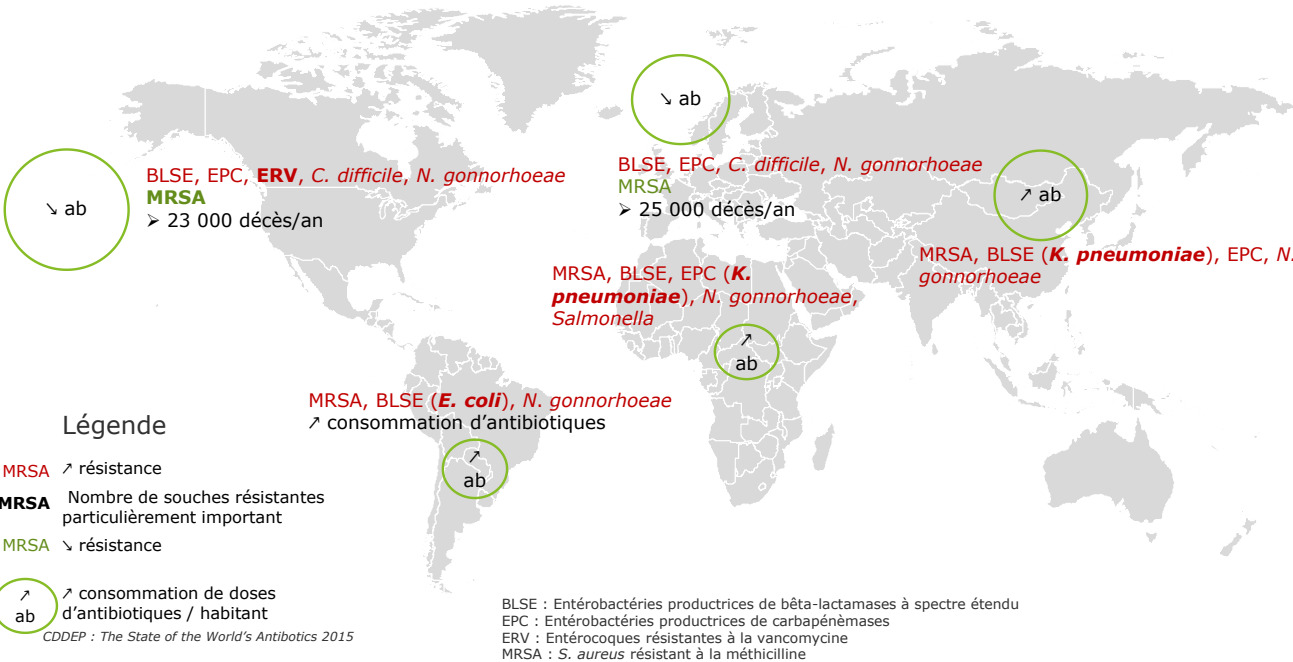


Figure 3 : Synthèse de l'état de l'antibiorésistance dans le monde





Perspectives technologiques du domaine : snapshot



Perspectives technologiques du domaine : snapshot

Un pipeline qui peine à résoudre la problématique de l'antibiorésistance

Depuis 2000, seules 10 nouvelles molécules antibiotiques ont été mises sur le marché en France.

Une résistance à plusieurs classes d'antibiotiques est chose commune et il devient de plus en plus difficile de trouver de nouveaux agents dans les classes actuelles. Les dernières molécules développées par les laboratoires et entreprises pharmaceutiques ne sont que rarement prescrites en raison de leur faible intérêt et leur coût élevé par rapport aux génériques. En effet, les différentes études cliniques réalisées au cours de leur développement ont prouvé leur non-infériorité face au princeps et non leur supériorité. **Le pipeline est fréquemment renouvelé sans pour autant résoudre les problèmes actuels d'antibiorésistance.**

2 sources peuvent être exploitées :

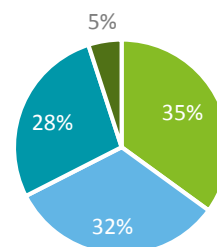
- L'exploitation d'anciennes classes, rassemblant la majorité des antibiotiques approuvés depuis 10 ans,
- La découverte de composés naturels ou de synthèse totalement nouveaux.

En 2015, **6 nouveaux antibiotiques** étaient approuvés par la FDA, tous ciblant des bactéries pouvant développer une antibiorésistance : 3 antibiotiques sont indiqués pour les infections aiguës de la peau et des tissus mous (Gram +) et 3 pour les infections urinaires ou intra-abdominales compliquées (Gram - avec inhibiteurs de β -lactamases).

Le défi majeur reste la **découverte de nouvelles classes** avec des **spectres d'activité restreints** pour traiter les infections à **bacilles Gram -**, particulièrement représentées dans les infections nosocomiales et dont certaines sont déjà résistantes à la plupart des agents accessibles sur le marché.

