



HAL
open science

Innovation et accès partagés pour les médicaments essentiels

Anne Branciard

► **To cite this version:**

Anne Branciard. Innovation et accès partagés pour les médicaments essentiels. [Rapport de recherche] ANR PROPICE Propriété intellectuelle, Communs et Exclusivité. 2012. halshs-02562685

HAL Id: halshs-02562685

<https://shs.hal.science/halshs-02562685>

Submitted on 4 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Projet ANR PROPICE « Propriété Intellectuelle, Communs et Exclusivité »
WP5 Domaine public et brevets dans les relations Nord/Sud : le cas de l'accès aux médicaments des grandes pandémies

Innovation et accès partagés pour les médicaments essentiels

La tentative de constitution de biens publics mondiaux par un partenariat public-privé de développement de produits (PDP) pour les maladies négligées : sur la voie de l'antipaludéen ASAQ

Rapport de recherche, Février 2012

Anne BRANCIARD

CNRS, Université Aix-Marseille, SESSTIM

1 - Le droit à la santé et l'émergence de nouveaux arrangements institutionnels pour développer des médicaments pour les maladies négligées en « biens publics mondiaux »

Le droit à la santé et l'accès aux nouveaux biens de santé pour les pays du Sud à faibles revenus s'affirment de façon grandissante dans la dernière décennie du 20^{ème} siècle comme une question de santé publique mondiale. En dépit des avancées des connaissances en matière biomédicale, les grandes pandémies infectieuses – dont le paludisme - qui affectent principalement les populations démunies des pays du Sud continuent en effet leur expansion. Bien que les technologies ne soient qu'un élément, certes primordial, d'accès à la santé, le développement de nouveaux produits (diagnostics, vaccins, médicaments ...) se révèle un besoin public de niveau mondial pour combattre ces maladies sinon les éradiquer. Les traitements existants sont jugés par les professionnels de terrain trop onéreux, inadaptés,

toxiques, et de plus en plus inefficaces car vecteurs d'une montée des résistances à leurs principes actifs ; de surcroît leur production, ou leur adaptation aux catégories spécifiques de malades les plus touchées (les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes...), n'est pas poursuivie par l'industrie pharmaceutique transnationale en raison de l'insolvabilité des marchés potentiels. A la fin du 20^{ème} siècle, porteur de puissantes avancées scientifiques et technologiques, un constat s'impose : celles-ci n'ont pas bénéficié en terme d'innovation à la mise au point de nouveaux traitements pour les maladies des plus pauvres, et, en dépit d'un engagement sans défaillance de nombreux chercheurs scientifiques¹, une crise chronique de la recherche-développement (RD) pour ces maladies tropicales dites « négligées » (MN) s'est installée. Sur le plan mondial, pas plus de 10 % des dépenses consenties pour la recherche médicale sont affectés aux maladies qui représentent 90 % de la charge mondiale de morbidité (le déséquilibre « 10/90 »)². Et les maladies négligées y occupent une place infime, moins de 1 % a été dépensé dans le développement de nouveaux traitements pour cette catégorie, y compris la tuberculose. Aussi sur la période 1975-1999, seuls 13 médicaments sur les 1400 nouveaux médicaments développés dans le monde ont-ils été destinés aux maladies tropicales « négligées », et ils sont tous les produits, au moins partiellement, de la recherche publique³.

Revenons brièvement sur l'histoire contemporaine du développement de ce type de médicaments, parmi ceux-ci les antipaludéens, pour éclairer les enjeux actuels des concepts utilisés pour désigner les biens de santé, en ce qui concerne l'action internationale, ses différents acteurs, ses destinataires, et ses modes de régulation.

Du 19^{ème} siècle jusqu'à la période de la décolonisation et de la fin des guerres d'indépendance, le développement de ces traitements a été promu principalement par les institutions nationales de recherche militaire et les projets d'expansion des pays industrialisés dans les pays tropicaux. Ils étaient destinés aux administrations coloniales, aux voyageurs et aux soldats – ce qui en définissait les propriétés - et non pas guidés par les besoins des populations des pays endémiques. Dans les années 1930, dans sa démarche de conquête du monde, l'Allemagne doit trouver le moyen de protéger ses troupes militaires contre le paludisme dans les régions équatoriales. La quinine, produit phytothérapeutique comme l'artémisinine, a servi de base aux industries pharmaceutiques allemandes pour la synthèse de plusieurs centaines de molécules (pour la majorité des amino-4 et amino-8 quinoléines). La chloroquine (Nivaquine®) est l'antipaludéen le plus répandu pendant de très nombreuses années, issu de ces travaux. A la fin de la seconde GM, les travaux des chimistes allemands sont transférés par l'armée américaine vers son programme de recherche, soutenu par les guerres de Corée et du Vietnam⁴ ; ce programme développera la méfloquine (Lariam®) ainsi que la famille des « quines »⁵, tandis que les militaires britanniques avaient inventé les « antifols » (proguanil, pyriméthanine..). Ces innovations de composés synthétiques furent

¹ On peut citer dans les avancées scientifiques remarquables le séquençage du génome des agents infectieux et de leurs vecteurs, qui ouvrent à long terme la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques.

² Global Forum for Health Research *10/90 Report on Health Research*, 1999

³ Trouiller P. *et al.*, « Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure », *Lancet*, 2002., **359**, 2188-2194

⁴ Millet P. « Quel avenir pour les antipaludéens ? » *Revue ReMed*, n°39

⁵ Chloroquine, amodiaquine, méfloquine, primaquine, halofantrine, pipéraquline

ultérieurement appliquées dans les pays en développement, et y constituèrent une base efficace, quoique inadaptée aux particularités des patients, de traitements.

Une seconde période s'ouvre dans les années 1970, qui est marquée par un changement d'échelle de ces problèmes de santé publique liés aux maladies tropicales, émergeant à un niveau international. La création en 1975 de TDR, Programme spécial de recherche et de formation sur les maladies tropicales, en constitue une étape importante et révélatrice. Initiative conjointe du PNUD (Programme des Nations-Unies pour le Développement), de l'UNICEF, de la Banque Mondiale et de l'OMS, elle répond aux appels lancés par les pays où les maladies négligées sont endémiques, et où de considérables besoins médicaux curatifs et préventifs restent insatisfaits. La mission de TDR est double : premièrement, chercher à identifier et à développer de nouveaux outils et méthodes pour contrôler les maladies tropicales ; et deuxièmement, aider à construire des capacités de recherche dans les pays en développement de telle manière que les participants locaux à la conduite des investigations sur le terrain soient ensuite capables de fonder leurs propres activités de recherche et de contribuer de façon durable au contrôle des maladies qui affectent leur pays. Afin de réaliser les buts qui lui ont été fixés, le TDR se concentre sur dix maladies tropicales et couvre quatre domaines d'activité : recherche stratégique et découverte, évaluation et développement de produit, recherche dans la mise en place de systèmes de santé et renforcement des capacités de recherche. Il développe des partenariats avec différentes firmes pharmaceutiques et monte un réseau international de centres de recherche académique chargés de cribler les composants des collections industrielles afin de découvrir des molécules actives pour les maladies ciblées. Ses pratiques serviront plus tard de modèle au montage des PDPs (*Product Development Partnerships*). Au cours de ses vingt-cinq premières années d'existence, le TDR a été associé avec succès au développement de plusieurs nouveaux traitements contre les maladies négligées, et il inaugure une forme élargie d'innovation s'appuyant sur des arrangements institutionnels public-privé, et des collaborations entre pays industrialisés et pays en développement, combinant leurs savoirs pour répondre aux besoins de santé des pays à faibles revenus. Mais pour mener à bien sa mission, TDR n'est doté que d'un très faible budget annuel de 30M US\$, alors que le coût de développement d'un seul nouveau médicament est évalué à l'époque par les sociétés pharmaceutiques à 100M US\$⁶. A la fin des années 1980, la résistance aux médicaments antipaludéens se répand dans le monde, l'épidémie due au VIH gagne du terrain particulièrement dans les régions à faible développement socio-économique, et la recrudescence de la tuberculose n'a suscité aucun nouvel outil de diagnostic ou de traitement. La prise de conscience de la nécessité d'outrepasser les frontières et d'appréhender ces problèmes de santé à un niveau mondial devient alors grandissante.

La dernière décennie du 20^{ème} siècle voit se déployer l'idée que les besoins essentiels de santé des populations de l'ensemble de la planète (« *global health* ») priment sur les intérêts des nations particulières, et que la recherche doit être relancée pour développer des outils répondant aux besoins spécifiques des pays en développement, dont l'état de santé est désormais appréhendé par les organisations internationales – mais dans des approches

⁶ Entretien avec Yves Champey, cofondateur de DNDi, Président du Conseil d'Administration 2003-2007, mars 2011

distinctes – à la fois comme condition et critère de développement économique⁷. Le rapport de la Banque Mondiale en 1993 « *Investing in Health* », celui de l’OMS en 1996 « *Investing in Health Research and Development* », notamment, ont argumenté la nécessité d’accroître les investissements de RD pour la santé dans les PED, soutenus par des financements internationaux, des supports techniques, et des partenariats. Les premiers *Product Development Partnerships* (PDPs) pour la RD sur les maladies négligées apparaissent, International Aids Vaccine Initiative (IAVI), et Medicines for Malaria Venture (MMV), qui seront suivis dans la décennie prochaine par d’autres, axés sur les maladies les plus négligées. Le « cœur de métier » des PDPs est de coordonner des projets de RD, développés par des partenaires académiques et du secteur privé joignant leurs ressources et compétences pour obtenir des outils de santé essentiels répondant aux besoins des patients, et de favoriser l’accès à ces outils ; les coûts et les risques du développement sont supportés par des levées de fonds publics ou émanant de fondations caritatives. Les PDPs deviennent rapidement des acteurs incontournables dans le champ de la politique de santé mondiale, leur rôle est explicitement reconnu dans les déclarations internationales pour contribuer à atteindre les objectifs de développement du Millénaire en 2015, en particulier le MDG6 concernant le combat contre le sida, la malaria et d’autres maladies infectieuses.

Mais parallèlement à la carence de RD pour renouveler les traitements pour les maladies tropicales, dont nous venons d’exposer les faits et leurs ripostes, un second facteur intervient : s’est affirmé paradoxalement dans le domaine biopharmaceutique un renforcement des droits de propriété intellectuelle (DPI) des « inventeurs », tant sur les savoirs scientifiques et technologiques incorporés que sur les procédés de fabrication et les produits qui en sont issus. Ce durcissement de la PI dans le secteur du médicament n’est pas spécifique. Le point d’orgue en est au niveau « global » la signature en 1994 des accords de l’OMC à Marrakech (ADPICs, Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle concernant le Commerce) qui, en imposant aux pays du Sud signataires d’adopter des standards de PI proches de ceux prévalant dans les pays industrialisés, a notamment mis fin à leur droit, quant au traitement des maladies infectieuses, de copier des médicaments importés brevetés dans les pays du Nord, tout en développant leurs capacités scientifiques et techniques locales (cette méthode est nommée « *reverse engineering* »). Cette rupture dans le régime de PI (Coriat et Orsi, 2002) aura pour conséquence de suspendre en 2005 (date d’entrée en application des ADPICs), hormis quelques aménagements et flexibilités prévus dans la Déclaration de Doha de 2001, l’importation par les pays les plus pauvres des traitements les plus récents pour les maladies infectieuses, produits à moindres coûts sous forme de génériques dans certains pays du Sud, essentiellement le Brésil et l’Inde.

Loin de stimuler des dynamiques de création et d’innovation comme l’avancent certaines justifications théoriques du renforcement des brevets, et plus généralement des DPI, la prolifération des droits et la montée de l’exclusivité sur des fragments de ressources et de savoirs entrant dans les processus de fabrication produisent avant tout des blocages et de l’inefficacité (Heller et Eisenberg 1998, Stiglitz 2006). Dans le champ des médicaments pour les grandes pandémies, l’extension des droits alloués a conduit à une double impasse : la

⁷ OMS Rapport « *Macroeconomics and Health : Investing in Health for Economic Development* », 2001

monopolisation et le contrôle consécutif des marchés, qui limite l'accès des pays touchés au premier chef mais les plus démunis, en raison d'une discrimination par les prix ; le contrôle des trajectoires technologiques dans l'industrie biopharmaceutique, qui obère la génération de nouveaux médicaments adaptés aux mutations des vecteurs de la maladie. Nous verrons dans le cas du paludisme quel est le poids de chacune de ces propositions parmi un ensemble de facteurs divers et complexes limitant l'accès aux traitements dans ses différentes dimensions. Mais s'agissant du VIH/sida, l'adoption des ADPICs conduisait les pays du Sud signataires à ne plus pouvoir importer d'ARV génériques, alors même qu'ils pouvaient coûter jusqu'à 98% de moins que les médicaments brevetés, de prix inabordable ; les règles de libre-échange du commerce international déniaient ainsi l'accès aux nouveaux médicaments de la majorité des malades qui en avaient besoin.

La crise et le débat public sur l'accès aux traitements du sida ont cependant servi de révélateurs de quelques points d'évolution/ouverture de l'environnement politique mondial, intéressant la question du développement de nouveaux outils de santé pour les besoins essentiels des PED, et celle de leur accès universel : la société civile a montré qu'elle pouvait se mobiliser pour l'accès des pays du Sud à de nouveaux traitements ; les problèmes de santé publique peuvent être reconnus prioritaires sur la protection des DPI dans le droit international ; les médicaments peuvent migrer du cadre des biens privés vers l'approche en terme de « biens publics mondiaux ».

L'utilisation du concept de « biens publics mondiaux »⁸ dans l'arène internationale a émergé à la Conférence des Nations-Unies à Monterrey en mars 2001 sur le financement du développement. Plusieurs pays ont plaidé pour une initiative permettant de prendre en charge à l'échelle mondiale des actifs appartenant à l'ensemble de l'humanité, qui ne peuvent être suffisamment régulés par les pouvoirs publics locaux et doivent être préservés pour le bien de tous. Ce concept s'est ensuite diffusé dans le domaine de la santé⁹, souligné particulièrement au travers des prises de position des ONG de solidarité internationale (en première ligne Médecins Sans Frontières) en faveur d'une mondialisation de l'appréhension des problèmes d'inégalités structurelles de santé dans les PED. Les biens publics mondiaux sont alors approchés comme relevant des droits humains fondamentaux à satisfaire des besoins essentiels¹⁰, en ayant recours à des principes d'équité, et non pas dans une approche d'économie publique mettant en avant l'efficacité de biens publics émetteurs d'externalités positives, et dont il conviendrait de définir la nature et les caractéristiques (Banque Mondiale, OMC ...).

⁸ Kaul I., Grunberg I. et Stern M.A. *Global Public Goods : International cooperation in the 21st century*, NY : PNUD, Oxford University Press, 1999

⁹ «An effective assault on diseases of the poor will [...] require substantial investments in global public goods (GPGs), including research and development into diseases that are concentrated in poor countries» OMS Rapport de la Commission «Macroeconomics and Health», J.Sachs, 2001, op.cit. La santé est également l'un des biens publics mondiaux, «biens pour la production desquels le marché est défaillant» recensés par le PNUD.

¹⁰ La Convention Internationale des Droits économiques, sociaux et culturels (ICESCR) de 1966 détaillait dans son article 12 la progressive réalisation du droit à la santé, qui a une portée normative pour les Etats membres des Nations-Unies, au travers d'étapes telles que l'accès aux équipements de santé, aux biens et aux services. Le Commentaire général 14 (11/08/2000) met en application les principes de disponibilité, d'accessibilité, de pertinence et de qualité des biens et services, qui incluent les médicaments essentiels tels que définis dans le Programme d'action de l'OMS sur les Médicaments Essentiels. Il définit « le droit au plus haut standard de santé ».

La notion de « biens communs » (Ostrom, 1990), quoiqu'à notre sens originellement plus étroite, est parfois substituée à celle de biens publics mondiaux. La résurgence de la problématique des biens communs et son articulation avec l'innovation ont pour avantage d'insister, au-delà de l'aspect patrimonial, sur la dynamique de création collective et de renouvellement de ces communs, plus spécifiquement les communs intellectuels au travers de dispositifs d'«*open science*» ou «*open source*» (Cassier, Coriat, 2008). L'appropriation du concept de bien public mondial par certaines institutions internationales, telle l'OMS, n'est pas stabilisée dans son contenu et peut varier selon le champ des négociations dans la communauté internationale. Elle réfère néanmoins généralement à la nécessité d'une régulation internationale, quant à l'accès de tous à la santé et quant à la recherche et diffusion d'outils pour les maladies négligées ; et au besoin de gestion collective de ceux-ci au niveau mondial.

Ces évolutions s'inscrivent, avec le tournant du millénaire, dans une multiplication des acteurs de la RD pour les maladies négligées, et dans l'agenda politique international sous la forme d'actions visant à favoriser le développement de nouveaux outils de santé, et secondement leur accès.

Tout d'abord les PDPs se multiplient aux côtés de MMV et d'IAVI, le plus souvent axés sur un type d'activité médicale (vaccin, diagnostic, médicaments, microbicides...) ou dédiés spécifiquement à une maladie négligée : Global Alliance for the TB Drug development (TB Alliance), Institute for One World Health (IOWH), Foundation for Innovative Diagnostics (FIND), et DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative), en sont les principaux. A la fin de 2010, les trois-quarts des projets de développement de produits de santé pour les pays à faibles et moyens revenus sont conduits par plus de 17 PDPs, qui ont déjà développé et licencié 14 produits et ont de nombreux projets en *pipeline*.

Du côté industriel, certaines sociétés pharmaceutiques multinationales (GSK, Novartis, Astra-Zeneca, Bristol Myers, Sanofi-Aventis) créent en leur sein à partir de mai 2000, pour des motifs sur lesquels nous reviendrons, des départements d'« Accès aux médicaments pour les maladies négligées », tandis que des sociétés biotechnologiques (Anacor, Genzyme, Advinus, Immtech, Scynexis,...) collaborent avec les PDPs sur des étapes précises de la RD comme le criblage, la « *lead optimization*¹¹ » ou le développement préclinique. Enfin et au cœur de la recherche, de nombreux instituts publics et universités, dans les pays en développement ou émergents comme industrialisés, s'engagent sur les maladies négligées et mettent en place des consortia de recherche pour traduire la recherche fondamentale en candidats médicaments.¹²

Dans la coordination de ces arrangements institutionnels et de leurs actions, le rôle prédominant revient aux organisations internationales par rapport aux Etats, tandis que les ONG s'impliquent de plus en plus dans les débats internationaux et cherchent à y promouvoir leurs programmes. Des mécanismes tels les Partenariats Public-Privé (PPPs)¹³ et les engagements d'achats pour encourager le développement de vaccins et médicaments sur le

¹¹ Sélection de candidats-médicaments

¹² DNDi Rapport d'activité 2008 Business Plan 2007-2014

¹³ K. Buse, A.Waxman, « Public-Private Health Partnerships : a Strategy for WHO », *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 79, 2001, n° 8.

sida, la malaria, la tuberculose et autres maladies négligées sont prônés par l’OMS en 2001, et soutenus par le G8 en 2005 en complément d’investissements directs dans la recherche fondamentale. Le financement des actions de RD sur les maladies négligées, mais majoritairement sur les « Trois Grands » (HIV, malaria et tuberculose) repose pour une part sur un petit nombre de gouvernements donateurs, européens, américains et des pays émergents ; le PCRD européen, quant à lui, intervient depuis 2002 au moyen d’un partenariat sur des plate-formes technologiques destinées aux essais cliniques de médicaments pour l’Afrique sub-saharienne¹⁴, et depuis 2007 les maladies les plus négligées figurent sur son programme prioritaire (7^{ème} PCRD). Mais l’essentiel des fonds, qui ont propulsé massivement de nouveaux efforts de recherche menée par des PDPs, provient de sources caritatives, au premier rang desquelles (presque 60%) la Fondation Bill et Melinda Gates (BMGF), qui a investi plus de 11 mds US\$ depuis 1994, date de sa création, jusqu’à 2008 ; ces financements catalytiques ne sont pas sans positionner la Fondation BMG comme acteur très influent de la politique internationale de santé.

Le projet OMS 2001, qui situe à 3 mds US\$ par an le financement requis pour la RD des MN, voit dans la participation de la société civile et des acteurs privés un puissant facteur d’amélioration pour les politiques des pays endémiques, permettant à ceux-ci de commencer à contrôler eux-mêmes leurs maladies infectieuses en développant vaccins et médicaments¹⁵. Soulignant l’importance nouvelle du problème dans l’agenda international, l’OMS crée en 2006 un Département pour les Maladies Négligées Tropicales regroupant les anciens services dispersés sur la recherche et le contrôle des maladies transmissibles, et focalisé sur les maladies kinétoplastides et infections à helminths ou nématodes ; TDR réoriente sa mission sur la mise en place d’un cadre collaboratif pour les partenariats de recherche sur les MN, et la formation de chercheurs des pays endémiques comme *leaders* de recherche.

Mais si la question de la RD pour de nouveaux outils de santé répondant aux besoins essentiels des populations les plus démunies relève désormais de discussions au niveau mondial entre instances de la gouvernance, pour autant un cadre global de régulation n’est pas établi, et il est d’autant moins tangible que la notion de « biens publics mondiaux » pour désigner ces outils de santé comporte des divergences d’interprétation selon les valeurs et intérêts des différents acteurs et institutions ; en conséquence, la prise en charge de ces biens de santé fait l’objet de rapports de force et de négociations tendues au sein de la communauté internationale, particulièrement entre d’une part les grandes puissances industrialisées partisanses d’une généralisation des brevets et de leur niveau de protection, et d’autre part les ONG et pays émergents prônant la mise en place d’actions qui engagent la disponibilité et l’accès aux traitements des maladies négligées des pays à faibles revenus.

Tandis qu’apparaissent dans le paysage politique de nouvelles institutions chargées de faciliter l’achat de médicaments essentiels par les pays pauvres, qui s’appuient essentiellement sur une viabilisation des activités marchandes dans un secteur non profitable,

¹⁴ EDCTP European and Developing Countries Clinical Trial Partnership

¹⁵ Moran M. et al, London School of Economics. The New Landscape of Neglected Disease Drug Development, 2005, *PLoS Medicine*, 2(9)

plusieurs rapports et résolutions jalonnent une progression, au sein des membres de l’OMS, des idées déniaient à un système basé sur les brevets la capacité à financer le développement de nouveaux produits pour les besoins de santé mondiale prioritaires¹⁶. En avril 2006, la Commission de l’OMS sur la Propriété Intellectuelle, l’Innovation et la Santé¹⁷ commet un rapport appelant les gouvernements à développer des recherches adaptées aux besoins de santé des PED, et en mai suivant la Résolution 59.24 sur la Santé publique, l’Innovation, la Recherche pour la santé essentielle et les Droits de propriété intellectuelle, proposée par le Kenya et le Brésil, est adoptée : elle crée un Groupe de Travail intergouvernemental (IGWG) chargé d’explorer une stratégie et un plan d’action, d’une part pour fonder un système soutenable à long terme de RD guidée par les besoins des maladies affectant de façon disproportionnée les pays en développement, mais aussi pour définir clairement des priorités. Huit PDPs¹⁸ déposent conjointement une prise de position insistant sur le besoin de mécanismes d’incitation et de financement renouvelés pour le développement de nouveaux outils de santé pour les PED. L’Assemblée de l’OMS se prononce en mai 2008 et ébauche un cadre mondial pour la RD, se fondant sur des principes d’accès universel et de partage mondial de la charge de production de « biens publics mondiaux »¹⁹.

Ce détour pour dépeindre le paysage évolutif de la RD pour les maladies négligées nous a permis de mettre en relief la densification progressive, en ce qui concerne les acteurs et les cadres institutionnels, du canevas de l’action pour les médicaments essentiels, sur lequel vient se greffer l’ASAQ, premier médicament issu du *pipeline* de RD de DNDi. Il nous faut maintenant situer ce médicament sur son terrain infectieux, celui du paludisme.

