

ANR PROPICE

*Propriété Intellectuelle, Communs et Exclusivité
Les nouvelles frontières de l'accès et de l'innovation partagés*

WP 2012-17

***Des modèles de recherche-développement ouverts et
collaboratifs dans le domaine pharmaceutique : vers
des « communs » ?***

La DNDi et les enseignements de son antipaludéen ASAQ

Anne BRANCIARD

CNRS, SESSTIM

**WP 5 : Domaine Public et Brevets dans les relations nord/sud :
le cas de l'accès aux traitements des grandes pandémies**

[septembre 2012]

Au début de l'année 2012, la réunion à Londres « S'unir pour combattre les maladies négligées tropicales » organisée en soutien à la « Feuille de route 2020 » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les maladies négligées¹ a rassemblé un nombre sans précédent d'acteurs, comprenant des partenariats public-privé développant des outils de santé, des gouvernements des pays endémiques et de pays développés, des bailleurs de fonds, des ONG, des organisations de santé mondiale, et des entreprises pharmaceutiques qui se sont engagées à partager leurs bibliothèques de composés et leurs connaissances avec les développeurs de médicaments, ceci pour favoriser l'innovation dans le domaine des maladies dites négligées des pays en développement. Cette expression d'ouverture dans la recherche-développement du domaine pharmaceutique marque un jalon dans la longue marche entreprise il y a plus de vingt ans² vers une reconnaissance au niveau mondial des besoins spécifiques en santé publique concernant les maladies touchant de façon disproportionnée ou uniquement les pays en développement³. Les marchés ne répondent pas à ces attentes de produits particuliers (médicaments, vaccins, tests rapides...) car les droits de propriété intellectuelle (DPI) n'offrent pas dans ce cas des incitations lucratives, du fait du très faible pouvoir d'achat des populations endémiques. Les recherches financées sur fonds publics sont quant à elles guidées principalement par les besoins de santé des pays riches.

A la fin du 20^{ème} siècle, porteur de puissantes avancées scientifiques et technologiques, un constat s'imposait : 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 scientifiques⁴, une crise chronique de la recherche-développement (RD) pour ces maladies 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 »)⁵. Et les maladies tropicales négligées y occupent une place infime, moins de 1 % a été dépensé dans le développement de nouveaux traitements pour cette catégorie. 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 publique⁶.

La dernière décennie du 20^{ème} siècle a vu 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 internes distinctes – à la fois comme condition et critère du 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

¹ Les maladies négligées sont celles qui prévalent dans les pays du Sud et causent des taux de morbidité et de mortalité faisant obstacle au développement dans les pays endémiques (maladie du sommeil ou trypanosomiase africaine (HAT), leishmaniose (VL), Chagas, maladies parasitaires, 17 maladies tropicales négligées sont listées par l'OMS ; mais le VIH sida, le paludisme et la tuberculose font aussi partie des MN). Il n'existe pas de RD pharmaceutique privée pour les plus négligées de ces maladies en l'absence de marché solvable et les pouvoirs publics y consacrent peu de recherche et pas de développement.

² « Health Research: Essential link to equity in development ». Rapport de la Commission de la Recherche en Santé pour le Développement, New York, NY, Oxford University Press, 1990.

³ Maladies de types II et III selon la classification de l'OMS.

⁴ 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.

⁵ Global Forum for Health Research *10/90 Report on Health Research*, 1999.

⁶ Trouiller P. et al., « Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure », *Lancet*, 2002, 359, 2188-2194.

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

argumenté la nécessité d'accroître les investissements de RD pour la santé dans les pays du Sud, qui seraient soutenus par des financements internationaux, des supports techniques, et des partenariats. Mais si la question de la recherche-développement pour la santé des populations les plus démunies relève désormais de discussions au niveau mondial entre instances d'une gouvernance diversifiée, pour autant un cadre global de régulation n'est pas établi : son inscription dans l'agenda politique international sera lente et elle ne se fera pas sans heurts, en raison des divergences de points de vue entre les nombreux et divers protagonistes et des rapports de force dans leurs négociations. Ce processus d'institutionnalisation sera retracé dans un autre papier de recherche.

De la reconnaissance du déficit de technologies sanitaires et de leur renouvellement découle alors la nécessité que les autorités publiques internationales mettent en place des institutions de financement et de coordination d'une RD qui serait axée sur les besoins des pays pauvres ou émergents. Cette RD serait notamment appuyée, pour développer des outils de santé de qualité et à des prix abordables, sur des modèles en rupture avec les principes de l'exclusivisme et de la fermeture jusqu'alors dominants dans l'industrie pharmaceutique. La soixante-cinquième Assemblée mondiale de la Santé a différé⁸ à l'année suivante, après un examen par tous les Etats membres et les différentes parties prenantes et par les Comités régionaux, les décisions concernant les recommandations émises par le Groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la RD⁹. Une recommandation essentielle porte sur une convention juridiquement contraignante pour les Etats signataires, qui serait envisagée pour garantir des mécanismes de financement pérenne et améliorer la coordination au niveau mondial de la RD répondant aux besoins prioritaires de santé des pays en développement¹⁰. Ces recommandations sont issues de l'évaluation par le groupe d'experts de 15 propositions regroupées, parmi lesquelles figurent des « approches fondées sur le libre accès pour la recherche-développement et l'innovation ». L'organisation à but non-lucratif DNDi, Drugs for Neglected Diseases Initiative, est l'auteur de l'une de ces propositions¹¹. Ces approches s'inscrivent plus généralement dans des tentatives, à objectifs divers, visant à promouvoir de nouveaux modèles dits d'« innovation ouverte » reposant sur une collaboration entre différents partenaires, et dont les enjeux, l'interprétation, et les formes d'application donnent lieu à débat. Les lieux de ce débat sont multiples, allant du milieu académique aux enceintes des grandes organisations internationales et les initiateurs du débat sont variés : organisation non-gouvernementales, gouvernements des pays du Sud, chercheurs et universitaires... Nous exposerons quelques composantes de ce débat dans une première section, en nous concentrant plus spécialement sur l'innovation pharmaceutique, et *in fine* sur les nouveaux outils de santé pour les pays en développement. Dans une deuxième section, nous présenterons en étude de cas le modèle ouvert collaboratif de recherche-développement de l'Initiative *Drugs for Neglected Diseases* (DNDi) en soulignant et discutant les caractéristiques de son originalité. Les différentes phases de l'expérimentation de ce modèle dans le premier produit développé, l'antipaludéen ASAQ, et les enseignements tirés par DNDi seront retracés dans la troisième section. Finalement, ce modèle, en même temps qu'il s'oriente principalement sur les maladies tropicales négligées (MTN), s'infléchit vers une diversification des collaborations adaptée à chaque maladie et évolue dans un cadre de règles d'usage plus formalisées. Ressources, communautés et règles d'usage ébauchent alors des « communs ». Ce sera l'objet d'une quatrième partie.

⁸ WHA 65-22, 26 mai 2012

⁹ La recherche-développement axée sur les besoins sanitaires des pays en développement : renforcement du financement et de la coordination au niveau mondial. Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement, Organisation Mondiale de la Santé, 2012.

¹⁰ Il est précisé que la RD ne se limite pas au développement de technologies médicales.

¹¹ Financing & incentives for neglected diseases R&D: Opportunities and challenges. Comments to the WHO Consultative Expert Working Group (CEWG) on Research & Development: Financing and Coordination. Drugs for Neglected Diseases Initiative, June 2011.

I. Un débat international au tournant du siècle : vers un nouveau paradigme de recherche-développement

Il est largement admis que l'innovation est le résultat de la combinaison de connaissances auparavant déconnectées (Schumpeter, 1942 ; Nelson et Winter, 1982). Loin de stimuler des dynamiques de création et d'innovation, la prolifération des droits de propriété intellectuelle et la montée de l'exclusivité sur des fragments de ressources et de savoirs entrant dans les processus de fabrication produiraient alors avant tout des blocages et de l'inefficience (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 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 prix¹² ; le contrôle des trajectoires technologiques dans l'industrie biopharmaceutique, qui obère la génération de nouveaux médicaments adaptés aux mutations des vecteurs de la maladie. Ce constat a conduit de nouveaux acteurs de la RD –notamment des organisations non gouvernementales-, appuyés par des gouvernements des pays du Sud, à prôner un desserrement de l'exclusivisme. Cette tendance entre en congruence, sinon en convergence, avec des mouvements à la fois théoriques et appliqués dans la gestion des entreprises, visant à substituer à une certaine clôture de la firme autour de son processus innovant des stratégies de partenariat, sur une partie au moins du processus dans les activités proches de l'amont scientifique, et à explorer l'efficacité de comportements de collaboration dans cette phase dite pré-compétitive.

11. Du côté académique : des *business models* d'innovation ouverte

Le concept d'innovation ouverte (*open innovation*), qui connaît un vif succès dans les milieux universitaires comme dans ceux qui alimentent la réflexion sur le renouvellement dans la gestion des entreprises, a été introduit par H. Chesbrough (2003, 2006), Professeur à la Harvard Business School (Boston, MA). Il synthétise des courants de pensée qui, avec l'avènement d'un « marché du savoir », mettent l'accent sur l'ouverture des frontières des entreprises, tant pour importer des connaissances et technologies produites par d'autres (*outside-in*) que pour transférer des connaissances et technologies produites en interne (*in-outside*). Ce nouveau modèle d'entreprise (*open business model*) est opposé par Chesbrough aux modèles « fermés » antérieurs, définis comme des modèles d'intégration verticale dans lesquels la RD en interne conduisait au développement de produits qui étaient ensuite mis sur le marché par la firme. Plus précisément, la firme cherche, dans cette nouvelle perspective, à capter par des collaborations des ressources externes dont elle ne dispose pas en interne, auprès d'universités, d'instituts de recherche, de sociétés de biotechnologies, d'entreprises nouvelles... ; elle les associe et les combine avec ses propres connaissances pour innover plus vite, et peut utiliser également des voies externes (cession de licences, start up ...) pour développer et valoriser sur des marchés les nouveaux résultats ainsi obtenus. Il s'agit donc, d'un point de vue critique, d'une forme de perméabilité stratégique d'une firme individuelle à son environnement « utile » qui lui permet, par une gestion « offensive » de la propriété intellectuelle éventuellement assouplie dans son usage, d'intégrer des technologies externes dans son modèle d'activité et de créer en aval de la valeur à son bénéfice. Cette approche, qui ne modifie pas la donne quant à la propriété intellectuelle, a largement inspiré des

¹² Cette situation est celle des pays du Sud touchés majoritairement par l'épidémie de VIH sida, et qui n'avaient pas accès aux traitements ARV avant de pouvoir importer des génériques.

réformes structurelles dans les modes de recherche-développement de l'industrie pharmaceutique, et est principalement présente dans les pays développés.