Une faible attractivité du secteur boostée par les incitations publiques

De par un faible retour sur investissement observé, plusieurs entreprises pharmaceutiques ont abandonné leurs axes de recherche sur les antibiotiques, comme ce fut le cas de Sanofi ou de Pfizer, qui a fermé son site développant des antibiotiques en 2011. Depuis, les Etats-Unis ont mis en place une loi intitulée "**Generating Antibiotic Incentive Now**" (GAIN) afin de stimuler le développement de nouveaux antibiotiques. Cette loi permet d'**étendre la durée de protection des brevets de 5 ans supplémentaires** pour les molécules qualifiées de "Qualified Infectious Diseases Product" (QIDP). Ces produits bénéficient également d'un accès plus rapide au marché (« fast track »), avec des **études facilitées** concernant les indications thérapeutiques.



■ Phase 1 ■ Phase 2 ■ Phase 3 ■ Revue par la FDA
Figure 4 : Répartition du développement des antibiotiques en septembre 2016 (40 molécules en cours de développement)

CARB-X

- Partenariat privé-public lancé en août 2016 aux Etats-Unis
- Objectif : développer des antibiotiques ciblant les bactéries résistantes et accélérer le développement de nouveaux antibiotiques via des fonds venant du BARDA, du Wellcome Trust et du centre AMR
- Budget total annoncé : au moins 250 millions \$ en 5 ans

- Partenariat public entre la Commission Européenne et l'EFPIA
- 50 projets dont 6 soutenant la R&D autour de l'antibiorésistance pour 700 millions € (faisant partie du programme « **New Drugs for Bad Bugs** », composé de 6 volets)
- Rassemble petits entrepreneurs et grandes firmes pharmaceutiques
- Budget total annoncé : 3,3 milliards € pour 2014-2024 (EFPIA, H2020, membres ou partenaires de projets individuels)



Figure 5 : Incitations gouvernementales américaines et européennes pour augmenter l'attractivité du secteur

Qui sont les leaders du nouvel essor ? Présentation

Environ 3 000 brevets furent déposés entre 2012 et 2017¹ pour plus de 800 affiliations à une structure privée ou publique. Cette forte activité illustre le regain d'intérêt que porte l'industrie au secteur, ainsi que la préoccupation des pouvoirs publics à l'encontre des problématiques actuelles de santé publique.

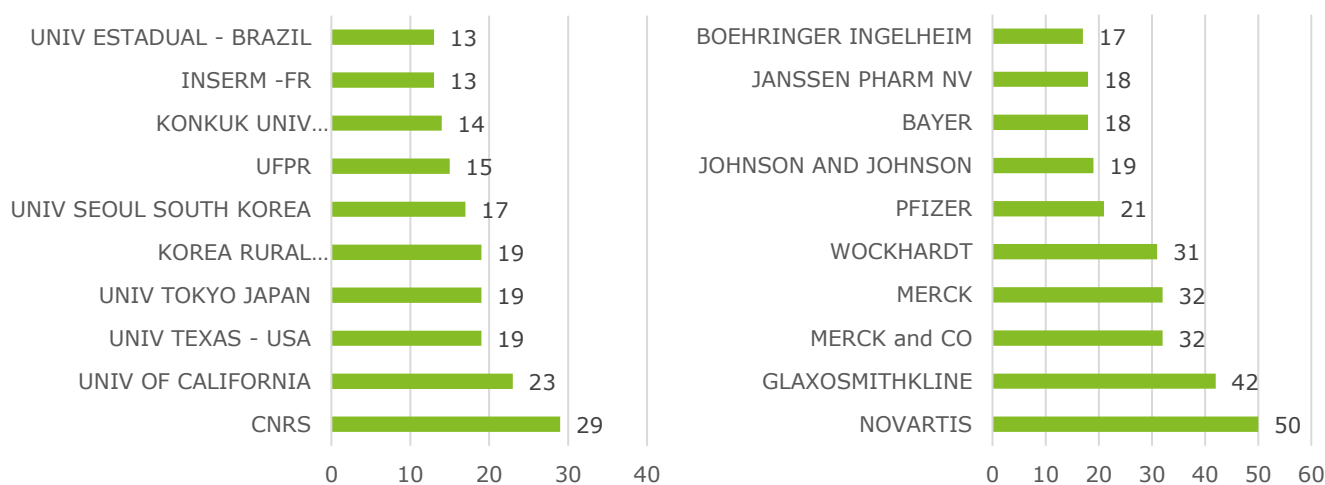


Figure 6 : Top 10 des déposants publics (à gauche) et privés (à droite)

Une majeure partie de la recherche en amont du développement clinique est également effectuée par des petits acteurs pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologies.