Le paludisme (ou malaria dans son appellation anglo-saxonne) est l’une des plus anciennes maladies de l’humanité qui a suscité une bataille, préventive et curative, sans fin ; il a de lourds effets sur la morbidité et la mortalité des populations, et en conséquence sur le niveau socio-économique des nations touchées par ce fléau, qui sont de nos jours des pays à faibles ou moyens revenus. S’il a en effet à peu près disparu des pays tempérés, il sévit, le plus souvent sous sa forme non-complicquée (*Plasmodium Falciparum*), dans les régions tropicales de l’Amérique Latine (principalement en Amazonie), de l’Asie du Sud-Est et de l’Inde, et surtout de l’Afrique sub-saharienne. Environ 3,3 milliards de personnes dans le monde étaient sous risque de paludisme en 2009, mais les 1,2 milliards exposés à un risque élevé d’infection vivaient pour la plupart dans les régions Afrique (47 %) et Asie du Sud-Est (37 %) de l’OMS. Sur 225 millions d’épisodes annuels de morbidité, plus de la moitié sont survenus en Inde, en Birmanie, en République Démocratique du Congo et au Nigeria. La mortalité touche principalement (85%) des enfants de moins de cinq ans et l’Afrique est la plus atteinte (90% des décès). La charge intérieure de cette maladie est donc très élevée pour l’Afrique, en particulier pour les plus pauvres, elle peut selon certaines estimations amputer (directement et

¹⁶ Commission on Intellectual Property Rights « Integrating Intellectual Property Rights and Development policy », London, 2002; Report of the WHO Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health, Geneva, WHO, avril 2006.

¹⁷ CIPIH, créée en 2003, WHA Resolution 56.27

¹⁸ DNDi, MMV, TB Alliance, IAVI, PDVI (Pediatric Dengue Vaccine Initiative), Aeras Global TB Vaccine Foundation, Innovative Vector Control Consortium, Malaria Vaccine Initiative

¹⁹ OMS, Global Strategy and Plan of Action on public health, innovation and intellectual property, WHA Resolution 61.21

indirectement) le taux de croissance de certains pays jusqu'à 1,3% par an, et le coût des programmes de contrôle de la maladie peut représenter une forte proportion des budgets nationaux de santé. Le paludisme est largement lié à des conditions de pauvreté, et accroît la susceptibilité aux infections par d'autres maladies, comme le VIH/sida ou la tuberculose, illustrant la nécessité d'une approche transversale de la santé. Certains médicaments d'origine végétale, en particulier la quinine, ont joué un rôle-clé pendant des siècles ; elle a été supplantée ensuite par la chloroquine (Nivaquine®) et d'autres monothérapies, synthétiques ou non. Mais dans les années 60 s'affirme en Asie du Sud-Est une montée de la résistance à ces médicaments traditionnels, qui gagne ensuite les autres continents. Cette résistance est largement due au conflit vietnamien, et à l'accélération des recherches antipaludéennes américaines pour préserver les soldats US, qui ont débouché sur de nouvelles molécules telles la sulfadoxine-pyriméthamine (SP)²⁰, la méfloquine et le proguanil qui, utilisées en monothérapies, ont accru le phénomène de résistance observé. Des recherches pour de nouveaux composants sont suscitées, particulièrement dans des institutions de recherche des pays endémiques (Malaisie, Thaïlande...), en Chine, et au niveau des groupes d'experts internationaux à l'OMS et à la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* (LSHTM, UK). Ce processus aboutit à une résurgence de l'artémisinine, principe actif traditionnel chinois, et à la reconnaissance de ses combinaisons comme standards et traitements de 1^{ère} ligne antipaludéens. A la suite des préconisations de l'OMS en 2001 et 2006, une association artésunate-amodiaquine à dose fixe, l'ASAQ, devient disponible en mars 2007. Produit d'un partenariat entre la Fondation DNDi²¹ et le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis, ce médicament est présenté comme un « bien public », susceptible de servir de modèle au développement futur de médicaments contre les maladies tropicales négligées touchant principalement des populations pauvres.²²

Le présent rapport de recherche est axé sur la conception, le développement, la production et la mise à disposition de l'ASAQ en tant qu'essai de constitution d'un « bien public mondial ».

²⁰ La sulfadoxine-pyriméthamine, SP, sera produite par Roche sous le nom de Fansidar®

²¹ Drugs for Neglected Diseases Initiative

²² Kiechel J.R., Pécoul B. L'ASAQ, une avancée dans la lutte contre le paludisme. *Médecine Tropicale*, 2007, 67.

2 - L'ASAQ® : un antipaludéen FDC d'artémisinine pour concurrencer le quasi-monopole du Coartem® subventionné par des organisations internationales

La redécouverte d'un ancien remède chinois, et sa modernisation technologique, fruit d'une longue collaboration internationale

L'utilisation en Chine des feuilles de Qinghao (*artemisia annua*) contre les fièvres de la malaria est relatée au 4^{ème} siècle par Ge Hong dans son recueil « Zhouhou Bei Ji Fang »²³. Dans les années 1960, la montée des résistances à la chloroquine en Asie du Sud-Est et la requête de l'armée Vietcong conduisent le gouvernement chinois à soutenir un programme de recherche sur la malaria, qui examine les remèdes traditionnels. Les chercheurs chinois du Centre de Médecine Traditionnelle et du Collège Militaire de Pékin, alertés sur les qualités du Qinghao par les commentaires de Ge Hong, développent un processus d'extraction et identifient en 1972 l'artémisinine comme principe actif ; ils poursuivent alors dans les années 70 des recherches d'efficacité, de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie sur cette molécule et plusieurs de ses dérivés (artémether, artésunate..) et conduisent des essais cliniques²⁴. Soucieux de combler les lacunes de ces travaux en internationalisant le processus de recherche, ils font appel au début des années 80 à l'OMS, qui dépêche une équipe de TDR, CHEMAL²⁵, dirigée par le Pr Wallace Peters (LSHTM), et incluant deux spécialistes américains, du NIH et de WRAIR²⁶. Cette équipe de TDR poursuivra intensément pendant une dizaine d'années des activités de recherche chimiothérapique sur les interactions de l'artémisinine avec d'autres médicaments, combinés pour pallier la courte durée de vie de cette molécule dans l'organisme ; et également des recherches sur les phénomènes de résistance du paludisme²⁷. Ces recherches sont multilatérales et s'appuient sur le réseau de laboratoires partenaires de TDR, et elles sont en partie financées au départ par la FDA (Food and Drug Administration) américaine, le gouvernement américain ayant négocié vers 1978 l'accès à la pharmacopée traditionnelle chinoise²⁸ ; ainsi que par USAID (US Agency for International Development) et le Wellcome Trust (UK). Parmi les dérivés, elles se focalisèrent surtout sur l'artéether, ce qui fut reconnu en 1995 comme une erreur en raison d'effets secondaires neurologiques. Les chinois continuèrent la RD sur l'artésunate. Parallèlement, en 1981, Nick White, chercheur du Wellcome Trust installé à l'Université de Mahidol (Bangkok, Thaïlande), rencontra les auteurs chinois du rapport QACRG sur l'artémisinine et il fut destinataire d'un échantillon d'artésunate ; il fut ensuite l'initiateur du concept d'ACT²⁹, « *artemisinin-based combination therapy* », combinant des agents non-reliés antipaludéens, et il put observer l'efficacité de la combinaison artésunate et méfloquine

²³ « The Handbook of prescriptions for emergencies », cité dans D.G. Dalrymple, WP 2009

²⁴ QACRG (Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group), 1979, "Antimalaria Studies on Qinghaosu", *Chinese Medical Journal*, vol 92, 12.

²⁵ CHEMAL Scientific Working Group on the Chemotherapy of Malaria

²⁶ NIH National Institutes of Health, WRAIR Walter Reed Army Institute of Research

²⁷ Peters W., 1990, « The prevention of antimalaria drug resistance », *Pharmacology and Therapeutics*, vol.47, 2.

²⁸ Propos de Jean Delmont, réunion 24/04/2010 à la Faculté de pharmacie de Marseille, Hôpital Nord

²⁹ Entretien avec J.R.Kiechel, DNDi, Chef du projet FACT, mai 2011

(AS +MQ) pour lutter contre les résistances aux antipaludéens à Bangkok et le long de la frontière Thaï-Birmanie³⁰, ce qui en fit un ardent défenseur des ACTs auprès de l’OMS. En Chine, la société Kunming Pharmaceutical Corp³¹, Yunnan, était impliquée dans la RD sur l’artémisinine depuis sa lancée, et elle commença à produire de l’artéméther à la fin des années 1970, et à commercialiser l’artémisinine en monothérapie à la fin des années 1980. Elle est le premier producteur chinois de dérivés d’artémisinine et d’ACTs. Au début des années 1990, les scientifiques chinois développent une combinaison non testée auparavant, d’artéméther-luméfantrine, et les droits de commercialisation en dehors de la Chine en sont acquis par Ciba-Geigy (devenu plus tard Novartis) pour une poignée de millions de dollars et des *royalties* sur les ventes annuelles.

Le passage aux ACTs de la politique mondiale de santé publique : l’entrée de l’artémisinine sur la scène internationale

Le principe d’associer des molécules actives ayant des caractéristiques complémentaires pour augmenter l’efficacité du traitement et contrer l’évolution des chimiorésistances est ancien dans la recherche sur les maladies infectieuses, et proviendrait du champ de la tuberculose³² avant d’avoir été appliqué avec succès aux ARVs dans celui du VIH-sida. Plusieurs associations étaient déjà utilisées contre le paludisme, mais sans dérivés d’artémisinine, ceux-ci ayant une durée de vie encore quatre fois plus courte que le principe actif. Par ailleurs, la technologie innovante sous forme de combinaison à dose fixe (FDC *Fixed-Dose Combination*) a pour avantage d’améliorer l’adhérence des malades au traitement et l’efficacité du dosage, en réduisant la charge médicamenteuse et en éliminant la possibilité de prise d’un seul médicament d’une combinaison thérapeutique. Les FDCs évitent les risques liés aux monothérapies et ont potentiellement un contrôle du développement des résistances, dans le cas présent aux ACTs.

Au plan de l’action publique internationale, l’extension de la résistance aux antipaludéens était jugée dramatique. Roll Back Malaria, partenariat entre l’OMS, la Banque Mondiale, le PNUD et l’UNICEF, voit le jour en 1998 ; MMV (Medicines for Malaria Venture), organisation public-privé non-lucrative fondée par l’OMS et des industries pharmaceutiques anglo-saxonnes, et soutenue financièrement par la Fondation Gates, est créée en 1999 et deviendra ensuite une Fondation. En avril 2000 se tient à Abuja (Nigeria) un Sommet international pour faire reculer le paludisme, au cours duquel l’OMS lance une campagne pour diminuer de moitié avant 2010 le nombre de décès dus à cette maladie.

Des essais pionniers sur la combinaison de différents dérivés d’artémisinine, à des dosages divers, avec d’autres composants, avaient été menés par WHO/TDR en Asie du Sud-Est dans

³⁰ Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, Wilairatana P, Suntharasamai P, et al. Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. Thailand. *The Lancet*, 1992, 339: 821–24

³¹ Kunming Pharma appartient au groupe Holley de Hangzhou, qui est en situation quasi-monopolistique en Chine, leader sur l’extraction d’artémisinine et la fabrication de ses dérivés (artésunate, artéméther, ...)

³² Entretiens avec Graciela Diap, coord. médicale FACT, 28/11/2010, et Yves Champey, DNDi, op.cit.

les années 1990³³, et les tests d'ACTs dans les pays endémiques démontraient leur richesse potentielle d'utilisation. Deux consultations techniques de l'OMS à Genève, sur les médicaments antipaludéens, en novembre 2000 et en avril 2001³⁴, appuyées sur des rapports techniques conséquents, conclurent à la forte pertinence des ACTs contre le paludisme à *P. Falciparum* dans les régions où s'affirmait une résistance à la chloroquine et à la SP, particulièrement en Afrique³⁵. Ces réunions sont le théâtre de l'irruption des ACTs, jusque là cantonnées dans les réunions techniques des spécialistes de CHEMAL/TDR, à l'échelon des discussions de politique internationale. En avril 2002, l'OMS émet des recommandations³⁶ de changement des politiques nationales de lutte contre le paludisme, impliquant le retrait de la chloroquine et l'adoption comme traitement de 1^{ère} ligne de quatre associations, identifiées par TDR : artésunate/amodiaquine (AS/AQ), artésunate/méfloquine (AS/MQ), arthémeter/luméfantine (AL), et artésunate/sulfadoxine-pyriméthanine (AS/SP). Chacune de ces combinaisons a des qualités différentes et peut être mieux adaptée à une situation épidémiologique particulière de la diversité africaine. Sur ces quatre combinaisons, seule AL était produite en combinaison à dose fixe, par Novartis sous le nom de Coartem®, avec pour seul avantage connu l'absence d'usage de la luméfantine en monothérapie. Les autres produits existants étaient vendus en *coblister*s (comprimés séparés sous le même emballage), principalement par des fabricants indiens : AS+AQ par IPCA, Cipla, Dafra Pharma, et Sanofi; AS+MQ par Mepha (Suisse); AS+SP par Dafra Pharma. Les FDC ne pouvaient donc pas être seules recommandées aux Programmes nationaux de contrôle par l'OMS ; cependant dans le Comité technique de 2001 « *Arthemeter-lumefantrine was noted for the first time and rated as the most valuable artemisinin combination treatment available* » (WHO, 2001). Par la suite l'OMS recommandera l'utilisation des FDC pour leur facilité d'adhérence aux traitements.

Le Coartem® du géant Novartis propulsé en exclusivité à la conquête du marché antipaludéen mondial : des débuts chaotiques

Les droits de propriété intellectuelle de la combinaison AL appartenaient à l'Institut de Microbiologie de Beijing de l'Académie militaire des Sciences médicales de la RP de Chine, qui les conserva pour les pays les moins avancés³⁷. Ils furent licenciés commercialement (avec un brevet détenu conjointement) en 1991 à Ciba-Geigy (ensuite Novartis) pour les autres pays, jusqu'en 2011. Novartis contracta en 1994 avec un groupe chinois pour

³³ Olliaro P., Taylor W.R., 2004, "Developing artemisinin based drug combinations for the treatment of drug resistant falciparum malaria. A review", *Journal of Postgraduate medicine*, vol.50, 1, march.

³⁴ WHO, 2001 "Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a WHO Technical Consultation, 4-5 april 2001" World Health Organization, Geneva (WHO/CDS/RBM/2001.35)

³⁵ Le Comité Technique de 2001 anticipe bien les problèmes de régulation des ACTs dus à leurs matières premières, puisqu'il note les risques de pénurie ou de surproduction de la plante, qui demande 18 mois de culture, dont est extraite la molécule qui produit des dérivés composants des ACTs.

³⁶ Il faut souligner que, sur un objet de santé publique aussi important et en crise que le paludisme, l'OMS n'avait pas émis de recommandation depuis 18 ans (Entretien G.Diap, op.cit.)

³⁷ Dugué M. "Global situation of finished products" Meeting on the production of Artemisia and artemisinin-based combinations therapies, juin 2005, Arusha, Tanzania. WHO, GMP, 2006.

poursuivre le développement industriel, et des études multicentriques et des essais en Europe en 1998-99³⁸ aboutirent à un enregistrement international (PCT) du médicament en Suisse en 1999 sous le nom de Coartem®. Il devait être principalement développé pour le marché des pays industrialisés sous le nom de Riamet®, mais la recommandation de l’OMS sur le choix des ACTs pour les pays endémiques fit bifurquer le destin de ce médicament en présentant l’opportunité d’une diffusion dans les PED dans des conditions commerciales protégées. Dix-huit études furent menées et le médicament fut enregistré dans plus de 80 pays. Ultérieurement, Novartis entreprit, en partenariat avec MMV, des études précliniques et cliniques complémentaires sur une formule pédiatrique de son produit, nécessaires pour satisfaire aux conditions des autorités de régulation occidentales, et le Coartem Dispersible® est approuvé par la FDA en avril 2009³⁹ et devient le «*gold standard*», alors même qu’il ne peut être prescrit aux enfants pesant moins de 5kg (env.3 mois). Le Coartem® est fabriqué sur le site de production de Novartis à Beijing (RPC), et la société a installé en complément une usine à Suffern (NY) aux Etats-Unis, pour pouvoir répondre à la demande résultant de son accord avec l’OMS.

Revenons tout d’abord sur l’*accord OMS/Novartis*.

En 2000, on trouvait le Coartem dans le secteur privé pharmaceutique des PED à plus de 7US\$ le traitement, et le gouvernement du Burundi, où sévissait une grave épidémie de paludisme que Médecins Sans Frontières tentait d’arrêter, refusa de l’acheter à un tel prix⁴⁰. A la suite de cette épidémie, l’OMS signa avec Novartis le 23 mai 2001 un accord (*MoU Memorandum of Understanding*) l’engageant pour dix ans à produire et distribuer le Coartem® dans les pays en développement auprès des agences du secteur public, des ONG, et des organisations internationales, à «*prix coûtant*»⁴¹, et selon les prévisions faites par l’OMS sur leurs besoins de consommation en médicaments. La demande est rendue solvable puisque les achats d’ACTs par les gouvernements africains répondant aux procédures d’agrément seront subventionnés notamment au travers du Fonds Mondial de Lutte contre le sida, la tuberculose et la malaria, récemment créé en avril 2001⁴². Le **prix** négocié par l’OMS est de 2,4\$/traitement adulte et 0,90\$/t enfant pour le secteur public et assimilé⁴³, et est nettement supérieur au prix (en 2002) de deux autres combinaisons de médicaments co-administrés recommandés pour l’Afrique : AS+SP 1,2 US\$ par traitement adulte, et AS+AQ 1,3 US\$

³⁸ Essais avec la participation de Jean Delmont (source : Réunion 04/2010 Faculté de pharmacie Hopital Nord Marseille)

³⁹ Cette approbation lui vaut de bénéficier de la part de la FDA de son premier «*priority review voucher*», destiné à récompenser un «*nouveau*» médicament pour les pays en développement, qui permet un enregistrement «*fast track*» (revue accélérée) d’un prochain médicament, de 6 mois au lieu de 10 mois ; cette prime, destinée à favoriser l’innovation pour de nouveaux traitements pour les PED, est évaluée à un «*cadeau*» de 100M US\$.

⁴⁰ Entretien G.Diap, op.cit.

⁴¹ Selon un Rapport du Cabinet d’audit Deloitte et Touche commandité par l’OMS en 2003, pour s’assurer que le prix de vente annoncé par Novartis en 2001 (2,4 US\$ par traitement) n’excède pas les coûts à prendre en compte, ceux-ci comprennent : les coûts de toutes les substances actives ; les coûts de formulation ; les coûts d’emballage ; les royalties payables aux tierces parties (titulaires du brevet). Les auteurs du rapport concluent que ces coûts se sont montés à 3,25 US\$ en juillet 2002 et 3,20 US\$ en novembre 2002, et que le prix demandé par traitement en 2003 par Novartis était donc en faveur de l’OMS (Deloitte and Touche «*Report for the Review of Collaborating Partner Pricing*», Report to the World Health Organization, 2003).

⁴² The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM)

⁴³ Système de «*tiered pricing*», ou prix différenciés selon le secteur de distribution.

(Kindermans et al. 2002, Snow et al. 2003)⁴⁴ ; et 20 fois supérieur au prix de la chloroquine. Cet accord prévoit en outre un prélèvement de 3% par l’OMS sur le produit des ventes au secteur public, pour les frais de gestion de la fourniture des médicaments (WHA Resolution EB33.R44).

La formule du Coartem® est inscrite sur la Liste des médicaments essentiels de l’OMS en avril 2002, et deux ans plus tard (avril 2004) elle est préqualifiée par l’OMS, seule combinaison d’ACT à répondre aux critères d’exigence des experts de l’organisation⁴⁵, tandis que celle-ci recommande à présent de telles combinaisons FDC de principes actifs à base d’artémisinine pour le traitement de la malaria en 1^{ère} ligne.

L’accord initial entre l’OMS et Novartis prévoyait une **demande** de 2 millions de traitements (Mt) en 2005. Mais entre décembre 2003 et mars 2004, les prévisions de demandes par l’OMS et l’UNICEF explosent jusqu’à 60 Mt pour 2005, et 80-100 Mt pour 2006 en raison du changement de protocole national de nombreux pays endémiques en faveur des ACTs, et particulièrement du Coartem®. En situation quasi-monopolistique, Novartis aurait dû anticiper et accroître rapidement sa **production de Coartem®** (100.000 traitements seulement ont été fournis en 2002) pour satisfaire aux estimations et à la demande des autorités sanitaires. Mais pour ce faire, la firme était contrainte d’opérer un changement d’échelle, dans la culture d’*artémisia annua* (transformation d’une culture largement sauvage en plantations commerciales, dont ultérieurement en 2006 des plantations en Afrique, en partenariat avec la société kenyane East African Botanicals⁴⁶); ceci en favorisant une augmentation et une diversification des extracteurs d’artémisinine – essentiellement en Chine et au Vietnam - et des fournisseurs de principes actifs, et par une expansion de grande ampleur et une actualisation aux normes BPF de ses installations de production chinoises. En octobre 2004, faisant suite à la campagne de Médecins Sans Frontières d’avril 2004 « Contre le paludisme, il est temps de passer aux ACTs », une réunion tenue à Nairobi entre l’OMS, le Fonds Mondial et les Ministres de la santé de pays endémiques africains prévoit d’accélérer le passage aux ACTs, avec un financement international reprogrammé pour les traitements antipaludéens (2^{ème} et 3^{ème} Rounds du GFATM renouvelés). La production de Coartem® passe de 4Mt en 2004 (pour 10Mt commandés par l’OMS, l’insuffisance étant due notamment à la pénurie d’artémisinine) à 33Mt en 2005, mais qui se révèlent cette fois en excédents sur une demande concrète encore peu stabilisée, en situation de nombreuses incertitudes.

Par ailleurs, à la Conférence du Comité technique de l’OMS de juin 2005 (Arusha, Tanzanie) sur les ACTs, des génériques indiens d’AL sont annoncés pour l’année suivante, introduisant la **concurrence** dans une situation monopolistique où le prix négocié au départ n’a pas diminué contrairement aux attentes. Novartis déclare fournir au contraire le Coartem « *en-dessous des coûts* » et demande à l’OMS une réévaluation de leur accord, et une sécurisation

⁴⁴ Kindermans J.M. “Changing national malaria treatment protocols in Africa : What is the cost and who will pay ?” Médecins Sans Frontières, Campagne pour l’Accès aux Médicaments Essentiels, 2002.

Snow R.W., Eckert E., Teklehaimanos A., “Estimating the needs for artesunate-based combination therapy for malaria case-management in Africa”, *Trends in Parasitology*, 2003, vol.9, n°8.

⁴⁵ La procédure de préqualification par l’OMS est devenue un standard de régulation internationale.

⁴⁶ Devenue ensuite Advanced Bio-Extracts

du **marché** par une garantie financière de pré-commandes de la part des pays endémiques, avant de s'engager à produire les quantités requises d'un médicament à coûts hautement fluctuants. Cet épisode prend place dans une polémique poursuivie depuis 2004, dans laquelle Novartis est accusée par les ONG de solidarité de n'être pas capable de fournir le montant de médicaments fixé par les prévisions et sacrifier ainsi des vies (MSF, 22/04/2005), et dans laquelle la firme se défend en accusant l'OMS de ne pas élaborer des prévisions de demande fiables. En décembre 2006, Novartis ferme momentanément son usine de Suffern (NY) pour prévenir des surplus en stocks d'un médicament à courte durée de vie (24 mois), situation qui est celle des autres producteurs d'ACT en 2006-2007 (IPCA, Cipla, Sanofi-Aventis ...) qui détruisent leurs stocks⁴⁷ en raison de l'insuffisance des commandes d'ACTs financées.

Sur le plan du **coût des matières premières**, la pénurie d'artémisinine jusqu'en 2005 par rapport à un gonflement brutal de la demande s'est traduite par une multiplication par quatre du prix de l'artémisinine en Chine jusqu'à 1100 \$/kg, qui induit à son tour la mise en place de plantations d'*artémisia* atteignant 28 000 ha dans le monde et la prolifération d'unités d'extraction. L'énorme surproduction de 2007 fait alors chuter le prix de l'artémisinine à 140 \$/kg, entraînant la faillite de nombreux producteurs et une situation dramatique pour les paysans qui ne peuvent pas écouler leur récolte de feuilles d'*artémisia* (J.Pilloy, Artépal, mars 2009).

Ces diverses fluctuations spectaculaires qui marquent les débuts des ACTs en tant que nouveau **standard antipaludéen** ont au moins pour effet favorable de susciter des réflexions de groupes de travail internationaux des différents « *stakeholders* » sur les **mécanismes de régulation** à mettre en place. Obtenir des prévisions fiables de demande⁴⁸, stabiliser les flux et les coûts des matières premières naturelles des ACTs, multiplier les médicaments préqualifiés afin de prévenir des positions de marché dominantes, deviennent alors autant d'objectifs préalables à atteindre afin de favoriser l'accès à ces outils de santé par des prix abordables et maîtrisés, ceci tant que ne sont pas disponibles des alternatives synthétiques ou semi-synthétiques en cours de recherche (MMV, IOWH, Sanofi-Aventis ...).