1.2. Dans les organisations onusiennes : propriété intellectuelle et développement

Dans un contexte de concurrence technologique exacerbée, la tendance vers une protection de plus en plus stricte de la propriété intellectuelle au niveau mondial a été renforcée par l'adoption de l'Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce, signé en 1994 sous les auspices de l'Organisation mondiale du commerce (OMC). Cette tendance a également été confirmée par des initiatives, connues sous le nom de clauses « ADPIC-Plus », apparues dans des accords d'investissement, des accords commerciaux et des traités de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (OMPI), et visant à harmoniser les règles au sein de cette organisation quel que soit le niveau de développement des pays membres ; mais aussi et de plus en plus dans des accords commerciaux et d'assistance technique bilatéraux ou régionaux négociés par les pays hégémoniques. L'inquiétude suscitée dans la société civile par ces mesures quant à leurs répercussions sur les objectifs du développement, notamment ceux du Millénaire pour 2015¹³, et quant à leur contradiction possible avec les engagements politiques internationaux portant sur les droits humains fondamentaux (parmi lesquels le droit à la santé), a incité certains pays en développement à présenter, à partir de 2004, une série de propositions en faveur d'un Plan d'action de l'OMPI pour le développement¹⁴, pour tenter de rééquilibrer les impacts d'une progression de la propriété intellectuelle. Parmi celles-ci, la proposition de l'Argentine et du Brésil, soutenue par 13 autres pays du Sud « Amis du développement »¹⁵ et soumise à l'Assemblée Générale de l'OMPI d'octobre 2004, suggère d'inclure explicitement le développement parmi les objectifs inscrits dans la Convention constitutive de l'OMPI ; de créer une instance indépendante d'évaluation de l'impact des activités et des normes de l'OMPI à l'aune d'indicateurs de développement durable particulièrement dans les domaines de l'innovation, de la créativité ainsi que de la divulgation du savoir et des techniques ; de démocratiser la gouvernance par une consultation accrue de la société civile et une participation des groupes d'intérêt public aux activités de l'OMPI. Elle préconise que l'assistance technique de l'OMPI pour la mise en application des ADPIC soit effectuée sur une base non discriminatoire, et qu'elle soit fondée sur les besoins véritables et spécifiques des pays en développement. Concernant plus particulièrement la RD, le droit d'accès à l'information et de bénéficier des bienfaits du progrès scientifique et de ses applications devrait, selon cette proposition, faire l'objet d'un traité, visant à s'assurer que les règles et politiques de PI ne limitent pas l'accès aux biens publics, tels que les résultats de la recherche scientifique financée sur fonds publics. A contrario, le système de PI devrait être un instrument de promotion de l'innovation, notamment en concourant (et non en s'opposant) aux transferts de technologie en direction des pays à faible ou moyen revenu.

Les propositions d'une large réforme de l'OMPI par les « Amis du développement » provoquent un clivage entre pays membres : si elles ont été pour la plupart soutenues par la proposition du Groupe

¹³ On peut citer en particulier le MDG6 concernant le combat contre le sida, la malaria et d'autres maladies infectieuses.

¹⁴ L'article 7 de l'Accord sur les ADPIC stipule en effet "la protection et le respect des droits de propriété intellectuelle devraient contribuer à la promotion de l'innovation technologique et au transfert et à la diffusion de la technologie, à l'avantage mutuel de ceux qui génèrent et de ceux qui utilisent des connaissances techniques et d'une manière propice au bien être social et économique, et à assurer un équilibre de droits et d'obligations".

¹⁵ Document OMPI, Proposition de l'Argentine et du Brésil en vue de l'établissement d'un plan d'action de l'OMPI pour le développement, WO/GA/31/11, 27 août 2004. La proposition des « Amis du Développement » est co-sponsorisée par l'Afrique du Sud, l'Argentine, la Bolivie, le Brésil, Cuba, l'Égypte, l'Équateur, l'Iran, le Kenya, le Pérou, la République Dominicaine, la Sierra Leone, la Tanzanie et le Vénézuéla..

africain¹⁶, elles rencontrent un profond désaccord des propositions des Etats-Unis¹⁷, du Mexique et de Bahrein, qui se refusent à intégrer la question des impacts de la propriété intellectuelle sur les enjeux du développement dans un Plan d'action pour l'OMPI. Ces propositions préconisent principalement comme outil de développement l'assistance technique, sans toutefois en mentionner les travers de conception ou de fourniture inadaptée aux PED, et appellent à une plus grande coordination et à un partage des informations, poursuivant une efficacité accrue entre parties prenantes dominantes de l'OMPI. Finalement, l'Assemblée Générale de 2007 adopte 45 Recommandations et crée le Comité sur le Développement et la Propriété Intellectuelle (CDIP) pour en assurer le suivi. Un groupe de recommandations concerne, comme préconisées par les « Amis du développement », des études sur l'évaluation et les incidences des systèmes de propriété intellectuelle sur le développement. Parmi celles-ci figure le projet « Échanger des données d'expérience sur des projets de partenariat ouverts (*open collaborative models*) tels que le projet sur le génome humain et sur des modèles de propriété intellectuelle » (Recommandation 36), mais ce projet se focalise finalement sur la question : comment créer un environnement de partenariat ouvert fructueux favorable à l'innovation, donc sur l'incitation à innover plutôt que sur la diffusion des connaissances, et ce essentiellement dans les pays développés. L'étude de taxonomie analytique¹⁸, comprenant tous les secteurs, qui en marque fin 2011 la première étape, met en effet l'accent sur les différentes formes d'ouverture (*inbound/outbound innovation, pecuniary/non pecuniary*) entre organisations ou entre firmes et utilisateurs (logiciels), et sur les différents mécanismes d'appropriation (modèles de PI sous-jacents ou moyens informels) protégeant le savoir créé. Elle souligne que l'innovation ouverte et distribuée est surtout présente dans les industries de haute technologie, dans lesquelles les frontières des connaissances fluctuent très rapidement. Tel est le cas dans le secteur biopharmaceutique. S'appuyant sur des expériences et des outils d'innovation ouverte principalement issus des pays développés, l'étude met en garde contre leur simple glissement vers les pays en développement pour lesquels ils risqueraient d'être inappropriés, mais propose cependant quelques pistes de réflexion concernant l'innovation dans les pays du Sud. Si l'innovation incrémentale basée sur l'imitation (« ingénierie inverse ») et l'importation de technologies clé en main des économies développées y restent prédominantes, des « écosystèmes » d'innovation originale y ont progressivement pris place, particulièrement dans la dernière décennie et dans les pays émergents. Des institutions publiques de recherche, qui sont traditionnellement les principaux acteurs de la recherche nationale, s'engagent dans la RD en collaboration avec l'industrie, contribuent à accroître la capacité d'absorption des entreprises locales par la formation, les tests de qualité, le développement de produits ; elles travaillent en relation avec des multinationales, des consortia internationaux de recherche, des spin offs. Les mécanismes de protection de ces innovations sont plus fréquemment informels que formels et adoptent un large éventail de moyens (délais, secret, contrats de long terme...). A côté de ces schémas collaboratifs en réseau encore limités, qui s'inscrivent plus généralement dans les tendances mondiales des politiques d'innovation (y compris la propension des plus grandes entreprises à breveter) mais qui se heurtent à la faiblesse des infrastructures nationales, existent des initiatives innovantes à faible coût (*low cost*), cherchant à répondre aux besoins locaux spécifiques de développement du bien-être social, tout en s'adaptant aux contraintes de ressources¹⁹ ; celles-ci s'appuient sur des modèles de partenariats public-privé (PPPs) et

¹⁶ Document OMPI, Proposition du Maroc au nom du groupe des pays africains, intitulée « Proposition des pays africains relative à l'établissement d'un plan d'action de l'OMPI pour le développement », IIM/3/2, 18 juillet 2005.

¹⁷ Document OMPI, Proposition des États-Unis d'Amérique pour l'établissement d'un programme de partenariat à l'OMPI, IIM/1/2, 18 mars 2005.

¹⁸ WIPO, Committee on Development and Intellectual Property (CDIP), Eight Session, Geneva, 14-18 nov 2011. «Taxonomy-analytical study for the project on open collaborative projects and IP-based models» Etude préparée par L.Dahlander, D.Gann, G.George, cf. Dahlander et Gann (2010) How open is innovation ? *Research Policy* 39.

¹⁹ On peut citer l'exemple de « SMS for life », partenariat entre le gouvernement tanzanien et des firmes privées, qui fournit par simples SMS une visibilité des niveaux de stocks locaux d'antipaludéens, permettant une gestion plus efficace des réserves au niveau national.

le plus souvent sur l'idée de droits de propriété publics ou communs, et constitueraient une voie parallèle d'innovations affûtées au contexte des PED. L'innovation ouverte est ainsi jugée favorable au développement dans les pays à faible ou moyen revenu, que ce soit dans un cadre de collaborations inter-organisations visant la production de technologies pour le marché international et exigeant alors, selon les dires de ce rapport, une gestion formalisée efficace de la propriété intellectuelle, ou dans le cadre d'innovations à bas coûts issues de la science ouverte (*open sourced*) et adaptées aux besoins spécifiques des régions peu développées. L'analyse conclue sur une évolution historique du rôle de la propriété intellectuelle vers une ambivalence : elle pourrait à la fois accompagner et favoriser le processus d'innovation en fournissant des « règles du jeu », y compris par l'usage de cadres juridiques existants de façon à garantir le libre accès aux connaissances créées, et à l'inverse lui faire obstacle lorsque des brevets sont déposés pour bloquer la concurrence et constituent des verrous freinant les avancées scientifiques. Ces analyses contribuent à éclairer les modes de gestion de la PI par les promoteurs de nouveaux médicaments pour les pays pauvres, telle la DNDi.