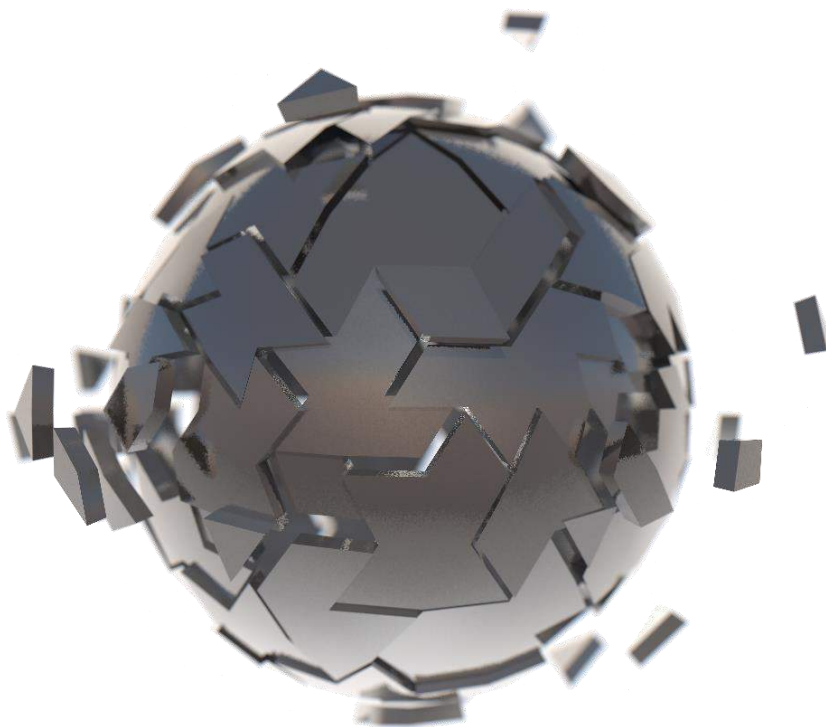
Elles se sont regroupées en 2015 en Europe sous le sceau de la **BEAM Alliance**, qui a pour but de représenter ces sociétés au niveau de la Commission Européenne car trop petites pour défendre leurs intérêts individuellement. Actuellement 54 start-ups et PME en font partie. La BEAM Alliance est directement impliquée dans le projet DRIVE-AB aux côtés de grosses entreprises pharmaceutiques telles que GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Pfizer, Astellas, Roche et Sanofi. Ce projet, faisant partie du programme « New Drugs for Bad Bugs », vise à développer de nouveaux modèles économiques de santé afin de stimuler la recherche et le développement d'antibiotiques tout en protégeant l'efficacité des antibiotiques à travers leur utilisation raisonnée.

¹ Hors brevets chinois, l'immense majorité de ceux-ci étant étendus nationalement.

Ces entreprises se financent notamment via les **programmes européens** de soutien à l'innovation (IMI, H2020). Le programme de l'IMI cible particulièrement les bactéries Gram -, les incitant à orienter leurs recherches vers des moyens de lutte ciblant ces pathogènes.

La stratégie de ces acteurs dépend grandement de leurs ressources financières :

- Le **licensing de molécules avant la phase III** est une pratique répandue chez les petites entreprises en raison des importantes ressources financières nécessaires pour atteindre l'autorisation de mise sur le marché, qu'elles n'ont généralement pas en interne : celles-ci peuvent monter jusqu'à plusieurs centaines de millions d'euros, auxquelles les grandes firmes pharmaceutiques peuvent pourvoir aisément.
- Dans le cas où les montants investis s'ajoutent au capital de l'entreprise et suffisent à financer l'autorisation de mise sur le marché, **l'investissement de venture-capital** leur permet de passer cette phase III sans l'intervention des « big pharma ».