Cependant l'entrée sur le terrain de producteurs concurrents fait fléchir la position dominante de Novartis. Les génériques d'AL sont agréés sur la Liste de fournisseurs du Fonds Mondial, fin 2005 pour Ajanta, en mars 2006 pour Cipla. Novartis subit également la pression concurrentielle du partenariat conclu entre DNDi et Sanofi-Aventis fin 2004, dont la campagne commerciale annonce un antipaludéen (une ACT en FDC) qui serait vendu à 1\$/t. En 2006 se dessine par ailleurs la perspective d'une subvention globale internationale pour les traitements antipaludéens, à la suite de la proposition de l'Institut de Médecine américain (K.Arrow et al⁴⁹), prise en considération par UNITAID, ce qui conduira à la création de l'**AMFm**⁵⁰ en 2009 comme **structure intermédiaire de marché** expérimentale. La firme pharmaceutique semble alors opter pour une stratégie financière permettant d' « amorcer la

⁴⁷ Les ACTs ont une courte durée de vie, d'environ 2 ans.

⁴⁸ L'OMS met en place un *Technical Advisory Group*, chargé de réunir les demandes de médicaments des pays endémiques et de réaliser les prévisions de besoins.

⁴⁹ Arrow K., Panosian C., Gelband H., ed. "Saving lives, Buying time : Economics of Malaria drugs in an Age of Resistance", 2004. The National Academic Press, Washington, DC.

⁵⁰ Affordable Medicines Facility - malaria

pompe » d'une large demande pour son médicament face aux traitements anciens et aux monothérapies. Elle abaisse successivement le prix d'un traitement pour adulte de Coartem® à 1,80 US\$, puis à 1,57\$, enfin à 1\$ (Communiqué Novartis 29/09/2006). Elle attribue dans ses supports de communication les baisses successives du prix du Coartem® à ses gains d'efficacité à la suite de « *lourds investissements* »⁵¹ pour augmenter sa production manufacturière et étendre ses marchés en Afrique ; mais aussi à sa volonté affichée de contribuer à lutter contre le paludisme dans les pays pauvres, en favorisant leur accès à son traitement antipaludéen, « *charité* » qui lui coûterait 10 M US\$/an⁵². Cet argumentaire trouve cependant ses limites dans les déclarations⁵³ du CEO de Novartis, le Dr Daniel Vasella, qui récuse l'idée de pouvoir atteindre un objectif de diffusion du Coartem® à « prix coûtant » : *“We have no model which would [meet] the need for new drugs in a sustainable way... You can't expect for-profit organisation to do this on a large scale. If you want to establish a system where companies systematically invest in this kind of area, you need a different system.”*

Un système différent, c'est bien la revendication exprimée par l'ONG **Médecins Sans Frontières** qui a ouvert début 1999 une Campagne internationale pour l'**Accès aux Médicaments Essentiels** (CAME) avec un article « L'accès aux médicaments essentiels dans les pays pauvres : une bataille perdue ? »⁵⁴ (27/01/1999). La campagne de MSF a pour but d'accroître l'accès aux médicaments essentiels dans les pays en développement : en plaidant pour un mixage de différentes politiques visant à abaisser les prix des médicaments de façon soutenable ; en stimulant une recherche accrue sur les maladies négligées⁵⁵ ; enfin en trouvant des solutions pour conduire des médicaments non-profitables mais médicalement nécessaires jusqu'au stade de la production. Pour assurer ces solutions sur le long terme, MSF demande que les politiques de commerce international accordent à la santé publique le plus haut niveau de garantie, et soutiennent les pays en développement pour mettre en place une législation nationale qui donne priorité à l'accès aux médicaments par rapport aux droits de PI.

Cette année-là, l'ONG reçoit le prix Nobel de la paix, et décide d'affecter à l'étude des besoins médicaux des patients touchés par ces maladies endémiques la totalité du montant financier reçu à l'occasion du prix Nobel. Lors d'une réunion qui se tient à Paris à l'instigation de MSF et du Programme spécial WHO/TDR, est créé un Groupe de Travail sur les Médicaments pour les Maladies Négligées (Drugs for Neglected Diseases Working Group - DNDWG), organe indépendant composé d'experts internationaux en matière de santé. Son mandat est de chercher des approches innovantes permettant d'atteindre les objectifs fixés par

⁵¹ La société a investi avec ses partenaires chinois 50M US\$ dans l'usine de fabrication pendant l'année 2005 et a opéré un transfert de technologie pour actualiser le système assurance-qualité et respecter les normes internationales BPF.

⁵² « *La nécessité impérieuse d'un traitement antipaludéen à la fois très efficace et peu cher, notamment dans les pays pauvres, a motivé notre décision de fournir Coartem® à perte* » (Communiqué Novartis 2006). Selon le cofondateur de DNDi, Novartis est surtout gêné par les contraintes d'« *un tout petit truc dans leur immense business* » (entretien mars 2011, op.cit.)

⁵³ Interview du Dr Daniel Vasella, CEO de Novartis, donnée au Financial Times (2/10/2006)

⁵⁴ Pécol B., Chirac P., Trouiller P., Pinel J., « Access to essential drugs in poor countries: a lost battle? », *Journal of the American Medical Association*, 281, 361-367, 1999.

⁵⁵ Au premier chef la maladie du sommeil ou trypanosomiase africaine (HAT), la leishmaniose (VL) et la maladie de Chagas, qui sont des maladies kinétoplastides.

MSF. Ce groupe démarre avec cinq projets de nouveaux médicaments, dont deux antipaludéens à base d'artésunate pour répondre à l'appel de l'OMS sur les ACTs⁵⁶. Le projet FACT (Fixed-dose Artesunate Combination Therapy) débute en 2002, sous les auspices du DNDWG qui s'institutionnalise en 2003 en Fondation à but non-lucratif, la **DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative)**. Début 2007 l'ASAQ (FDC d'artésunate-amodiaquine) est le premier médicament à voir le jour, issu d'un partenariat de DNDi avec le groupe industriel Sanofi-Aventis, et il est suivi en 2008 par l'ASMQ (artésunate-méfloquine) développé par DNDi au Brésil avec l'entreprise publique pharmaceutique Farmanguinhos.

3 - La DNDi et son modèle : un « commun » virtuel ?

Nous avons vu précédemment la montée en puissance dans le champ de la santé publique des « *Product Development Partnerships (PDPs)* », nouveau type d'organisation né depuis le début du nouveau millénaire avec pour rôle de promouvoir, au moyen de partenariats multi-acteurs publics-privés, la RD et l'accès à de nouveaux outils de santé adaptés à la morbidité et aux besoins des pays en développement, outils qui sont inexistantes en raison des défaillances à la fois du marché et des pouvoirs publics⁵⁷.

DNDi est une organisation de coordination de recherche et développement de médicaments, à but non lucratif, de type collaboratif, orientée par les besoins des malades souffrant des maladies les plus négligées, pour lesquelles il n'existe pas de marché solvable car ces maladies concernent les malades les plus pauvres⁵⁸. Elle entre dans la catégorie des PDPs, mais elle s'en distingue néanmoins sur un certain nombre de points, concernant des dimensions qui caractérisent généralement des « communs » (Ostrom, 1990, Coriat, 2011), ensembles de ressources naturelles ou non mises en commun et gérées collectivement pour en perpétuer l'usage, et dans certains cas (par exemple les communs informationnels) les enrichir. Ces dimensions sont : la nature des biens ou les attributs attachés à leur usage, le régime de propriété, et le mode de gouvernance.

S'agissant de DNDi, ses **ressources** de diverse nature (tangibles et intangibles) ne sont pas mises ensemble pour être conservées au bénéfice des participants et/ou transmises, elles sont transformées par un processus d'innovation en médicaments destinés à être au moins pour partie des biens publics pour les malades les plus démunis ; c'est la coordination de ce processus qui est déléguée par ses partenaires à DNDi, qui est donc une organisation de RD virtuelle, ne menant pas elle-même de recherches, mais qui met en relation des éléments de

⁵⁶ Les leaders du DNDWG savaient que le projet de médicament (OZ project) de MMV à base de peroxydes synthétiques, en alternative viable à l'artémisinine, n'aboutirait pas avant de longues années (Entretien cofondateur DNDi, op.cit.)

⁵⁷ Trouiller P. *et al.*, « Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure », *Lancet*, 2002, **359**, 2188-2194

⁵⁸ «Best science for the most neglected» est l'adage de DNDi.

recherche existants qui, mis ensemble, deviennent fructueux ; ce processus lui-même enrichit les potentialités d'innovation, en rétablissant une fluidité dans la circulation des connaissances, et en permettant leur combinaison et leur cumulativité.

Sans entrer ici dans les détails d'une analyse approfondie de DNDi, précisons un peu ses caractéristiques. La **mission** de DNDi est, selon son Directeur Exécutif Bernard Pécou, de « marier les besoins des malades et les opportunités de recherche et développement dans le monde ». Cette mission est donc double : il s'agit de « mettre ensemble les ressources et savoir-faire pour identifier les projets prometteurs et les faire avancer rapidement et à bas coût. Nous travaillons à fournir aux malades les traitements dont ils ont désespérément besoin. » Mais en même temps il s'agit de « promouvoir les collaborations et les transferts technologiques entre instituts de recherche académique et producteurs de médicaments » (Interview, Genève, 2004).

On voit qu'une **stratégie de RD** guidée prioritairement par les besoins des malades exige d'une part de lever les verrous à la circulation des connaissances en amont et en aval pour élargir et enrichir l'espace d'innovation⁵⁹ ; d'autre part est mis en avant un critère de temporalité qui influe sur le choix des composants selon leur nature, et selon l'étape de développement du processus dans laquelle ils entrent, ce qui n'impliquera pas les mêmes types d'usage de ces ressources ni les mêmes collaborations en fonction de la séquence initiale du projet. A court terme, la stratégie consiste à avoir rapidement des médicaments « acceptables », i.e. des traitements qui permettent d'améliorer la prise en charge sans pour autant appuyer un programme d'élimination de la maladie. Il s'agit ici de tester des médicaments qui ne sont pas nouveaux, mais traitent déjà d'autres pathologies microbiennes ou parasitaires, pour leur offrir une nouvelle existence thérapeutique. A moyen terme, DNDi investit dans le développement de formes médicamenteuses plus adaptées aux patients et au terrain, ce qui prend davantage de temps (exemple de l'ASAQ). Il s'agit de maximiser le potentiel d'utilisation de molécules existantes en les combinant, et de minimiser leur toxicité et leur période de traitement. Enfin l'objectif de long terme est de mettre au point des médicaments complètement innovants, comme le font les PDPs, en s'appuyant sur un consortium pour chaque maladie prioritaire ; celui-ci transforme des molécules sélectionnées chez les industriels ou de nouvelles entités chimiques (NEC) en candidats médicaments pouvant être testés (consortium de "lead optimization")⁶⁰. Les caractéristiques-clés des médicaments recherchés constituent des « target product profiles » (TPP) qui guident le processus de recherche, mais sont révisés chaque année en fonction de l'évolution de l'environnement. DNDi combine donc dans son portefeuille de projets l'exploration de molécules, l'optimisation de médicaments existants, et la découverte de nouveaux

⁵⁹ La recherche peut parfois remonter académiquement très en amont sur les procédés, et permettre des sauts technologiques, éminemment favorables à l'obtention rapide de médicaments essentiels. C'est le cas des partenariats de DNDi sur le criblage à haut débit de familles de composants, avec l'Institut Pasteur de Corée qui a mis au point des modèles très innovants de bioimagerie cellulaire pour la Leishmaniose et Chagas, et avec l'Institut Eskitis, spin off de l'Université Griffith, Australie, sur HAT, qui permettent d'identifier beaucoup plus rapidement et à une beaucoup plus grande échelle des séries pertinentes comme point de départ de « Drug discovery ». Les résultats du criblage à haut débit par IPK, financé par DNDi, sur des séries mises à disposition par ses firmes partenaires, sont rendus publics pour que des chercheurs poursuivent de la RD sur les maladies négligées.

⁶⁰Cf. Interview de B.Pécoul, Directeur exécutif de DNDi, La Recherche, fév.2010. Rapports d'activité de DNDi. Business Plan 2007-2014. Business Plan 2011-2018.

médicaments. Le modèle est flexible et peut intégrer de nouveaux candidats potentiels à différents stades, et prendre en compte les changements dans les traitements référents. Trois ressources principales constituent la base de connaissances, à approfondir chacune de façon différente : les connaissances sur les composants existants, celles sur les maladies et la parasitologie, celles enfin sur les populations elles-mêmes. Pour bénéficier de l'expertise et du savoir-faire d'un large éventail de partenaires, DNDi établit des collaborations multi-acteurs, entre partenaires publics et privés, à la fois dans les pays du Sud et dans les pays du Nord, en fonction de leurs points forts respectifs.

La construction de ces innovations met en cause le **régime de propriété** de leurs ressources et celui des produits qui en sont issus. DNDi considère la recherche elle-même de médicaments comme un « bien public » qui devrait avant tout mener à des progrès de la santé mondiale. Sa politique de propriété intellectuelle est focalisée sur la question de l'accès, en amont (avoir accès aux banques de données de molécules de l'industrie pharmaceutique ou d'autres PDPs ou à des produits naturels, et plus récemment aux séries annotées par les chercheurs industriels), comme en aval (rendre librement accessibles les données produites par le travail des partenariats, mettre à disposition et donner accès aux nouveaux médicaments et traitements). Il s'agit de remettre en cause le principe de propriété privée et exclusive des molécules et des outils de santé, et les blocages qu'elle suscite, pour "ouvrir" le système d'innovation biopharmaceutique et transformer des biens ou matériaux de recherche « propriétaires » en « biens publics ».

Concernant les principes actifs, DNDi compte utiliser les **librairies de molécules actives** des entreprises pharmaceutiques, de classes bien connues mais dont la plupart n'ont jamais été testées pour les maladies infectieuses tropicales. Cette démarche nécessite de persuader les groupes pharmaceutiques de céder gratuitement l'accès à leurs molécules qui ne sont pas en usage (licence d'exploitation à titre gratuit), pour que DNDi en explore la pertinence pour le traitement de maladies négligées. L'exclusivité de ces molécules est alors levée, mais pour une utilisation particulière sur une maladie faisant l'objet d'un accord⁶¹. Depuis 2010, DNDi développe une méthode de découverte de candidats médicaments pour les MN plus systématique, et franchit une marche supplémentaire en concluant des accords avec des firmes pharmaceutiques et biotechnologiques pour avoir accès à leurs annotations de classes de composants, donc partager leurs connaissances, ce qui évite de dupliquer les recherches et permet d'épargner des coûts et des délais de développement⁶².

Concernant les médicaments développés par DNDi, l'objectif primordial est de les rendre **abordables** pour les malades qui en ont besoin, et que leur **accès** soit équitable : la condition de principe en est que leur prix ne soit pas grevé par des revenus de rente de propriété

⁶¹ Fin 2011, des accords avaient à cette date été conclus par DNDi avec GSK, Sanofi-Aventis, Merck, Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, Novartis Institute for Tropical Diseases (Singapour), Pfizer, Anacor, pour l'accès à leurs bibliothèques de composants.

⁶² L'accord conclu par DNDi avec Abbott début 2012 est de ce type, et donne lieu à des recherches collaboratives. La firme est prioritaire pour développer en partenariat et commercialiser si elle le souhaite les médicaments issus de ces travaux, dans lesquels ressources et expertises des deux partenaires sont partagées. L'accord engage les signataires à assurer un accès équitable à ces médicaments dans le secteur public de tous les pays endémiques, quel que soit leur niveau de revenu (Communiqué de presse DNDi 30/01/2012). Une telle collaboration de recherche est également engagée, sous licences croisées « *royalty free* », depuis 2010 avec The Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance), à partir de l'usage de ses classes de molécules annotées pour la tuberculose. Elle constitue le premier accord de ce genre signé entre deux PDPs.

intellectuelle. La ligne de conduite initiale est que le plus souvent, et contrairement aux pratiques des principaux PDPs, **aucun brevet ne sera déposé**, afin d'encourager l'apparition de génériques. Dans le même esprit, les résultats des travaux de recherche menés sous les auspices de DNDi seront diffusés par tous les canaux appropriés (publications, présentations, internet...) et versés sauf exception dans le domaine public. Ils créeront donc de nouvelles ressources, de type "*open source*", qui se présentent comme des interfaces pour améliorer le produit, réutiliser les données pour concevoir d'autres médicaments, donc renouveler les capacités d'innovation et répondre à l'objectif de continuité et durabilité du processus : la propriété de non-rivalité est restituée aux connaissances, afin de permettre leur partage et leur enrichissement continu par les interactions d'une communauté élargie d'innovateurs⁶³.

Cependant l'approche de PI de DNDi se veut pragmatique et instrumentale, la priorité étant reconnue à l'urgence de répondre aux besoins des patients négligés. D'autre part la poursuite de recherches complémentaires ou consécutives sur les maladies négligées doit être encouragée, le champ laissé libre aux initiatives à partir des inventions en particulier dans les PED, ce qui implique pour DNDi de conserver un pouvoir de négociation avec ses partenaires et un contrôle sur les processus de développement technologique. L'utilisation de molécules libres ou cédées gratuitement, l'absence de brevet sur les médicaments produits, la publicité enfin des informations intermédiaires et des résultats de recherche, peuvent donc souffrir différentes exceptions, et **l'acquisition, la gestion et le transfert de droits de PI sont envisagés**, pourvu que les principes de base du modèle soient respectés, et que soit finalisée, par l'usage de ces droits, la mission de rendre les fruits des projets de recherche le plus promptement disponibles aux malades. Cette démarche implique d'éviter des approches à coûts prohibitifs, des stratégies de PI restrictive, ou d'autres problèmes qui pourraient différer une rapide adoption de l'invention au bénéfice des PED. Mais entre les droits exclusifs et le domaine public, une variété de droits (« *bundle of rights* ») attachés à la PI (information confidentielle, attribution de PI ou PI conjointe, licences *in* et *out*, et brevets, mais ceux-ci à titre exceptionnel en raison de leurs coûts) sont distribués et circulent entre les partenaires associés aux projets de DNDi. C'est donc une **logique de compromis** entre public et privé qui domine, pour permettre une meilleure allocation des ressources dont sont attendus des résultats à la fois efficaces et durables.

L'originalité de DNDi réside en troisième lieu dans sa **gouvernance**. Dans les PDPs qui fonctionnent selon le « modèle orthodoxe » de MMV, TB Alliance ..., la structure de la gouvernance et celle du financement sont de nature essentiellement privée. On y constate une forte présence de l'industrie pharmaceutique à la fois dans le Conseil d'Administration, le Conseil Scientifique et l'origine des dirigeants. Le financement initial et qui reste majeur

⁶³ Une récente action de DNDi en ce sens est son adhésion à la plateforme d'innovation ouverte (Re :Search) créée par l'OMPI en octobre 2011 à Genève. Cette initiative sous forme de BDD publiquement consultable a pour but de rendre la PI – y compris des composants et des données réglementaires – des adhérents (les 8 plus grands groupes pharmaceutiques, des Instituts publics de recherche et de santé publique) disponible pour des licences volontaires à fin d'innover dans le domaine des maladies négligées. Elle confirme une récente tendance d'ouverture de la gestion de la PI pour la santé mondiale, amorcée avec le « *Medicines Patent Pool for HIV* » de UNITAID (Juillet 2010), et le « *Pool for Open Innovation for NTDs* » (POINT) de Glaxo-SmithKline lancé en mars 2009 et administré par une tierce partie indépendante, Bio Ventures for Global Health. Mais cette disponibilité de licences est pour le moment réservée aux pays les moins avancés, alors que DNDi milite pour deux étapes complémentaires :

- inclure non seulement les PMA mais tous les pays endémiques de maladies négligées
- viser davantage de transparence dans les pratiques de licences qui ont un objectif de santé mondiale.

vient des Fondations à but non-lucratif, en premier lieu de la Fondation Gates qui est prédominante dans MMV et dans d'autres PDPs, et qui, de par le caractère massif des sommes versées, se trouve en situation de contrôler quelle sera demain la politique de santé publique mondiale⁶⁴. Ce schéma a le soutien de l'OMS.

DNDi a pris des options radicalement différentes, puisqu'elle déclare agir dans l'intérêt public et met en avant le **rôle du secteur public** comme primordial pour développer des outils de santé pour les MN, mission d'intérêt public, et la place des pouvoirs publics des Etats endémiques pour relayer ces programmes et prendre ensuite en charge ces actions de santé.

Sa gouvernance est majoritairement publique. Les membres fondateurs en sont des Instituts publics de recherche médicale des Pays du Sud - Indian Council for Medical Research (ICMR), Kenyan Medical Research Institute (KEMRI), Malaysian Ministry of Health, Oswaldo Cruz Foundation Brazil (Fiocruz) – et deux organismes privés un peu particuliers, Médecins Sans Frontières et l'Institut Pasteur (France) ; ainsi que le Programme de recherche et formation sur les maladies tropicales de l'OMS, WHO/TDR, comme observateur permanent. Ces organisations sont historiquement impliquées dans la recherche sur les maladies tropicales et, de par leur mission sociale, ont une connaissance concrète des besoins des malades négligés.

DNDi est gouvernée par un **Conseil d'Administration**, s'appuyant sur un Conseil Scientifique (*Scientific Advisory Board*), et un **Bureau Exécutif**. L'équipe exécutive met en place la stratégie de RD, gère le portefeuille de projets, répartit les ressources, lève des financements et plaide. Le Directeur exécutif est, depuis la création de DNDi, le Dr Bernard Pécoul, précédemment Directeur de la Campagne pour l'Accès aux Médicaments Essentiels de MSF.

Le Conseil d'Administration comprend un représentant de chacun des membres fondateurs, nommé en principe pour 4 ans, au moins un représentant des malades, et éventuellement des membres additionnels pour traiter des domaines de compétences qui ne sont pas couverts par les membres fondateurs. Au départ, aucun membre du CA, instance décisionnelle, ne provenait de l'industrie pharmaceutique, pour assurer un principe d'indépendance⁶⁵. Quant au Conseil Scientifique, il est constitué d'une vingtaine d'experts provenant d'instituts de recherche des pays partenaires, d'organisations internationales, mais également cette fois de professionnels de l'industrie pharmaceutique⁶⁶ (des « *gens du métier* »), qui conseillent le Conseil d'Administration sur les questions liées à la recherche et développement, à la sélection initiale des projets du portefeuille (choix parmi 60 projets obtenus par le 1^{er} AP) puis au suivi de la qualité de la production scientifique (examen des résultats). Les décisions

⁶⁴ « ...c'est le rôle assez destructeur de la Fondation Gates, qui déverse des sommes d'argent énormes qui coupent l'herbe sous les pieds de l'OMS. Soit on prend la décision politique de donner la responsabilité à un groupe de traiter des problèmes d'épidémiologie, de la santé publique mondiale, et on leur en donne les moyens, mais si à côté de ça un homme richissime, pour s'acheter sa place au paradis, dépense une part de sa fortune, décide des études qui doivent être faites, il se met en situation de décider quelle sera la politique de santé publique dans 10 ans, en privant les responsables politiques des pays pauvres de participer à la discussion. Gates dépense environ le double de ce que dépense l'OMS pour le monde entier. » (Entretien avec le cofondateur de DNDi, op.cit.)

⁶⁵ « nous, nous ne voulions pas que l'industrie pharmaceutique soit présente, et j'ai eu la déception de voir après que j'aie quitté la Présidence la représentante de Pfizer pour l'Europe entrer au Conseil d'Administration » ibid.