1.3. Dans le domaine pharmaceutique : vers des modèles économiques plus coopératifs ?

Les premières années du millénaire ont vu le recul du modèle des « blockbusters »²⁰ (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 essoufflée²¹. 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 dits émergents à forte population, et de rapprochement de ces marchés potentiellement porteurs tandis que s'effritent les fondements des systèmes de santé des pays développés et que les réglementations sur les médicaments y deviennent plus strictes. Il s'agit ici pour les firmes multinationales de la pharmacie d'occuper des terrains neufs tout en se repositionnant par rapport à la concurrence des génériqueurs²². Cette orientation nouvelle s'exprime à la fois dans des stratégies de marché (prix et circuits de distribution) reflétant les réalités des marchés des PED caractérisés par une répartition très inégale des revenus, dans une croissance externe par des fusions-acquisitions au-delà des pays développés²³, enfin par une nouvelle façon de procéder à la RD, plus efficace et à coûts réduits²⁴ car utilisant des approches transdisciplinaires et fonctionnant en réseau plus ouvert à des collaborations externes²⁵ ; ces modèles d'innovation collaboratifs permettent de tirer profit de l'innovation quelle que soit sa source, par des accords de partenariats et prises de licences, pour améliorer l'efficacité du processus de la RD, et notamment son efficacité économique. La

²⁰ 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.

²¹ Le nombre de nouveaux médicaments approuvés a diminué sur la période 1990- 2010 tandis que les dépenses de RD s'accroissaient rapidement.

²² *"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.

²³ Par exemple, en 2009, Sanofi-Aventis, partenaire de DNDi sur les maladies négligées, 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.

²⁴ Ainsi en 2010 le budget de RD de Sanofi-Aventis (4,4 mds€) représente 14,6% de son chiffre d'affaires (CA 30,4 mds €), avec 125 molécules en développement, et s'inscrit dans une tendance à la diminution annuelle des coûts du groupe.

²⁵ En février 2011, le portefeuille de développement de SA est issu à 64% d'une RD externe.

puissante IFPMA (Fédération Internationale des Manufacturiers et Associations Pharmaceutiques) s'est engagée dans cette voie et explore les avantages de la collaboration, en particulier en s'impliquant dans des partenariats public-privé et des plateformes collaboratives de RD luttant contre les maladies infectieuses des pays à bas revenu²⁶. Le point de vue industriel qui guide les principes de telles collaborations est clairement exposé²⁷ et décrit la propriété intellectuelle (le « cœur du système d'innovation »), dans le cas de ces activités à but non-lucratif, comme un instrument de clarification des relations entre les différents acteurs de la RD, d'anticipation des opérations à mener et d'aide aux décisions d'investissement. Fin 2011, une vingtaine de firmes membres de l'IFPMA participent à 76 projets de médicaments et de vaccins menés sous forme partenariale. Si ce chiffre reste très modeste, il révèle cependant une tendance récente des multinationales pharmaceutiques à intégrer dans leur rationalité économique des considérations d'image de marque à côté de leur recherche de profits.

1.4. Dans la société civile : plaidoyers et implication pour la santé publique mondiale

Face aux atermoiements des organisations internationales quant à la mise en place d'actions qui engagent la disponibilité et l'accès à des traitements pour les pays du Sud, face aux négociations commerciales des grandes puissances industrialisées partisans d'une généralisation des brevets et de leur niveau de protection, les organisations non-gouvernementales de solidarité s'impliquent de plus en plus dans les débats internationaux et cherchent à y promouvoir leurs programmes. Au premier plan, l'ONG Médecins Sans Frontières, témoin par son expérience sur le terrain du besoin urgent de traitements adaptés aux populations des régions reculées, 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 ? »²⁸ (27/01/1999). La campagne de MSF a pour but d'accroître l'accès à des 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 quasi-inexistante sur les maladies tropicales négligées²⁹; enfin en trouvant des solutions pour conduire des médicaments non-profitables mais médicalement nécessaires jusqu'au stade de la production. MSF remet en cause le modèle de RD basé sur la loi du marché et les brevets. Les principales mesures incitatives du système en place de développement de produits pharmaceutiques reposent sur la capacité à vendre les produits à un prix élevé. Or cela n'encourage pas l'innovation au profit des maladies négligées. MSF prône l'exploration d'un modèle alternatif à celui fondé sur l'exclusivisme, mieux à même de résoudre les problèmes de santé publique des pays en développement.

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 de l'OMS 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

²⁶ IFPMA, Geneva, 2004 « Research and Development for Neglected Diseases : lessons learned and remaining challenges »

²⁷ IFPMA Principles to facilitate pharmaceutical industry collaboration in 'neglected' disease areas : *“Collaborative platforms need to encourage innovation by focusing on the underlying problem of inadequate networks for sharing information, the lack of an exchange to share experience and capabilities in specific diseases, and inefficiencies resulting from licensing procedures...A crucial element of any new platform is that it adds clear value to existing innovation systems and does not undermine the proven systems and mechanisms already in place”*.

²⁸ 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.

²⁹ au premier chef la maladie du sommeil ou trypanosomiase africaine (HAT), la leishmaniose (VL) et la maladie de Chagas, qui sont des maladies kinétoplastides.

innovantes permettant d'atteindre les objectifs fixés par MSF. Ce groupe démarre avec cinq projets de nouveaux médicaments, dont deux antipaludiques à base d'artésunate pour répondre à l'appel de l'OMS sur les ACTs. 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. L'ASAQ 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.³⁰

II. La DNDi et son modèle alternatif innovant de développement de médicaments

DNDi est une organisation de coordination virtuelle de projets de recherche et développement de médicaments pour les maladies négligées des pays du Sud, à but non lucratif, de type collaboratif, orientée par les besoins spécifiques des malades des populations pauvres et non par les forces du marché³¹. Elle déclare poursuivre une mission d'intérêt public : elle se fixe pour objectifs de développer rapidement et à bas coût des médicaments de qualité adaptés aux besoins et aux conditions du terrain dans les PED, et de favoriser leur accès, donc d'accroître le bien-être social. L'élément-clé de sa stratégie de RD est le partenariat³². Son modèle entre ainsi dans la catégorie des *Product Development Partnerships* (PDPs).

2.1. L'émergence des PDPs : une multiplication des acteurs de la RD pour les maladies négligées

Le début du nouveau millénaire voit la montée en puissance dans le champ de la santé publique des partenariats de développement de produits, nouveau type d'organisation ayant pour rôle de promouvoir, au moyen de partenariats multi-acteurs publics-privés, la RD et l'accès à de nouveaux outils de santé pour les pays en développement, outils qui restent inexistantes en raison des défaillances à la fois du marché et des pouvoirs publics³³.

- *Le rôle moteur d'un Programme de l'OMS*

La collaboration public-privé pour développer des outils de santé n'est pas une initiative nouvelle. Elle fait suite aux pratiques de TDR³⁴, Programme spécial de recherche et de formation sur les maladies tropicales, créé conjointement en 1975 par le PNUD (Programme des Nations-Unies pour le Développement), l'UNICEF, la Banque Mondiale et l'OMS, marquant le passage à l'échelle internationale des problèmes de santé publique liés aux maladies tropicales. TDR inaugure une forme

³⁰ Kiechel J.R., Pécol B. L'ASAQ, une avancée dans la lutte contre le paludisme. *Médecine Tropicale*, 2007, 67.

³¹ "Best science for the most neglected" est l'adage de DNDi.

³² Entre 2003 et 2007, DNDi a conclu 250 accords 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. En 2010, DNDi aura 350 accords conclus avec 200 partenaires.

³³ Trouiller P. et al., op.cit.

³⁴ Tropical Diseases Research Program

élargie de RD s'appuyant sur des arrangements institutionnels public-privé³⁵, et des collaborations entre pays industrialisés et pays en développement, pour couvrir l'ensemble du processus de la découverte au développement de médicaments. Ce Programme de l'OMS développe des partenariats avec de nombreuses firmes pharmaceutiques et monte un réseau international de centres de recherche académique chargés de cribler les composés de collections industrielles afin de découvrir des molécules actives pour les maladies ciblées. Il s'implique fortement dans les essais cliniques menés par ces consortia public-privé et dans la direction des équipes de développement de produits. Son modèle d'activité, qui a permis des avancées considérables³⁶, fait ultérieurement école dans le montage des PDPs.

- Les Partenariats de Développement de Produits : domaine, structure, fonctionnement

Les premiers PDPs pour la RD sur les maladies négligées à voir le jour sont International Aids Vaccine Initiative (IAVI), et Medicines for Malaria Venture (MMV). D'autres les suivent, 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. 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 médicaments³⁷. 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. Concernant la nature des PDPs, la structure de leur gouvernance et celle de leur financement sont essentiellement privées. 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. Leur dotation initiale et qui reste majeure vient des Fondations à but non-lucratif, en premier lieu de la Fondation Gates pour plus de la moitié³⁸. Ce schéma a le soutien de l'OMS.

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 complémentaires dans des réseaux mondiaux pour obtenir des outils de santé de qualité, et secondement de favoriser leur accès ; les coûts et les risques du développement sont supportés par des levées de fonds publics ou émanant de fondations caritatives. La littérature sur les PDPs s'accorde à reconnaître à ceux-ci les principaux traits de fonctionnement suivants : ils sont dévolus à une ou des « maladies négligées » au sens large³⁹ ; ils sont non-lucratifs, et guidés par les besoins des malades ; ils visent des lacunes spécifiques de la recherche-développement et celle-ci est sous-traitée par l'ONG qui dirige la gestion du portefeuille de produits, en mobilisant des partenariats public-privé et collaborations transnationales sur un projet ; ils

³⁵ K. Buse, A.Waxman, « Public-Private Health Partnerships : a Strategy for WHO », *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 79, 2001, n° 8.

³⁶ 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.

³⁷ Moran M. et al, London School of Economics. The New Landscape of Neglected Disease Drug Development, 2005, *PLoS Medicine*, 2(9).

³⁸ La Fondation BMG a investi plus de 11 mds US\$ depuis sa création en 1994 jusqu'en 2008, plus de la moitié de ses investissements va à des PDPs. Les fonds philanthropiques représenteraient près de 19% du financement total de la RD en 2010, contre 65% provenant du secteur public et 16,4% de l'industrie (source : G-Finder Report, 2011).