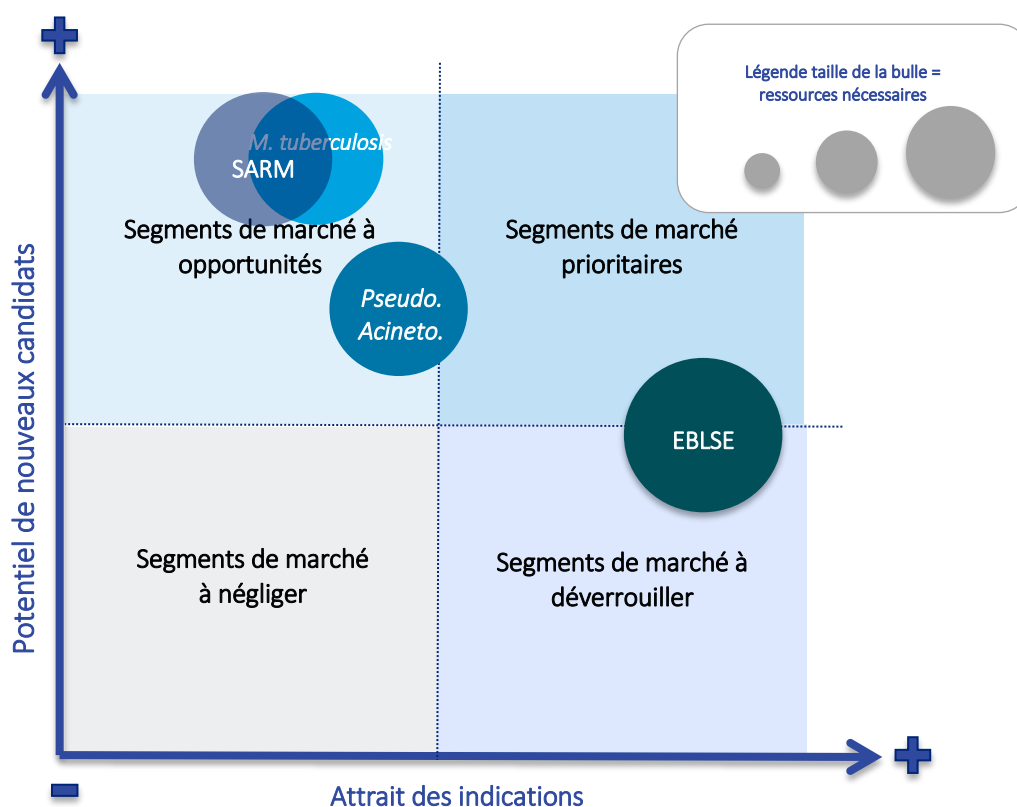


Synthèse du potentiel et des attraits de la segmentation

Il est à noter que l'indication d'antibiotiques contre les bactéries super-résistantes est particulièrement difficile à évaluer de par **le faible nombre de patients disponibles** pour les essais cliniques. Les **ressources nécessaires** à la mise en œuvre d'un tel recrutement se voient donc grandement **accrues** dès lors que **l'indication pour les bactéries super-résistantes est choisie**.

- Les *E. coli* productrices de BLSE (**EBLSE**) voient leur résistance envers les antibiotiques de dernier recours croître dangereusement et sont actuellement la cible numéro un des gouvernements européens et américain.
- Les infections à *S. aureus* résistant à la méticilline (**SARM**) sont particulièrement fréquentes aux Etats-Unis mais voient leur résistance diminuer d'année en année. Par ailleurs, nombre de concurrents se développent sur ce segment.

La croissance de la résistance des pathogènes responsables d'infections alimentaires (**Campylobacter** et **Salmonella**) est préoccupante car leur épidémiologie est particulièrement élevée. Leur limitation à travers la gestion responsable des antibiotiques en élevage et le respect de l'hygiène au cours de la production industrielle est un des principaux leviers d'action.





Du HTS à l'AMM :
quel chemin emprunter ?



Du HTS à l'AMM : quel chemin emprunter ?

Le développement de nouveaux antibiotiques représente plusieurs challenges :

- Dans le cadre des bactéries résistantes aux antibiotiques, le nombre de patients pouvant être enrôlés dans des essais cliniques est limitant en raison de la durée de l'antibiothérapie et du faible nombre de cas cliniques ;
- Le risque est élevé quand il s'agit de développer de nouvelles classes de médicaments ;
- La rentabilité de ces molécules est également faible comparé au profit que peuvent faire des entreprises pharmaceutiques sur d'autres segments (notamment sur les pathologies chroniques ou auto-immunes, ou encore sur la médecine personnalisée en oncologie). En effet, ces molécules seront utilisées de manière ponctuelle pour quelques jours voire quelques semaines et dans des circonstances particulièrement contrôlées, limitant le nombre de molécules vendues.

Focus sur l'investissement par les capital-risqueurs

Les sociétés de capital-risque françaises investissant dans le secteur semblent s'orienter vers les start-ups développant des **technologies biotechnologiques alternatives ou complémentaires** aux antibiotiques, telles que les phages, les vaccins ou encore les technologies de diagnostic *in vitro*, complexifiant l'apport en capital des start-ups pharmaceutiques naissantes. Au-delà de la technologie même, l'exploitation des connaissances sur le microbiome est une tendance émergente qui prend aujourd'hui une ampleur sans précédent et qui constitue un atout d'envergure pour certains investisseurs (à l'instar de Seventure Partners et, dans une moindre mesure, Omnes Capital).

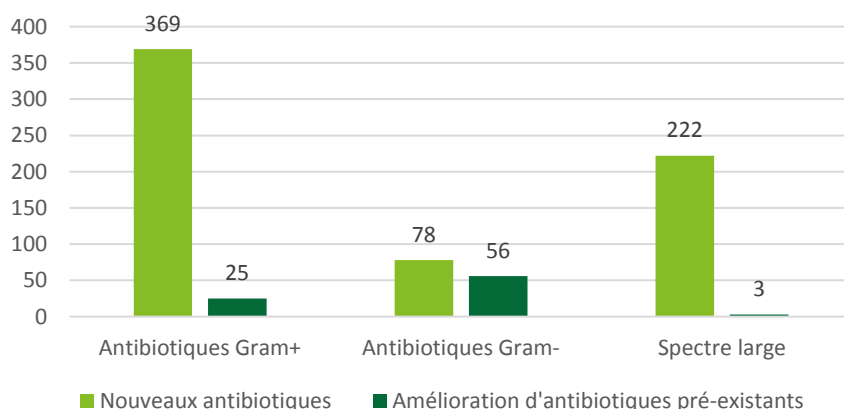


Figure 8 : Investissements en capital-risque dans le monde entre 2009 et 2013 (millions \$)

Voici une première liste des capital-risqueurs actuellement impliqués dans le secteur :

- **Sofinnova Partners** est particulièrement actif dans le domaine anti-infectieux, en investissant dans des entreprises de développement d'antibiotiques à un stade de développement assez avancé telles qu'Actelion et Novoxel. La société s'implique aujourd'hui en virologie.
- **Auriga Partners** a créé un fonds d'amorçage appelé Auriga IV Bioseeds spécialisé en infectiologie et microbiologie. 40 millions € sont actuellement gérés, avec des interventions de l'ordre de 0,5 – 3 millions €. Pherecydes Pharma (phagothérapie) a levé 2,6 millions € en 2013 auprès d'Auriga Partners et d'**ACE Management** notamment.