⁶⁶ « ... le Scientific Advisory Board, qui est le seul endroit où j'avais fait entrer des professionnels de l'industrie pharma, spécialistes de la RD de nouveaux médicaments (Paul Herrling, Ben Shapiro, Pierre-Etienne Bost, Haruki Yamada ...) qui sont des gens qui ont passé leur vie à faire ce boulot-là » ibid.

scientifiques relèvent du Directeur de la RD, et du Conseil scientifique. Le Chef de projet intervient quant à lui dans la coordination des différents partenaires au niveau de chaque séquence du processus d'innovation (découverte, recherche préclinique, recherche clinique, développement industriel). A partir de 2011, DNDi fait évoluer l'architecture de son **Business model**. D'une part, pour répondre aux besoins de coordination au niveau exécutif qui ont grandi avec l'éventail des Programmes et des projets, elle s'est dotée d'une **Direction des Opérations**, chargée de l'articulation entre la stratégie globale et les Plans d'action opérationnels sur le terrain, des infrastructures internationales, et des services de soutien au développement de l'organisation, ainsi que de la coordination des **Offices Régionaux**. D'autre part, ces Offices régionaux, de statut juridique et fonction différenciés selon leur localisation⁶⁷, voient leur mission évoluer d'un office de liaison à un rôle renforcé, de pierre d'angle dans la construction de la politique de l'organisation, dans le repérage et la gestion de partenaires locaux, dans le parti à tirer des **plateformes technologiques** et **réseaux locaux** pour assurer l'adoption des nouveaux produits. Il ne s'agit pas là d'une « régionalisation » ou d'une décentralisation du modèle de DNDi, mais au contraire d'une flexibilité accrue pour mieux coller aux besoins et aux situations des pays endémiques, faire remonter l'information dans une démarche « *bottom up* » et progresser vers la finalité que les programmes de santé soient à terme dévolus aux autorités publiques locales.

Enfin le mode de **financement** de DNDi est pour moitié public. Dans un premier temps, MSF a doté DNDi de 25 M d'euros pour 5 ans. L'Union Européenne avait déjà commencé à financer le projet FACT dans le 5^{ème} PCRD, et a poursuivi son apport sur les 6^{ème} et 7^{ème} PCRD. Ces dotations ont été complétées fin 2006 par 24 M€ provenant de fonds publics institutionnels : Espagne, Grande-Bretagne (DFID), Pays-Bas (Ministère des Affaires Etrangères et de la Coopération), NIH américain, et Agence Française de Développement (AFD), qui ont mis en place de nouveaux mécanismes pour soutenir des Partenariats de Développement de Produits (PDPs). Mais, avec la crise financière, les gouvernements européens sont devenus ces dernières années réticents à s'engager financièrement et introduisent de l'incertitude dans la continuité des subsides.

Dans un second temps seulement, DNDi a sollicité des financements de Fondations privées en Suisse, en Grande-Bretagne (le Wellcome Trust), aux Etats-Unis (la Fondation Gates a versé 29 M€ pour un projet sur la trypanosomiase en 2009), et dans les régions de ses réseaux ; puis auprès des gouvernements des pays de ses membres fondateurs (le Brésil et l'Inde doivent participer).

MSF a reconduit en août 2009 un financement de 18 M US\$.

Les financements nécessaires ont été estimés à 400 M€ pour quinze ans (2003-2018), dont seulement 175 M€ sont à cette date assurés.

Les **règles d'usage** (« *rules in use* ») de DNDi sont également spécifiques. DNDi cherche à s'appuyer sur une communauté pour organiser les divers volets de son action à l'aide d'une

⁶⁷ Quatre Offices régionaux sont dans des pays endémiques de partenaires fondateurs : Amérique Latine (Brésil), Asie (Inde et Malaisie), Afrique (Kenya) ; un Office filiale est aux Etats-Unis, un autre au Japon, un Bureau de Liaison est en République Démocratique du Congo. D'autres seront créés selon les besoins (Afrique du Sud, Chine ...). Les Offices régionaux sont soutenus par des accords contractuels appropriés avec le siège.

réflexion collective. Pour renforcer le partage d'une vision commune avec ses donateurs et ses partenaires-clés et leur engagement sur sa mission, DNDi a créé ce qui s'appelait à l'origine un « *Stakeholders group* ». Ce groupe de « parties prenantes » a pour rôle de commenter les avancées de DNDi vers ses objectifs, de servir de caisse de résonance à sa stratégie, de faciliter des partenariats efficaces, enfin de suivre l'environnement de la RD pour les maladies négligées ; il peut ainsi, au travers de ses points de vue et avis, éclairer la stratégie de DNDi sur la RD, mais aussi sur ses plaidoyers et sur les levées de fonds. Le groupe se réunit en principe annuellement⁶⁸ avec le Conseil d'Administration dans un Forum, évènement qui peut faciliter les collaborations.

Le **partenariat** est l'élément-clé du modèle d'activité (200 partenaires en 2010, 350 accords conclus), mais relève de la compétence décisionnelle de la gouvernance et non du volontariat. DNDi identifie pour chaque projet⁶⁹ les acteurs appropriés, publics ou privés, émanant de n'importe quelle région géographique. Elle choisit alors librement ses partenaires pour chaque étape de la RD et du développement d'un produit⁷⁰, elle ne procède pas par appel d'offres. Elle les finance, et sa responsabilité est engagée vis à vis de ses donateurs sur le choix de ces partenaires, sur des critères qui soient uniquement de qualité scientifique⁷¹, car l'avancement et l'issue des projets en dépendent. Cette liberté de mouvement est considérée comme la force de DNDi par ses fondateurs. Chaque projet étant différent, les conditions ne sont pas reproductibles. Les accords, institutionnels ou contractuels (à tendance croissante), sont de différents types, allant de collaborations de recherche fondamentale aux partenariats de co-développement avec des industriels, en passant par des contrats de services techniques, et ils doivent donc rendre compatibles les intérêts différents d'une pluralité d'acteurs divers pour parvenir à une action collective.

Deux autres éléments caractérisent le modèle d'activité :

- La volonté d'avoir une **tierce partie** dans la production industrielle d'un médicament pour accélérer la venue d'une compétition, donc de susciter un second manufacturier sous licence, si possible d'un pays du Sud proche des terrains de diffusion, à l'aide d'un transfert de technologie.
- Le mode d'échange avec l'industrie pharmaceutique et la **mixité du mode de distribution** et de commercialisation par l'industriel partenaire, selon deux circuits : un circuit public avec un système de prix fixés pouvant descendre jusqu'au « **prix coûtant** », un circuit privé avec un prix laissé à la discrétion de l'industriel. La licence d'exploitation accordée par DNDi à

⁶⁸ Les *stakeholders* se sont réunis pour la première fois à New York en juin 2008, la rencontre a regroupé 150 chercheurs académiques, ONG, « Amis de DNDi » et leaders de la santé mondiale ; pour la seconde fois à Nairobi (Kenya) en juin 2009 ; enfin à New Delhi en décembre 2010, sous le nouveau nom de « *Partners group* », révélateur de la distanciation de DNDi avec un modèle de la firme impliquée dans le développement en menant une stratégie « gagnant-gagnant » avec ses parties prenantes (Freeman, 1984) et une conception du développement global appuyée sur les valeurs de l'entreprise privée, telle que dans le cadre de référence actuel des organisations et négociations économiques internationales. Ce changement de vocabulaire marque aussi l'évolution de l'organisation vers des partenariats maîtrisés.

⁶⁹ Des appels à projets sont lancés sur chaque maladie retenue dans le portefeuille de RD. En 2011, 24 projets, à différents stades d'avancée, constituent le portefeuille de DNDi.

⁷⁰ Entre 2003 et 2007, 250 accords ont été conclus dans des PDPs, dont 48% avec le secteur académique et public, 46% avec l'industrie pharmaceutique-biotech-CRO, et 7% avec des ONG et des organisations internationales.

⁷¹ Ce choix a fait l'objet de nombreuses discussions entre la gouvernance de DNDi et sa composante MSF, qui s'est confrontée au cours de l'épisode « paludisme » de DNDi aux règles essentielles du développement de médicaments.

son partenaire industriel est ainsi de type « hybride », compatible avec la vocation marchande de l'entreprise pharmaceutique.

La structure de gouvernance instaure et alloue donc différents types de droits liés à la PI entre ses partenaires, dans la perspective de multiplier les ressources, les acteurs, et les produits de l'innovation, et de garantir un accès général de tous les malades aux nouveaux médicaments.

Les fondements du modèle DNDi ont été testés en primauté sur le projet FACT portant sur le paludisme, qui a servi à la fois de banc d'essai et d'apport précieux de connaissances et d'expérience « *in real life* », permettant de réajuster ou raffermir certains traits du modèle pour mieux parvenir à ses objectifs. Nous exposerons le cas-type de l'ASAQ comme premier médicament développé en tant que « bien public mondial » par la DNDi. Le cas de l'ASMQ nous servira de contre-point.

4 - L'ASAQ, recherche, développement, production et mise à disposition : d'une innovation partagée à la constitution d'un bien public mondial ?

Les recommandations de l'OMS de 2002 d'utiliser des associations à base d'artémisinine comme traitement de 1^{ère} ligne contre le paludisme non-complicé *P. Falciparum*, plus particulièrement l'association AS+AQ dans une majorité de pays de l'Afrique sub-saharienne, et l'association AS+MQ en Asie du Sud-Est, en Amérique Latine, et dans certains pays d'Afrique de l'Est, faisaient face à d'immenses besoins insatisfaits. Entre 2002 et 2005, l'OMS lance quatre appels à expression d'intérêt pour une préqualification d'ACT, aussi bien des produits innovants que des génériques, les premiers devant être agréés par des autorités de régulation nationales et les seconds devant répondre aux standards de l'OMS.

En 1998, l'Agence américaine USAID et le Wellcome Trust avaient demandé au programme spécial de recherche sur les maladies tropicales de l'OMS (WHO/TDR), d'identifier des associations de médicaments antipaludéens susceptibles de surmonter les problèmes de résistance (cf. supra). L'analyse de leurs données avait montré que l'association AS+AQ pouvait être une option clinique intéressante dans de nombreuses régions de l'Afrique. TDR avait donc en portefeuille un projet d'association à dose fixe (FDC) d'artésunate et d'amodiaquine, à la suite de nombreuses études cliniques conduites en Afrique par l'équipe de P. Olliaro démontrant son efficacité⁷², mais il n'avait pu le mener à bien faute de financement et de priorité déclarée. Côté français, Yves Champey et Philippe Lazar⁷³ avait essayé avant 1997 de convaincre le MESR (C. Allègre) de financer le développement d'une FDC pour le traitement du paludisme. La création de l'Action Concertée Incitative du

⁷² Taylor WR, Rigal J., Olliaro PL. Drug resistant falciparum malaria and the use of artesunate-based combination : focus on clinical trials sponsored by TDR. *J. Vector Borne Dis.* 2003; 40 : 65-72

⁷³ A l'époque, Y. Champey Fondation Rhône-Poulenc Roehrer, Ph. Lazar Directeur de l'INSERM

Programme PAL+ à partir de 1999⁷⁴, si elle avait permis de structurer les recherches françaises sur le paludisme dans les PED en privilégiant des projets fédérateurs Nord-Sud renouvelant les formes de coopération scientifique, n'avait cependant pas débouché sur l'idée de développer un tel médicament.

TDR a transmis le projet au DNDWG, qui a monté le **projet FACT** (Fixed-dose Artemisinin Combination Therapy, 2002-2008), financé dans une première étape par MSF, auquel se joignent à partir de 2002 le Programme INCO-DEV⁷⁵ du 5^{ème} PCRD de la Communauté Européenne, puis le financement global à **DNDi**. Le projet passe en effet sous l'égide de DNDi à sa création en 2003, en coordination avec TDR, et sous forme de **consortium de recherche**. Ce consortium a posé pour principes de mener la recherche en dehors du cadre des brevets, et de placer les innovations qui en seraient issues dans le domaine public. Ses partenaires-clés, qui avaient signé avec l'Union Européenne le contrat INCO-DEV, venaient des réseaux *Task Force* de TDR dans les pays du Nord et du Sud, et étaient tous impliqués fortement dans la recherche contre le paludisme : l'Institut de Technologie en Pharmacie de Farmanguinhos (Brésil), l'Université de Mahidol (Thaïlande), l'Université Victor Segalen Bordeaux 2 (Réseau TropiVal, France), l'Université d'Oxford (Centre de Recherche en Médecine Tropicale et Vaccinologie, Grande-Bretagne), l'Université Sains Malaysia (Malaisie), le Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme (CNRFP) au Burkina Faso. L'objectif très ambitieux du projet FACT était de rendre rapidement disponibles dans les pays en développement, en y obtenant des enregistrements, deux nouvelles associations thérapeutiques antipaludéennes à base d'artésunate à dose fixe, **sans dépôt de brevet**, plus **simples d'utilisation** que les traitements existants, à **prix coûtant**, et répondant aux **standards de qualité internationaux**. En particulier, l'association AS et AQ en un seul comprimé permettrait d'améliorer l'observance thérapeutique, et serait proposée dans tous les pays où la résistance à l'amodiaquine est faible, principalement en Afrique, mais aussi dans quelques pays asiatiques, comme l'Inde et l'Indonésie.

L'action collective de RD pour l'ASAQ, une « mutualisation contrôlée » : additionalité et complémentarité des ressources des partenaires du réseau FACT pour créer un médicament comme valeur d'usage

L'objectif poursuivi était de créer une capacité à satisfaire les besoins des malades atteints de paludisme dans les pays du Sud, en majorité des enfants, c'est-à-dire de créer une valeur d'usage. Le profil du produit visé était une co-formulation orale de deux principes actifs correctement proportionnés pour faciliter l'adhérence et, dans le cas de l'AS-AQ, stable sous conditions tropicales. En outre, pour faciliter une prise appropriée même dans des régions

⁷⁴ ACI Programme PAL+, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, 1999-2002, présidé par André Capron, Institut Pasteur Lille, et géré par l'IRD.

⁷⁵ Programme « *International Scientific Cooperation Activities for Development* », qui introduisait une condition de coopération scientifique entre des équipes du Nord et du Sud.

rurales isolées, le médicament devait être disponible en différents dosages selon l'âge des patients, en une seule prise journalière pendant 3 jours, sous forme d'1 à 2 comprimés de taille réduite. Les deux composants de l'AS-AQ, molécules libres exemptes de brevet, existaient déjà séparément dans la pharmacopée occidentale (et les pharmacopées chinoise et vietnamienne pour AQ), commercialisés par Sanofi-Aventis sous les noms d'Arsumax® pour AS et Flavoquine® pour AQ. L'innovation consistait d'une part à optimiser leur dosage dans l'association, d'autre part à stabiliser la formulation, les deux ingrédients ayant tendance à s'attirer, alors que l'artésunate se dégrade au contact de l'amodiaquine en cas de chaleur humide.

Le processus menant à cette innovation et à la production de lots cliniques, puis aux essais, a été partagé entre plusieurs participants du projet FACT, du Nord et du Sud, identifiés par DNDi selon leurs points forts respectifs, qui ont mis en commun leurs savoirs et savoir-faire, leurs sites, leurs moyens, tandis que la coordination, le management et les sources de financement relevaient de la responsabilité de DNDi⁷⁶.

Nous examinerons brièvement le **groupe**, les **ressources**, et les **principes de fonctionnement** du projet ASAQ, trois éléments qui définissent des formes diverses de « **commun** » (Mangolte, 2011) rompant avec la logique propriétaire, prédominante dans les processus de RD de l'industrie privée pharmaceutique.

A l'origine, les **membres du projet FACT** étaient tous issus du secteur public ou privé non-lucratif. Le Laboratoire de Biopharmacie de l'Université de Bordeaux 2 appartenait au réseau de partenariat de TDR chargé d'étudier une pré-formulation d'AS-AQ associés, de même que l'Université Sains Malaysia et le Centre de Médecine Tropicale de l'Université d'Oxford. L'Université de Bordeaux 2 avait monté pour le développement pharmaceutique du projet AS-AQ un consortium local de recherche public-privé, TropiVal⁷⁷, entre le Laboratoire de galénique et de Biopharmacie, le CHU, puis une *start up* de l'Université et de la société industrielle Bertin, Ellipse Pharmaceuticals, spécialisée dans le développement et la validation de médicaments. Deux autres *start ups* sont intervenues, Comipso (UFR Sciences de la Vie, U. Bordeaux2, Pessac) sur la dégradation des composants et Créapharm (ultérieurement rachetée par le groupe de galénique Unither) sur le « *blistering* » ; enfin les premiers lots cliniques au stade pré-industriel ont été fabriqués par Rottendorf Pharma (Allemagne). Les études cliniques ont été poursuivies par le Centre de Recherche et de Formation sur le

⁷⁶ Pécoul B, Sevcsik AM, Amuasi J, Diap G, Kiechel JR The story of ASAQ: the first anti-malarial product development partnership success. in Health Partnerships Review. Ed. by: Stephen Matlin, Andrés de Francisco, Lakshmi Sundaram, Hannah-Sarah Faich, Monika Gehner. Global Forum for Health Research, Geneva; 2008.

⁷⁷ Lacaze et al. The initial pharmaceutical development of an artesunate/amodiaquine oral formulation for the treatment of malaria: a public-private partnership. *Malaria J.* 2011 10:142. TropiVal était soutenu par le Conseil régional d'Aquitaine et l'Incubateur régional.

Paludisme du Burkina Faso⁷⁸ sur des enfants atteints de paludisme (étude clinique pivot phase III), et par l'Université Sains de Malaisie sur des sujets sains⁷⁹.

Les **ressources externes** entrant dans le processus coordonné par DNDi ont été de deux types : des matières premières et des financements.

. L'approvisionnement en principes actifs pour le développement d'un produit pharmaceutique pose le problème crucial de sa sécurité et de la qualité des composants fournis, variable selon le fabricant. En l'espèce, l'artésunate avait été fourni par Knoll (Suisse), société rachetée par Abbott, qui a ensuite décidé d'en arrêter la fabrication mais l'a transférée à Sanofi-Aventis. Pour l'amodiaquine, la première livraison, quoique déclarée « conforme à la pharmacopée », posait selon DNDi un problème de qualité, ce qui est source de multiples difficultés pour les études de stabilité. L'organisation s'est alors adressée à la société pharmaceutique indienne IPCA, qui est ultérieurement restée le fournisseur pour le produit industriel, à un prix négocié « *très raisonnable* ».

. Les financements initiaux provenaient de TDR et de MSF, le succès de la réponse de DNDi à l'appel d'offres du Programme européen INCO-DEV a doté le projet FACT de 1,2 M€, auxquels se sont ajoutés des autofinancements de DNDi provenant des fonds des agences gouvernementales donatrices (P-B, G-B, France, Suisse).

Les **ressources internes** au groupe de RD, actifs et capacités, étaient à la fois rivales et non-rivales, tangibles et intangibles. Les connaissances scientifiques et technologiques, analytiques sur les composants⁸⁰, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, les connaissances biochimiques et hématologiques sur la maladie et sa parasitologie, les compétences en développement et en conditionnement de produits, la connaissance enfin des populations pour mener les études cliniques : tous ces savoirs nécessaires au projet étaient distribués entre les partenaires et des experts individuels internationaux.

Concernant le **mode de fonctionnement**, les informations ont été partagées ; les méthodes analytiques ont fait l'objet d'un transfert technologique Sud-Nord de l'Université Sains vers Comipso (U. Bordeaux2). Les protocoles et autres informations scientifiques ont été discutés si nécessaire et diffusés en tant qu'éléments de formation et de transfert. Les institutions du

⁷⁸ Sirima S, Tiono A, Gansané A, Diarra A, Ouédraogo A, Konaté A, Kiechel JR, Morgan C, Olliaro P and Taylor W. The efficacy and safety of a new fixed-dose combination of amodiaquine and artesunate in young African children in Burkina Faso with acute uncomplicated Plasmodium falciparum. *Malaria J* 2009, 8:48.

⁷⁹ Navaratnam V, Ramanathan S, Wahab MS, Siew Hua G, Mansor SM, Kiechel JR, Vaillant M, Taylor WR, Olliaro P: Tolerability and pharmacokinetics of non-fixed and fixed combinations of artesunate and amodiaquine in Malaysian healthy normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2009, 65:809-821.

⁸⁰ Ainsi l'artésunate était une molécule « mal vue » en tant que produit chinois utilisé pendant la guerre du Vietnam, n'ayant pas fait l'objet d'études en Europe, et DNDi a fait appel au Professeur V. Navaratnam de l'Université Sains Malaysia qui avait travaillé sur le comportement de cette molécule (Entretien J.R. Kiechel, chef de projet FACT, 12/05/2011). L'étude de phase I menée par son équipe a indiqué une absence d'interaction pharmacocinétique clairement significative des deux principes actifs associés AS et AQ. L'amodiaquine quant à elle, utilisée depuis une soixantaine d'années, ne jouissait pas d'une réputation de grande efficacité, quoique réhabilitée en 1990, et surtout des phénomènes de résistance croisée avec l'artésunate étaient craints, qui se sont révélés infondés. L'amodiaquine a été inscrite sur la Liste des médicaments essentiels de l'OMS en mars 2009.

secteur public ont accepté de travailler à prix coûtant ou gratuitement sans inclure le coût des ressources humaines, des apports en nature sont également intervenus⁸¹.

Le choix de *leaders* dans les groupes impliqués, la coordination, le pilotage de l'ensemble du projet ont été conduits par DNDi, sous la responsabilité de son Directeur de RD et de son Conseil scientifique, et concrètement sur le terrain par son Chef de projet FACT, un professionnel très expérimenté venu de l'industrie pharmaceutique.

La conjonction de ces compétences a abouti, après une période d'essais/erreurs sur différentes stratégies, notamment celle de réduction maximale des coûts de fabrication⁸², au choix plus onéreux mais plus sûr d'un comprimé bi-couches, sous conditionnement alu/alu. A l'issue du processus d'optimisation, Ellipse Pharmaceuticals a validé les conditions de stabilité de la formulation - une combinaison bi-couches AS-AQ à dose fixe (ratio 2,7) - en particulier sous conditions tropicales, et a pu réduire la taille et le nombre de comprimés du régime, donc améliorer les conditions d'absorption et l'adaptation au terrain. La stabilité de vie du produit a ensuite été reconnue de 3 ans⁸³ par l'OMS en 2010, soit la plus longue des ACTs.

La durée (2002-2004) et les coûts⁸⁴ de ce **processus de RD mutualisé** ont été beaucoup plus faibles que ceux d'un nouveau produit développé par l'industrie pharmaceutique. Ce partenariat innovant a en outre créé l'**ASAQ** comme « *bien public, non-exclusif, non-breveté, non-lucratif* »⁸⁵, en tant qu'invention collective et en accord avec la politique de propriété intellectuelle de DNDi. Cependant, l'action collective de ce « *knowledge common* » temporaire d'acteurs coopératifs a généré une **propriété intellectuelle** sur la formule du médicament, à laquelle ont renoncé les scientifiques et industriels du réseau, notamment l'auteur de l'innovation galénique, la société Ellipse.⁸⁶ Les droits de production industrielle et de commercialisation ont été transférés par DNDi en décembre 2004 à la société pharmaceutique Sanofi-Aventis par un contrat de collaboration, comportant une licence non-exclusive avec monopole d'exploitation temporaire jusqu'à l'enregistrement du médicament (dans un délai de 2 ans). L'absence de brevet et la non-exclusivité ouvraient ensuite les portes, selon la vision de DNDi, aux génériqueurs, qui devaient cependant obtenir une licence de commercialisation.⁸⁷ Il s'agissait donc d'une **ouverture pour une utilisation contrôlée**.

⁸¹ Par exemple, le CHU de Bordeaux a stocké l'AS-AQ dans ses propres équipements aux normes requises pendant toute la durée des études de stabilité.

⁸² Sous la pression du secteur public. Cette stratégie est épinglée par TropiVal qui lui attribue un allongement des délais du pré-développement pharmaceutique.

⁸³ Au lieu de deux ans dans la préqualification de 2008, ce qui reconnaît un succès du produit quant au critère de durabilité.

⁸⁴ Environ 3 millions d'euros pour la phase recherche et développement préclinique et clinique (source : Act with ASAQ)

⁸⁵ Pécoul B. et al, 2008, op.cit.

⁸⁶ "The product was developed as public good and together with DNDi, Ellipse Pharmaceuticals decided to forsake the intellectual property rights associated to the process" Lacaze et al., 2011, op.cit.

⁸⁷ "Non-exclusivity implies that a marketing authorization will enable third parties to submit simplified applications for a generic version of the drug" Pécoul et al., 2008, op.cit.

Développement industriel, production et diffusion d'un bien de santé « Adapté, Simple, Accessible et de Qualité » : reproductibilité, rapidité, sécurité et durabilité comme objectifs de la collaboration entre DNDi et Sanofi-Aventis

Chaque composante du groupe Sanofi-Aventis⁸⁸ était de longue date impliquée dans un programme Malaria. Depuis 1996, Sanofi commercialisait sur les marchés africains sous le nom d'Arsumax® de l'artésunate, un dérivé d'artémisinine, produit par le fabricant chinois Guilin. Par ailleurs, le groupe Aventis commercialisait de l'amodiaquine sous le nom de Flavoquine®. En 2003, Sanofi a enregistré et lancé dans les pays sub-sahariens un *coblister* AS+AQ, l'Arsucam®, et l'a soumis à une préqualification de l'OMS. Mais reconnaissant les avantages des FDC, le groupe avait également initié à partir de 2002 un programme de *blister* combiné d'Arsumax® et d'amodiaquine, avec des doses optimisées selon le poids des patients, en particulier les enfants. Cependant ce programme n'était pas suffisamment avancé vers une formule stable, faute de s'être vu accorder des moyens prioritaires.