³⁹ Y compris VIH sida, paludisme et tuberculose (les « Trois Grands », qui concentrent en 2010 plus de 70% des financements de RD pour les maladies négligées. Ainsi 78% des fonds alloués par les *National Institutes of Health (NIH)* américains sont destinés à ces trois maladies. Source : G-Finder Report, 2011).

utilisent et renforcent les capacités de RD des pays en développement ; ils facilitent l'accès aux nouveaux outils de santé, notamment en visant un prix abordable pour un usage comme « biens publics » par les populations les plus vulnérables. Globalement, leur intermédiation produit un effet de levier sur les fonds investis par les secteurs public et privé, en réduisant les coûts et les risques de la RD et en accélérant son processus. Les PDPs oeuvrent dans un schéma d'« innovation ouverte » et utilisent généralement les cadres juridiques existants de la propriété intellectuelle pour négocier des accords permettant la disponibilité de médicaments à un prix abordable dans les circuits publics pour les populations ciblées. Ainsi Medicines for Malaria Venture (MMV), « modèle orthodoxe » des PDPs, considère les DPI comme un outil de gestion de ses collaborations apte à assurer sa mission de santé publique. L'organisation conserve, ou acquiert par licence exclusive mondiale, les droits fondamentaux pour développer ses outils antipaludiques en partenariats ; elle décide avec ses partenaires si la propriété intellectuelle générée dans le processus de RD donnera lieu à des brevets, ou si les résultats de recherche seront mis dans le domaine public : les DPI pourraient, selon son point de vue, servir à garantir la continuité du processus en cas de défection d'un partenaire ou inciter à l'entrée d'un partenaire commercial fabricant et distributeur du produit, ou encore être mobilisés pour en contrôler la distribution et l'usage le plus large possible. Les licences *in* doivent être libres de redevances pour conserver les coûts les plus bas. Les DPI doivent être transférables aux partenaires. Les DPI et le dépôt éventuel de brevets ont la primauté sur la publication des résultats de recherche. On voit que, si ce modèle est collaboratif, il s'appuie sur les droits de la propriété intellectuelle comme facteurs d'incitation à l'innovation.

Enfin, les PDPs ont acquis une position décisive dans le domaine de la RD pour les maladies des pays du Sud grâce à des succès significatifs. En 2009, ils ont à leur actif 19 produits licenciés et dans leurs *pipelines* 150 candidats prometteurs en biopharmacie, en diagnostic ou en contrôle de vecteurs à différents stades de développement, dont 32 en phase finale d'essais cliniques. Selon un article publié en 2007⁴⁰, leurs dépenses de RD se seraient élevées à 1md US\$ par an, à mettre en regard de 2,5 mds US\$ d'estimations de dépenses annuelles par les gouvernements des pays à faible ou moyen revenu. Mais la portée des investissements des PDPs reste limitée par rapport aux vastes besoins en RD des maladies négligées.

2.2. L'originalité du modèle de DNDi

DNDi est un PDP qui dès l'origine se distingue du modèle dominant sur plusieurs points majeurs : son modèle d'activité « conduit par le secteur public » ; son mode d'organisation de la RD ; sa politique de propriété intellectuelle.

- *Un modèle d'activité inédit « conduit par le secteur public »*

La prééminence publique revendiquée par DNDi s'exprime d'abord dans sa propre gouvernance et dans ses sources de financement. Sa gouvernance est majoritairement publique et représente largement les Pays du Sud. Les membres fondateurs en sont, fait sans précédent dans les PDPs, des Instituts publics de recherche médicale des Pays du Sud - Indian Council for Medical Research (ICMR), Kenyan Medical Research Institute (KEMRI), Oswaldo Cruz Foundation Brazil (Fiocruz), et le Malaysian Ministry of Health – et deux organismes privés un peu particuliers, Médecins Sans Frontières et l'Institut Pasteur (France) ; ainsi que le Programme de l'OMS TDR, comme observateur

⁴⁰ Smith R.D., MacKellar L. Global public goods and the global health agenda : problems, priorities and potential. *Globalization and Health* 2007, 3:9

permanent. Ces organismes de pointe sont historiquement impliqués dans la recherche sur les maladies tropicales et, de par leur mission sociale, ont une connaissance concrète des besoins des malades négligés. Chaque membre fondateur est représenté au Conseil d'Administration, qui ne comprenait à l'origine aucun membre venant de l'industrie pharmaceutique, afin de préserver un principe d'indépendance. Le Conseil d'Administration compte aussi des représentants des malades. Le Conseil Scientifique est constitué d'une vingtaine d'experts provenant d'instituts de recherche clés des pays partenaires, d'organisations internationales, mais également de professionnels de l'industrie pharmaceutique.

En second lieu, le financement de DNDi est très diversifié, dans ses sources comme dans ses formes. Les financements publics en représentent environ la moitié et proviennent de gouvernements européens et américain, de l'Union Européenne et d'institutions publiques de pays émergents⁴¹. L'origine des financements privés est en revanche concentrée essentiellement à Médecins Sans Frontières (28% du financement total), la Fondation B&M Gates (20%), et le Wellcome Trust (GB). DNDi cherche à étendre le champ de ses donateurs privés, tout en évitant qu'un financeur participe pour plus d'un quart, pour conserver sa liberté d'agir. Les formes des contributions sont variées : en nature⁴², contrats et dons. DNDi privilégie les fonds non dédiés spécifiquement à un projet (66% sur la période 2003-2010), afin de préserver sa souplesse d'action. Les trois-quarts des financements sont dévolus à la RD.

Enfin, déclarant agir dans l'intérêt public, DNDi met en avant le rôle du secteur public comme primordial pour développer des outils de santé pour les maladies négligées, et la place des pouvoirs publics des Etats endémiques pour relayer ces programmes et prendre ensuite en charge sur le long terme ces actions de santé dans un cadre international coopératif. Sa vision est d'accroître par ses plaidoyers la prise de conscience des autorités publiques, tant au niveau national qu'international, sur leur responsabilité de développer la recherche et de s'impliquer comme leaders pour répondre aux besoins des malades négligés. Cette démarche est aussi celle d'une transition pour un transfert à terme des programmes d'outils de santé aux autorités nationales et aux implémenteurs internationaux (OMS, ...). L'objectif recherché est donc un changement structurel durable. Sur le terrain, il s'agit de renforcer le rôle de ses partenaires fondateurs – des organismes de recherche publics - dans les pays endémiques, par l'utilisation et la multiplication des capacités de recherche, par des transferts technologiques sur le processus de RD, et par des essais cliniques menés en coopération avec des équipes de recherche médicale locales. DNDi s'emploie aussi à favoriser les collaborations Sud-Sud entre concepteurs et fabricants de médicaments. Le modèle opère au travers de partenariats à tous les niveaux, de la coordination efficace de la RD à l'accès aux traitements. Cette implication étroite de partenaires du Sud dans le processus de RD, allant de l'identification des besoins au développement pharmaceutique, clinique et industriel en collaboration avec les Programmes Nationaux de Contrôle, l'habilitation croissante et l'autonomisation à terme d'Offices régionaux⁴³, constituent un facteur distinctif fondamental du modèle de DNDi.

- *Un modèle de RD collaboratif « guidé par les besoins » et évolutif*

Développer rapidement et à bas coûts des médicaments prioritairement adaptés aux besoins des plus pauvres conduit DNDi à ne pas se consacrer uniquement, à l'instar d'autres PDPs, au développement de nouvelles molécules, mais à diversifier ses approches en combinant deux stratégies. A court ou moyen terme, la stratégie consiste à avoir rapidement des médicaments « acceptables », i.e. améliorant

⁴¹ Grande-Bretagne (DFID), Pays-Bas (DGIS), Espagne (AFCID), France (MAEE et AFD), Suisse (Confédération et Canton de Genève), Union Européenne (FP5, FP6, FP7, EDCTP), autres gouvernements (Etats-Unis, Toscane,...).

⁴² Par exemple séries annotées de composés, temps de salariés, équipements, soutien de communication ...

⁴³ En 2011, au Kenya, au Brésil, en Inde, en Malaisie, en RDC et au Japon.

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 ; ou bien d'investir dans le développement de formes médicamenteuses plus adaptées aux patients et au terrain, ce qui prend davantage de temps (l'ASAQ en est un exemple), en maximisant par combinaison le potentiel d'utilisation de molécules déjà existantes, et en minimisant leur toxicité, leur quantité et leur période de traitement. A long terme l'objectif est de mettre au point des médicaments complètement innovants, comme le font les autres PDPs, en s'appuyant sur un consortium de recherche pour chaque maladie prioritaire ; celui-ci transforme des molécules sélectionnées chez les industriels ou de nouvelles entités chimiques (NEC) en candidats médicaments pouvant être testés⁴⁴. DNDi combine donc dans son portefeuille de projets l'exploration de molécules, l'optimisation de médicaments existants et la découverte de médicaments innovants, en particulier par la combinaison de plusieurs molécules provenant de fabricants différents. Le modèle est flexible et peut accueillir de nouveaux candidats potentiels à différents stades et prendre en compte les changements dans les traitements référents. Il est modulaire, séquentiel et intégré. DNDi n'opère pas elle-même la recherche, avec ses propres équipements. Comme d'autres PDPs, elle fonctionne sur un modèle collaboratif. Chaque étape d'un projet est sous-traitée à une équipe de partenaires, dirigée et gérée par un Chef de projet de DNDi ayant une haute expérience de la RD pharmaceutique. Ces collaborations sont multi-acteurs, rassemblant des partenaires publics et privés venant de la communauté scientifique internationale, d'institutions publiques, de l'industrie pharmaceutique et d'entreprises de biotechnologie, et d'autres partenaires pertinents, à la fois dans les pays du Sud et dans les pays du Nord. DNDi finance, planifie, pilote, coordonne et contrôle les projets, elle les fait avancer par étape dans son pipeline jusqu'à ce que leurs résultats atteignent les malades.

Privilégier les besoins conduit en second lieu à choisir des créneaux de RD hors concurrence, là où il y a une déficience d'outils appropriés et où les besoins ne sont pas ciblés par d'autres développeurs de médicaments, pour favoriser la synergie plutôt que des doublons de recherche. Cette posture amènera DNDi, alors que cependant le sida est la « maladie négligée » sur laquelle affluent les fonds et les recherches, à créer fin 2010 un mini-portfolio pour des médicaments anti-HIV pédiatriques, secteur déshérité.

