



## EN SAVOIR PLUS

### Incitation de l'industrie pharmaceutique

*Plusieurs organisations cherchent de nouveaux modes d'incitation pour encourager l'industrie pharmaceutique à accroître ses investissements dans la recherche et le développement d'un vaccin anti-VIH.*

Investir dans la recherche biomédicale présente en effet des risques économiques. Les laboratoires de recherche des universités et les petites entreprises de biotechnologie sont souvent les principaux vecteurs de progrès, mais ils n'ont pas la capacité d'investissement nécessaire pour transformer leurs découvertes en véritables médicaments ou vaccins efficaces susceptibles de recevoir l'agrément requis. Cette transition est plus facile à effectuer pour les grands laboratoires pharmaceutiques en possession de l'expertise technique indispensable à la fabrication et à l'agrément des molécules candidates. Seule une poignée de laboratoires crée depuis toujours la plupart des vaccins qui protègent les populations des maladies.

Néanmoins, l'engagement de l'industrie pharmaceutique dans la recherche et le développement de vaccins anti-VIH reste jusqu'ici limitée. Malgré un bond significatif des investissements globaux de 160 millions de dollars en 1996 à 690 millions en 2004 selon les estimations, les dépenses annuelles en recherche et développement du vaccin anti-VIH de l'ensemble du secteur pharmaceutique mobilisent moins de 1 % du financement de la recherche médicale générale. Si les investissements de l'industrie pharmaceutique dans les nouveaux médicaments représentent 48 % des fonds alloués à cette recherche à travers le monde, 10 % seulement sont consacrés au vaccin anti-VIH.

Le principal obstacle à la participation de l'industrie pharmaceutique est le coût prohibitif de la mise au point d'un vaccin

efficace. L'industrie pharmaceutique affirme que le développement d'un médicament inédit peut coûter 800 millions de dollars et la facture d'un nouveau vaccin pourrait être plus élevée encore d'après eux. C'est particulièrement vrai pour le vaccin anti-VIH, compte tenu de l'ampleur du défi posé aux chercheurs. Cependant, les laboratoires sont peu enclins à investir davantage s'il leur est impossible de rentabiliser les énormes frais de recherche, de développement et de fabrication. « La principale motivation de la recherche est la perspective d'ouverture d'un marché », explique Stanley Plotkin, professeur émérite de pédiatrie à l'Université de Pennsylvanie et conseiller scientifique du P.D.G. de Sanofi-Pasteur.

Or le marché du vaccin anti-VIH concerne surtout les pays en développement les plus pauvres et le chiffre d'affaires potentiel du vaccin est d'environ 500 millions de dollars par an. Ce montant a l'air très important, mais il est petit en comparaison des profits tirés des médicaments, qui peuvent atteindre des milliards de dollars. En matière de rentabilité, les vaccins sont assurément moins bien placés, car ils ne font l'objet que d'un certain nombre de rappels au cours de la vie à l'inverse des médicaments dont la prise quotidienne est fréquente.

Ainsi, pour inciter de plus nombreux laboratoires pharmaceutiques à poursuivre la recherche d'un vaccin anti-VIH, les experts de santé publique cherchent une nouvelle procédure capable de leur garantir des débouchés en cas de développement d'une solution efficace. Ces industriels pourraient alors bénéficier d'entrée de jeu des commandes de certains États et organisations disposés à leur assurer une rentabilité équivalente à celle des médicaments mis au point pour les marchés américains et européens. Cette mesure incitative s'intitule « engagement préalable d'achat ». Les fondations privées, les gouvernements et les acteurs mondiaux de la santé envisagent de plus en plus de recourir à cette incitation

pour impliquer les laboratoires pharmaceutiques dans la recherche de vaccins contre le VIH, le paludisme et la tuberculose.

