

DNDi : un modèle collaboratif de recherche et développement centré sur les besoins des patients

● L'initiative "Médicaments contre les maladies négligées" (DNDi) est un organisme à but non lucratif créé en 2003 qui vise à développer des traitements efficaces, adaptés et accessibles pour les populations vivant généralement dans des pays pauvres.

● Le DNDi a mis en place un modèle de recherche et développement (R&D) qui diffère fortement de celui des firmes pharmaceutiques. Il fonctionne grâce à de nombreuses collaborations avec des acteurs publics et privés de pays à revenu faible, intermédiaire ou élevé.

● En 18 ans d'existence, le DNDi a développé 8 nouveaux traitements et a l'ambition d'en développer au moins 15 supplémentaires d'ici 2028. Il témoigne de la faisabilité et de la pertinence d'un modèle de R&D orienté dans l'intérêt des patients et détaché d'objectifs de rentabilité.

L'initiative "Médicaments contre les maladies négligées" (DNDi, de l'anglais Drugs for Neglected Diseases initiative) a été créée en 2003 sous l'impulsion de Médecins sans Frontières (MSF). Il s'agit d'un organisme à but non lucratif qui vise à développer des traitements à destination des populations dites négligées, c'est-à-dire souffrant de maladies infectieuses dont les traitements sont inefficaces voire plus dangereux qu'utiles, inexistantes, inabordable ou encore inadaptés à leurs conditions de vie (a) (1,2). Le nombre de personnes concernées est important, vivant généralement dans des pays pauvres, et les maladies qui les affectent ne constituent pas un marché intéressant pour les firmes pharmaceutiques qui les ont délaissées (3). L'objectif initial du DNDi était de pallier ce manque d'engagement tout en proposant un modèle de recherche et développement (R&D) qui serait alternatif et basé sur des principes de collaboration, d'accessibilité à des traitements adaptés, de partage des connaissances, de non-profitabilité (1,4).

À quels résultats pour les patients est parvenu le DNDi depuis sa création ? Comment fonctionne le modèle de développement des médicaments qu'il a mis en place ? Avec quels partenariats ?

Des "maladies négligées" aux "populations négligées". À ses débuts, en accord avec l'orientation définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le DNDi a concentré ses efforts sur quatre maladies négligées touchant des populations très défavorisées : la maladie du sommeil, la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine), la leishmaniose et le paludisme (3).

À court et moyen termes, son objectif a été de développer des traitements sûrs et efficaces dans ces maladies en optimisant des médicaments connus, notamment en les combinant ou en leur trouvant de nouvelles utilisations cliniques (1). Cette stratégie a par exemple permis le développement du protocole NECT (*nifurtimox* + *éflornithine*) dans la maladie du sommeil et celui des traitements ASAQ (*artésunate* + *amodiaquine*) et ASMQ (*artésunate* + *méfloquine*) dans le paludisme (2,3).

À plus long terme, le DNDi a travaillé au développement de nouveaux médicaments comme le *fexinidazole*, dont le développement avait été abandonné, dans la maladie du sommeil (1,2). En une quinzaine d'années, le traitement de cette maladie a évolué d'un traitement tuant 5 % des patients (le *mélarosprol*) au protocole NECT, efficace mais peu adapté à des populations souvent privées des structures sanitaires nécessaires à son administration. L'étape suivante a été de développer un traitement efficace aux deux stades de la maladie, peu cher et s'administrant par voie orale : le *fexinidazole* (2).

En obtenant des firmes l'autorisation de poursuivre le développement de médicaments ou de substances dont les recherches avaient été interrompues, et en utilisant des substances libres de brevets, le DNDi est parvenu depuis sa création à développer huit traitements dans cinq maladies (b)(5,6). Il ambitionne d'en développer une quinzaine d'autres d'ici 2028 (6).