Troisième spécificité, mieux connaître ces besoins fait appel à un modèle délibératif. DNDi cherche à s'appuyer sur une communauté pour organiser les divers volets de son action à l'aide d'une 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 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 annuellement⁴⁵ avec le Conseil d'Administration dans un Forum, évènement qui peut faciliter la mise en place de collaborations.

⁴⁴ Cf. Interview de B.Pécoul, Directeur exécutif de DNDi, La Recherche, fév.2010. Rapports d'activité annuels de DNDi. Business Plan 2007-2014. Business Plan 2011-2018.

⁴⁵ 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 avec 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.

- Une politique de propriété intellectuelle « ouverte »

La politique de propriété intellectuelle de DNDi est focalisée sur la disponibilité et l'accès aux médicaments. Les objectifs auxquels cette politique s'efforce de répondre dans ses premières années d'existence sont : favoriser un accroissement de la recherche-développement sur les maladies négligées ; rendre abordables les traitements développés aux patients qui en ont besoin ; développer ces médicaments comme « biens publics » chaque fois qu'il est possible, bien que DNDi ne puisse pas nécessairement contrôler toute la propriété intellectuelle dans ses projets à court et moyen terme.

Deux principes de base supportent ces objectifs : Assurer une fluidité des connaissances acquises et des résultats de recherche pour la RD et l'innovation ; et développer des médicaments à bas coûts.

Sur le premier point, les enjeux portent dans un premier temps en aval⁴⁶ sur la diffusion et l'accès aux informations intermédiaires et aux résultats des travaux de recherche coordonnés par DNDi. L'organisation considère que le dépôt de brevet n'est pas nécessaire pour protéger ses résultats de recherche, et les ouvre au contraire aux génériqueurs. Sauf exception⁴⁷, les données issues des travaux conjoints menés sous ses auspices seront versées dans le domaine public sans aucune contrainte de propriété intellectuelle et diffusées par tous les canaux appropriés (publications, présentations, internet...) pour encourager la poursuite de la RD : l'approche est fondée sur un libreaccès aux savoirs incitant la RD et l'innovation⁴⁸, la propriété de non-rivalité, l'une des caractéristiques des biens publics, est restituée aux connaissances créées, à l'opposé du verrouillage du système des brevets. Elles créeront donc de nouvelles ressources qui se présentent comme des interfaces, accessibles en particulier aux pays en développement, 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 de durabilité du système d'innovation au service des maladies négligées

Sur le second point, les enjeux portent sur l'accès aux produits finals, les médicaments. Nous ne discuterons pas ici de l'approche en termes de « biens publics mondiaux », qui fait l'objet d'un autre papier de recherche. Limitons-nous à souligner les éléments adoptés par DNDi qui relèvent de son périmètre d'action en RD et qui vont dans le sens d'un accès universel aux outils de santé. Tout d'abord la production en partenariats permet d'abaisser les coûts, d'améliorer la qualité et d'accélérer la délivrance de médicaments⁴⁹ ; les coûts sont également limités par l'absence de redevances sur les licences de fabrication. Deuxièmement, dans une option d'accès aux médicaments par le marché, utilisant les circuits de distribution existants, ce marché est organisé de façon concurrentielle : l'information librement disponible permet la concurrence du fabricant initial par des génériqueurs ; par ailleurs, DNDi retient le principe d'une « tierce partie », i.e. de susciter et choisir un second fabricant pour le même produit, sis dans un pays endémique donc proche des terrains de diffusion, bénéficiant d'une licence gratuite et de transferts de technologie. Ces dispositions permettent théoriquement de mettre en place des conditions de production suffisante par rapport aux besoins (biens reproductibles, non rivaux) et il en est attendu une compétition sur les coûts de production. Troisièmement, pour répondre au critère d'abordabilité, DNDi fixe à ses partenaires manufacturiers de vendre les médicaments à un prix pouvant descendre jusqu'au « prix coûtant »⁵⁰, dans les circuits du secteur public.

⁴⁶ Dans sa première phase d'activité, concernant l'amont, DNDi a utilisé des molécules libres de brevets.

⁴⁷ DNDi peut rechercher une protection, si elle est utile à la poursuite de sa mission, de certains résultats par d'autres formes de PI : information temporairement confidentielle, copyright...

⁴⁸ Ce libre-accès comprend le droit de reproduction et le droit de réutilisation des résultats positifs et négatifs publiés, pour la recherche. Il ne comprend pas de droit d'exploitation commerciale, soumis à licence. Ces résultats de recherche ne sont pas privativement appropriables.

⁴⁹ Avec un budget de RD relativement faible, environ 120 millions d'euros pour la première période allant de 2003 à 2011, DNDi a facilité le développement et la mise en œuvre de six nouveaux traitements.

⁵⁰ Cette règle évoluera par la suite vers des prix « at cost plus », i.e. avec une marge raisonnable permettant la reproduction des actifs de la firme (un type de tarification régulée).

Cette politique de propriété intellectuelle de DNDi se précisera au fur et à mesure de la densification de son portefeuille de projets et de la multiplication de ses partenariats. Mais le pilier principal en est le principe de non-exclusivité.

III. La mise à l'épreuve du modèle : une première expérimentation d'innovation partagée, l'antipaludéen ASAQ

3.1. Aux origines du projet FACT (Fixed-dose Artemisinin Combination Therapy)

- *Une modification des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé pour le paludisme : le passage aux ACTs de la politique mondiale de santé publique*

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 (*P.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 (90% des décès). 1,2 milliards de personnes sont exposées à un risque élevé d'infection, et la mortalité touche principalement (85%) des enfants de moins de cinq ans. Certains médicaments d'origine végétale, en particulier la quinine, ont joué un rôle-clé pendant des siècles ; elle a été supplantée ensuite par la chloroquine⁵¹ et de nouvelles molécules, synthétiques ou non, telles la sulfadoxine-pyriméthamine (SP)⁵², la méfloquine et le proguanil. 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. Des recherches pour de nouveaux composés 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 long processus aboutit à une résurgence de l'artémisinine, médicament traditionnel chinois, et à la reconnaissance de ses combinaisons⁵³, les ACTs (*artemisinin-based combination therapies*), par l'OMS en 2002 comme standard et traitements de 1^{ère} ligne antipaludiques. Entre 2002 et 2005, l'OMS lance quatre appels à expression d'intérêt pour une préqualification de quatre associations⁵⁴ 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. Soulignons qu'en mai 2001, l'OMS avait signé avec la firme Novartis un accord l'engageant pour dix ans à produire et distribuer son

⁵¹ Nivaquine® par exemple, commercialisée par Rhône-Poulenc, puis Sanofi-Aventis.

⁵² La sulfadoxine-pyriméthamine, SP, sera produite par Roche sous le nom de Fansidar®

⁵³ 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 tuberculose avant d'avoir été appliqué avec succès aux ARVs dans celui du VIH-sida. Les ACTs combinent des agents non-reliés antipaludiques.

⁵⁴ Artésunate/amodiaquine (AS/AQ), artésunate/méfloquine (AS/MQ), arthémeter/luméfanantrine (AL), et artésunate/sulfadoxine-pyriméthamine (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 luméfanantrine en monothérapie. Les autres produits existants étaient vendus en co-blisters (comprimés séparés sous le même emballage), principalement par des fabricants indiens : AS+AQ par IPCA, Cipla, Dafra Pharma, et Sanofi (France); AS+MQ par Mepha (Suisse); AS+SP par Dafra Pharma.

antipaludéen, le Coartem®⁵⁵, dans les pays en développement auprès des agences du secteur public, des ONG, et des organisations internationales, à « prix coûtant » et selon des prévisions annuelles communiquées par l’OMS sur leurs besoins de consommation en médicaments. La demande est solvabilisée 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, tout récemment créé en avril 2001⁵⁶. Le prix négocié par l’OMS est de 2,4\$ par traitement adulte et 0,90\$ pour les enfants dans le secteur public et assimilé⁵⁷, et est nettement supérieur au prix (en 2002) de deux autres combinaisons de médicaments co-administrés recommandés pour l’Afrique⁵⁸, et vingt fois supérieur au prix de la chloroquine. 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 alors aux critères d’exigence des experts de l’organisation.⁵⁹ Le Coartem® se retrouve ainsi en situation de quasi-monopole, mais avec une production tantôt insuffisante tantôt excédentaire pour satisfaire à la demande, en fonction des fluctuations des cultures et récoltes de la plante génératrice de l’artémisinine, *l’artemisia annua*..

- *Une forte implication du Programme TDR dans le projet FACT*

En 1998, l’Agence américaine USAID et la Fondation britannique Wellcome Trust avaient demandé au Programme spécial de recherche sur les maladies tropicales de l’OMS (WHO/TDR), d’identifier des associations de médicaments antipaludiques susceptibles de surmonter les problèmes de résistance. 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. TDR a transmis ce projet au Groupe de Travail sur les Médicaments pour les Maladies Négligées (DNDWG), qui a monté le projet FACT (2002-2008), financé dans une première étape par Médecins Sans Frontières, auquel se joignent à partir de 2002 le Programme INCO-DEV⁶⁰ du 5^{ème} PCRD de la Communauté Européenne, puis le financement global de la Fondation Drugs for Neglected Diseases Initiative (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. Les partenaires-clés de ce consortium, 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

⁵⁵ 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 avancés. 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 poursuivre le développement industriel, et des études multicentriques et des essais en Europe en 1998-99 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 lui offrit 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 2009⁵⁵ et devient le « gold standard ». 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.

⁵⁶ The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM)

⁵⁷ Système de « tiered pricing », ou prix différenciés selon le secteur de distribution.

⁵⁸ 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.

⁵⁹ La procédure de préqualification par l’OMS est devenue un standard de régulation internationale.

⁶⁰ Programme de recherche « International Scientific Cooperation Activities for Development » de la Communauté Européenne, qui introduisait une condition de coopération scientifique entre des équipes du Nord et du Sud. Il a doté le projet FACT de 1,2 million d’euros.