### Un nouvel élan

Bien que le concept d'engagement préalable d'achat soit dans l'air depuis longtemps, ces dernières années, il a reçu l'appui de donateurs comme la Fondation Bill & Melinda Gates, la Banque mondiale, les Ministres des Finances du G8 et de nombreux acteurs de l'industrie biopharmaceutique. En 2003, le *Center for Global Development*, ONG œuvrant contre la pauvreté dans le monde, a réuni un groupe d'économistes, de professionnels de la santé publique, de juristes et d'experts en pharmacologie pour convertir cette idée première en proposition réelle. Leur rapport publié en mai 2005 passe en revue les problèmes majeurs que cette approche suscite ([www.cgdev.org/section/initiatives/active/vaccinedevelopment](http://www.cgdev.org/section/initiatives/active/vaccinedevelopment)).

Certains gouvernements ont aussi prêté attention à cet engagement préalable d'achat. Fin 2004, le gouvernement britannique a exprimé son soutien à cette initiative appelée à s'inscrire dans un ensemble plus vaste de projets inédits de financement du développement international. En mai, le Royaume-Uni et d'autres pays du G8 ont demandé à la Banque mondiale

## Dans ce numéro

### En savoir plus

- Incitation de l'industrie pharmaceutique

### Informations du monde

- Présentation au Congrès d'un projet de loi en faveur de l'accélération de la recherche du vaccin anti-VIH
- Premier sommet de l'Initiative mondiale de la Fondation Clinton pour attirer fonds et attention sur les problèmes de développement
- Intervention du Vice-président de l'Ouganda à la conférence de Montréal sur le vaccin anti-sida

### Question de fond

- Comprendre les essais de « preuve de concept »

une étude de faisabilité de cet engagement préalable d'achat en faveur du développement de vaccins contre le sida, le paludisme et d'autres maladies. En juillet, les chefs d'État du G8 ont chargé le gouvernement italien de coordonner l'élaboration d'une proposition pour la fin de l'année. Le G8 espère que ces engagements préalables inciteront le secteur privé et l'industrie pharmaceutique à investir davantage dans les vaccins.

Le modèle proposé consiste en un contrat liant les laboratoires pharmaceutiques et les fondations privées ou gouvernements. Les bailleurs de fonds s'engageraient à acheter ce nouveau vaccin efficace pour l'immunisation d'un nombre prédéterminé de personnes à un prix fixé à l'avance suffisamment élevé pour générer un chiffre d'affaires équivalent à celui des autres médicaments. Ils n'en acquitteraient le paiement qu'après le développement d'un vaccin à l'efficacité prouvée.

En vertu de ce contrat, les laboratoires pharmaceutiques seraient obligés de vendre le vaccin aux pays en développement éligibles à un prix abordable. La fixation préliminaire du prix ne s'appliquerait qu'aux pays pauvres et les laboratoires seraient libres de vendre le vaccin à prix fort aux pays riches.

IAVI a consulté à plusieurs reprises l'industrie pharmaceutique pour évaluer l'intérêt suscité par cette proposition d'engagement préalable d'achat. Le récent projet n'a mobilisé que cinq grands laboratoires : GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Merck, Wyeth et Chiron. La réponse de leurs dirigeants a été le plus souvent positive bien que, de l'avis général, certains détails spécifiques restent encore à mettre au point. « Si on n'investit pas suffisamment dans un vaccin, il est voué à l'échec », explique Rudi Saems, Directeur de la stratégie et des affaires générales de Chiron Vaccines.

### Des bénéfiques prometteurs

C'est en raison du pouvoir des institutions internationales telles que l'UNICEF à négocier des prix plus bas que les vaccins seraient moins rentables que les médicaments pour les laboratoires pharmaceutiques. « Ces prix réduits ont contribué à assurer l'expansion des programmes de vaccination infantile à travers le monde », explique Amie Batson, expert en santé publique auprès de la Banque mondiale, dans un récent article de la revue *Health Affairs*. Toutefois, ils ont aussi découragé de nombreuses entreprises d'investir dans de nouvelles recherches. Selon les experts, le besoin urgent d'un vaccin contre le VIH risque de faire peser une pression accrue sur les fabricants de

vaccins afin qu'ils les vendent au rabais, voire qu'ils les distribuent gratuitement.

Un engagement préalable d'achat pourrait empêcher cette éventualité de se produire, en assurant aux développeurs du vaccin les sommes garanties par un contrat légalement contraignant. Un aréopage d'experts de l'industrie pharmaceutique et de la santé publique à l'échelle mondiale déciderait si le vaccin répond aux critères d'efficacité requis.