- **GO Capital** soutient les sociétés en création du grand Ouest à travers le fonds Ouest Ventures II, ayant notamment bénéficié à VitamFero (anti-infectieux prophylactiques vétérinaires) qui réalisa une nouvelle augmentation de capital pour un montant de 2,7 millions d'euros auprès de cette société et de **Pradeyrol Développement**. Outre ces deux financeurs, **Cap-Décisif** est historiquement actionnaire de la start-up.
- **Seventure Partners** participe au financement de plusieurs start-ups dont la technologie est développée autour du microbiome. A ce titre, la société inclut dans son portefeuille d'activités Eligo BioSciences (phagothérapie) et MaaT Pharma (microbiothérapie).
- Biofilm Control (tests diagnostiques et théranostiques d'aide à la prescription d'antibiotiques) a levé des fonds de 3 millions € en 2013 auprès de **SOFIMAC Partners, Entrepreneur Ventures**, MIPI et l'Institut Mérieux.

A ce jour, **aucune start-up française** développant des antibiotiques **n'a de société de capital-risque en tant qu'actionnaire**, les financeurs étant de manière générale divers acteurs publics. En outre, quelques particularités résident actuellement dans le paysage français. Ainsi, Antabio s'est développé via la plateforme de **crowdfunding** Wiseed (300 000 € récoltés) et est actuellement en recherche d'investisseurs pour débiter la phase II. Mutabilis a pu développer son offre après avoir été acquis par le laboratoire Pharma Omnium International en 2009.

Par ailleurs, plusieurs « big pharma » ont créé des sociétés de capital-risque afin d'investir dans les petites entreprises du secteur anti-infectieux, telles que GlaxoSmithKline avec **SR One** et Merck avec **MRL Ventures**. Pourtant, celles-ci restent à ce jour positionnées en Amérique du Nord sur ce domaine.

Le développement clinique, véritable défi technologique

La durée de développement d'un composé n'est pas différente de celles que l'on peut rencontrer dans d'autres domaines thérapeutiques, outre la possibilité d'extension de la durée de protection des brevets via le GAIN Act aux Etats-Unis. La stratégie PI est simplifiée du fait que le seul domaine thérapeutique visé est l'infectieux. Il n'y a donc pas de risque de changement d'indication contrairement à ce qui est observé pour d'autres molécules dans le domaine de la douleur par exemple, où le repositionnement de molécules depuis d'autres indications thérapeutiques nécessite la mobilisation d'une expertise en PI du fait des nombreux brevets dans le domaine tombés dans le domaine public. La couverture géographique des brevets dépendra du ciblage thérapeutique de la molécule (e.g. sur des pathogènes communautaires de certains pays), permettant facilement de choisir les zones à couvrir.

Pourtant, la recherche et le développement d'une telle molécule constitue un véritable défi technologique : la détermination de la **pharmacocinétique lors des tests *in vivo*** est particulièrement complexe. En effet, la dose injectée au patient lors d'une antibiothérapie reste importante et augmente sensiblement la **toxicité** du composé. Trouver la **fenêtre thérapeutique** entre dose efficace et effet secondaire en préclinique chez l'animal est l'obstacle technique à la source de la majeure partie des projets abandonnés du secteur : son taux d'attrition est le plus faible de toutes les aires thérapeutiques.

Une autre difficulté peut également s'ajouter à celle-ci : la bactérie ciblée ayant, de manière générale, la capacité de résister à un ou des antibiotiques déjà disponibles (autrement il n'y a aucun intérêt à développer une telle molécule), il existe un **risque qu'elle mute au cours du développement**, pouvant réduire à néant le travail accompli jusqu'alors.

Tableau 1 : Synthèse des essais de phase I réalisés ces dernières années par les entreprises pharmaceutiques étudiées

Entreprise	Répartition	Implication	Masquage	Contrôle	Dosage	Modèle d'intervention	Nombre de sujets	Durée
The Medicines Company	Aléatoire	Unicentrique	Double insu	Placebo	Dose unique croissante + doses multiples	Groupes parallèles	80	8 mois
The Medicines Company	Aléatoire	Unicentrique	Double insu	Placebo	Dose unique et doses ascendantes multiples	Groupes parallèles	50	6 mois estimés
AiCuris	Aléatoire	Unicentrique	Simple insu	Placebo	Dose unique croissante + doses multiples	Groupes parallèles	48 +36	en cours
Da Volterra	Aléatoire	Unicentrique	Ouvert	Placebo	Doses multiples	Groupes parallèles	44	9 mois
AntibioTx	Aléatoire	Unicentrique	Double insu	Placebo	Doses multiples	Groupes parallèles	76	5 mois
Destiny Pharma	Aléatoire	Multicentrique	Double insu	Placebo	Doses multiples	Groupes parallèles	48	12 mois
MGB Biopharma	Aléatoire	Unicentrique	Double insu	Placebo	Doses croissantes	Crossover	40	8 mois