Depuis 2015, l'organisme a élargi son champ d'action, en passant des "maladies négligées" à celui des "populations négligées". Il s'intéresse désormais aussi à des problématiques telles que l'accès aux traitements de l'hépatite C, qui ne touche pas uniquement les populations les plus défavorisées (1,3). Entre 2016 et 2019, le DNDi s'est aussi investi dans un partenariat concernant la résistance aux antibiotiques (c)(1). D'autres maladies négligées,

a- Les membres fondateurs du DNDi aux côtés de MSF sont : l'OMS, le Conseil indien pour la recherche médicale, la Fondation Oswaldo Cruz (Brésil), l'Institut de recherche médicale du Kenya, le Ministère de la santé de Malaisie et l'Institut Pasteur (réf. 1).

b- Les cinq maladies pour lesquelles le DNDi a développé des traitements sont les quatre maladies négligées prioritaires : maladie du sommeil, maladie de Chagas, leishmaniose et paludisme, ainsi que la co-infection sida-tuberculose chez les enfants (réf. 3).

c- En 2016, le DNDi et l'OMS ont lancé un partenariat baptisé Global Antibiotics Research and Development Partnership (Gardp) dans le but de développer de nouveaux traitements dans les infections bactériennes résistantes. Le Gardp est une organisation indépendante depuis 2019 (réf. 1).

les filarioses et le mycétome, ont été ajoutées à la liste des maladies cibles (5).

Un fonctionnement basé sur de nombreux partenariats. Le DNDi initie les projets de R&D et les coordonne, sans posséder de laboratoire, ni de site de production. Selon les étapes du processus de développement d'un médicament (choix des substances, études précliniques, essais cliniques, etc.), il s'entoure de partenaires ayant les capacités et l'expertise nécessaires : firmes pharmaceutiques, firmes de biotechnologies, ministères de la santé, acteurs de la recherche publique, hôpitaux ou encore organisations non gouvernementales (ONG) (1).

Pour chaque projet, le DNDi garde la main et/ou impose ses valeurs à ses partenaires, afin d'assurer le développement, la production et la distribution de nouveaux traitements efficaces, peu chers et accessibles (4). Dans ses partenariats comme dans son système de gouvernance, le DNDi affirme choisir de donner une place importante aux pays à revenu faible ou intermédiaire, particulièrement concernés par la recherche menée. Cela permet aussi de renforcer les connaissances, les capacités de recherche et les infrastructures sanitaires de ces pays (1,4). En 2018, plus d'un tiers des partenaires du DNDi se trouvaient dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. En 2021, l'organisme revendiquait plus de 200 partenaires dans 40 pays (1,6).

Des firmes à leur juste place. Si le DNDi a développé un modèle de R&D très différent de celui des firmes, ces dernières sont des partenaires importants intervenant généralement au cours des premières et dernières étapes du processus de développement. Certaines firmes autorisent ainsi le DNDi à consulter leur catalogue de substances pour sélectionner celles qui pourraient aboutir à des médicaments intéressants dans les maladies négligées. La création d'un consortium entre le DNDi et huit firmes pharmaceutiques en 2015 a accéléré cet accès aux substances actives et leur sélection (4). Si la substance d'intérêt est déjà brevetée, le DNDi négocie des droits de licence avec la firme pour l'exploiter dans certains champs thérapeutiques ou dans certains pays. Des accords sont aussi passés entre le DNDi et les firmes pour que ces dernières assurent une production et une distribution durables des médicaments à un prix proche du prix coûtant (1,3). Mais les firmes pharmaceutiques ne sont pas impliquées dans le programme de développement du médicament, dans l'évaluation des médicaments, ni dans l'analyse des résultats obtenus.

Un partenariat avec les firmes, sans dépendance financière. Malgré le peu de bénéfices commerciaux à la clé, les firmes acceptent généralement de collaborer avec le DNDi pour plusieurs raisons : elles n'y perdent pas d'argent ; elles redorent leur image en externe comme en interne, et elles bénéficient d'une recherche qu'elles ne prennent pas le risque financier de mener (4,7). Cependant,

le DNDi assure que les firmes sont tenues à distance des systèmes de gouvernance et de financement afin de garantir sa liberté de choix et d'action (4).