Plusieurs organisations explorent actuellement le concept d'engagement préalable d'achat pour diverses maladies. Le National Bureau of Economic Research vient de publier une proposition préliminaire de développement d'un vaccin contre le paludisme sur le modèle de l'engagement préalable d'achat. Pour le vaccin anti-VIH, IAVI a présenté l'ébauche d'un projet qui exigerait du vaccin retenu une efficacité d'au moins 50 % dans la prophylaxie des

**« Les vaccins procurent la meilleure protection aux communautés (ou populations) les plus vulnérables de la pandémie du VIH, c'est-à-dire aux femmes et aux enfants »,**

**Kate Taylor**

sous-types A et C du virus qui sont les plus courants dans les pays les plus pauvres. Les pays éligibles devraient acquitter une petite contribution que les bailleurs de fonds institutionnels complèteraient.

Bien que l'engagement préalable d'achat soit un moyen de persuasion destiné aux développeurs de vaccins, il présente de multiples avantages pour les donateurs. Il permettrait d'assurer aux bailleurs de fonds institutionnels la distribution du vaccin mis au point par l'industrie pharmaceutique à ceux qui en ont le plus besoin, c'est-à-dire aux pays d'Afrique et d'Asie à faible PIB les plus touchés par la pandémie. Lorsqu'un vaccin est trop cher pour les pays en développement, les enfants ne sont pas immunisés et des millions de morts inutiles peuvent s'ensuivre. Selon les estimations, 4,5 millions d'enfants sont morts de l'*haemophilus influenzae* b (infection à hémophiles) au cours de la dernière décennie malgré

l'existence d'un vaccin efficace.

En outre, cet engagement préalable d'achat stimulerait la concurrence entre les laboratoires pharmaceutiques en les incitant à fabriquer le vaccin aussi vite que possible de façon à réclamer le prix garanti par le contrat. Plus important encore, si les donateurs ne devaient financer le vaccin qu'à l'issue de son développement, ils pourraient consacrer leurs fonds actuels à la promotion du vaccin.

Pendant, les efforts destinés à assurer l'accessibilité du vaccin aux populations des pays en développement ne doivent pas se limiter à la fixation d'un prix abordable. Les problèmes d'infrastructure susceptibles d'empêcher la vaccination sont aussi un sujet de préoccupation dans de nombreux pays. Chaque année, environ 3 millions de personnes meurent en effet de la rougeole, de l'hépatite B et du tétanos faute de bénéficier des vaccins existants et abordables. Ces questions cruciales sont aujourd'hui prises en charge par GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunisation) et son partenaire Vaccine Fund qui soutiennent tous deux l'engagement préalable d'achat. « Nous nous réjouissons du débat organisé autour des engagements préalables d'achat », confie Alice P. Albright, Directrice financière du Vaccine Fund.

De nombreux experts conviennent que ce concept ne constitue pas une réponse complète aux problèmes liés au développement des vaccins et à la vaccination. « Les engagements préalables d'achat font partie d'un train de mesures nécessaires dont aucune ne suffit à elle seule », conclut Seth Berkley, P.D.G. de IAVI. « Alors que les actions en faveur de la recherche progressent, il faut aussi se doter de meilleures capacités de dépistage, de distribution et d'administration des vaccins aux populations les plus nécessiteuses ».

« Les vaccins procurent la meilleure protection aux communautés (ou populations) les plus vulnérables de la pandémie du VIH, c'est-à-dire aux femmes et aux enfants », renchérit Kate Taylor, directrice responsable de la politique de IAVI et de la défense de la cause du sida. « Si la poursuite des soins est aujourd'hui d'une importance cruciale, le développement de nouveaux moyens de prévention l'est aussi, car les outils à notre disposition sont insuffisants. L'élaboration d'un vaccin contre le VIH représente l'un des plus grands défis scientifiques de tous les temps. La science est un dur labeur. Les mécanismes d'achat préalable sont une bonne motivation pour prendre un engagement à long terme et procéder aux lourds investissements qui s'imposent ».