Comme le montre le tableau précédent, les antibiotiques développés ces dernières années présentent des similarités dans leurs études cliniques de phase I :

- Les essais sont tous à répartition aléatoire et contrôlés par placebo. La durée des traitements varie autour de 7 jours, pour une durée totale de 8 mois à 1 an ;
- Tous les sujets sont sains. Leur nombre varie de 40 à 80 selon les essais, potentiellement dû à la difficulté de recruter des volontaires comme cité précédemment.

Passé ce second goulot d'étranglement, les différentes sociétés pharmaceutiques et/ou biotechnologiques profitent des différentes facilitations réglementaires à leur disposition pour **outrepasser l'étude de phase II**. Celle-ci est rarement effectuée car déjà incorporée dans un essai de phase I et parfois même omise, la toxicité et la dose optimale ayant déjà été évaluées en préclinique.

Alors que la dimension de l'entreprise influait peu sur l'approche globale et la stratégie clinique à aborder, c'est à la fin de cette phase I que se situe un **réel carrefour** pour les start-ups et PME innovantes. En effet, l'étude de phase III implique de fortes ressources propres en raison de sa taille, sa durée et son enjeu. Ainsi, la plupart des start-ups cherchent un partenaire industriel **dès la phase I pour co-développer le produit ou réaliser une cession de licence**, excepté les PME ayant suffisamment de fonds pour **rester indépendantes** jusqu'à la mise sur le marché de la molécule.

Au-delà de ces éléments techniques, **trop peu d'études sur les bactéries très résistantes ont été réalisées** pour s'y appuyer et décider d'une amélioration du service médical rendu effectif, ou de politiques publiques enrayant sa propagation. Ce manque de connaissances est également une des raisons pour laquelle **aucune étude de supériorité n'est réalisée** pour prouver l'efficacité d'un nouvel antibiotique par rapport au gold standard : la rareté du nombre d'infections par des pathogènes très résistants, couplé au foudroiement avec lequel ils touchent leurs hôtes ne permet pas de mettre en place d'étude clinique classique.

Les **études d'équivalence de grande taille de phase III** (au moins 300 patients) étant obligatoires pour l'autorisation de mise sur le marché, elles contiennent ainsi très peu d'infections avec des bactéries très résistantes. Elles sont néanmoins facilitées par les autorités de santé, afin de stimuler la recherche et accroître le nombre de molécules disponibles dans l'arsenal thérapeutique. Toutefois, un nouveau paramètre est à prendre en compte depuis peu lors de ces études : **l'impact sur le microbiote**. Son

intérêt réside dans la limitation des effets négatifs sur celui-ci, pouvant être à l'origine d'autres troubles chroniques (dysbiose, infection par *C. difficile*...).

Pour autant, **il n'y a pas de différence entre le développement clinique d'un antibiotique pour infection nosocomiale ou communautaire** pour les cliniciens contactés, bien que l'approche de commercialisation soit bien évidemment différente.

Dans le cas où la découverte d'une molécule lead pourrait être à l'origine d'une nouvelle classe d'antibiotiques, son utilisation en « à spectre large » de prime abord puis sa déclinaison en plusieurs composés pour cibler de manière plus spécifique un pathogène constitue une voie intéressante de développement. Ce choix reste malgré tout lié à l'activité de la molécule découverte et doit donc être approchée de manière systémique et globale.

Quels sont les critères et les attentes des acteurs du développement d'antibiotiques ?

Big pharma

POC : phase préclinique ou phase I
 Au moins 2 modèles murins (ex : septicémie et infection tissulaire)
 Absence d'hémolyse et de cytotoxicité après 24h non suffisant
 Tests sur sujets immunodéprimés et infections de la cuisse pour vérifier la clairance du système immunitaire sur la souris neutropénique
 Au moins 6 essais *in vivo* différents en préclinique

Autorités réglementaires

Acceptation facilitée (« fast track »)
 Etude de non-infériorité
 Mode d'administration (requis : voie parentérale)
 Toxicité particulièrement regardée
 Pas de schéma type d'autorisation
 Atout des publications scientifiques