En 2004, DNDi disposait en revanche d'un **comprimé à combinaison fixe** et des premières données cliniques sur ce produit, et avait besoin d'un partenaire industriel pour le développer, après les conclusions positives de l'étude clinique de Phase III au Burkina (Sirima et al.). Sanofi-Aventis avait pour sa part une longue expérience dans le paludisme, et affichait la volonté de s'engager dans l'accès aux médicaments des PED⁸⁹; la firme disposait en outre d'une usine de production dans un pays du Sud, le Maroc, et de circuits de distribution rodés en Afrique.

Le **partenariat** de DNDi avec Sanofi-Aventis avait un objectif défini en commun après une négociation ardue : produire l'ASAQ et le rendre disponible et abordable au plus grand nombre dans le secteur public grâce à un **prix** adapté aux besoins locaux, inférieur à celui des médicaments comparables déjà distribués⁹⁰, ciblé à **moins de 1\$** le traitement adulte et moins de 0,50\$ pour les enfants. Le traitement devait être raccourci à 3 jours et d'absorption simplifiée. Le médicament ne serait pas breveté. La contribution de Sanofi-Aventis comprenait la **phase règlementaire** (études précliniques complémentaires en toxicologie pour être en accord avec les standards internationaux, dossiers d'enregistrement et dossier de préqualification OMS), le **passage à l'échelle industrielle**, la **production industrielle** à grand débit et la **distribution** dans les circuits public et privé en Afrique et en Asie du Sud-Est, le marketing pour la campagne de lancement de l'ASAQ, enfin des études de suivi et de pharmacovigilance.

⁸⁸ Le groupe Sanofi-Aventis est le fruit de la fusion-absorption en 2004 d'Aventis par Sanofi-Synthélabo. Sanofi a été fondé en 1973 par la compagnie pétrolière française Elf Aquitaine. Fondé en 1970, Synthélabo est issu de la fusion de deux laboratoires pharmaceutiques français nés au 19^{ème} siècle, et est acquis majoritairement par L'Oréal en 1973. Sanofi et Synthélabo fusionnent en 1999. Aventis est issu du rapprochement entre Hoechst et Rhône-Poulenc intervenu en 1999 également. Déjà présente dans la pharmacie, la puissante société chimique Hoechst a renforcé son engagement dans le domaine par l'acquisition majoritaire de Roussel-Uclaf en 1974, suivie en 1995 par le rachat de la société pharmaceutique américaine Marion Merrell, constituant le groupe HMR. Rhône-Poulenc, qui s'était développé sur des activités chimiques et pharmaceutiques dans la première moitié du 20^{ème} siècle, s'est orienté vers les sciences du vivant dans les années 1990, avec le rachat de Rorer, société pharmaceutique américaine, puis de Pasteur Mérieux (vaccins).

⁸⁹ Sanofi a créé en 2000 un Département « Accès au médicament », comprenant depuis 2001 un Programme Impact Malaria destiné à la lutte contre le paludisme dans les pays du Sud et qui était doté d'un budget annuel de 8,9 M€ en 2007.

⁹⁰ Le Coartem®, l'Arsucam® et ses génériques

La **phase de co-développement final** du médicament profilé a cherché à optimiser l'innocuité et l'efficacité du dosage en l'ajustant aux différents groupes d'âge, en particulier aux enfants, qui sont les premières victimes. La stratégie de dosage a abouti, en s'appuyant sur un travail de TDR sur des données anthropométriques des pays africains et asiatiques endémiques⁹¹, à la définition de trois posologies AS-AQ pour quatre classes d'âge/poids (1 comprimé de 25mg/67,5mg pour les enfants de 2 à 11 mois, de 50mg/135mg pour les 1-5 ans, de 100mg/270mg pour les 6-13 ans, 2 comprimés 100/270 pour les adultes). Un avantage complémentaire est que les comprimés pour les enfants peuvent être dissous dans l'eau, donc facilement absorbés. Des procédures ont été développées pour un passage à l'échelle industrielle dans le **centre de fabrication de Maphar** (Casablanca, Maroc). Les capacités de production de cette usine étaient alors de 18 M de traitements par an. Des investissements de 25 M€ ont été faits pour élever cette capacité annuelle à 70 M de traitements, et l'usine a obtenu sa qualification de conformité aux **standards GMP**⁹² en 2008 au cours de la procédure de préqualification de l'OMS.

De nombreuses discussions ont eu lieu sur le choix de la **procédure d'enregistrement** de l'ASAQ Winthrop⁹³, les impératifs à concilier étant la plus grande rapidité possible de sa mise à disposition des pays endémiques, et la démonstration de sa conformité aux meilleurs standards de qualité pour permettre l'achat par les agences internationales⁹⁴. L'enregistrement par les autorités de régulation internationales FDA et EMEA (art.58) a été écarté, car l'artésunate aurait été considéré par celles-ci comme une nouvelle entité chimique et l'analyse bénéfices/risques aurait été menée en fonction des populations américaine et européenne, qui ne sont pas concernées par ce médicament. La préférence est donc allée à un **enregistrement national** dans les pays endémiques, l'initial au Maroc, où était fabriqué le médicament et où l'Arsucam® était déjà enregistré, ce qui devait alléger la procédure. A l'étude pivot du Burkina Faso s'est ajoutée dans le dossier une étude multicentrique randomisée (« *Ataq Easy* ») de non-infériorité de l'ASAQ Winthrop avec le Coartem®, menée par Sanofi-Aventis au Sénégal, au Mali, au Cameroun et à Madagascar⁹⁵. Soumis en décembre 2005, le dossier a reçu une **AMM**⁹⁶ **en février 2007**.

La conformité aux plus hauts standards internationaux a été aussitôt recherchée par une **préqualification de l'OMS** (où les deux composants étaient déjà bien connus) dans son programme concernant les antipaludéens à base d'artémisinine. La formule de l'ASAQ Winthrop a remplacé l'Arsucam® dans le dossier déjà déposé, et le statut de « préqualifié » a

⁹¹ Taylor WR, Terlouw DJ, Olliaro PL, White NJ, Brasseur P, ter Kuile FO. Use of weight-for-age-data to optimize tablet strength and dosing regimens for a new fixed-dose artesunate-amodiaquine combination for treating falciparum malaria. *Bull. World Health Organ.* 2006, 84:956-964.

⁹² *Good Manufacturing Practices* (Bonnes Pratiques de Fabrication BPF)

⁹³ Winthrop était le nom de la classe de médicaments génériques de Sanofi-Aventis

⁹⁴ Bompert F., Kiechel J.R., Sebbag R., Pécoul B. Innovative public-private partnerships to maximize the delivery of anti-malarial medicines : lessons learned from the ASAQ Winthrop experience. *Malaria J.*, 2011, 10:143.

⁹⁵ Ndiaye JL, Randrianarivojosia M, Sagara I, Brasseur P, Ndiaye I, Faye B, Randrianasolo L, Ratsimbaoa A, Forlemu D, Moor VA, Traore A, Dicko Y, Dara N, Lameyre V, Diallo M, Djimde A, Same-Ekobo A, Gaye O. Randomized, multicentre assessment of the efficacy and safety of ASAQ - a fixed-dose artesunate-amodiaquine combination therapy in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Malaria J.* 2009, 8:125.

⁹⁶ Autorisation de Mise sur le Marché, délivrée par les autorités nationales de régulation.

été accordé en octobre 2008. La stratégie de diffusion a également visé l'inscription de la formule sur la **Liste des Médicaments Essentiels de l'OMS**, et la demande de sélection, déposée en juin 2009⁹⁷, a été approuvée par le 17^{ème} Comité d'experts (Listes adultes et enfants) en mars 2011. Notons que le Comité conseille en alternative la formule en *coblister* des génériques de l'Arsucam® (fabriqués par Cipla, IPCA, Guilin)⁹⁸.

La **licence d'exploitation** de DNDi à son partenaire industriel impliquait des **prix différenciés** selon le circuit de diffusion du médicament⁹⁹, sous deux noms de marque différents : Artésunate Amodiaquine Winthrop® pour le **marché public** et assimilé (secteur public de santé, agences internationales, ONG, UNITAID), vendu à un « **prix coûtant** »¹⁰⁰ fixé par DNDi dans ses négociations avec Sanofi à moins de 1\$/traitement adulte ; et Coarsucam® vendu à un **prix libre** sur le **marché privé lucratif** (selon Sanofi en 2009, 2 à 3\$ le traitement adulte vendu aux grossistes, qui revendent aux distributeurs à des prix divers selon les pays) et à prix coûtant (« *no profit, no loss* ») dans le circuit des pharmacies privées adhérant au programme commercial de Sanofi-Aventis, ce qui constituait son système promotionnel.

Sanofi a décidé de reverser à DNDi 3% des revenus annuels des ventes du Coarsucam® dans le secteur privé pendant 7 ans, en contrepartie de l'usage de la formule de l'ASAQ et des données de recherche relatives¹⁰¹. DNDi a affecté ces sommes au « *Deployment Monitoring Plan* », Phase IV du processus de développement instaurant un vaste programme de pharmacovigilance et de suivi clinique de long terme. Conformément aux principes non-lucratifs de DNDi, il n'y a donc pas d'extraction de rente d'innovation au niveau de la commercialisation du médicament, les *royalties* sont réinjectées directement dans le circuit de l'ASAQ.

La **production** de l'ASAQ Winthrop, débutée à faible volume (5M de traitements seulement délivrés en 2007-2008), est rapidement montée en puissance après sa préqualification et son enregistrement progressif par les gouvernements africains pour atteindre 60M t en 2011. De 2007 à fin 2011, 130M de traitements ont été distribués en Afrique dans 30 pays, essentiellement à prix coûtant (source Sanofi-Aventis). Le « prix coûtant » était de 0,70\$ le traitement adulte et 0,28\$ le traitement enfant en juin 2009, soit moins cher que le Coartem Dispersible (0,80\$ et 0,37\$ respectivement, selon Novartis et MMV).

⁹⁷ Une précédente demande en mai 2007 pour la liste « Enfants » avait fait l'objet d'un rejet du Comité de l'OMS, appuyé sur une insuffisance de données cliniques publiées, lacune qui a ensuite été comblée.

⁹⁸ L'Arsucam® n'est quant à lui plus commercialisé en Afrique depuis 2007.

⁹⁹ « Un modèle financier équilibré et pérenne forme l'axe central de la stratégie du Groupe, qui consiste à associer une motivation altruiste à une démarche économiquement viable » (Sanofi-Aventis, Rapport annuel 2007).

¹⁰⁰ Deux éléments étaient pris en compte dans le calcul du prix coûtant : le prix très fluctuant de l'artémisinine sur le marché international, et le prix d'achat de l'amodiaquine au fabricant. Le fait que le prix facturé correspondait au prix de revient était garanti par l'intermédiaire d'un Cabinet d'audit et expertise comptable, KPMG.

Le « prix coûtant » était déjà le prix proposé au secteur public dans le Programme Impact Malaria.

¹⁰¹ « *Sanofi, défendant la PI, ne pouvait pas vivre sans rien payer, ils n'imaginaient pas d'avoir quelque chose pour rien* » (Entretien avec le cofondateur de DNDi, op.cit.)

Le **Coartem®** (et ses génériques) étant adopté actuellement, seul ou en 1^{ère} ligne, par les PNCM dans beaucoup plus de pays africains que l'ASAQ, la **répartition de la diffusion** de ces deux médicaments est d'environ **70/30% en faveur de l'association AL**¹⁰². L'ASAQ Winthrop a également été enregistré en Inde, en 2009, après une étude clinique menée par DNDi avec son partenaire fondateur, l'ICMR¹⁰³, pour initier une nouvelle politique antipaludéenne.

Dès le début de leur collaboration, DNDi et Sanofi ont voulu documenter aussitôt que possible le **profil de tolérance et d'efficacité** de l'ASAQ Winthrop sur le terrain, et aller au-delà de la mise à disposition du médicament, en soutenant des projets qui devraient démontrer quels sont les efforts nécessaires pour un contrôle efficace et durable du paludisme dans divers contextes. Il s'agissait notamment de dépasser l'« offre-produit », par la mise en place plus engagée d'un Programme de **Disease management**, partenariat-santé plus global sur la **pharmacovigilance** et l'impact du médicament, destiné à pallier les faiblesses des systèmes de santé locaux tout en mobilisant les autorités nationales sanitaires. Ce Programme fait partie intégrante de la fonction « Accès au médicament » du groupe pharmaceutique. Lancé en octobre 2008, l'**ASAQ Deployment Monitoring Plan**¹⁰⁴ a eu pour but de recueillir des données de qualité sur l'efficacité, la tolérance, et l'impact de la pression médicamenteuse de l'ASAQ en « conditions réelles » après implantation, « *afin de quantifier les risques potentiels et documenter les informations manquantes* », ceci pour prévenir la résistance aux ACTs et faire face aux « *rumeurs et controverses sur la sécurité du médicament à la suite de l'apparition de contrefaçons et de génériques dans les pays* »¹⁰⁵. Ce programme inclue une série d'études cliniques post-enregistrement menées dans différents pays sub-sahariens dans des situations diverses de transmission du paludisme selon le profil géographique, en étroite collaboration avec les **Programmes Nationaux de Contrôle de la Malaria**, et pour certaines en appui sur le travail de terrain de MSF et d'Epicentre¹⁰⁶. La partie la plus ambitieuse comprend deux études de Phase IV en Côte d'Ivoire après deux années d'utilisation de l'ASAQ comme traitement de 1^{ère} ligne, impliquant plus de 15 000 patients. MMV s'est joint depuis 2009 au partenariat de DNDi et Sanofi sur ce programme ivoirien et en finance la plupart des coûts (1,5M US\$), pour mettre au point des méthodologies qui serviront aux Plans de gestion des risques des futurs antipaludéens.

Au fur et à mesure que des données issues des études menées par l'un ou l'autre des partenaires, ou d'autres institutions, sur l'efficacité et l'innocuité d'ASAQ Winthrop deviennent disponibles, elles sont stockées dans une **banque de données commune** et analysées par une équipe de recherche académique pour fournir une information compréhensive sur le profil du médicament.

¹⁰² Source : Entretien Sanofi-Aventis

¹⁰³ Indian Council of Medical Research

¹⁰⁴ Plan d'accompagnement du déploiement de l'ASAQ, devenu ultérieurement Plan de gestion des risques.

¹⁰⁵ F.Bompart, Access to Medicines, Sanofi-Aventis « Artesunate-amodiaquine fixed-dose combination field monitoring plan » ASTMH, Washington DC, 2009.

¹⁰⁶ Fin 2010, 10 études cliniques avaient été menées par Sanofi-Aventis, DNDi ou des équipes académiques sur des épisodes paludiques traités avec ASAQ Winthrop dans 16 pays africains, en Inde et en Colombie.

D'un montage artisanal au resserrement des règles constitutives : une « coalition de cause » portée par des engagements plutôt qu'une communauté de l'ASAQ

Il nous faut maintenant aller au-delà de cet énoncé détaillé du déroulement des étapes de la RD de l'ASAQ, pour appréhender quelles ont été les logiques à l'œuvre dans chacune de ces séquences et comment la DNDi a pu les articuler pour la continuité du processus.

- Le consortium local bordelais **TropiVal** : de l'académie à une logique de valorisation en pré-développement pharmaceutique

TropiVal était un consortium public-privé non lucratif créé en 2001 pour développer des projets pharmaceutiques pour les maladies tropicales négligées dans une perspective de valorisation des résultats de la recherche publique. L'équipe de recherche universitaire fondatrice avait une expertise sur les maladies tropicales, et une longue expérience de collaboration avec TDR dont elle était une composante de la Task Force. Elle partageait avec DNDi la vision que les outils de santé destinés aux populations pauvres des PED doivent être développés indépendamment des contraintes de la propriété intellectuelle. Cette conception s'est cependant heurtée à un double paradoxe.

D'une part, TropiVal se définissait comme une structure de coordination des différentes équipes et *start ups* intervenantes dans cette étape du projet FACT, prestataire de services auprès des organisations internationales donneuses d'ordre, et gestionnaire du cahier des charges. Initialement acquis du Conseil Régional et de l'Incubateur Régional d'Aquitaine, son soutien financier public d'amorçage a ensuite fait défaut, faute d'une structure juridique adéquate au lancement d'une activité non-lucrative nécessitant cependant un fonds de roulement initial, et faute aussi d'indicateurs d'utilité et de viabilité de cette structure en l'absence d'une propriété intellectuelle sur les produits créés,¹⁰⁷ qui aurait fait preuve aux yeux des financeurs. La nécessaire prise en charge du passage d'une logique de recherche fondamentale publique au pré-développement industriel, défendu par TropiVal en tant que structure d'interface dans un partenariat subvertissant les frontières public/privé traditionnelles¹⁰⁸ et les exigences de rentabilité économique, n'a pas suscité l'adhésion du secteur public (l'Université, l'incubateur..) ni des partenaires privés industriels. Le réseau a été dissous pour non-viabilité économique, et le concept de TropiVal réintégré dans une Equipe Associée de l'Université Bordeaux2¹⁰⁹. Ellipse Pharmaceuticals, quant à elle, a fusionné en 2010 avec une autre PME bordelaise et deux autres filiales biotech du Groupe Bertin Technologies pour former sur la région un nouveau Pôle du groupe, Bertin Pharmaceuticals.

¹⁰⁷ Millet P. TropiVal: Lessons learned from attempts to valorize public research and development of new therapies for control of tropical disease. *Med Trop* (Mars) 2004, 64:441-443.

¹⁰⁸ « ...this experience demonstrates that a network of scientists associated with industrial partners is able to lead to the production of improved tools for disease control. Although fundamental research is the initial aim of a public research institution, providing experience in applied research and technology transfer is likely to improve the relationship between academia and industry » Lacaze et al., 2011,op.cit.

¹⁰⁹ EA Pharmaceutical and Analytical Development Applied to Neglected Diseases and Counterfeit Drugs, Université Victor Segalen Bordeaux2, Bordeaux, France

D'autre part, si l'**absence de brevet sur la formulation galénique** faisait l'unanimité des partenaires engagés (notamment Ellipse), il ne semble pas y avoir eu consensus sur les modalités pour parvenir aux produits industriels.

Pour TropiVal, la démonstration du potentiel pharmaceutique d'un ensemble de molécules devait servir à sensibiliser des industriels de PED ou pays émergents (Inde, Brésil, Afrique du Sud, Corée...) susceptibles de produire des génériques¹¹⁰. Cette option n'a pas été celle retenue par DNDi, qui a choisi Sanofi-Aventis pour produire et distribuer l'ASAQ Winthrop®, avec une exclusivité limitée au premier enregistrement. Du coup, et à la suite de l'échec de son projet de structure d'interface recherche/pré-développement pharmaceutique, l'absence de retour sur son investissement et de compensation à son transfert de technologie à SA est mise en exergue par TropiVal¹¹¹, qui établit clairement sa part de création d'une **propriété intellectuelle collective** sur la formulation de la **combinaison bicouches ASAQ**. TropiVal publie en effet pour la première fois en 2011 dans Malaria Journal, avec l'ensemble des membres du réseau FACT impliqués dans cette phase initiale, et à la suite d'un premier article sur la pré-formulation paru en 2010¹¹², les données nécessaires à la réalisation de la formule stable de l'ASAQ selon ses différents dosages¹¹³. Cette divulgation peut apparaître tardive par rapport à l'expiration de l'exclusivité et du secret de fabrication (février 2007) alors que toutes les données devaient être versées dans le domaine public. Elle se justifie par une étude de stabilité à long terme (60 mois) de l'ASAQ qui pourrait augurer de prescriptions d'utilisation au-delà de sa durée actuelle, donc d'un net avantage supplémentaire en faveur de l'ASAQ®. On peut néanmoins faire l'hypothèse que cette ouverture déclarée à de potentiels **génériqueurs**, qui demanderaient une autorisation de produire et commercialiser l'ASAQ, est tout autant motivée par la nécessaire publicité des informations sur les données de la formulation de ce médicament, afin de rétablir leur caractère non-exclusif et non-rival vis-à-vis de la société pharmaceutique indienne **Cipla**, qui a déposé un **brevet « défensif »** sur son produit bicouches AS-AQ¹¹⁴, en cours de procédure de préqualification OMS.

Ces péripéties de la propriété intellectuelle sur AS-AQ, dont on ne peut anticiper entièrement les conséquences, peuvent être partiellement attribuées au caractère informel des règles en usage dans le réseau de pré-développement pharmaceutique du premier médicament de

¹¹⁰ P.Millet, 2004, op.cit.

¹¹¹ "The absence of intellectual property removed barriers to access and wider production as the exclusivity was time limited and is now expired. On the other hand, this approach may be difficult to replicate in all situations; while it relies heavily on partners absorbing part of the costs and risks, or working at cost, there is clearly no or limited prospects for return for those (typically in this case, the public sector) that allocate resources and take the risks inherent in the early phases of pharmaceutical development" Lacaze et al., 2011, op.cit.

¹¹² Kauss T, Fawaz F, Guyot M, Lagueny AM, Dos Santos I, Bonini F, Olliaro P, Millet P: Fixed Artesunate - Amodiaquine combined pre-formulation study for the treatment of malaria. Int J Pharm 2010, 395:198-204.

¹¹³ "Together, this paper and Kauss et al. provide a comprehensive account of the process that, through trials and errors, identified a suitable pharmaceutical form for industrial scale-up and was further developed for commercialization As no intellectual property right was claimed by the network of scientists and industrials involved in the initial phase of the project, an exclusivity contract allowing technology transfer was signed between DNDi and Sanofi-Aventis. The contract expired at the time of registration of ASAQ and the rights of producing and commercializing the product are now open and can be transferred to any other interested commercial partner." Lacaze et al, 2011, op.cit.

¹¹⁴ Selon le Chef de projet FACT «*Cipla voulait empêcher qu'on leur interdise de faire l'ASAQ* », i.e. empêcher d'être éventuellement exclus de l'usage de la formule de l'ASAQ, en vertu de l'exercice d'un droit de l'administrateur de sa PI (entretien op.cit.) Dans un premier temps, une seule posologie du produit, le Falcimon®, était disponible, mais la préqualification est demandée pour les trois posologies avec le même ratio (25/67,5 ; 50/135 ; 100/270mg), de même que par un second génériqueur. Les procédures sont en cours à cette date (nov 2011). Notons qu'une première formule de Cipla AS+AQ en comprimés séparés (100/153mg, similaire à l'Arsucam®), le Falcimon Kit, avait été préqualifié par l'OMS en novembre 2008, et enregistré dans de nombreux pays d'Afrique.

DNDi¹¹⁵. La logique attendue des acteurs publics et privés non-lucratifs du consortium, participants du projet européen FACT, était une logique institutionnelle, de responsabilité partagée vis-à-vis de l'intérêt collectif que représente la lutte contre les maladies négligées, d'adhésion à et d'engagement d'une action collective sur cet objectif surpassant les intérêts particuliers des partenaires, donc sans attente de retour explicite sur investissement.

Mais par ailleurs cet épisode met l'accent sur la fragile viabilité d'une entreprise d'intégration science/industrie qui ne s'appuie pas explicitement sur une propriété intellectuelle de ses innovations, en tant qu'actif reconnu par les autorités de tutelle soucieuses d'une **valorisation marchande** des produits de la science par l'intermédiaire de brevets. On est là de plain-pied dans les contradictions du capitalisme académique.

- Le partenariat élargi de **Sanofi-Aventis (SA)** : vers un modèle économique plus coopératif

Les premières années du millénaire ont vu le recul du *modèle des « blockbusters »*¹¹⁶ (le modèle du leader mondial Pfizer), prédominant dans l'**industrie pharmaceutique**, au bénéfice d'un modèle d'activité en RD décloisonné plus transversal, pluridisciplinaire, permettant une sélection plus rapide des molécules prometteuses et améliorant la productivité d'une RD jugée essoufflée.