## INFORMATIONS DU MONDE

### Présentation au Congrès d'un projet de loi en faveur de l'accélération de la recherche du vaccin anti-VIH

Deux très importants sénateurs américains ont récemment présenté au Congrès un projet de loi destiné à renforcer le financement de la recherche et du développement de vaccins contre le sida, la tuberculose, le paludisme et d'autres maladies infectieuses afin d'en accélérer la découverte. Ce projet baptisé « Loi 2005 en faveur des vaccins pour le nouveau millénaire » propose divers modes de coopération entre le gouvernement américain et l'industrie pharmaceutique afin d'élaborer des vaccins d'importance cruciale pour les populations les plus nécessiteuses.

Pour réaliser cet objectif, le projet suggère l'adoption d'une stratégie de multiplication des partenariats entre le secteur public et privé sur le modèle de ceux qui existent déjà avec IAVI, l'Initiative de vaccins contre le paludisme et la *Global TB Drug Facility*. Il préconise en outre la mise en place de mesures économiques incitatives en faveur des laboratoires pharmaceutiques, en vue de les encourager à s'impliquer davantage dans la recherche de vaccins visant à prévenir les maladies dont souffrent principalement les pays en développement. Ces incitations comprennent un engagement préalable d'achat (cf. rubrique *En savoir plus* de ce numéro), des crédits d'impôt et une amélioration des procédures d'agrément.

Les deux auteurs du projet de loi évoquent la profonde influence que de nombreux vaccins ont exercé sur la santé mondiale, notamment l'éradication de la variole et la chute spectaculaire de la mortalité infantile dans le monde. Ce projet de loi attend encore l'approbation du gouvernement américain.

### Premier sommet de l'Initiative mondiale de la Fondation Clinton pour attirer fonds et attention sur les problèmes de développement

La fondation créée par l'ancien Président des États-Unis a lancé une Initiative mondiale en tenant à New York un premier sommet sur les stratégies de lutte contre la pauvreté et ses effets sur la pandémie du VIH ainsi que sur d'autres graves problèmes de développement. Cette manifestation coïncidait avec le Sommet mon-

dial 2005 de l'ONU à New York, dont l'ordre du jour portait sur les stratégies de réalisation des objectifs du nouveau millénaire.

De nombreux chefs d'État et grands patrons ont assisté à la manifestation, notamment le Secrétaire général de l'ONU Kofi Annan, le Premier Ministre britannique Tony Blair, le Président de l'Afrique du Sud Thabo Mbeki, le Président du Nigéria Olusegun Obasanjo et le Président du Mozambique Armando Guebuza. A l'issue du sommet de trois jours, les participants se sont engagés à verser plus d'un milliard de dollars pour atteindre divers objectifs de développement à travers le monde, dont des investissements directs dans des projets ciblés à l'intention des femmes et des enfants victimes de la pandémie du VIH.

La fondation Clinton en a également profité pour négocier une baisse des prix des médicaments antirétroviraux et assurer le financement de programmes de traitement en Afrique et en Asie.

### Intervention du Vice-président de l'Ouganda à la conférence de Montréal sur le vaccin anti-sida

Le Vice-président ougandais Gilbert Bukenya s'est récemment adressé aux chercheurs rassemblés à l'occasion de la conférence internationale de Montréal sur le vaccin anti-sida, *AIDS Vaccines 2005*, et a offert une perspective sur le rôle que les pays africains sont susceptibles de jouer dans la découverte d'un vaccin efficace.

Il a exhorté les pays africains à fournir un environnement favorable à la recherche du vaccin et aux essais cliniques, notamment par la mise en place d'un cadre politique et législatif propice à l'avancement des études. Il a également mis l'accent sur la nécessité que les pays en développement coopèrent avec des partenaires internationaux pour former les ressources humaines adéquates et installer l'infrastructure indispensable aux essais cliniques et apportent leur soutien à ces initiatives au plus haut niveau politique. Il a toutefois souligné que seule la moitié des fonds nécessaires au développement du vaccin était actuellement disponible.

L'Ouganda s'est montré précurseur en lançant des programmes de traitement antirétroviral pour les populations séropositives et en participant à la recherche du vaccin anti-VIH. Trois essais de vaccin de phase I y sont actuellement en cours. En conséquence, le nombre d'Ougandais

qui ont recours au conseil psychosocial et au dépistage volontaire a augmenté de 70 %.