Les financeurs du DNDi sont, contrairement à ses partenaires, quasi exclusivement issus de pays riches : gouvernements, ONG, particuliers ou encore fondations privées (d)(1). Un donateur ne peut contribuer à lui seul à plus de 25 % des financements totaux de l'organisme. En 2021, sur les 630 millions d'euros obtenus par le DNDi depuis sa création, près de 60 % venaient de divers acteurs du secteur public (6).

Contrairement à l'économie des firmes, l'équilibre financier de l'organisme ne repose pas sur les ventes de médicaments brevetés. Ce modèle permet d'envisager un prix des médicaments détaché des coûts de R&D, sans chercher à obtenir une rentabilité minimale pour des actionnaires. Cela donne une liberté d'orientation des activités de recherche qui ne tient compte que de l'intérêt des patients et non des bénéfices économiques attendus (4).

De plus, le DNDi affiche des coûts de développement bas : sur huit traitements développés depuis 2003, chacun a coûté entre 4 et 60 millions d'euros. Plus généralement, l'organisme a estimé le développement d'un traitement à partir de médicaments connus entre 4 et 32 millions d'euros, et à partir de nouvelles substances entre 60 et 190 millions d'euros, coûts d'échecs inclus (1). Une estimation sans commune mesure avec celle d'un institut étatsunien qui chiffrerait à 2,6 milliards d'euros le coût de R&D d'un nouveau médicament en 2014. Un montant qui a été considéré comme exagéré, notamment par le responsable d'une firme pharmaceutique et des chercheurs américains (8).

Pérenniser et généraliser ce modèle : un défi. Si le modèle de financement du DNDi garantit son indépendance d'action, il constitue aussi l'une de ses principales fragilités (1,4). L'équilibre de ce modèle repose en effet principalement sur la volonté de fondations philanthropiques et de gouvernements de pays à revenu intermédiaire ou élevé de continuer à financer ce type de recherche.

Pérenniser ces financements représentera sans doute un défi dans un contexte où l'apparition d'autres problématiques de santé au niveau mondial, telles que les maladies infectieuses émergentes, pourrait venir perturber la répartition des aides internationales dont dépend le DNDi (4).

L'initiative et les réalisations du DNDi ont montré l'intérêt d'un pilotage de R&D de nouveaux traitements, sans ambition de profitabilité, mais avec pour principal objectif l'amélioration de la santé des patients, y compris quand les patients concer-

d- Parmi les pays qui participent ou ont participé au financement de l'organisme, on trouve notamment l'Allemagne, le Brésil, la Colombie, l'Espagne, les États-Unis d'Amérique, la France, la Malaisie, la Norvège, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la Suisse et la Thaïlande. MSF, la fondation Bill & Melinda Gates ou encore le Wellcome Trust font aussi partie des financeurs importants du DNDi (réf. 1).

nés sont peu solvables. Le DNDi a fédéré des acteurs publics de la santé et a établi des partenariats avec des firmes pharmaceutiques pour leurs compétences propres. Les résultats obtenus ont été bénéfiques pour les patients et moins coûteux que la moyenne des médicaments commercialisés après une étape de R&D pilotée par l'industrie pharmaceutique (e).

Une refonte du processus de développement des médicaments pour le rendre plus efficace et équitable est souhaitable. Le DNDi en ébauche un modèle, probablement incomplet, mais qui a le mérite d'avoir démontré qu'il est possible de faire autrement, avec succès.

©Prescrire

e- Dans un rapport daté d'août 2021, le DNDi a critiqué les inégalités d'accès aux vaccins et aux traitements de la maladie covid-19 dans le monde (réf. 9). Il a annoncé coordonner une plateforme d'essais cliniques dite Anticov, avec la participation de 13 pays africains, pour rechercher des traitements en prévention des hospitalisations, adaptés aux difficultés structurelles de ces pays. Cette initiative est menée en lien avec l'OMS et coordonnée avec d'autres plateformes d'essais cliniques sur la maladie covid-19.