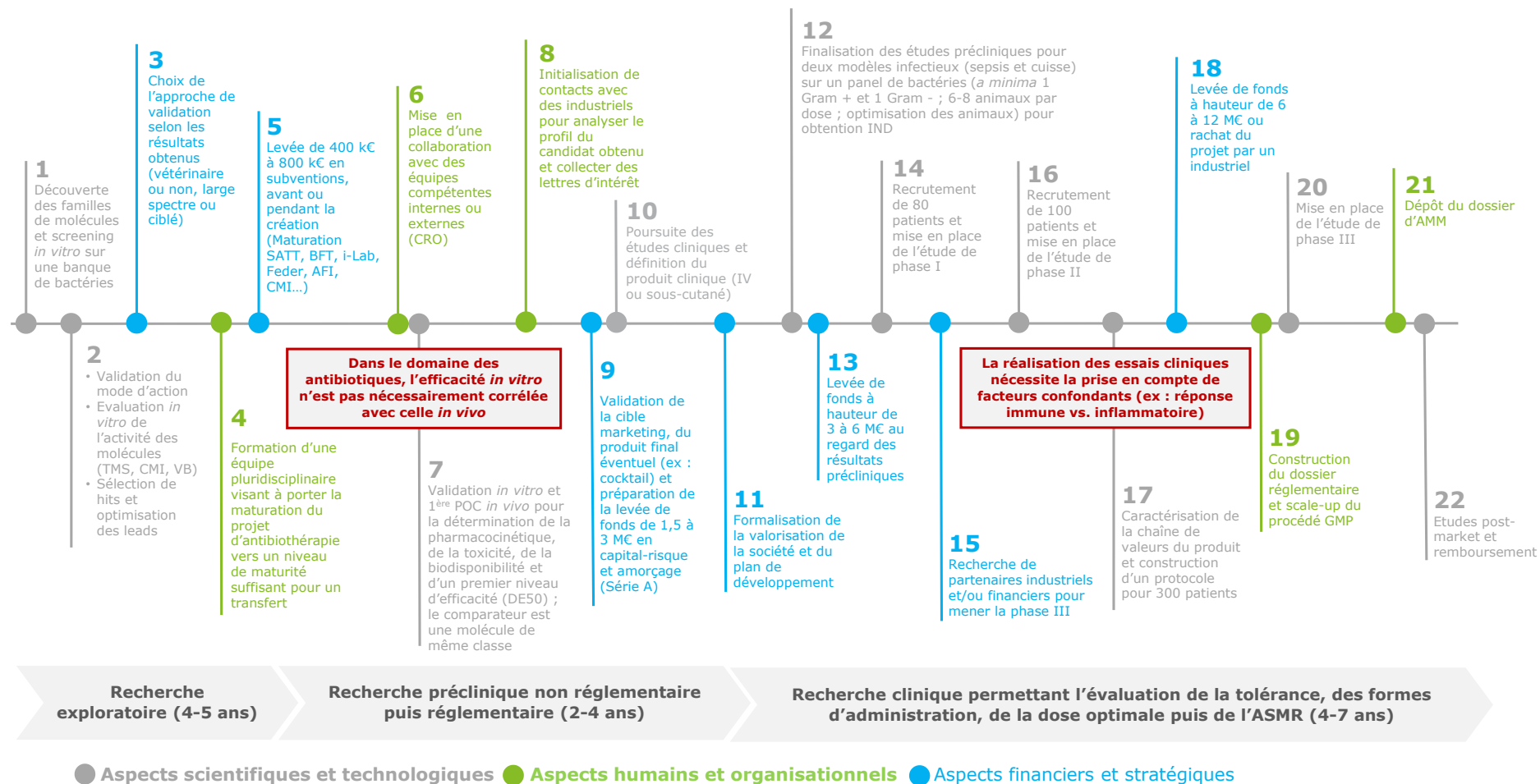
Start-ups

Recherche de partenariat dès la fin de phase I pour cession de licence ou co-participation
 Capacité d'aller chercher des taux de royalties/licensing plus importants pour des paiements plus faibles lors de l'atteinte de jalons intermédiaires

Investisseurs

Acteurs publics régulièrement actionnaires et/ou en soutien des start-ups prometteuses
 Attrait des acteurs privés pour des technologies alternatives (phages, vaccins, diagnostic compagnon, actions sur le microbiote)
 Due diligence : vision à long terme claire
 Capacité à défendre la molécule au regard de l'intérêt des industriels pharmaceutiques

La synergie des compétences scientifiques, organisationnelles et financières au cœur du déroulement du projet





Conclusion Générale

✓ Conclusion

Le développement de molécules antibiotiques offre un retour sur investissement limité, notamment en raison des chances de succès particulièrement réduites. Cette raison constitua un premier frein de développement pour les entreprises pharmaceutiques historiquement implantées dans le secteur. Aujourd'hui, les solutions thérapeutiques arrivant sur le marché sont rares et découlent de classes existantes, n'ayant pas de mode d'action révolutionnaire qui permettrait de mettre un terme à la menace persistante de l'antibiorésistance. La diminution des investissements explique ainsi l'absence de réelle activité, aujourd'hui repartie en croissance grâce au soutien fondamental des autorités publiques européennes et américaines. De plus, de nombreuses alternatives germent aujourd'hui (phages, anticorps monoclonaux, vaccins...) sans pour autant assurer de remplacer l'utilisation d'antibiotiques. Malgré ce regain d'intérêt mondial, les freins au développement sont toujours présents et nécessitent d'anticiper clairement les contraintes de rentabilité financière à court, moyen et long terme alors que les sociétés de capital-risque sont frileuses à investir le segment. Au-delà même de l'aspect économique, plusieurs obstacles techniques se dressent inévitablement lors de la recherche de composés antibiotiques et en particulier en phase préclinique. La connaissance de l'environnement actuel et des attentes de chacun des acteurs du secteur décrites dans ce livre blanc permet ainsi d'identifier les axes de développement ainsi que les points d'amélioration de toute équipe investie dans un tel projet.