#### Rédacteur en chef

Dr Simon Noble

#### Rédacteur scientifique en chef

Dr Phil Cohen

#### Rédacteur scientifique

Kristen Jill Kresge

#### Rédacteur de l'édition française

Emmanuel Trénado /AIDES

#### Traduction

Eurotexte

Tous les articles sont de Kristen Jill Kresge.

L'article « En savoir plus » a été adapté à partir de l'article de Catherine Zandonella (*IAVI Report*, 9/3, 2005).

VAX est un projet dirigé par Kristen Jill Kresge.



VAX est un bulletin mensuel qui présente des versions résumées et moins techniques d'articles du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative – IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais en format PDF ([www.iavi.org/iavireport](http://www.iavi.org/iavireport)) ou sous forme de bulletin électronique. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande, en spécifiant la langue choisie, à l'adresse suivante : [vax@iavi.org](mailto:vax@iavi.org).

IAVI est une organisation scientifique fondée en 1996 qui a pour mission d'assurer le développement de vaccins préventifs anti-VIH sûrs, efficaces et accessibles aux populations du monde entier. Les interventions de IAVI visent quatre objectifs principaux : mobiliser les soutiens par la promotion de la cause du sida et les campagnes d'éducation, accélérer le progrès scientifique, inciter l'industrie pharmaceutique à participer au développement d'un vaccin anti-VIH et garantir un accès universel au vaccin.

Copyright © 2005

## Pourquoi les essais de phase IIb sont-ils une étape importante dans l'évaluation des vaccins candidats ?

Les vaccins candidats anti-VIH font l'objet d'évaluations successives au cours des phases d'essai clinique I, II, et III. Les essais de phase I et II mobilisent généralement un petit nombre de volontaires et donnent aux chercheurs des informations critiques sur la tolérance et l'immunogénicité du vaccin. Cependant, on n'apprécie réellement l'efficacité du vaccin qu'à la phase III. Ces essais testent la capacité du vaccin candidat à prévenir l'infection et/ou à ralentir la progression de la maladie. Ils requièrent un très grand nombre de volontaires, sont extrêmement onéreux (dépassant souvent cent millions de dollars) et sont longs à mettre en place comme à mener à terme. Les essais d'efficacité de phase III constituent l'étape finale avant la présentation du vaccin à l'agrément de la Food and Drug Administration aux États-Unis ou des agences de sécurité sanitaire des produits de santé en Europe. Pour en savoir davantage sur ces essais, reportez-vous à la *Question de fond* d'août 2003 *Comprendre les essais de vaccin*.

## Qu'est-ce qu'un essai de « preuve de concept » ?

Comme son nom l'indique, un essai de preuve de concept consiste à découvrir si le concept du vaccin ou le type de vaccin testé sera efficace. Il ne cherche pas à établir l'efficacité d'un vaccin particulier, mais plutôt à aider les chercheurs à décider si le vaccin candidat vaut la peine d'être testé dans des essais de phase III de plus grande envergure. Ces études intermédiaires constituent les essais de phase IIb.

Elles ne recrutent que de 2 000 à 5 000 personnes, cohorte assez restreinte par rapport aux 10 000 volontaires et plus généralement impliqués dans les essais de phase III. Les essais de phase IIb sont par conséquent moins coûteux et plus faciles à concevoir et à gérer. Nécessitant une quantité inférieure de doses vaccinales, leur mise en œuvre est plus rapide en raison de leur fabrication en nombre limité. Atout beaucoup plus appréciable encore, ils peuvent aussi révéler aux chercheurs l'existence d'un corrélat de protection (bénéfice clinique) ou d'une réponse immunitaire

engendrée par le vaccin et propre à le rendre efficace. C'est souvent difficile à cerner dans les grands essais de phase III.