(Malaisie), le Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme (CNRFP) au Burkina Faso. Ce consortium, de nature institutionnelle, a posé pour principe de mener la recherche en dehors du cadre des brevets et de placer les innovations qui en seraient issues dans le domaine public. L'objectif du projet FACT était de proposer des alternatives au monopole institutionnalisé du Coartem® et de rendre rapidement disponibles⁶¹ dans les pays en développement, en y obtenant des enregistrements, deux nouvelles associations thérapeutiques antipaludiques 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 bi-couches 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'association AS et MQ, quant à elle, serait développée en premier lieu pour l'Amérique Latine.

Les fondements du modèle DNDi ont été testés en primauté sur le projet FACT, qui a servi à la fois de banc d'essai et d'apport précieux de connaissances et d'expérience « *in real life* » permettant de raffermir ou réajuster certains traits du modèle pour mieux parvenir à ses objectifs.

3.2. L'ASAQ : La phase de recherche

- *Additionalité et complémentarité des ressources des partenaires du réseau FACT pour une formulation améliorée de médicaments existants*

Le profil du produit visé était une co-formulation orale de deux principes actifs correctement proportionnés et stable sous conditions tropicales. En outre, pour faciliter une prise appropriée même dans des régions 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 de brevet, existaient déjà séparément dans la pharmacopée occidentale (et les pharmacopées chinoise et vietnamienne pour l'amodiaquine), 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.

A l'origine, les membres du projet FACT étaient tous issus du secteur public ou privé non-lucratif. L'Université de Bordeaux 2 a monté pour le développement pharmaceutique du projet un consortium local de recherche public-privé, TropiVal⁶², entre le Laboratoire de Biopharmacie, le Centre Hospitalier Universitaire, et 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. 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

⁶¹ 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.

⁶² 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.

et de Formation sur le Paludisme du Burkina Faso⁶³ sur des enfants atteints de paludisme et par l'Université Sains de Malaisie sur des sujets sains⁶⁴, selon des standards internationaux.

Les ressources internes au groupe de RD étaient des connaissances, des compétences et des équipements. Les connaissances scientifiques et technologiques, analytiques sur les composés, pharmacocinétiques et 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, tout ce savoir nécessaire au projet était distribué entre les partenaires du Sud et du Nord et des experts individuels internationaux. Les protocoles et autres informations scientifiques ont été diffusés et partagés en tant qu'éléments de formation et de transfert.

Il faut retenir particulièrement le transfert de connaissances Sud-Nord sur les méthodes analytiques du comportement des molécules, de l'Université Sains Malaysia⁶⁵ vers une start up de l'Université de Bordeaux pour travailler sur la dégradation des composés afin de résoudre le problème de la stabilité.

Les institutions du secteur public ont accepté de travailler à prix coûtant ou gratuitement sans inclure le coût des ressources humaines, et des apports en nature sont également intervenus⁶⁶. 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 la 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 pharmaceutique⁶⁷. La conjonction de ces compétences a abouti, après une période d'essais/erreurs sur différentes stratégies notamment celle de réduction maximale des coûts de fabrication, au choix plus onéreux mais plus sûr d'un comprimé bicouches à dose fixe (ratio 2,7), sous conditionnement alu/alu. A l'issue du processus d'optimisation, Ellipse Pharmaceuticals a validé les conditions de stabilité d'une formule qui améliorerait clairement les conditions d'absorption et l'adaptation au terrain. La stabilité de vie du produit a ensuite été reconnue de 3 ans⁶⁸ par l'OMS en 2010, soit la plus longue des ACTs.

- *Une formule de médicament non brevetée, mais sous usage contrôlé*

La durée (2002-2004) et les coûts⁶⁹ de ce processus de RD mutualisé ont été beaucoup plus faibles que ceux d'un nouveau produit développé par l'industrie pharmaceutique. En tant qu'invention collective et en accord avec la politique de propriété intellectuelle de DNDi, ce partenariat innovant a en outre créé l'ASAQ comme « *bien public, non-exclusif, non-breveté, non-lucratif* »⁷⁰.

⁶³ Etude clinique pivot phase III. 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.

⁶⁴ 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.

⁶⁵ 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 chef de projet FACT). 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.

⁶⁶ 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.

⁶⁷ 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.

⁶⁸ Au lieu de deux ans dans la préqualification de 2008, ce qui reconnaît un succès du produit quant au critère de durabilité.

⁶⁹ Environ 3 millions d'euros pour la phase recherche et développement préclinique et clinique (source : Act with ASAQ).

⁷⁰ Pécoul B. et al, 2008, op.cit.

Cependant l'action collective de ce «*commun intellectuel*» (*knowledge common*) temporaire 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.⁷¹ Les droits de production industrielle et de commercialisation ont été alloués en décembre 2004 par DNDi, responsable du projet FACT, à la société pharmaceutique Sanofi-Aventis, avec un monopole d'exploitation temporaire jusqu'à l'enregistrement du médicament dans un délai de deux 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.⁷² Il s'agissait donc d'une ouverture pour utilisation sous contrôle.

3.3. L'ASAQ, Adapté, Simple, Accessible et de Qualité : de la formule aux médicaments, la phase de développement industriel

- *A la recherche d'actifs complémentaires de production et de commercialisation : DNDi et Sanofi-Aventis, un « mariage de raison » ?*

En 2004, DNDi disposait d'un comprimé à combinaison fixe et des premières données cliniques sur ce produit, et avait besoin d'un partenaire industriel pour le développer. Le groupe Sanofi-Aventis avait pour sa part une longue expérience dans le paludisme : depuis 1996, Sanofi commercialisait sur les marchés africains sous le nom d'Arsumax® de l'artésunate, 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 combinaisons à dose fixe, 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. Par ailleurs, Sanofi-Aventis s'inscrivait dans le mouvement d'« innovation ouverte et collaborative » des entreprises (cf. supra section 1.3.), ce qui aboutira en 2009 à un programme de restructuration de sa RD⁷³, 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 pharmaceutique sous l'impulsion de la génomique. Affichant la volonté de s'engager dans l'accès aux médicaments des PED⁷⁴, 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 contrat de collaboration de DNDi avec Sanofi-Aventis accordait à la firme une licence non-exclusive avec monopole temporaire. Il signe le premier partenariat public-privé entre l'un des plus grands groupes pharmaceutiques mondiaux et une ONG à but non-lucratif issue de la société civile,

⁷¹ "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.

⁷² "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.

⁷³ 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).

⁷⁴ 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.

qui aboutira à un médicament non-breveté répondant aux besoins des pays pauvres⁷⁵. Reproductibilité, rapidité, sécurité et durabilité du produit étaient les objectifs à poursuivre par Sanofi-Aventis. L'arrangement contractuel fixait d'entrée de jeu les apports de chacun, des règles formalisées de co-développement, des modes de discussion et de règlement des différends entre les partenaires. La contribution de Sanofi-Aventis comprenait la phase réglementaire (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. Sa charge de diffusion couvrait 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. Concernant l'enregistrement de l'ASAQ, les impératifs à concilier étaient 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 internationales⁷⁶. Pour raccourcir les délais, la préférence est 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. Soumis en décembre 2005, le dossier a reçu une AMM⁷⁷ 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 été accordé en octobre 2008. La capacité annuelle du centre de fabrication de Maphar (Maroc) a été élevée à 70 millions de traitements, et l'usine a obtenu sa qualification de conformité aux standards GMP⁷⁸ en 2008 au cours de la procédure de préqualification de l'OMS. 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 2009⁷⁹, a été approuvée par le 17^{ème} Comité d'experts (Listes adultes et enfants) en mars 2011. Fin 2011, l'ASAQ était enregistré dans trente pays d'Afrique et en Asie du Sud-Est (en Inde en 2009).

- « *Un antipaludéen à 1 \$* » : le modèle du « *prix coûtant* »

Un objectif primordial a été défini en commun après une négociation ardue menée par DNDi : 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 distribués⁸⁰, ciblé à moins de 1\$ le traitement adulte et moins de 0,50\$ pour les enfants. Ce prix était censé correspondre au « prix coûtant »⁸¹, sans perte ni profit. Le slogan d'annonce diffusé dans sa campagne de marketing par Sanofi-Aventis 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. Ainsi il fait fléchir la position dominante du Coartem®, déjà affaibli par l'exercice de la pression concurrentielle des génériqueurs d'AL, entrés sur le terrain et qui seront reconnus comme

⁷⁵ Selon B.Pécoul (Directeur Exécutif DNDi), ce partenariat avec Sanofi-Aventis constitue une rupture par rapport à la propriété intellectuelle.

⁷⁶ 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.

⁷⁷ Autorisation de Mise sur le Marché, délivrée par les autorités nationales réglementaires.

⁷⁸ Good Manufacturing Practices (Bonnes Pratiques de Fabrication BPF)

⁷⁹ 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.

⁸⁰ Le Coartem®, l'Arsucam® et ses génériques

⁸¹ 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 d'expertise comptable, KPMG. Le « prix coûtant » était déjà le prix proposé au secteur public dans le Programme Impact Malaria. (source : entretien DNDi)

fournisseurs par le Fonds Mondial⁸². Novartis 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)⁸³.

- *Une politique de « prix différenciés » : un modèle hybride incitatif ?*

L'ASAQ n'a pas été breveté. La licence d'exploitation de DNDi, responsable du programme FACT, à son partenaire industriel impliquait des prix différenciés selon le circuit de diffusion du médicament⁸⁴, 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 » ; Coarsucam® vendu aux grossistes à un prix laissé à la discrétion de l'industriel 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).

Ce modèle de prix différenciés⁸⁵ selon le circuit de distribution, qui provoque donc une segmentation du marché, est révélateur d'un compromis entre l'accessibilité aux médicaments pour les populations démunies (prix abordable) et la préservation d'une activité économique profitable du fabricant. Il est compatible avec la vocation marchande de l'entreprise. Il se veut un élément de réponse à la question de l'accès équitable.

Concernant le Coarsucam®, le 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 an⁸⁶, ce qui a généré néanmoins un chiffre d'affaires annuel « *modeste, mais réel* »⁸⁷ constituant l'intérêt économique de la firme. De 2007 à fin 2011, 130 millions de traitements de l'ASAQ ont été distribués en Afrique dans 30 pays, essentiellement à prix coûtant (source Sanofi-Aventis). Le « prix coûtant » était descendu à 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). Le Coartem® (et ses génériques) étant adopté actuellement, seul ou en 1^{ère} ligne, par les Programmes Nationaux de Contrôle dans beaucoup plus de pays africains que ne l'est l'ASAQ, en raison de son avantage de premier occupant, la répartition de la diffusion de ces deux médicaments est d'environ 70%/30% en faveur de l'association AL⁸⁸.