Cette évolution s'appuie sur davantage de **coopération** des groupes multinationaux avec les autres acteurs de santé (autres firmes, acteurs publics internationaux et nationaux, ONG, professions de santé...). Elle révèle aussi leur tentative d'adaptation au futur profil épidémiologique mondial remodelé par la montée des maladies chroniques dans les pays émergents à forte population, et de rapprochement des marchés potentiellement porteurs. Sanofi-Aventis s'inscrit dans ce mouvement, qui aboutit en 2009 à un programme de restructuration de sa RD¹¹⁷, devenue prioritaire dans ce nouveau contexte, vers une organisation plus ouverte, plus flexible et plus réactive, estimée apte à mieux répondre à la fois aux enjeux économiques actualisés et à la révolution de la recherche biopharmaceutique sous l'impulsion de la génomique. Exposons brièvement les traits de cette organisation qui, couplés aux précédents engagements de SA dans l'accès à la santé des pays pauvres, éclairent a posteriori sa logique d'action dans son partenariat avec DNDi sur l'ASAQ.

Le nouveau **modèle économique** de SA vise tout autant une croissance organique qu'une croissance externe. Sa croissance externe repose traditionnellement sur une politique de fusions-acquisitions, ciblée notamment sur des entreprises de génériques qui sont à présent au cœur de sa stratégie d'accès aux marchés, en particulier dans les pays à revenu faible ou

¹¹⁵ « C'était un montage très artisanal entre gens de bonne volonté, il n'y avait pas de contrats ni de MoU, et on n'a pas du tout pensé à un partage de PI, la question ne s'est jamais posée d'ailleurs » (Entretien avec cofondateur de DNDi, op.cit.)

¹¹⁶ Ce modèle était axé principalement sur les médicaments à fortes prescription et demande solvable, destinés aux maladies les plus courantes des pays développés et soutenus par des dépenses de marketing élevées.

¹¹⁷ Des Divisions mondiales et des Unités Stratégiques Thérapeutiques (TSU) sont créées, « centrées sur les besoins des patients » par grand domaine pathologique, et dont la valeur ajoutée tient de la collaboration plus étroite avec la recherche académique et les entreprises biotechs (Sanofi-Aventis, Document de référence 2010). L'une de ces TSU est dédiée aux nouveaux anti-infectieux (infections bactériennes multi-résistantes et certaines maladies tropicales négligées).

intermédiaire¹¹⁸. Sa croissance organique s'appuie sur une RD plus efficace, à coûts réduits¹¹⁹ car utilisant des approches transdisciplinaires et fonctionnant en réseau ouvert à des collaborations externes qui permettent de tirer profit de l'innovation quelle que soit sa source, par des **accords de partenariats** et **prises de licences**¹²⁰.

L'**accès aux marchés émergents**, où SA a une présence historique et bien établie, est clairement considéré dans la stratégie du groupe comme une plateforme de croissance majeure. Les marchés émergents représenteront en effet en 2010 sa première zone géographique de ventes (plus de 30% du CA) et sont en constante progression¹²¹. Celle-ci s'explique par les différentes actions déployées localement, notamment à partir d'une décentralisation de l'organisation sur des pôles régionaux pour œuvrer au plus près des acteurs locaux, d'une implantation de centres de production dans les pays du Sud pour les rapprocher des lieux de consommation, enfin de collaborations avec des partenaires multiples renforçant l'approche globale de la maladie (prévention, diagnostic, traitements) ainsi que la diversification et l'horizontalisation des actions de santé. Ces éléments de stratégie du groupe sont déjà présents lors des négociations de SA avec DNDi fin 2004.

Un second facteur du positionnement de SA dans son partenariat avec DNDi est son implication, à l'instar de plusieurs firmes pharmaceutiques multinationales à la recherche d'une meilleure légitimité sociale, dans des domaines sociaux et sociétaux d'éthique et d'environnement, que l'on trouve rassemblés dans le **Pacte Mondial de l'ONU**¹²². Les firmes attendent, en contrepartie de leur affichage d'engagement à contribuer au **développement durable**, un effet de réputation qui serait propre à contrebalancer les excès du libre-échange et de la performance économique appuyés sur les valeurs traditionnelles de l'entreprise privée¹²³. Les actions de SA qui relèvent de cette approche solidaire sont retracées annuellement dans un Rapport Développement durable, qui devient avec sa réforme de 2009 Rapport sur la **Responsabilité Sociale de l'Entreprise (RSE)**¹²⁴. Précisément, différents leviers pour faciliter l'accès à la santé des pays à faible revenu atteints de pathologies négligées y sont envisagés : financement de programmes de RD en partenariats ; ventes à prix différenciés pouvant aller jusqu'au prix coûtant et subventions pour rendre les médicaments abordables ; non-revendication ou abandon de brevets ; soutien à l'IEC (Information, Education, Communication) dans les communautés, à la formation des professionnels de santé, à la distribution et aux traitements. Le Programme de lutte contre le paludisme Impact

¹¹⁸ En 2009, SA a acquis les sociétés génériques Medley (leader brésilien), Kendrick (Mexique), Zentiva (Europe centrale et de l'Est). Cette politique d'achat d'entreprises de génériques est adoptée par la plupart des groupes pharmaceutiques multinationaux qui chercheraient par ce biais à reconstituer à terme leurs monopoles sur certains créneaux de santé.

¹¹⁹ Le budget de RD (4,4 mds€) représente 14,6% du chiffre d'affaires (CA 30,4 mds €) en 2010, avec 125 molécules en développement, et s'inscrit dans une tendance à la diminution annuelle des coûts du groupe.

¹²⁰ En février 2011, le portefeuille de développement de SA est issu à 64% d'une RD externe.

¹²¹ +16,3% en 2010, dont +14,2% en Amérique Latine, +19,6% au Moyen-Orient, +10% en Asie et +4% en Afrique (source : Document de Référence Sanofi-Aventis 2010)

¹²² En 2003, Sanofi adhère au Global Compact (Pacte Mondial) proposé aux Nations-Unies par Koffi Annan en 1999 aux entreprises qui se veulent citoyennes, et fondé sur dix principes universels visant à promouvoir le développement durable et le civisme social. Ce Pacte énonce la conviction que des pratiques commerciales responsables respectant ces principes contribueront à l'émergence d'un marché mondial plus stable, plus équitable et plus ouvert. Le même point de vue est illustré par les lignes directrices de la norme ISO 26000 sur la responsabilité sociétale des organisations, publiée en octobre 2010.

¹²³ Par exemple la suprématie de la propriété privée, le droit au profit, le caractère bénéfique du libre-échange, l'utilisation des ressources humaines et naturelles comme facteurs de production, ...

¹²⁴ Sur la RSE et son impact sur le développement dans les pays du Sud, voir les articles de B. Boidin. En particulier, Boidin B. et Lesaffre L. L'accès des pays pauvres aux médicaments et la PI : quel apport des partenariats multi-acteurs ? *RIDE*, 2010, 243-0325.

Malaria, géré par la Direction Accès au médicament, participe de ce type d'actions et investit de 6 à 10 M€ par an entre 2002 et 2009¹²⁵. Un autre exemple est l'accord signé par Sanofi avec l'OMS en 2001 sur la maladie du sommeil pour un montant de 25 M\$ sur cinq ans, qui prévoit la fourniture de médicaments, la contribution à des projets de RD de nouveaux traitements, et le soutien au contrôle de la maladie. Cet accord a été renouvelé en 2006 et 2011, et étendu à d'autres maladies tropicales négligées. Image de marque et présence sur le terrain, en premier lieu en Afrique, en attendant des marchés émergents à population nombreuse, constituent ainsi des considérations stratégiques majeures de la firme aux côtés de motivations caritatives avancées au premier plan¹²⁶.

C'est dans ce contexte émergent qu'est conclu en avril 2005 le **contrat de collaboration entre DNDi et Sanofi-Aventis**. Il signe le premier partenariat public-privé entre l'un des plus grands groupes pharmaceutiques mondiaux et une ONG caritative issue de la société civile, qui aboutira à un médicament non-breveté répondant aux besoins des pays pauvres¹²⁷. Les apports de chacun des partenaires, la répartition des tâches entre eux, et les règles en usage dans leur collaboration, sont précisés de façon formelle d'entrée de jeu. Des équipes mixtes sont prévues pour chacune des étapes du co-développement. Des réunions régulières sont conduites par un représentant de chacune des parties. Un Comité de pilotage se réunit quatre fois par an, en charge des arbitrages sur les points de désaccord. Au cours de plus de deux ans de travail commun, les partenaires ont appris à utiliser au mieux leurs compétences respectives pour obtenir les meilleurs résultats¹²⁸. Parmi ceux-ci, le slogan d'annonce diffusé dans tous les pays touchés par le fléau, « **un antipaludéen pour 1\$** », a contribué à établir un nouveau prix de référence pour les médicaments contre le paludisme.

Mais la mise à disposition d'un médicament n'implique pas son accès à tous sur le terrain. La collaboration s'est poursuivie pour assurer le succès du lancement et de l'adoption de l'ASAQ Winthrop dans les pays endémiques, dépassant ainsi la simple logique contractuelle d'accord d'exploitation et de fabrication du médicament. Elle s'est élargie aux Programmes nationaux de contrôle de la malaria, à des experts et des instituts de recherche, à des ONG, aux agences internationales de financement. La première opération en a été le **Plan de gestion des risques** de l'ASAQ Winthrop. Au-delà, SA a concentré ses efforts sur la mise au point et la diffusion d'outils d'information et d'éducation à destination des professionnels de santé, mais

¹²⁵ Source : Impact Malaria 2010. SA investit dans la RD pour de nouvelles molécules antipaludéens, en particulier la ferroquine associée à l'artésunate (en Phase 2), et participe à plusieurs projets d'alternatives synthétiques ou semi-synthétiques aux dérivés d'artémisinine, qui libèreraient des aléas de la culture d'artémisia. Dans ce cadre, SA a signé en 2008 un accord de partenariat avec l'Institute of One World Health (IOWH) et Amyris Biotechnologies (*start up* de l'Université de Berkeley), pour le développement d'une artémisinine d'hémisynthèse qui devrait être disponible en 2012. Une production de 40 à 50 M de tonnes par an devrait s'ensuivre (entretien Sanofi-Aventis déc.2011), qui devrait avoir pour effet de réguler le prix de l'artémisinine.

¹²⁶ "Le futur, c'est là où il va se jouer. On est en train de parler de milliards d'habitants dans des univers qui ont des rythmes de croissance très supérieurs aux nôtres et qui vont progressivement prendre leur place dans le monde et notamment dans le monde pharmaceutique [...] Je fais partie de ceux qui pensent que si on aide ces pays, non seulement en leur vendant des produits à des prix différenciés mais en produisant localement les produits, on y sera présent à terme." Interview de JF.Dehecq, Président du CA de Sanofi-Aventis, à l'Agence Reuters, 12/03/2007. In Essentialdrugs.org.

¹²⁷ Selon B.Pécoul (Directeur Exécutif DNDi), ce partenariat avec Sanofi-Aventis constitue une rupture par rapport à la propriété intellectuelle.

¹²⁸ Par exemple SA a utilisé son expertise internationale des procédures règlementaires pour enregistrer les médicaments dans les pays étrangers et rédiger le dossier de préqualification OMS ; DNDi a mis à profit sa connaissance du terrain pour que les instructions sur les emballages soient compréhensibles par tous les patients.

aussi des communautés, pour soutenir les changements de prescription dans les Programmes nationaux, mais plus largement dispenser une formation sur la prévention, le diagnostic et le traitement de la malaria, en prenant en compte les différences territoriales.

Ces actions d'accompagnement à l'introduction de nouveaux médicaments ont pour objectif d'accroître la **capacité d'absorption par les pays endémiques de l'action collective internationale** en faveur des traitements antipaludéens, et en améliorer ainsi l'efficacité. SA cherche aussi à étendre le champ d'application de l'ASAQ® en poursuivant des études de développement pour tester son usage possible pour le paludisme aggravé P.Vivax en Afrique. La DNDi quant à elle a mis en place un groupe d'experts indépendant, le « **FACT Implementation Advisory Group** », pour exercer une fonction critique et de conseil sur les problèmes médicaux liés à l'usage de l'ASAQ® et sur son accès équitable. L'organisation s'efforce aussi de documenter la situation de l'introduction de l'ASAQ® sur le terrain, dans les pays où Sanofi-Aventis n'est pas ou peu présent (par exemple, cas du Burundi et du Sierra Leone)¹²⁹. L'installation, encore expérimentale, de l'**AMFm** renforce les échanges d'information entre fournisseurs et acheteurs pour assurer la qualité, la disponibilité et l'accessibilité des nouveaux antipaludéens.

Initialement perçu comme un « mariage improbable », ce partenariat entre deux entités à vision et raison d'être fondamentalement différentes est considéré comme un succès¹³⁰, dont chacun des protagonistes estime la cause commune bénéficiaire. Sanofi-Aventis s'est vu décerner le prix 2010 de la Coalition Mondiale des Entreprises (*Global Business Coalition Core Competence Award*) pour son partenariat innovant dans l'accès aux médicaments contre le paludisme.¹³¹

DNDi et SA ont décidé de poursuivre leurs relations de collaboration dans la lutte contre les maladies négligées, et ont signé en mai 2011 un accord de trois ans dans ce sens sur 9 maladies désignées par l'OMS. Nous reviendrons sur ce point.

- **L'exercice instrumental de la PI** par la DNDi dans l'administration de l'ASAQ : une logique de continuité du processus d'innovation

Le modèle DNDi comprenait l'instauration d'une **tierce partie** dans la production industrielle et la distribution de l'ASAQ®. Les prévisions de demande de l'OMS sont portées à 100 M de traitements par an. Pour y répondre, la non-exclusivité de la licence accordée à SA permet à DNDi d'utiliser la PI comme support de continuité d'une innovation tirée par ces nouveaux besoins, au fur et à mesure de l'adoption des ACTs et particulièrement de l'ASAQ® en 1^{ère} ligne ; mais aussi de l'utiliser comme pouvoir de négociation avec ses partenaires et vecteur

¹²⁹ Diap G. et al. Anti-malarial market and policy surveys in sub-saharan Africa. *Malaria J.* 2010, 9 (suppl 1)

¹³⁰ "A successful partnership requires a common desire, complementary knowledge, and shared responsibilities. The ASAQ Winthrop partnership between Sanofi-Aventis and DNDi possessed all of these attributes. ASAQ Winthrop represents a good example of needs-driven innovation". Bompert et al., 2011, op.cit.

¹³¹ « Ce projet montre avant tout le succès que l'on peut obtenir grâce à un travail en commun. Nous sommes très heureux que ce partenariat innovant avec Sanofi-aventis ait été reconnu à sa juste valeur à travers l'obtention de ce prix » B.Pécoul, Directeur exécutif de DNDi. Communiqué de presse Sanofi-Aventis mai 2010.

d'échanges entre anciens et nouveaux acteurs. DNDi exerce donc son droit de sélection d'autres partenaires en tierce partie, et de pilotage du suivi du projet en disposant des différentes utilités de la formule de l'ASAQ. Elle alloue des **droits d'usage juxtaposés** issus de la PI pour élargir le partage de l'innovation, avec pour objectif de maximiser son utilité sociale.

Examinons les faits. La prospection et la sélection d'un manufacturier africain, durant l'année 2010, faites avec l'appui d'OTECI¹³², ont été longues et délicates, car peu de sites présentaient des garanties de respect des GMP standards en cours à l'OMS. Le choix s'est finalement porté sur les Laboratoires pharmaceutiques **Zenufa** en Tanzanie (groupe Zenufa, RDC). Les informations nécessaires à la mise en production de l'ASAQ® ont été transmises par SA¹³³, mais son engagement n'allait pas au-delà ; le transfert technologique nécessitait également des transmissions de connaissances et savoir-faire et une mise à niveau technique importante, requérant l'intervention extérieure de pharmaciens et d'ingénieurs de production, pour notamment aligner les procédures GMP afin d'obtenir des produits similaires au premier site. Ce projet se situe en effet à l'interface d'une logique d'extension de marché et d'une logique de qualité. DNDi a alors mobilisé **Bertin Pharma**, dont une composante est constituée des « anciens » de la société Ellipse qui avait validé la formulation de l'ASAQ, et l'exercice de ce « droit de suite » du projet collectif a permis la mise en relation des industriels et le transfert. Celui-ci, lié à un renforcement des capacités de Zenufa, a débuté en mars 2011, avec le soutien d'un autre partenaire de DNDi, **AEDES**¹³⁴.

DNDi a ainsi accordé les mêmes droits d'exploitation sur l'ASAQ®, aux mêmes conditions, à un second fabricant. Mais il est peu probable que cette tierce partie remplisse l'une des fonctions qui lui serait attribuée, à savoir une concurrence par les coûts. Selon Sanofi, le prix de la matière première, l'artémisinine, a quasiment doublé en peu de temps, avec une forte répercussion sur les coûts. La production de médicaments de Zenufa sera de 2M de traitements par an, donc une quantité insuffisamment significative pour parvenir à des prix inférieurs à ceux de SA. La **distribution** se fera vers les pays voisins en particulier Zanzibar, donc étendra peu la territorialité de la diffusion de l'ASAQ®. Le choix d'un « *tout petit acteur* » est alors considéré par SA « *plus dans l'ordre du symbolique* »¹³⁵.

Mais l'interprétation peut être différente si l'on considère le caractère multi-facettes et non-univoque de cette nouvelle collaboration. En effet l'adjonction de ces nouvelles ressources productives est porteuse d'un attribut différent de celui d'efficacité portée par la simple création de biens rivaux supplémentaires. L'on perçoit bien que dans le cas présent, le critère retenu pour la construction de « biens publics mondiaux » n'est pas celui de l'efficacité économique¹³⁶ (la prospection et les procédures du transfert ont un coût, et les coûts de production du nouveau fabricant ne seront pas les plus bas possibles), mais bien celui de

¹³² Office Technique d'Etudes et de Coopération Internationale, consultants.

¹³³ « On a donné à DNDi tous les éléments pour le transfert technique » (Entretien Sanofi-Aventis op.cit.)

¹³⁴ AEDES, société belge de consultance en santé publique, assistance technique en santé.

¹³⁵ Entretien op. cit. SA salue par ailleurs l'arrivée prochaine de génériques de l'ASAQ, en cours de procédure de préqualification par l'OMS : « Il y a de tels besoins en terme de fabrication que même nous, on n'arrive pas à produire assez ».

¹³⁶ Critère retenu par Kaul et al, PNUD, 1999.

l'équité. L'**équité** prise en compte n'est pas seulement celle de l'accès aux médicaments nécessaires des populations les plus défavorisées, mais celle en amont des conditions de cet accès, à savoir l'usage, le renforcement et l'amélioration des **capacités de production locales** dans les pays endémiques, dans une vision de long terme. Les technologies librement accessibles (*open source*) ne sont en effet pas pour autant appropriables par tous. Les **capacités d'absorption des connaissances** et des protocoles ne sont pas égales. Le droit d'exploitation et de production de l'ASAQ® attribué à une tierce partie dans un pays du Sud endémique peut alors devenir un support d'échanges, de circulation de connaissances, de construction de compétences, d'**apprentissage** : le droit alloué est aussi un droit au partage de connaissances spécifiques vitales pour les pays endémiques, à charge pour leurs gouvernances et acteurs de s'en saisir. Ce partenariat met en place une structure de partage de l'innovation, permissive de la création endogène de « biens publics mondiaux » intermédiaires de la santé comme bien public, et qu'accompagne l'accroissement de la valeur d'usage de l'ASAQ sous une autre focale.

Les leçons du « modèle ASAQ » à l'épreuve : construire des « biens publics mondiaux » avec un fil directeur, la qualité

L'ASAQ était un cas-type de développement de produit qui a servi d'exercice initiatique à DNDi¹³⁷, qui a été source d'acquisition de connaissances et d'expériences, et a fait évoluer sa compréhension du processus de développement industriel de médicaments. Mais cette dynamique, porteuse de réflexivité pour la conduite de l'organisation, a également impulsé des déplacements dans les positions des différentes parties prenantes et des évolutions de leurs comportements, dans le sens du plus grand impact possible à obtenir de l'usage approprié d'un nouveau médicament pour les maladies négligées, pour répondre aux besoins des malades y compris les plus démunis. La qualité est le paramètre transversal de ces réquisits de santé publique mondiale, car implanter massivement des ACTs n'aura qu'un effet nocif d'accélération des résistances si ce critère essentiel n'est pas rigoureusement respecté. Voyons quelles sont ces évolutions.

- Les « petits pas » de la **politique de l'OMS** vers le ciblage de la **qualité** des outils de santé pour les pays pauvres

Le principal but du Programme de préqualification mis en place en 2001 est d'« accroître le choix et l'accès à des produits de qualité sans compromettre les exigences de qualité, sécurité et efficacité » dans les décisions d'approvisionnement des pays en développement sur

¹³⁷ "DNDi will apply lessons learned from its malaria mini-portfolio to the management of other disease portfolios."

"In the area of access and IP policy, ASAQ has been an interesting case to build upon, including non-exclusive licensing, extended implication to the pharma partner in manufacturing, registration, delivery to patients, and technology transfer." DNDi Business model 2011-2018.

financements internationaux¹³⁸. La procédure de préqualification de l'ASAQ® par le Comité ad hoc de l'OMS¹³⁹, étape significative pour la mise à disposition d'un nouveau médicament, a été beaucoup plus longue qu'escomptée (16 mois au lieu de 6 mois) ; elle a porté d'une part sur une évaluation complète du produit car les dosages des composants changeaient par rapport aux *coblisters*, et d'autre part sur une inspection de l'usine Maphar du Maroc pour labellisation GMP¹⁴⁰.

Mais en même temps un apprentissage collectif a été fait, au moins sur trois points.

En premier lieu, le dossier de l'ASAQ® a servi comme exercice pour exposer la procédure de préqualification à dix représentants de pays africains réunis par la Commission OMS, et contribuer ainsi à la **formation d'autorités nationales réglementaires** de médicaments et à la mise en place de procédures abrégées d'enregistrement par harmonisation des standards. Secondement, le « *Deployment Monitoring Plan* » a suscité l'intérêt du Département de Politique des Médicaments et des Standards pour une formalisation en **Plan de Gestion des Risques**, ce qui a été fait par Sanofi-Aventis en 2009 et soumis pour la première fois à l'OMS selon le format requis par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)¹⁴¹ pour de tels plans. L'expérience tirée de cette initiative devrait servir à concevoir des Plans de gestion des risques pour les futurs antipaludéens qui seront lancés dans les pays en développement en s'appuyant sur des données de sécurité et d'efficacité relativement limitées.¹⁴²

Enfin, la diversification des sources des principes actifs, en particulier des dérivés d'artémisinine entrant dans la composition des FDC d'ACTs, et la délocalisation ou l'implantation des sites de fabrication en Asie, posaient aux régulateurs un problème croissant de qualité de ces produits intermédiaires, dû souvent au non-respect des BPF : l'OMS a décidé en 2010 de faire remonter la **procédure de préqualification jusqu'aux API**, à la fois en évaluant les APIMF¹⁴³ et en inspectant leurs manufactures pour tester leur conformité aux BPF de l'OMS. Cette extension du champ de contrôle de la qualité va dans le sens d'une sécurisation¹⁴⁴ et donc d'une durabilité des médicaments essentiels pour répondre aux besoins sur le moyen terme. Elle pourrait aussi permettre d'abrèger la procédure de préqualification de nouveaux médicaments pourvu qu'ils incorporent des API eux-mêmes déjà préqualifiés.

¹³⁸ En avril 2011, 17 médicaments antipaludéens sont préqualifiés (source : 6th Prequalification stakeholders meeting, Geneva, 4-5/04/2011)

¹³⁹ « *La procédure de préqualification n'était pas un programme très soutenu par l'OMS, elle a été mise en place pour aider les PED à utiliser les ARV. Mais à l'intérieur de l'OMS, il y avait beaucoup de pressions contre l'adoption de cette procédure, parce que ça ouvrait la porte à la distribution de médicaments aux pays pauvres, et donc il y avait des craintes de gaspillage.* » (entretien coordinatrice médicale DNDi, op.cit.)

¹⁴⁰ « *C'est un petit nombre de gens qui ont découvert leur sujet et [...] qui nous ont fait perdre du temps. Mais ils évoluent, ça s'améliore, l'OMS se rend compte que la préqualification est un métier...* » (entretien cofondateur DNDi, op.cit.)

¹⁴¹ L'EMA est une « Stringent Regulatory Agency » (SRA), i.e. qui est membre de "The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use" (ICH).

¹⁴² Bompert et al, 2011, op.cit.