Néanmoins, comme les essais de phase IIb sont conduits sur des cohortes plus restreintes, leur précision est moindre. C'est pourquoi un vaccin ne peut obtenir d'agrément sur la base des résultats d'un essai de phase IIb. Si ces derniers démontrent que le concept est prometteur, on procède à un essai de phase III avant d'agréer et d'administrer le vaccin. La décision d'effectuer un essai de phase IIb prolonge donc la durée totale nécessaire au déroulement de tous les essais cliniques requis. Les essais de phase IIb constituent une étape de sélection importante pour les divers vaccins candidats en aidant les chercheurs à déterminer lesquels subiront un essai de phase III sans alourdir les coûts et allonger les délais.

L'idée de recourir à des essais de phase IIb remonte à plus d'une décennie, mais le premier accompli pour un vaccin candidat anti-VIH ne date que de l'année dernière. En revanche, d'autres vaccins et techniques de prévention ont déjà fait l'objet d'essais de preuve de concept. L'américain Merck et le britannique GlaxoSmithKline Biologicals ont testé leur vaccin candidat respectif contre le papillomavirus dans des essais de phase IIb. Ces deux vaccins candidats sont actuellement soumis à des essais d'efficacité de phase III. Le Réseau d'essais de prévention contre le VIH teste également un microbicide candidat appelé Bufférgel PRO2000 dans un essai de phase IIb en cours, afin d'établir si cet agent est capable de bloquer la transmission du VIH.

## Pourquoi les essais de « preuve de concept » sont-ils particulièrement utiles aux vaccins anti-VIH ?

Le développement d'un vaccin anti-VIH est un défi si difficile et l'urgence est si pressante que les chercheurs doivent évaluer les substances candidates aussi vite que possible. Il leur faut donc tester plusieurs vaccins candidats simultanément.

Les chercheurs adoptent également de nouvelles approches pour tenter de trouver un vaccin anti-VIH efficace. Les études de preuve de concept permettent de découvrir rapidement si ces nouveaux candidats ont des chances d'être couronnés de succès. Le premier essai de phase IIb mené par Merck et le Réseau d'essais de vaccins

anti-VIH en est une bonne illustration. Cette étude en cours teste le principal vaccin candidat du laboratoire pharmaceutique américain, dénommé MRKAd5, sur environ 3 000 volontaires. MRKAd5 a suscité à l'origine une réponse immunitaire des cellules, mais les chercheurs ne savent pas si ce type de vaccin sera à même d'apporter une protection suffisante contre l'infection par VIH. Merck a décidé de tester ce type de vaccin dans un essai de phase IIb pour découvrir si cette stratégie est en mesure d'empêcher la contamination par VIH ou de ralentir la progression de la maladie chez les populations qui contractent le virus au sein de leur collectivité. Les résultats de cet essai orienteront la décision du laboratoire sur l'opportunité de poursuivre un essai de phase III et apporteront à l'ensemble des acteurs impliqués dans la recherche du vaccin anti-VIH des informations essentielles sur l'importance des réponses immunitaires par médiation cellulaire à l'égard de l'efficacité du vaccin.

Les essais de phase IIb présentent aussi l'avantage de permettre aux chercheurs d'évaluer un vaccin candidat sur un échantillon de population plus étroit. Le candidat MRKAd5 est élaboré à partir d'une souche particulière du virus humain responsable du rhume banal (l'adénovirus de sérotype 5). Ce candidat risque d'être moins efficace sur les populations qui ont déjà développé une immunité contre cette souche de l'adénovirus naturel en raison d'une immunité préexistante (cf. *Question de fond* de février *Comprendre l'immunité préexistante*). L'essai de phase IIb de Merck a été initialement conçu pour n'intégrer que des volontaires dotés d'une faible immunité préexistante de manière à établir si le concept du vaccin était applicable dans des conditions optimales. Depuis, l'essai a été modifié pour inclure une cohorte plus diversifiée.

Les études de preuve de concept destinées à l'évaluation des vaccins candidats anti-VIH intéressent l'ensemble des promoteurs d'essais et c'est pourquoi elles seront plus nombreuses à l'avenir. Les volontaires des essais, les collectivités et les décideurs en matière de santé doivent toutefois comprendre qu'un vaccin ne peut recevoir d'agrément sur la seule base des résultats de ces études, même si les investigateurs sont capables d'en tirer des conclusions préliminaires sur son efficacité potentielle.