- *Les effets de la politique d'innovation ouverte : l'élargissement de l'offre par des pays du Sud*

En premier lieu, la mise dans le domaine public des résultats de recherche suscite l'arrivée de génériques qui vont contribuer à répondre aux besoins insatisfaits, la fabrication étant désormais insuffisante par rapport à la demande. Les prévisions de l'OMS sont en effet portées à 100 millions de traitements par an. Deux produits indiens à composition et dosages similaires à ceux de l'ASAQ demandent leur préqualification par l'OMS. L'un (celui d'IPCA) est préqualifié en mai 2012, l'autre (celui de Cipla) est en fin de procédure d'examen à ce jour.

⁸² Ajanta fin 2005, Cipla en mars 2006 et IPCA en 2008.

⁸³ «La nécessité impérieuse d'un traitement antipaludique à la fois très efficace et peu cher, notamment dans les pays pauvres, a motivé notre décision de fournir Coartem® à perte ». Cette « charité » coûterait à la firme 10 M US\$ par an.

⁸⁴ « 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).

⁸⁵ L'efficacité de la segmentation des marchés pour parvenir aux plus bas prix soutenables par rapport à des mécanismes de concurrence (notamment des génériques qui ont démontré leur effet drastique dans la baisse du prix des ARV) est mise en doute par certains auteurs qui critiquent 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)

⁸⁶ Source : Entretien Sanofi-Aventis, 2011.

⁸⁷ Source : Entretien DNDi, 2011.

⁸⁸ Source : Entretien Sanofi-Aventis

En second lieu, la non-exclusivité de la licence accordée à Sanofi-Aventis permet à DNDi d'utiliser la propriété intellectuelle 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 d'échanges entre anciens et nouveaux acteurs sur le terrain. DNDi exerce donc son droit de sélection d'autres partenaires en tierce partie, et de pilotage du suivi du projet. Elle alloue les mêmes droits d'usage juxtaposés issus de la PI, aux mêmes conditions, pour élargir le partage de l'innovation avec pour objectif de maximiser son utilité sociale. Concrètement, après de longues prospections en Afrique, 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 Sanofi, mais son engagement n'allait pas au-delà et le transfert technologique nécessitait également des transmissions de connaissances et savoir-faire tacite 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. DNDi a alors mobilisé Bertin Pharmaceuticals⁸⁹, 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 production de Zenufa, a débuté en mars 2011, avec le soutien d'un autre partenaire de DNDi, AEDES⁹⁰.

On voit que ce projet de transfert technologique Nord-Sud se situe à l'interface d'une logique d'extension de marché, d'une logique de qualité et d'une logique de renforcement des capacités locales dans une vision de long terme. Mais il est aussi emblématique d'un droit alloué au partage des connaissances spécifiques vitales pour les pays endémiques, considérées comme un bien commun.

3.4. Les effets réflexifs de la mise en œuvre du « modèle ASAQ »

Dans une première période de son existence, avec tout d'abord le projet FACT sur les antipaludéens, DNDi a développé prioritairement une recherche « translationnelle », s'appuyant sur des opportunités d'innovation scientifique et de développements technologiques pertinents⁹¹, par exemple les combinaisons à dose fixe de composés, pour traduire rapidement ces avancées en produits adaptés aux malades oubliés. Ces opportunités sont nées de collaborations entre équipes académiques et de petites entreprises de biotechnologie, dans des interactions de réseaux Nord-Sud, et impulsées par des appels à projets dans la communauté scientifique spécialisée. Ce type de collaboration a porté plusieurs cibles jusqu'à la phase de test des candidats médicaments.

Toutefois, plusieurs faiblesses sont apparues dans ces « coalitions de cause » autour d'un projet qui, de montage artisanal, ne s'appuyaient pas sur des règles d'usage suffisamment formalisées par rapport aux objectifs du modèle. Les premières concernent la diffusion des informations et résultats de recherche. Ainsi l'absence de retour sur investissement pour le secteur public est mise en exergue par certains partenaires⁹² de la mise au point de la formule bi-couches AS-AQ, qui publient pour la première fois en 2011 dans *Malaria Journal*, avec l'ensemble des membres du réseau FACT impliqués

⁸⁹ Une composante de Bertin Pharma est constituée des « anciens » de la société Ellipse, qui avait validé la formulation de l'AS-AQ, et qui a fusionné avec d'autres PME de biotechnologies pour rejoindre le groupe Bertin.

⁹⁰ AEDES, Agence Européenne de Développement et Santé, société de consultants en santé publique et assistance technique en santé, proche de MSF.

⁹¹ Selon l'expression de DNDi, il s'agit de « cueillir les fruits à portée de main » (*low-hanging fruits*).

⁹² «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.

dans cette phase initiale, les données nécessaires à la réalisation de la formule stable de l'ASAQ selon ses différents dosages⁹³. D'autres limites tiennent aux technologies disponibles, ou à l'insuffisante spécialisation des ressources humaines, dans des équipes académiques pour autant d'excellent niveau : ainsi le bas débit du criblage de molécules dans un nombre réduit de laboratoires de parasitologie académiques, les insuffisances des supports et expertise en biologie et pharmacocinétique dans certains laboratoires de chimie pharmaceutique du Sud, leur capacité limitée à fournir des analyse de toxicité en temps utile pour l'évaluation des composés, ont conduit DNDi à remettre en cause ce type d'arrangements collaboratifs en réseau institutionnel dans la phase découverte de la RD⁹⁴. Face à l'urgence des enjeux, elle a fait évoluer son fonctionnement et a adopté un modèle considéré plus dynamique, intégré et coût-efficace, comme nous le verrons dans la section 4.

D'un autre côté, initialement perçu comme un « mariage improbable », le partenariat entre DNDi et Sanofi-Aventis, deux entités à vision et raison d'être fondamentalement différentes, est considéré comme un succès⁹⁵, dont chacun des protagonistes estime la cause commune bénéficiaire. Un second partenariat, conclu en 2009 sur le modèle ASAQ, a porté sur le développement industriel, l'enregistrement et la distribution du fexinidazole pour la maladie du sommeil. Les deux organisations choisissent en 2011 de poursuivre leurs relations par d'autres partenariats en signant un accord de trois ans pour des recherches collaboratives sur de nouvelles combinaisons de molécules pour traiter neuf maladies tropicales négligées (kinétoplastides, helminthiases et à nématodes). La propriété intellectuelle sur les résultats de recherche sera conjointe et ceux-ci seront librement accessibles (*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 »⁹⁶. Cet accord est interprété en termes de desserrement de l'exclusivité par Sanofi Aventis, et d'efficacité par DNDi⁹⁷ par rapport aux principes fondamentaux de sa politique de propriété intellectuelle. Il inaugure l'engagement de DNDi sur des partenariats avec des industriels de la pharmacie et des biotechnologies à toutes les étapes, et plus seulement sur le développement industriel et commercial, car là résiderait la plupart de l'expertise en RD pour les médicaments.

Cette bifurcation dans la gestion de la propriété intellectuelle par DNDi clôt son épisode antipaludéen, décision prise par son Conseil d'Administration en décembre 2010. La présence d'une pluralité de développeurs de produits ciblant le paludisme, les avancées dans les recherches vers des outils synthétiques ou d'inhibition de vecteurs, l'entrée en phase de diffusion de ses deux produits ACTs, l'ASAQ et l'ASMQ, justifient son retrait de ce domaine pour consacrer ses ressources aux maladies tropicales négligées. Ses activités d'accompagnement du déploiement de ses médicaments sur le

⁹³ "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.

⁹⁴ Cf. Ioset J.R., Chang S. Drugs for Neglected Diseases initiative model of drug development for neglected diseases: current status and future challenges. *Future Medicinal Chemistry*, 2011, 3(11). Entretien avec cofondateur de DNDi, et avec Chef de projet FACT.

⁹⁵ "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". Bompard et al., 2011, op.cit.

⁹⁶ « 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).

⁹⁷ « 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, Président Monde Recherche Développement, Sanofi-Aventis. « 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)

terrain se poursuivront jusqu'en 2014, date à laquelle ces programmes de santé seront transmis aux pouvoirs publics des pays endémiques et aux organisations internationales de santé ayant en charge le domaine du paludisme.

4. Du modèle ASAQ vers des modèles de RD diversifiés mais plus formalisés : vers la naissance de « communs » ?

La focalisation de DNDi sur les maladies tropicales négligées⁹⁸ fait évoluer son modèle de recherche-développement tiré par les besoins à toutes les étapes, elle flexibilise un modèle unique fondé sur des collaborations institutionnelles vers des modèles diversifiés selon chaque maladie, gérés par des arrangements contractuels au cas par cas, et appuyé sur des alliances avec d'autres PDPs. Des appels à projets sont lancés sur chaque maladie retenue dans le portefeuille de RD⁹⁹. L'évaluation des projets scientifiques porte sur leur opérationnalité réelle de développement en nouveaux médicaments, selon un processus d'industrialisation des connaissances. Sur chacune des maladies un modèle d'activité différent et adapté est séquencé en étapes indépendantes, assises sur des partenariats variés, contrairement au partenariat souvent unique par produit du « modèle orthodoxe » des PDPs. L'innovation est distribuée, modulaire, en réseau, et orchestrée par DNDi. Mais ce modèle est interactif entre les participants. Sur chaque pandémie s'ébauche un « commun », encadré dans la communauté plus large des maladies négligées. L'appartenance à cette catégorie relève d'une double mission : celle de construire en commun des blocs de savoir sur les différents aspects d'une maladie et de les transmettre pour la poursuite de l'édification, selon des règles collectives ; et celle de concevoir et tester de nouveaux médicaments adaptés à des besoins de santé publique.

Les traits qui opèrent ce tournant sont les suivants.

4.1. Le mode d'organisation de la phase de découverte : du « chasseur-cueilleur » à des plateformes dédiées

DNDi passe d'une approche de « chasseur-cueilleur » de projets issus d'interactions de réseaux avec des structures académiques, à une démarche plus systématique pour multiplier ses ressources, stabiliser les équipes sur chaque maladie ciblée, et réduire les risques et les coûts de développement.