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- DNDi "15 years of needs-driven innovation for access. Key lessons, challenges, and opportunities for the future" octobre 2019 : 40 pages.
- 2- Prescrire Rédaction "Fexinidazole (Fexinidazole Winthrop®) et maladie du sommeil à Trypanosoma brucei gambiense. Efficace et moins contraignant que les traitements injectables" *Rev Prescrire* 2020 ; **40** (442) : 565 (version numérique complète : 7 pages).
- 3- Cabibbo H et Coisne S "Entretien avec Bernard Pécoul "Nous luttons contre des maladies négligées"" *La Recherche*, octobre-novembre 2016 : 6 pages.
- 4- Abecassis P et coll. "DNDi, a distinctive illustration of Commons in the area of public health" *AFD Research Papers Series*, n° 2019-93, Agence française de développement, février 2019 : 19 pages.
- 5- DNDi "2019 R&D programmes in review" 12 mai 2020 : 28 pages.
- 6- DNDi "Strategic plan 2021-2028. 25 treatments in 25 years" 2021. Site internet dndi.org consulté le 30 mars 2021 : 28 pages.
- 7- DNDi, Sanofi "Le fexinidazole, premier traitement entièrement par voie orale contre la maladie du sommeil, approuvé en République Démocratique du Congo" Communiqué de presse, 30 janvier 2019 : 4 pages.
- 8- Gagnon MA "Prix des nouveaux médicaments : quelle logique ?" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (380) : 457-461.
- 9- DNDi "Another triumph for science, but defeat for access ?" Covid-19 policy report, août 2021 : 28 pages.

Journalisme

Enquêter sur la santé et la médecine



Le Réseau international de journalisme d'investigation (Global Investigative Journalism Network, GIJN) a publié en novembre 2020 le guide "Enquêter sur la santé et la médecine" à destination des journalistes qui souhaitent enquêter dans les domaines de la santé et de la médecine. Ce document apporte les bases pour juger la qualité de l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux, identifier de mauvaises pratiques et suspecter une corruption. Ses auteurs, Catherine Riva et Serena Tinari, journalistes spécialistes de la médecine basée sur des preuves, ont cofondé Re-check.ch, un bureau d'enquête indépendant à but non lucratif spécialisé dans l'accès aux données des affaires de santé.

En préface, les auteurs pointent la diversité des discours scientifiques à l'occasion de la pandémie de covid-19, et rappellent les limites des modèles mathématiques, de la simplification à outrance, et particulièrement de toutes les annonces trop optimistes sur les traitements. Le guide présente ensuite quelques principes pour comprendre le développement, l'évaluation et les conditions d'autorisation administrative des médicaments et des dispositifs médicaux. Il fournit quelques clés d'analyse des publications scientifiques sur les traitements, avec les éléments basiques de sta-

tistiques et de méthodologie pour les déchiffrer et repérer des biais possibles. Le document détaille également les principales stratégies d'influence des firmes pharmaceutiques, dans le milieu médical et dans la diffusion médiatique des informations. Un chapitre est consacré à la sécurité des médicaments.

Les auteurs précisent pour chacune de ces parties quelles sont les alertes auxquelles les journalistes doivent prêter attention afin d'appréhender et de relayer au mieux l'information en santé. Pour finir, le guide donne des conseils pour éviter autant que possible les risques qu'encourent les journalistes à enquêter sur ces sujets en fonction de leur pays. Il aborde aussi les pièges du sensationnalisme, et les situations où l'éthique du journaliste pourra être mise à l'épreuve.

Ce guide à la fois rigoureux et synthétique intéresse sans doute d'autres personnes que les journalistes, auxquels il est avant tout destiné. Les 106 pages, aérées, se lisent facilement et apportent les informations principales. De nombreuses ressources en ligne sont signalées pour approfondir certaines notions. Ce guide est disponible en plusieurs langues, dont l'anglais et le français. Les 32 items du glossaire permettent de comprendre ou réviser certains concepts.

©Prescrire

Source Riva C et Irani S "Enquêter sur la santé et la médecine" Global Investigative Journalism Network (non daté, publié en 2020) : 106 pages. Téléchargeable en PDF ou consultable en ligne à l'adresse <https://gijn.org/enqueter-sur-la-sante-et-la-medecine/>.