¹⁴³ APIMF Active Pharmaceutical Ingredients Master Files, qui ne sont plus considérés comme « information confidentielle » du fabricant de produits pharmaceutiques.

¹⁴⁴ Une étude (USAID-PQM) sur la qualité des antipaludéens en Afrique sub-saharienne menée en 2010 sur des produits AL et AS-AQ a montré que moins de 4% des médicaments préqualifiés OMS n'étaient pas conformes aux standards de qualité internationaux, tandis que le taux de non-conformité atteignait 60% parmi les produits non préqualifiés (source : site OMS).

- Sanofi-Aventis : du risque de désengagement à un renforcement de la **collaboration ouverte** sur les maladies négligées ?

La licence accordée par DNDi à Sanofi-Aventis pour produire et distribuer l'ASAQ® était hybride, en ce sens qu'elle était compatible avec la vocation marchande de l'entreprise. Elle prévoyait en effet un double circuit : un circuit non-profitable destiné aux acheteurs publics et aux ONG avec un prix fixé au coût de revient ; et un circuit des officines privées pour le Coarsucam® à un prix variable selon les pays, le prix aux grossistes étant laissé à la discrétion de l'industriel. Ce réseau de vente privé formel, dont il était attendu une efficacité dans la diffusion du nouveau médicament en Afrique, mais où le traitement a pu atteindre un prix s'élevant jusqu'à 5 à 7 US\$, est resté de fait très restreint, commercialisant 1 à 2 millions de traitements par an¹⁴⁵, ce qui a généré néanmoins un chiffre d'affaires annuel « *modeste, mais réel* »¹⁴⁶ constituant l'intérêt économique de la firme. Mais suivant un argument de SA, cette marge de profit sur les biens de genre commercialisés que sont ces médicaments assurait la pérennité dans la durée des très bas prix proposés pour les mêmes médicaments sous une autre marque au secteur public et assimilé.¹⁴⁷

La mise en place de l'AMFm¹⁴⁸, gérée par le Fonds Mondial, marque la **fin du système de prix différenciés pour les antipaludéens**, en alignant les prix maximum de vente des secteurs public et privé acceptables pour un co-paiement par ce mécanisme de **financement international** (1\$ et 1,09\$ respectivement pour un traitement adulte AS-AQ à dose fixe, AMFm mars 2010). Selon SA, le circuit de commercialisation privé du Coarsucam® devrait alors disparaître¹⁴⁹. En toute logique, et étant donnée la très forte hausse du coût des matières premières¹⁵⁰, il deviendrait difficile de contenir les coûts de revient de l'ASAQ®, et pourrait alors survenir un risque de désengagement de la firme pour rupture de l'équilibre garantissant une efficience économique.

Mais ce scénario est avant tout théorique. La nomination en décembre 2010 d'Elias Zerhouni, ancien directeur des NIH et expert scientifique mondial de l'innovation biomédicale¹⁵¹, comme Président Monde Recherche et Développement de Sanofi-Aventis, confirme le tournant pris par SA pour son modèle de RD vers une plus grande ouverture dans le partage des connaissances et des matériels biologiques dans le domaine des maladies négligées, notamment par la voie de collaborations externes. Après avoir conclu un accord, maintenant son engagement sur le paludisme, avec **MMV** début mai 2011 pour identifier, caractériser et optimiser des candidats-médicaments à partir de sa bibliothèque de molécules, SA choisit de poursuivre ses relations avec DNDi¹⁵² par d'autres partenariats, en signant un accord de trois

¹⁴⁵ Entretien Sanofi-Aventis, 2011, op.cit.

¹⁴⁶ Entretien DNDi, 2011, op.cit.

¹⁴⁷ "The profit margins made through sales in the private sector ensure that the mechanisms that enable very low "no profit-no loss" prices in the public sector can be sustained over the long-term" Bompert et al, 2011, op.cit.

¹⁴⁸ Affordable Medicines Facility-malaria

¹⁴⁹ Ce pronostic demande à être vérifié, alors qu'environ la moitié des patients atteints de paludisme en Afrique s'approvisionnent en médicaments hors du secteur public.

¹⁵⁰ ...et tant que les mécanismes de régulation du prix de l'artémisinine (A2S2) ne sont pas opérationnels, jusqu'à la transition à des produits d'hémi-synthèse.

¹⁵¹ Entre multiples distinctions, Elias Zerhouni a été nommé Professeur associé au Collège de France sur la chaire d'Innovation technologique en 2010-2011.

¹⁵² Un second partenariat, conclu en 2009 sur le modèle ASAQ, avait porté sur le développement industriel, l'enregistrement et la distribution du fexinidazole pour la maladie du sommeil.

ans pour des recherches collaboratives sur de nouvelles combinaisons de molécules pour traiter 9 maladies tropicales négligées (kinétoplastides, helminthiases et à nématodes). La PI sur les résultats de recherche sera conjointe et ceux-ci seront *open source*. L'accès aux traitements issus de ce partenariat sera favorisé par une diffusion dans les circuits publics « aux meilleures conditions », dans tous les pays endémiques et pas seulement les “moins avancés”¹⁵³. Cet accord est interprété en termes de desserrement de l'exclusivité par SA et d'efficacité par DNDi¹⁵⁴.

Pour Sanofi, dans le domaine des maladies tropicales négligées, « *la PI est un faux problème* » car il y a peu ou pas de compétition, pas de bénéfiques, pas de génériqueurs (hors VIH et paludisme).

Les principales barrières d'un accès équitable des populations les plus démunies aux outils de santé de qualité seraient alors :

. l'absence de distribution de ces outils sur l'ensemble du territoire, relevant de la responsabilité des autorités nationales des pays endémiques (« *que les bons médicaments ne restent pas dans la capitale* »)

. leur usage inapproprié, i.e. des défaillances dans la qualité des soins, qui peut découler d'une massification des traitements : traiter par présomption toutes les fièvres avec des antipaludéens tels les ACTs tend à accélérer la venue de la résistance. Ce risque serait écarté par un usage généralisé des tests de diagnostic rapide (TDR), relevant de la responsabilité de l'OMS et du Fonds Mondial¹⁵⁵.

- DNDi, une **organisation apprenante** : construire sur les leçons apprises des essais/erreurs sur les premiers médicaments antipaludéens issus du *pipeline* face à l'urgence de l'accès aux ACTs

Une condition primordiale du développement de médicaments pour le paludisme en "biens publics mondiaux" était de chercher à équilibrer l'objectif de stimuler la RD dans les pays

¹⁵³ « L'originalité de cet accord réside dans la gestion innovante de la propriété intellectuelle issue de cette collaboration. Les droits des résultats des recherches réalisées dans le cadre de ce partenariat appartiendront conjointement à Sanofi et à DNDi qui faciliteront la publication et la diffusion de leurs résultats pour en faire bénéficier le plus grand nombre de chercheurs impliqués dans les maladies tropicales négligées. Afin de faciliter l'accès aux patients, les produits résultants de ce partenariat seront mis aux meilleures conditions possibles à disposition du secteur public de tous les pays endémiques quelque soit leur niveau de développement. » (Communiqué de presse DNDi 30 mai 2011).

¹⁵⁴ « Dans le cadre de cette nouvelle collaboration de recherche avec DNDi, nous nous engageons résolument vers une plus grande souplesse dans le partage des connaissances afin de promouvoir le développement de nouveaux médicaments » Dr E.Zerhouni. « Cet accord est une étape importante dans l'accès aux molécules qui nous permettront de lutter contre les maladies négligées. Nous pensons que ce niveau d'engagement du secteur privé et dans un mode ouvert de collaboration pour développer des médicaments sous forme de biens publics est essentiel si nous voulons répondre aux besoins des populations les plus vulnérables de la planète. Cet accord permet à DNDi de continuer à mettre la science au service des patients qui en ont le plus besoin et renforce l'efficacité de sa mission » Dr. B.Pécoul, Directeur Général de DNDi. (ibidem)

¹⁵⁵ En 2010, 37 des 43 pays endémiques de la région Afrique et 53 des 63 pays endémiques des autres régions de l'OMS ont signalé avoir adopté une politique visant à promouvoir le diagnostic parasitologique pour toutes les tranches d'âge. Le nombre des TDR fournis par les fabricants est passé de 45 millions en 2008 à 88 millions en 2010. Les essais effectués sur ces produits prouvent l'amélioration de la qualité des tests au fil du temps. Cependant dans la moitié des pays d'Afrique le nombre de cas suspects testés reste inférieur à 20%, et semble beaucoup plus faible dans le secteur privé. (source : Rapport OMS sur le paludisme 2011)

endémiques avec l'urgence du développement de FDC à base d'artémisinine, sachant qu'une moindre sensibilité à l'artémisinine, début de la résistance, avait déjà été relevée à la frontière Thaï-Cambodge, mais s'étend à présent aussi dans d'autres pays du delta du grand Mékong (Vietnam, Myanmar).

L'analyse des difficultés rencontrées pour une obtention la plus rapide possible de ses nouveaux antipaludéens a amené DNDi à faire progresser, tout en conservant ses principes directeurs (issus de ses valeurs fondamentales), ses objectifs et à **préciser les règles d'usage** pour y parvenir à chacune des étapes¹⁵⁶ :

. Au début, assurer la qualité et la sécurité des matières premières...

La mise en œuvre du projet FACT a montré, tant pour l'ASAQ que pour l'ASMQ, que la disponibilité de produits de base (API) de qualité constituait une difficulté majeure. La dépendance aux fabricants d'artésunate et d'antipaludéens complémentaires dans la combinaison, en ce qui concerne la sécurité d'approvisionnement et la constance de la qualité¹⁵⁷, a posé problème à DNDi en tant que trop petit interlocuteur pour imposer des changements dans la production des API vers des Bonnes Pratiques de Fabrication. La préqualification des API par l'OMS devrait être une première réponse à cette difficulté.

. Et puis, élément crucial, choisir ses partenaires « sans compromis sur la qualité de la science requise »¹⁵⁸ ...

L'expérience de DNDi sur le développement industriel de l'ASMQ en collaboration avec Farmanghinos, laboratoire pharmaceutique public de la Fondation Fiocruz (Brésil) qui produisait à partir de "reverse engineering" des génériques pour le VIH-sida mais n'avait pas une envergure industrielle internationale¹⁵⁹, a convaincu l'organisation de la nécessité de rechercher avant tout l'efficacité industrielle, en prenant en compte le problème d'échelle, comme critère de sélection du partenaire producteur.

Cette leçon a trois conséquences pour DNDi.

Premièrement, la **capacité de chaque partenaire potentiel à contribuer de façon soutenable**¹⁶⁰ doit être évaluée strictement ; ainsi le partenaire industriel devrait avoir une structure suffisante pour produire à coûts décroissants, avoir été audité par des autorités internationales pour être certifié GMP, avoir des circuits de distribution locale pour mettre à

¹⁵⁶ Le Business model 2011-2018 de DNDi acte ces évolutions.

¹⁵⁷ Pour le développement industriel de l'ASMQ, Abbott (absorbé de Knoll), qui fournissait la méfloquine, en a interrompu la production, et DNDi a mis un an à retrouver des fabricants de qualité et recommencer les procédures.

¹⁵⁸ DNDi Business model 2011-2018

¹⁵⁹ « Farmanghinos est une organisation "locale" même si c'est un grand pays, leur documentation était bancale, ils n'avaient pas de département ni de connaissances de la documentation internationale, d'exportation et d'enregistrement à l'étranger, ce qui fait le "bread and butter", le basique de l'industrie pharma, rien de tout ça n'existait, grand handicap quand on a une ambition internationale [...] ils ont été source de retards ». La formation dispensée par DNDi au sein de l'entreprise publique a aussi, faute d'engagement de la part des bénéficiaires, donné lieu ultérieurement à une « fuite des cerveaux » vers des entreprises privées (Entretien chef de projet FACT, op.cit.). « Sur le projet ASMQ, on s'est plantés lourdement [...] on a mis quatre fois plus de temps avec Farmanghinos qu'avec Sanofi... Donc on voit que la responsabilité du CA, du Directeur scientifique, du Scientific Advisory Board, est majeure car si on avait trois projets comme celui de Farmanghinos, on ne trouverait plus d'argent. » (Entretien cofondateur DNDi, op.cit.)

¹⁶⁰ Par exemple, délivrance efficace de résultats d'études, contribution active au procès d'enregistrement. ...etc.

disposition le nouveau produit et une fonction *marketing* pour le faire connaître, enfin pouvoir répondre aux attentes des autorités de régulation et d'enregistrement. Une firme pharmaceutique d'envergure internationale qui joue le jeu de la transparence apparaît dans ces conditions aux yeux de l'organisation comme une solution optimale, puisqu'ayant la capacité de prendre en charge les phases post-cliniques.

Dans le cas de l'ASMQ, l'entreprise indienne Cipla, qui produit à côté d'autres gammes des médicaments génériques, est apparue satisfaisante aux conditions afin de faciliter et soutenir le déploiement de l'ASMQ dans le sous-continent indien, en Asie Centrale et du Sud-Est, et d'autres parties du monde¹⁶¹. Un transfert technologique Sud-Sud s'est donc opéré de Farmanghinos vers Cipla, achevé en 2010, avec un fort soutien de DNDi et l'aide de son partenaire OTECI. Cipla a enregistré l'ASMQ en Inde, Malaisie, et Myanmar, et DNDi a déposé un dossier de préqualification à l'OMS en 2010 et prépare l'implémentation du médicament pour qu'il soit éligible aux financements internationaux.

La deuxième conséquence est que le PDP doit choisir les domaines dans lesquels il peut – et devrait - **coopérer avec les pays endémiques** : la définition des besoins des patients au début du processus de RD, la contribution à son issue à l'accès aux traitements par les gouvernements et les Programmes nationaux de contrôle sont indispensables ; entre ces deux étapes, la connaissance du terrain est essentielle pour les essais cliniques¹⁶², et si les études biochimiques et hématologiques doivent être confiées à des experts internationaux de la maladie, elles sont validées au niveau local. L'**usage et le renforcement de capacités locales** en recherche, en infrastructures et en équipements de laboratoires permettent aussi la constitution d'équipes, la diffusion des connaissances, la maîtrise des technologies ; réussis dans les cas de la leishmaniose et de la maladie du sommeil en Afrique, ils ont pu conduire à une fédération des différents pays en une **communauté des acteurs** impliqués sur la maladie, autour d'une plateforme technologique dédiée à un niveau régional¹⁶³, impliquant des accords sur les protocoles et les pratiques visant à une standardisation et un rôle actif des autorités réglementaires nationales, en coopération.

Des deux points précédemment exposés en découle un troisième, qui concerne les conditions sous lesquelles un **manufacturier local en pays endémique pourrait être licencié pour produire des traitements développés par DNDi**, sachant que nombre d'ONG mais

¹⁶¹ L'ASMQ doit être diffusé dans toute l'Amérique Latine et est déjà enregistré, outre au Brésil comme traitement alternatif de 1^{ère} ligne, au Pérou, en Bolivie et au Venezuela. Il a été soumis aux recommandations de la PAHO (Pan American Health Organization). Par ailleurs la société Cipla est implantée sous forme de filiale en Afrique du Sud et d'entreprises sous licences en Afrique de l'Est.

¹⁶² Des essais cliniques ont été conduits par des équipes locales au Burkina Faso pour l'ASAQ ; au Kenya et en Tanzanie pour l'ASMQ.

¹⁶³ LEAP Platform : Leishmaniose East African Platform, fondée en 2003 à Khartoum (Soudan), regroupe des membres qui sont des autorités publiques de recherche et de santé du Kenya, du Soudan, d'Éthiopie, d'Ouganda, des universités du Nord et du Sud, des ONG (MSF, IOWH...), et 50 membres individuels représentant plus de 20 institutions.

HAT Platform : Human African Trypanosomiasis Platform, fondée en 2005 à Kinshasa (RDC), dont les membres sont les Programmes Nationaux de Contrôle de la plupart des pays endémiques, des Instituts de recherche biomédicale, des ONG ou PDP, WHO/TDR, et des réseaux régionaux. L'objectif principal est de renforcer les capacités d'essais cliniques et les liens entre pays endémiques sur la maladie du sommeil.

Chagas Platform : Chagas Clinical Research Platform, fondée en 2009 à Urebera (Brésil), rassemble les institutions de santé internationales, les Ministères de la santé et les PNC d'Argentine, Bolivie, Brésil, Mexique, des instituts de recherche et des hopitaux publics du Nord et des pays endémiques, MSF, l'IRD, et la firme japonaise Eisai (partenaire de DNDi).

également l’OMS sont favorables au soutien de producteurs en pays du Sud, notamment en raison d’attentes en termes de coûts plus faibles. La « règle d’or » - coûteuse – que DNDi se propose de suivre sans transiger est celle de la qualité à toutes les étapes, garantie par le respect des BPF¹⁶⁴, et non pas la recherche du coût minimum de fabrication, qui induit des risques de sous-standards. Les longues explorations dans la sélection d’un partenaire africain susceptible de produire l’ASAQ® illustrent cette règle. La réduction des coûts, objectif poursuivi par DNDi dans sa démarche vers des « biens publics » couplé à celui de réduction des risques, est approchée par d’autres moyens. Sur ce point essentiel qu’est la qualité et sur l’adoption, au moins provisoirement, des standards internationaux, sujet qui donnait lieu à des bagarres très dures au sein du PDP, il faut souligner le rapprochement des points de vue des différentes composantes de DNDi (surtout celle de MSF)¹⁶⁵.

. Ensuite, assurer l’abordabilité des produits de santé de qualité au travers d’**accords de licence contractuels** ...

La question d’un prix abordable des médicaments pour tous les malades qui en ont besoin est liée à celle de la propriété intellectuelle, qui peut être exercée sous forme de droits monopolistiques entraînant des prix élevés. Selon DNDi, « pour les maladies négligées la PI n’est pas un problème clé ». ¹⁶⁶Les “*patent pools*” sont l’une des solutions à retenir. Une autre piste est donnée par le cas de l’ASAQ en suivant son système de prix différenciés : DNDi, qui a renoncé dans son nouveau *Business Plan* à pouvoir contrôler toute la PI liée à chaque projet¹⁶⁷, négocie l’abordabilité des prix de ses produits par des accords de licence contractuels à un partenaire industriel qui s’engage à produire et distribuer de façon soutenable, i.e. au coût le plus bas possible tout en incluant une marge raisonnable dans le prix pour pouvoir assurer la production sur le long terme. Ces accords garantissent à l’industriel que, en dehors de frontières bien définies dans lesquelles le profit est impossible, les opportunités d’entrer sur un marché privé tiré par le profit, qui ressortissent d’incitations à innover, sont préservées. Mais **les coûts de RD sont déconnectés du prix du produit final** ; et par ailleurs DNDi, en accordant des licences non-exclusives et sous-licenciables et étant aussi bénéficiaire de tels contrats, jouit de toute liberté d’opération pour l’exécution des activités de RD nécessaires à la délivrance de produits à tous les patients, y compris par la distribution libre de *royalties* dans le secteur public des pays endémiques. Le référentiel promu à toutes les étapes de la RD est celui de l’*open source*, qui est censé lever les barrières à l’entrée de l’accès aux médicaments essentiels.

¹⁶⁴ DNDi a construit des procédures opératoires internes standardisées basées sur l’International Conference Harmonization (ICH) et les recommandations de l’OCDE.

¹⁶⁵ Moon S., Perez Casas C., Kindermans JM., de Smet M., von Schoen-Angerer T. (2009) Focusing on Quality Patient Care in the New Global Subsidy for Malaria Medicines. *PloS Medicine* 6 (7).

¹⁶⁶ Interview de B.Pécoul, *Future Medicinal Chemistry*, fév.2009.

¹⁶⁷ Dans les partenariats de DNDi, la PI pourra être conjointe ou détenue par le partenaire industriel. Dans le cas d’une détention par DNDi, celle-ci ne s’interdit pas, au cas par cas - tel celui de l’ASAQ - d’avoir des revenus commerciaux, au travers de mécanismes de *royalties*, de ses partenaires commercialisant les produits. Ces ressources seront réinjectées dans les projets, sur le modèle des organisations “*not-for-profit*”, et contribueront à la dynamique du circuit. Elles accordent néanmoins, à notre sens, une valeur d’échange à la PI, même si celle-ci ne permet pas une accumulation. Par ces pratiques qui relèvent de la logique marchande tout en étant non-lucratives, DNDi se rapproche du fonctionnement des autres PDPs.

. Enfin, s'impliquer dans la dimension incontournable des « biens publics mondiaux » qu'est leur accès universel et équitable.

Des progrès substantiels dans la lutte contre le paludisme dans le monde ont été faits ces cinq dernières années dans les pays qui ont adopté les ACTs en 1^{ère} ligne¹⁶⁸, mais leur accès reste encore limité dans de nombreuses parties d'Afrique et quelques zones d'Asie¹⁶⁹. La diffusion la plus large possible des ACTs auprès de tous les malades atteints de paludisme, pour préserver la puissance thérapeutique de l'artémisinine, est considérée par DNDi comme l'objectif prioritaire dans l'ensemble des actions institutionnellement menées contre cette maladie. Si la production de l'ASAQ® est rapidement montée en puissance, sa pénétration sur le terrain se heurte, entre autres obstacles¹⁷⁰, au poids des habitudes de consommation des anciens médicaments implantés, et doit être accompagnée pour **substituer ce médicament** aux combinaisons inefficaces, aux monothérapies¹⁷¹, et aussi aux *coblister*s qui ne sont pas encore exclus par le Fonds Mondial, produits qui restent les plus présents sur le terrain avec la chloroquine tant qu'ils n'en sont pas chassés.

DNDi a fait évoluer son positionnement dans l'arène des NDP¹⁷² en prenant la responsabilité d'assurer que le nouvel outil développé devienne accessible, accepté et utilisé. Cette évolution dans la politique de l'organisation se répercute sur son modèle d'activité. Le Conseil d'Administration de DNDi a approuvé en 2009 des Principes Directeurs pour l'Accès, déclinables au cas par cas selon des modes d'intervention différents à chaque stade du processus, et par chaque composante interne de l'organisation.

On pourrait regrouper ces principes selon deux lignes directrices :

. Elargir le champ de compétence de DNDi à l'*accès*. L'*accès* ne repose pas seulement sur des activités post-enregistrement, mais englobe aussi des choix propres à l'organisation dans la phase de RD (définition des besoins, conception du *Target Profile Product* avec les parties prenantes clés pour concevoir un produit qui soit adapté à ceux-ci, sélection et gestion des partenaires pertinents, organisation des opérations cliniques, conception des réseaux qui

¹⁶⁸ Les taux de mortalité attribuables au paludisme ont baissé, depuis 2000, de 33% dans la Région africaine de l'OMS. Le nombre de traitements par ACT achetés mondialement par le secteur public a très largement augmenté pour atteindre 181 millions en 2010 contre 11 millions en 2005. Parallèlement, on estime que le secteur privé a acquis en 2010 un total de 35 millions de traitements. Selon les projections, la demande totale en ACT va atteindre 287 millions de traitements en 2011, soit une augmentation de 32 % par rapport à 2010. Le facteur principal de cette hausse serait la multiplication par dix des ventes privées subventionnées par l'AMFm (source : Rapport OMS sur le paludisme 2011). Cette hypothèse est donc à vérifier.

¹⁶⁹ Voir les résultats des enquêtes d'ACT Watch : O'Connell KA et al. Got ACTs? Availability, price, market share and provider knowledge of anti-malarial medicines in public and private sector outlets in six malaria-endemic countries. *Malaria J.* 2011, 10:326 ; Littrell M. et al. Monitoring fever treatment behaviour and equitable access to effective medicines in the context of initiatives to improve ACT access: baseline results and implications for programming in six African countries. *Malaria J.* 2011, 10:327. et Diap et al., 2010, op.cit.

¹⁷⁰ Le problème de l'invasion de l'Afrique par des contrefaçons est crucial. Les résultats de l'enquête de USAID-PQM (2010) sur la qualité des AM en Afrique sub-saharienne, en ce qui concerne le Sénégal, l'Ouganda et Madagascar, révèlent que dans ces pays un tiers des ACT sont des sous-standards ou des contrefaçons.

¹⁷¹ Malgré des pressions internationales constantes, 25 pays (principalement africains) autorisent encore en 2011 la commercialisation de ces monothérapies et 28 firmes pharmaceutiques (en majorité indiennes et chinoises) continuent à les commercialiser (contre 39 en 2010).

