

Le long chemin à parcourir pour les oligonucléotides thérapeutiques

Alcimed, société de conseil en innovation et développement de nouveaux marchés, se penche sur la course aux oligonucléotides thérapeutiques pour rattraper les peptides et examine les limites actuelles de son utilisation thérapeutique à grande échelle.

22 mars 2019. Peptides vs Oligonucléotides : innovation itérative vs exploratoire

Au cours des 30 dernières années, les technologies des peptides sont passées de l'avant-garde de la biotechnologie innovatrice à une approche classique, tandis que les technologies des oligonucléotides ont du mal à trouver leur place.

En 1988, le développement clinique a commencé à utiliser les technologies des peptides et des oligonucléotides. Depuis, la technologie des peptides a donné 48 produits thérapeutiques commercialisés pour 10 aires thérapeutiques. Au cours de la même période, seulement 9 produits pour quatre aires thérapeutiques basés sur la technologie des oligonucléotides ont été approuvés, comprenant: 5 à base d'antisens, 1 à base d'aptamère, 2 à base de petits ARN interférents (pARNi) et 1 à base d'autres oligonucléotides. Les premiers oligonucléotides étudiés étaient les antisens, avec la première autorisation de mise sur le marché délivrée en 1998 pour Vitravene de Novartis. En ce qui concerne les peptides, les efforts d'innovation se sont concentrés sur des améliorations itératives visant à prolonger la demi-vie du produit, à augmenter la taille des peptides pouvant être utilisés et à essayer de trouver des méthodes plus pratiques pour leur administration comme la voie orale ou transdermique. Ainsi, un nombre constant de thérapies à base de technologie peptidique progresse chaque année vers leur autorisation, à partir des plateformes de peptides pharmaceutiques comptant des leaders comme Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, et Astra Zeneca.

Malgré un nombre régulier d'essais cliniques utilisant des oligonucléotides depuis 2010, les 8 thérapies basées sur les oligonucléotides approuvées soulignent les défis importants qui restent à relever pour trouver une approche unique et concluante.

Il est trop tôt pour dire dans quelle mesure les oligonucléotides thérapeutiques seront efficaces à long terme. "L'analyse des oligonucléotides thérapeutiques actuellement sur le marché met en évidence deux obstacles importants pour les oligonucléotides. Premièrement, la plupart des traitements à base d'oligo-éléments ne passent pas de la phase 2 à la phase 3 (taux d'échec de 76% environ) et deuxièmement, les marges nécessaires pour être considérées comme un succès sur le plan commercial sont difficiles à atteindre, à cause des coûts de fabrication élevés", explique Danna Hargett, responsable de projet chez Alcimed. De plus, il peut être difficile de savoir sur quoi parier concernant les oligonucléotides. Par exemple, alors que les traitements des maladies cardiaques ont été abordés à partir de toutes les plateformes d'oligonucléotides, seul antisens a été un succès. De plus, antisens s'est avéré être le plus efficace avec des autorisations dans les domaines des troubles neurologiques, des maladies de la rétine et génétiques, mais pas contre le cancer, malgré un nombre considérable d'essais. D'autres technologies oligo ont été couronnées de succès jusqu'à présent mais dans un seul domaine thérapeutique, comme le succès d'Alnylam avec 2 pARNi pour les maladies génétiques, ce qui suggère que toutes les plateformes oligo ne peuvent pas être appliquées à tous les domaines thérapeutiques.



Les technologies miARN ne sont pas encore approuvées, malgré des essais dans 12 aires thérapeutiques.

En raison du faible nombre d'oligonucléotides en cours de développement, Alcimed s'attend à ce que les investissements dans les oligonucléotides thérapeutiques restent concentrés sur les petites entreprises de biotechnologie, les grandes entreprises pharmaceutiques bénéficiant par la suite de ces avantages reconnus.

À l'heure actuelle, seulement 35 essais en phase 3 sont en cours pour de nouveaux traitements potentiels par oligonucléotides, comparativement à près de 600 essais en phase 3 pour de nouveaux traitements potentiels par peptides, ce qui indique que le nombre d'oligonucléotides en développement reste faible dans l'ensemble. La plus grande partie du travail se fait dans les domaines des maladies génétiques, de la rétine et de l'oncologie. L'activité actuelle est principalement tirée par des sociétés de biotechnologie comme Ionis et Alnylam, mais elle n'a pas été largement adoptée par les principaux acteurs pharmaceutiques. La plupart des entreprises qui travaillent sur les oligonucléotides n'ont investi que dans une seule technologie, ce qui pourrait limiter le nombre d'aires thérapeutiques potentielles qu'elles pourraient aborder. Alnylam a des pARNi dans des essais en dernière phase de développement pour d'autres aires thérapeutiques, ils peuvent donc s'avérer aussi polyvalents que les antisens. Cela crée un environnement propice aux petites entreprises d'oligonucléotides pour conclure des accords avec des acteurs pharmaceutiques plus importants dès qu'un avantage a été validé. On a assisté récemment à une vague d'activités de ce genre dans le cadre d'accords, comme l'accord Novartis-Akcea pour le traitement des maladies cardiovasculaires, l'accord Biogen avec Ionis sur les maladies neurologiques et la collaboration Eli Lilly avec Dicerna sur une panoplie d'indications. Andrew Rouff, consultant chez Alcimed, déclare: *"Il convient de continuer à surveiller l'activité dans le domaine thérapeutique des oligonucléotides, car il faudra encore plusieurs années avant que la valeur et la polyvalence des différentes plateformes d'oligonucléotides thérapeutiques soient cliniquement prouvées"*.

A PROPOS D'ALCIMED

Créée en 1993, ALCIMED est une société de conseil en innovation et développement de nouveaux marchés, spécialisée dans les sciences de la vie (santé, biotech, agroalimentaire), la chimie, les matériaux et l'énergie ainsi que dans l'aéronautique, le spatial, la défense et les Politiques Publiques. Intervenant auprès des grands groupes industriels, PME, fonds d'investissement et acteurs institutionnels, ALCIMED s'appuie sur une équipe de 180 collaborateurs de haut niveau pour accompagner ses clients dans l'exploration et le développement de leurs terres inconnues, couvrant 4 secteurs clés : nouvelles technologies, innovations marché, pays à forte croissance et analyse prospective. La société dont le siège est à Paris, est présente à Lyon et à Toulouse, ainsi qu'en Allemagne, en Belgique, en Suisse, aux Etats-Unis et à Singapour.