 *Glossaire*

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché de médicament
AMR Centre	Antimicrobial Resistance Centre
BARDA	Biomedical Advanced Research and Development Authority
BEAM	Biopharmaceuticals companies from Europe innovating in Anti-Microbial resistance research
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
EBLSE	Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Étendu
EC	Ere Commune
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
EPC	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases
ERV	Entérocoques Résistantes à la Vancomycine
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i>
FDA	Food and Drug Administration
GAIN	Generating Antibiotic Incentive Now
GDP	Gross Domestic Product
HTS	High Troughput Screening
IMI	Innovative Medicines Initiative
INP	Institut National Polytechnique
MT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PI	Propriété Intellectuelle
PME	Petite et Moyenne Entreprise
POC	Proof of Concept
SARM	<i>S. aureus</i> Résistants à la Méthicilline
SATT	Société d'Accélération de Transfert de Technologie
TB	Tuberculose
UE	Union Européenne
UFPR	Universidade Federal do Parana
USD	United States Dollar
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

 *Références*

https://www.vidal.fr/recommandations/4036/antibiotiques_antiviraux_traitement_par/contexte/

<http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/anti-infective-agents-market>

<http://www.credenceresearch.com/report/antibacterial-drugs-market>

<http://www.compoundchem.com/2014/09/08/antibiotics/>

[http://www.bccresearch.com/pressroom/phm/global-market-antibiotic-resistance-antibiotic-technologies-worth-\\$65.5-billion-2014](http://www.bccresearch.com/pressroom/phm/global-market-antibiotic-resistance-antibiotic-technologies-worth-$65.5-billion-2014)

CDDEP : *The State of the World's Antibiotics 2015*

<https://www.visiongain.com/Report/1611/Antibacterial-Drugs-World-Industry-and-Market-Prospects-2016-2026>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521680/>

European Centre for Disease Prevention and Control

<http://www.aboutpharma.com/blog/2017/02/14/global-tuberculosis-diagnostics-and-treatment-market-analysis-trends-2017-therapeutics-diagnosis-forecast-to-2025-demand-for-xpert-mtbri-in-the-tuberculosis-diagnostics-landscape-research/>

<http://www.oie.int/doc/ged/D9346.PDF>

<http://cen.acs.org/articles/94/i35/Antibiotics-bugs-always-win.html>

Antimicrobial resistance surveillance in Europe (EARS, 2015)

<http://presse.inserm.fr/un-ver-plat-immortel-ouvre-une-voie-inedite-contre-les-bacteries/15372/>

http://cddep.org/blog/posts/recent_fda_antibiotic_approvals_good_news_and_bad_news#sthash.vp4O6LKz.dpbs

<http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/antibiotics-currently-in-clinical-development.pdf>

Vaccines and alternative approaches: Reducing our dependence on antimicrobials (AMR, 2016)

World Intellectual Property Organization

<https://beam-alliance.eu>

<http://www.healthline.com/health/antibiotics/why-pipeline-running-dry>

<https://www.combacte.com/uploads/2017/01/ECCMID-2016-Marc-Bonten-Update-on-COMBACTE.pdf>

Clinicaltrials.gov

Rapports d'activités des entreprises du secteur

Consultations réalisées dans le cadre de l'étude

& ses partenaires dans le cadre du Fonds National de Valorisation (FNV)



Pour obtenir davantage d'information :

Pour In Extenso Innovation Croissance

Mathieu CYNOBER

Associé

mathieu.cynober@inextenso-innovation.fr

Pour la SATT Linksiium

Cécile JUPIN

Chargée d'affaires FNV

cecile.jupin@linksium.fr

A propos d'In Extenso Innovation Croissance

Spécialiste du conseil en management stratégique de l'innovation, In Extenso Innovation Croissance met au service de ses clients une expertise de 15 ans des métiers de la stratégie et le marketing de l'innovation, l'accompagnement au financement des projets, la valorisation et le transfert de technologies ou encore la performance industrielle des entreprises.

Avec 6 agences en France (Paris, Lyon, Sophia Antipolis, Montpellier, Bordeaux, Rennes) et plus de 900 missions réalisées auprès d'acteurs d'horizons divers – start-ups, PME, grands groupes, ETI, Incubateurs, Pôles de compétitivité, Collectivités Territoriales...- les experts In Extenso Innovation Croissance interviennent au cœur de l'écosystème innovant pour proposer aux entrepreneurs un accompagnement développé à partir de méthodologies spécifiquement conçues pour accélérer la création de valeur, une connaissance pointue de leurs technologies et la maîtrise des modèles de croissance innovants.

In Extenso Innovation Croissance est l'une des activités conseil d'In Extenso, entité du réseau Deloitte.