¹⁷² Neglected Diseases Products

peuvent soutenir l'introduction du produit...); sa participation s'exerce cette fois en tant que facilitateur dans la phase d'implantation (enregistrement, recommandations, première adoption) en s'appuyant le plus possible sur son partenaire pour les dossiers réglementaires et en collaborant avec l'OMS et les PNC pour influencer les politiques de santé; enfin, les interventions en amont – renforcement des capacités locales et promotion d'accords libres de PI – produisant leurs effets, une action plus limitée peut alors être envisagée dans la phase de soutenabilité, par des contributions sur la pharmacovigilance, sur un meilleur usage des traitements, et sur l'évaluation des résultats.

. Incorporer la question de *l'accès aux traitements* dans chaque sphère de l'organisation et dans chaque élément des opérations. Le problème de l'accès est considéré comme transversal et est traité dans les trois sphères de l'organisation : la prise de décision politique et les plaidoyers ; la RD et les affaires médicales ; et les opérations, incluant les Offices régionaux. Les opérations en relation avec l'accès comprennent : les relations partenariales, la gestion de la chaîne d'offre, et les analyses de marché.

Contrairement à celles des dispositifs institutionnels pour la plupart, les actions de DNDi pour l'accès ne relèvent pas d'un modèle unique et reproductible. Face à la **diversité** des opérations impliquées et des acteurs concernés, son approche est segmentée, et accordée aux pratiques de chaque professionnel ; il s'agit d'obtenir le maximum d'efficacité de chaque segment, et de rassembler et coordonner ces éléments disparates pour les faire interagir de façon fructueuse dans une action commune finalisée. Face aux usagers, les actions sont adaptables et flexibles en fonction des situations locales, de la sensibilité au prix, du niveau d'éducation, de la place des pratiques traditionnelles ...etc...les approches seront ajustées aux besoins des populations et aux comportements diversifiés des demandeurs, selon la praxis qu'en environnement incertain, les règles rigides ou dogmatiques sont inefficaces. La vision de DNDi de l'accès est d'accroître le leadership opérationnel dans les pays endémiques, donc d'œuvrer au plus près des besoins.

Les contributions de DNDi à l'accès ont en ligne de mire d'**assurer la transmission des projets en temps utile aux acteurs concernés**. Sur le paludisme, DNDi ne s'impliquera pas au-delà de 2014 (décision du CA en décembre 2010), date à laquelle les opérations de déploiement sur le terrain et de vigilance pour l'ASAQ et l'ASMQ devraient avoir porté leurs fruits, et d'autres ACTs seront disponibles¹⁷³, de même que des génériques. L'organisation sortira les antipaludéens de son portefeuille pour les confier aux fabricants industriels, à l'OMS, aux autorités publiques concernées dans les pays destinataires et aux réseaux de collaboration régionaux qu'elle aura renforcés et consolidés au travers de son activité opérationnelle.

¹⁷³ Deux FDC développées par MMV, PDP dédié au paludisme, seront disponibles en 2012 : l'artésunate-pyronaridine et la dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PPQ).

5 - Comment émergent des outils de santé pour les maladies négligées en biens publics mondiaux : ce que nous a appris l'histoire de l'ASAQ

DNDi souligne abondamment dans ses préceptes que les outils de santé pour les maladies négligées doivent être développés en « biens publics », i.e. « non-exclusifs et non-rivaux »¹⁷⁴. Au delà de son caractère incantatoire, dont on ne saurait écarter l'empreinte dans la construction d'un référentiel non-propriétaire dans le domaine des outils de santé dominé jusqu'alors par la logique des grands groupes pharmaceutiques, que nous enseigne sur les "biens publics mondiaux de santé" l'inscription pratique dans la vie réelle de ce concept à partir du cas d'un médicament comme l'ASAQ ?

Tout d'abord, **sur un plan juridique**, il nous faut distinguer la **formulation**, qui est un bien immatériel, de sa concrétisation sous forme de **médicaments**, qui sont des biens de genre ou biens fongibles, à l'instar des semences par rapport à une variété.

Concernant la formulation de l'ASAQ, nous avons largement montré qu'elle a été conçue comme inappropriable, puis utilisée de façon non-exclusive et non-rivale en sorte de partager cette innovation et pouvoir l'enrichir et la renouveler par un élargissement des acteurs et une extension géographique, temporelle, ou thématique de son champ d'application. Il s'agit bien là d'une application du modèle de l'*open source*, dans la recherche et le développement du médicament sur un mode collaboratif, et faisant obstacle à une structuration en monopole. On peut toutefois se demander – mais ceci dépasse le cadre de notre présent travail - si l'absence de protection initiale n'aurait pas pu être remplacée par des procédures de DPI type *copyleft*, qui sécurisent les logiques d'ouverture en autorisant à la fois un contrôle de l'utilisation des connaissances rendues accessibles, y compris dans ce cas aux génériqueurs, et la liberté de recherches futures, tout en préservant le médicament de potentielles appropriations. Mais l'irruption d'un médicament non-breveté et à faible prix a provoqué sans nul doute, et ce n'est pas là son moindre avantage, une secousse dans l'univers atone de la prise en compte des problèmes de santé des pays pauvres¹⁷⁵. Cette formule médicamenteuse a par ailleurs été validée par l'OMS pour une préconisation de son usage en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne dans certaines régions endémiques, ce qui lui reconnaît une valeur de standard au niveau mondial.

Concernant les **médicaments** ASAQ produits, qui sont des biens matériels privés potentiellement exclusifs, et rivaux puisque reproductibles et consommables, un caractère de « biens publics mondiaux » ne peut leur être accordé que si sont établies et garanties les conditions d'un accès équitablement partagé par tous les malades qui en ont besoin, quelles que soient les inégalités géographiques, économiques, et autres qui les touchent. Ces conditions mobilisent deux approches différentes¹⁷⁶, non antagonistes mais de niveaux

¹⁷⁴ Cette définition est celle retenue dans la théorie standard de l'économie publique (Samuelson, 1954).

¹⁷⁵ « *Wake up !* » clame à cette époque à l'adresse des pays avancés l'organisation de solidarité Médecins sans Frontières dans sa Campagne d'Accès aux Médicaments Essentiels.

¹⁷⁶ Citées par DNDi dans son Business Plan 2011-2018

distincts, et qui demandent à être pensées de façon complémentaire, une approche de santé publique mondiale et une approche de développement d'outils de santé.

L'**approche de santé publique** traite des enjeux au niveau macro pour combler les "gaps" de l'accès, et de la politique adéquate au niveau de l'OMS et de ses satellites pour mettre en œuvre des "médicaments essentiels". Les médicaments essentiels sont « *ceux qui satisfont les besoins en soins de santé prioritaires de la population* », quelques soient les populations et leur situation géographique. Cette définition introduit, à côté des caractéristiques technico-économiques¹⁷⁷ de l'approche d'économie publique, des principes d'ordre éthique qui fondent des droits humains à la santé, et aux produits qui satisfont les besoins prioritaires pour parvenir à cet état. Ces médicaments obéissent à des critères précis¹⁷⁸, nous y reviendrons. La liste des médicaments essentiels¹⁷⁹ de l'OMS a pour but d'offrir un modèle de référence aux gouvernements des pays adhérents pour sélectionner des médicaments et établir des listes nationales ou régionales, mais ce n'est pas un standard mondial et elle n'a pas en soi de portée normative en droit international, notamment pour les gouvernements des pays endémiques membres, si ce n'est, comme nous l'avons précédemment indiqué, indirectement en étant citée dans la Convention Internationale des Droits économiques, sociaux et culturels (ICESCR), Commentaire 14, des Nations-Unies.

Cependant ses objectifs peuvent être soutenus par les plaidoyers des organisations oeuvrant dans le champ de la santé mondiale, et par les politiques et pratiques des nouveaux acteurs au cœur du problème que sont les PDPs pour les maladies négligées¹⁸⁰. De ce côté, l'**approche de développement de produits** traite des compétences et procédures nécessaires pour soutenir les opérations visant à aboutir à des traitements, démarches qui sont familières aux industriels ayant acquis une RSE et qui s'engagent pour un temps dans la sphère des partenariats, le plus souvent sur une maladie négligée particulière. Les termes de leur participation peuvent être négociés de façon à ce que les outils fabriqués puissent en principe satisfaire aux finalités de biens publics mondiaux de santé. Au delà, leur engagement sur le terrain n'est pas acquis et sera variable selon la politique des firmes.

On voit donc que tant l'approche économique standard qu'une approche juridique par les droits humains fondamentaux¹⁸¹ ne suffisent pas à favoriser, voire garantir, l'accès universel à ces biens, sans lequel l'appellation de "bien public mondial" ne serait qu'une vaine injonction. C'est que les "biens publics mondiaux" de santé ne le sont pas par nature ou de façon essentielle mais, et c'est ce qu'aide à nous faire comprendre l'histoire de l'ASAQ, ils font l'objet d'une **création collective** qui permet à des outils de santé d'émerger et de s'ancrer dans le réel, dans des pratiques sociales qui valident cette qualification.

¹⁷⁷ Notamment les « externalités »

¹⁷⁸ Ces critères sont : la prévalence de la maladie, la disponibilité permanente, l'innocuité, l'efficacité et la qualité éprouvées, la prescription et l'utilisation efficaces, des prix abordables pour les individus et les communautés, un rapport coût/efficacité soutenable.

¹⁷⁹ Créée en 1977. Une liste spécifique aux enfants a été établie en octobre 2007. Ces listes sont établies par le Département des Médicaments Essentiels et de la politique pharmaceutique de l'OMS.

¹⁸⁰ On peut aussi mentionner évidemment le *lobbying* des firmes pharmaceutiques auprès des gouvernements, qui peut servir des intérêts de santé et pas seulement ceux de la firme.

¹⁸¹ Sur les différentes approches en cours, voir Boidin B., Hiez D., Rousseau S. "Biens communs, biens publics mondiaux et propriété". Développement durable et territoires, Dossier 10, 2008.

Une approche plurielle du problème semble ici nécessaire, dont nous proposons de formaliser ainsi quelques pistes de réflexion :

Penser des biens publics mondiaux de santé par destination

La **destination** des biens publics mondiaux de santé est de répondre aux besoins essentiels des malades y compris les plus pauvres atteints de maladies prévalentes, **lorsque le marché et les autorités publiques locales sont défailants** à fournir les outils de santé nécessaires, ce qui est le cas des “maladies négligées”. La recherche et le développement d’outils de santé qui pourraient remplir cette mission d’intérêt public sont guidés et tirés par les besoins des malades auxquels il faut répondre de façon urgente. La réponse à cette nécessité impérieuse de parvenir rapidement à des innovations pertinentes est de conduire la RD sur un modèle “ouvert”, ce qui signifie que les résultats de recherche rejoignent le domaine public et sont, selon l’utilisation envisagée (recherche publique ou privée sur les MN ou exploitation commerciale négociée), réutilisables librement ou sous licences sans *royalties*. Les opportunités de collaborations de recherche sont intensément poursuivies, de façon à multiplier la richesse des interactions d’une diversité de ressources mises en relation, et à construire des synergies économisant temps et financements. La levée des verrous permet la dynamique et la fluidité d’un tel système d’innovation construit dans une démarche téléologique.

Construire les attributs des outils de santé pour atteindre les besoins des malades les plus démunis

La dimension des biens de santé principalement mobilisée dans ce schéma est leur **usage**, et dans la perspective d’une transformation ou traduction en biens publics mondiaux, cet usage doit être équitable. Pour optimiser quantitativement et qualitativement cet usage par rapport aux besoins, certains attributs doivent être incorporés dans la conception et la production des outils de santé afin de favoriser l’accès même des plus pauvres :

- l’adaptation aux conditions du terrain et aux populations
- la disponibilité et la pérennité : les outils doivent être produits en quantité suffisante par rapport aux besoins (au moins estimés dans les prévisions de l’OMS), et leur réplication doit être régulière par les fabricants.
- la qualité : nous avons largement traité précédemment de cette question. Les plus hauts standards de qualité des matières premières, des procédés et des produits doivent être recherchés. Mais on peut développer des alternatives aux “*Stringent Regulatory Agencies*”, la FDA et l’EMA, qui n’ont pas à imposer leur suprématie dans le choix des critères de régulation et d’enregistrement des outils pour les maladies négligées, et à décider des bénéfices/risques pour d’autres populations. L’exemple de DNDi avec l’ASAQ montre que l’on peut plaider pour des réformes de procédures, adaptées aux maladies négligées dans une harmonisation régionale des autorités nationales de

régulation, tout en s'appuyant sur l'autorité internationale du Programme de préqualification de l'OMS. Sur ce point, DNDi a "joué le jeu" des règles internationales en place dans le processus en cours, tout en s'efforçant de faire bouger les cadres de l'action collective.

- l'efficacité : des outils et des méthodes devraient être développés pour ne pas se limiter au nombre de traitements fournis, mais mesurer les résultats de santé chez les patients.
- la sécurité : des Plans de gestion des risques soumis à l'autorité de régulation de l'OMS et spécifiques à chaque région endémique, en tenant notamment compte des caractères climatiques dans la propagation des maladies infectieuses, devraient être mis en place accompagnant l'introduction d'un nouveau traitement.
- la durabilité : il faut analyser l'impact du nouvel outil à long terme sur l'état de santé des populations et sa contribution en réponse aux besoins de développement humain.
- l'abordabilité : la question du prix des outils de santé pour les MN est cruciale et complexe, et ne peut être traitée dans le cadre de ce travail. Mentionnons simplement l'intervention d'institutions internationales dans la fixation des prix¹⁸², et l'existence de « procédures d'accès équivalent » dans les Accords de commerce international, néanmoins difficiles à mettre en oeuvre (Déclaration de Doha 2001, Décision du 30 août 2003).

D'autres attributs, comme l'accessibilité, font appel à l'architecture et au fonctionnement des systèmes de santé nationaux des pays à faible ou moyen revenu pour atteindre les populations géographiquement éloignées ou marginales (délivrance de soins décentralisée, rôle des agents de santé communautaires etc...) ; mais l'accessibilité repose aussi sur l'efficacité des circuits de distribution, et pose la question de l'arbitrage des subventions internationales entre secteur public et secteur privé et de leur calibrage selon les situations très diverses des pays endémiques¹⁸³.

Ces attributs, on le voit, recouvrent largement les critères retenus pour la Liste des médicaments essentiels de l'OMS. De même que le marché des médicaments ne fonctionne que parce qu'il est adossé à des lois, règlements ou conventions de commerce internationales, les biens de santé publique, pour échapper à un statut de marchandise et se construire en biens publics mondiaux ayant une valeur non-marchande et aptes à satisfaire les besoins des plus pauvres, devraient focaliser des actions de la communauté internationale appuyées sur les textes existants dans d'autres sphères que le commerce international, et qui offrent aux

¹⁸² Dans le cas des ACTs, la production incorpore des coûts élevés et des institutions ont été mises en place pour stabiliser l'offre et les prix de l'artémisinine d'une part (A2S2), et d'autre part garantir la baisse des prix d'accès aux ACTs au niveau des autres antipaludéens par des subventions versées aux producteurs au moment de l'achat par les centrales d'achat ou les organisations habilitées à fournir les traitements, et ceci pour le secteur privé comme pour le secteur public (AMFm). Ce mécanisme suspend donc dans ce cas le système de prix différenciés prôné par les industriels mais aussi de nombreux acteurs publics et ONG, mais dont on peut mettre en doute l'efficacité pour parvenir aux plus bas prix soutenables par rapport à des mécanismes de concurrence (notamment des génériqueurs qui ont démontré leur effet drastique dans la baisse du prix des ARV), et critiquer la segmentation arbitraire des marchés et le pouvoir laissé aux producteurs en ôtant leur responsabilité aux décideurs politiques des pays à faible ou moyen revenu. (à ce sujet, voir Moon et al. *Globalization and Health* 2011, 7:39)

¹⁸³ Par exemple, le secteur privé concentre 80-90% de la distribution des médicaments au Cambodge, et le secteur public 75% au Sénégal. Les projets pilotes de l'AMFm montrent que, contrairement aux attentes d'une diffusion par les circuits privés atteignant les malades géographiquement éloignés des centres de santé publics, la consommation d'ACTs subventionnés est beaucoup plus faible dans les lieux de distribution par le secteur privé en zones rurales que dans les centres de population (site AMFm).

hommes des prérogatives contre l'accaparement ou la pénurie de ressources, portant atteinte à leur développement humain.

Créer et façonner un espace d'action collective inventif, évolutif et durable

Faire émerger des biens publics de santé mondiaux, lorsque les conditions en ont été réunies, est une question de création collective, et non de gestion collective de biens communs préexistants et renouvelables, telles des ressources naturelles.

Cette action collective mobilise, nous l'avons vu, des acteurs multiples et divers, des secteurs public, privé et non-lucratif, à compétences et logiques variées. Certains d'entre eux sont classiques dans le domaine de la santé, les autorités publiques de santé, les firmes pharmaceutiques ou biotechnologiques, les organisations internationales de santé, les professionnels médicaux et de soins, les chercheurs biomédicaux... D'autres sont entrés dans le champ plus tard, comme les ONG de solidarité internationale, dont le nombre se multiplie, les Fondations ou les Fonds de financement. D'autres enfin sont nés avec le millénaire mais se taillent un rôle incontournable, tels les PDPs, partenariats développeurs de produits de santé non-lucratifs. Des institutions intermédiaires prennent place, pour réguler les interactions des acteurs ou le jeu des forces de marché. Les acteurs industriels s'impliquent de plus en plus dans le domaine des maladies négligées, grandes firmes du Nord mais aussi plus petites entreprises du Sud. Des pays à faible revenu ou émergents consacrent à présent des ressources à construire des capacités de RD (Brésil, Inde, Corée du Sud...). L'environnement de la quête d'outils pour les maladies négligées a largement évolué en dix ans.

Cette action **multi-acteurs** est aussi **multi-niveaux** et **multiscalaire**. Elle engage des institutions internationales et des donateurs de niveau mondial, des autorités publiques étatiques et des firmes multinationales, des chercheurs et des acteurs de terrain. Complexe, elle est à la fois globale et locale.

Cette action collective est **collaborative**. Les acteurs mettent leurs ressources en commun, ils participent à des réseaux axés sur une maladie qui peuvent aboutir à créer une communauté régionale soutenant les projets, ils concluent des accords contractuels et des alliances, sur des objectifs communs. Pour autant, il ne s'agit nullement de consensus de points de vue, mais d'un assouplissement des tensions sur la PI, d'une conciliation temporaire et objective de logiques¹⁸⁴ permettant aux apports différents et complémentaires ou convergents des partenaires de se cumuler, d'entrer en synergie, d'inventer ou de stabiliser et réguler des procédés et produits, et de les mettre en œuvre de façon équitable et sans obstacles. L'adoption d'un faisceau d'éléments relevant d'approches diverses qui peuvent être a priori éloignées du champ des MN mais pourront combler des *gaps*, et qui sont conformes à des

¹⁸⁴ Notamment, le recours ou non à des DPI, l'importation marchande de savoirs faire ou l'accès direct à des ressources disponibles en open source ou récupérables par appropriation de facto, par les industriels pharmaceutiques (dont les génériques) du Sud comme du Nord sont une question de degré d'ouverture ou d'exposition optimale au marché international à un moment historique donné dans des espaces donnés, pour la construction de leur branche d'activité.

professionnalités différentes, crée un espace permissif de questions et de réponses nouvelles sur les maladies ciblées¹⁸⁵.

Cet espace d'action maillé par les compétences pour lutter contre les maladies négligées est **évolutif avec les besoins**. Les acteurs conviés à participer se modifient avec le renouvellement de la RD par les avancées scientifiques et technologiques, l'incidence des maladies, les itérations avec les pays endémiques, le déplacement des besoins. Les nouveaux outils de santé à l'œuvre peuvent s'ancrer lentement dans les pratiques locales et faire leur travail d'amélioration de la situation endémique vers son contrôle et son élimination. Cet espace est aussi **délibératif**, car les évolutions sont le fruit de réflexions débattues dans de multiples rencontres internationales spécialisées, à l'initiative de l'OMS ou à celle de partenaires sur une maladie ou une question particulière (financement, RD, accès, qualité des API ...).

Durable enfin, l'espace d'action collective doit surtout l'être parce que la vision de "biens de santé publics mondiaux" n'a de sens que si, tout en étant issus d'un processus d'interactions dans une action collective internationale, ils émergent à long terme **de façon endogène** des capacités de recherche, de production, et de soins locales. La vocation des programmes d'outils de santé pour les maladies négligées est qu'ils soient *in fine* transmis aux autorités nationales politiquement responsables de la santé des pays endémiques, et soient appropriés par les acteurs locaux de santé. C'est pourquoi les actions de transfert de connaissances et de savoir-faire et pas seulement de transfert technologique, les formations, les essais cliniques, i.e. les savoirs et connaissances partagés, sont des volets primordiaux des partenariats pour les maladies négligées¹⁸⁶ et les soubassements d'une action coopérative. C'est aussi pourquoi, parce qu'il s'agit d'un enjeu politique, il est important de se demander quelles stratégies et interventions des pays récipiendaires les actions des institutions internationales de financement, comme le Fonds Mondial, vont-elles privilégier, entre des solutions de marché ou le renforcement des systèmes de santé publique. La réponse n'est pas indifférente à l'émergence de biens publics de santé.

En dépit de la suspension des financements du 11^{ème} Round du Fonds Mondial pour la lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, qui risque de percuter gravement la montée à l'échelle de certains programmes, la réunion à Londres le 30 janvier 2012 « S'unir pour combattre les maladies négligées tropicales » organisée par l'OMS en soutien à sa "Feuille de route 2020" pour les Maladies Négligées a néanmoins, malgré les pesanteurs de la crise financière, enregistré des engagements variés et significatifs.

¹⁸⁵ DNDi se décrit elle-même comme un incubateur de solutions de RD pour les maladies négligées.

¹⁸⁶ « *L'autre aspect de l'activité, c'est la difficulté d'avoir, en dehors du milieu académique et des entreprises présentes, des interlocuteurs qui sont beaucoup moins compétents que vous, en terme de formation, et qu'il est facile d'abuser de la situation. Les interlocuteurs, quand vous implantez un programme de leishmaniose ou d'association médicamenteuse, sont des responsables de santé publique, qui ignorent tout de ce qu'est un médicament. Le choix des décisions est donc une vraie responsabilité, comment utiliser les ressources. C'est la limite du modèle humanitaire, on commence à le découvrir, le fait que des gens pensant détenir des vérités viennent les imposer face à des gens qui sont simplement beaucoup plus ignorants qu'eux. Les organisations comme DNDi, MMV, TB Alliance, les organisations pour le sida, ont une conscience très forte de cette situation que l'on a créée.* » (entretien cofondateur DNDi, op.cit.)

Références

- Arrow K. et al. (2003) Expert consultation on the procurement and financing of antimalarial drugs : Final Report. World Bank, Washington DC, 15-16 sept.2003.
- Cassier M, Coriat B. (2008), Propriété intellectuelle, innovations et marchés. In : Science, Technologies, Savoirs en Sociétés. *Science et Devenir de l'homme*, n°57-58.
- Coriat B, Orsi F. (2003), Brevets pharmaceutiques, génériques et santé publique : le cas de l'accès aux traitements antirétroviraux. *Revue d'Economie Publique*, n°12, 2003-1.
- Coriat B, Orsi F. (2002), Establishing a new intellectual property rights regime in the United States. Origins, content and problems. *Research Policy*, 31 (7-8): 1491-1507.
- Coriat B. (2011), Communs “fonciers”, communs “informationnels”. Traits communs et différences. Working Paper, CEPN Université Paris 13, juin 2011.
- Dalrymple D.G., *Artemisia annua*, Artemisinin, ACTs and malaria Control in Africa : The Interplay of Tradition, Science and Public Policy, Working paper, août 2009.
- Hardin G.J. (1968), The Tragedy of Commons, *Science*, 162: 1243-1248.
- Heller M., Eisenberg R. (1998), Can Patent Deter Innovation ? The Anticommons tragedy in Biomedical Research, *Science*, vol.280, pp.698-701.
- Kaul I., Grunberg I., Stern M.A. (1999), Global Public Goods: International Cooperation in the 21st Century, Oxford, Oxford University Press.
- Mangolte P. (2010), Les communs du logiciel libre. 1ère partie : La naissance du commun, le cadre institutionnel. Working Paper. CEPN Université Paris 13, déc.2010.
- Moon S., Jambert E., Childs M., von Schoen-Angerer T. (2011), A win-win solution ? A critical analysis of tiered pricing to improve access to medicines in developing countries, *Globalization and Health*, 7:39.
- Ostrom E. (1990), Governing the Commons – The Evolution of Institutions for Collective Action. New York: Cambridge University Press.