- *Elargir, enrichir, sélectionner les ressources pour innover : molécules, savoirs, technologies propriétaires*

Les enjeux consistent ici à accéder à et capter des ressources prometteuses pour un développement pharmaceutique : molécules, savoirs et données afférents tout d'abord, mais aussi technologies de découverte. DNDi ne recherche pas la propriété intellectuelle sur ces ressources, elle en négocie l'accès. Certaines molécules sont libres de brevets. Pour d'autres entités chimiques propriétaires, détenues et non utilisées dans les collections d'entreprises pharmaceutiques ou biotechnologiques, il s'agit d'explorer leur pertinence, non testée pour cet usage, pour le traitement de maladies négligées, et d'accéder en outre aux savoirs experts et aux données biologiques et chimiques ciblées de ces firmes : dans un premier temps, DNDi a négocié la levée de l'exclusivité sur ces molécules, pour leur

⁹⁸ A l'exception du mini-portfolio sur le VIH pédiatrique.

⁹⁹ En 2011, 24 projets, à différents stades d'avancée, constituent le portefeuille de DNDi.

utilisation particulière en RD sur une ou des maladies négligées spécifiées, utilisation faisant l'objet d'une licence d'exploitation permanente et gratuite¹⁰⁰ ; dans un second temps, DNDi a conclu des accords avec certaines firmes pour avoir accès à leurs annotations de classes de composés dans un précédent travail d'optimisation, donc partager leurs connaissances et savoir-faire, ce qui évite de dupliquer les recherches et permet d'épargner des coûts et des délais de développement.¹⁰¹ Concernant les technologies propriétaires, DNDi en négocie l'accès par concession de licence, dont les termes sont précisément définis en fonction du domaine (la ou plusieurs maladies concernées), du territoire (les pays endémiques), et du marché (distribution par le secteur public et/ou privé) visés par les produits développés par l'ONG.

- *Explorer, utiliser et concourir aux plateformes d'innovation ouverte qui lèvent les verrous à la circulation des connaissances*

DNDi se réunit avec le Conseil de Recherche Scientifique et Industrielle Indien (CSIR) pour étudier les apports des plateformes d'innovation précompétitives¹⁰², telles OSDD (Open Source model for Drug Discovery, CSIR), banque de données concernant la tuberculose, lancée en 2008 en libreaccès à des informations et résultats partagés en temps réel et octroyant des licences mondiales non-exclusives libres de redevances pour tous les pays en développement ; ou encore la Malaria Box de MMV. Elle choisit également de contribuer à certaines plateformes.¹⁰³

- *S'associer des technologies de rupture : le criblage à haut débit*

La recherche peut parfois remonter académiquement très en amont sur les procédés, et permettre des sauts technologiques, qui sont éminemment favorables, par l'utilisation des outils de recherche complémentaires créés et la mise en commun des résultats, à l'accélération de l'obtention de médicaments essentiels¹⁰⁴.

¹⁰⁰ 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), Genzyme, Pfizer, Anacor, pour l'accès à leurs bibliothèques de composés. Astra Zeneca a rejoint ces partenariats en avril 2012.

¹⁰¹ L'accord conclu par DNDi avec Abbott début 2012, sur le modèle de l'accord Sanofi/DNDi de mai 2011, 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.

¹⁰² DNDi Intellectual Property Workshop, December 4, 2010, New Delhi, India.

¹⁰³ DNDi adhère à la plateforme d'innovation ouverte (Re :Search) créée par l'OMPI en octobre 2011 à Genève, où elle dépose 5500 composés. Cette initiative sous forme de BDD publiquement consultable a pour but de rendre la PI – y compris des composés et des données règlementaires – des adhérents (les 8 plus grands groupes pharmaceutiques, des Instituts publics de recherche et de santé publique dont Fiocruz) 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.

¹⁰⁴ C'est le cas des partenariats de DNDi sur le criblage à haut débit de familles de composés, 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.

- *Partager un engagement sur un objectif commun : les consortia d'identification de candidats médicaments (Lead Optimization Consortia)*

Trois ressources principales constituent la base de connaissances, à approfondir chacune de façon différente : les connaissances sur les composés existants, celles sur les maladies et la parasitologie, celles enfin sur les populations elles-mêmes. Pour bénéficier de l'expertise, du savoir-faire et de l'expérience d'un large éventail de partenaires sur ces différents domaines et réunir des connaissances fragmentées, 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. De plus en plus d'organismes de recherche contractuels (CROs) des pays du Sud s'impliquent dans de telles collaborations. Un « *Lead Optimization consortium* » est mis en place sur chaque maladie sélectionnée, chaque équipe de ce consortium est soutenue de façon stable et est engagée dans le projet commun d'identifier des candidats médicaments répondant aux caractéristiques-clés du médicament ciblé, « *target product profile* » (TPP). Ce profil répond de façon la plus pertinente possible aux besoins des malades et est défini en concertation avec les autorités de santé publique et les experts des pays endémiques. Les valeurs, les normes de qualité, les standards partagés sont des facteurs de cohérence et de cohésion d'une communauté de recherche par maladie. La mutualisation des ressources, la continuité des échanges, poursuivent ces fondements dans une action collective orientée vers une résolution de problème.

Le second volet du changement dans le modèle RD de DNDi se situe dans la phase clinique.

4.2. L'architecture de la recherche clinique : des plateformes régionales coopératives

Dans la phase clinique, des plateformes régionales d'essais dédiées à chacune des maladies constituant un programme ont été érigées¹⁰⁵ avec les principaux acteurs régionaux concernés, dont les Programmes Nationaux de Contrôle et les autorités réglementaires. Elles constituent des nœuds de réseaux de collaboration régionaux qui utilisent et renforcent les capacités de recherche locales, en infrastructures et en équipements de laboratoires. Ces nœuds de réseaux permettent aussi la constitution d'équipes, la diffusion des connaissances, la maîtrise des technologies ; réussis en premier lieu 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 de la plateforme technologique dédiée à un niveau régional, suscitant des accords sur les protocoles, des pratiques visant à une standardisation, et un rôle actif des autorités réglementaires nationales, en

¹⁰⁵ 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 hôpitaux publics du Nord et des pays endémiques, MSF, l'IRD, et la firme japonaise Eisai (partenaire de DNDi).

coopération. Ces plateformes, en privilégiant des approches multi-acteurs, contribuent à une horizontalisation des actions de santé. Finalement, elles jouent un rôle de renforcement des systèmes de santé locaux, ce qui est un pré-requis au transfert des programmes d'outils de santé.

La confrontation avec les utilisateurs finals de l'innovation permet aussi de maintenir le cap de la réponse aux besoins essentiels de santé locaux, dans la définition et le développement des candidats médicaments.

4.3. L'utilisation pragmatique de la propriété intellectuelle comme instrument de continuité du processus de recherche-développement : une ouverture ciblée

Clairement, la DNDi ne s'affranchit pas de la propriété intellectuelle, mais en aménage les droits d'usage dans un espace collectif rassemblant les partenaires de ses programmes et au-delà la communauté scientifique plus large sur les maladies négligées, partageant les mêmes valeurs et finalités.

Ainsi une propriété intellectuelle peut être nécessaire à acquérir en amont sur un élément entrant dans sa RD, ou être générée en aval par ses recherches collaboratives et attribuée à l'un des partenaires¹⁰⁶ ou détenue conjointement¹⁰⁷. Les droits pourront en être exercés sous forme de brevets (à titre exceptionnel¹⁰⁸ par DNDi, qui jusqu'alors n'a déposé aucun brevet), de copyright, d'information confidentielle (*trade secret*). Enfin concernant les produits finals, il est dit dans l'exposé de politique de propriété intellectuelle qu'ils devraient être développés par DNDi comme « biens publics » autant qu'il est possible, et l'objectif primordial est ici de les rendre abordables pour les malades de tous les pays du Sud (non-exclusivité par les prix) en négociant avec le fabricant les meilleures conditions pour le circuit public.

La gestion de la propriété intellectuelle est donc innovante en ce qu'elle assure la fluidité des connaissances, le maintien de l'ouverture du système d'innovation pour une poursuite des développements technologiques, et la liberté d'opérer pour DNDi dans des arrangements contractuels jusqu'à des produits à prix ciblé, dans un cadre délimité quant au domaine (une ou plusieurs maladies négligées), quant au territoire (tous les pays endémiques quel que soit leur niveau de revenu), et quant au marché (public).

La « règle d'or » (*gold standard*) des accords de licence permettant d'atteindre ces buts comporte quatre éléments-clés : des licences de RD perpétuelles, libres de redevances, non-exclusives et sous-licenciables, dans le domaine de la ou des maladies spécifiques déterminées dans l'accord ; des droits de recherche et de fabrication à couverture mondiale ; l'engagement du fabricant de rendre le produit final disponible à prix coûtant plus une marge minimale pour couvrir les coûts de reproduction (*at cost plus*) dans tous les pays endémiques quel que soit leur revenu ; la non-exclusivité des licences d'exploitation, permettant le transfert technologique et la production locale.

Le rôle de la structure centrale de DNDi, poursuivant une mission d'intérêt général, est donc essentiel dans la sélection des acteurs, le pilotage, la coordination et le contrôle de programmes d'outils de santé adaptés aux besoins spécifiques des malades des pays pauvres. Mais les opérations des programmes sont décentralisées sur le terrain, et construisent progressivement des règles collectives. Tout autant qu'un entrepreneur et un chef d'orchestre, l'organisation est aussi un facilitateur de la gestation de

¹⁰⁶ Exemple du partenariat avec Anacor

¹⁰⁷ Exemple de l'accord signé avec Sanofi en mai 2011.

¹⁰⁸ Essentiellement, des brevets défensifs pour contrer le blocage d'une technologie spécifique par des tierces parties ou garantir la liberté d'opérer dans un environnement de propriété intellectuelle à risques.

communs autour de la recherche sur une maladie négligée, son contrôle et le cheminement vers son éradication, jusqu'à l'émancipation de ces communs pleinement réalisée dans une gestion collective. Nous avons mis en relief l'émergence de leurs traits constitutifs. L'autonomisation à terme des partenaires fondateurs de DNDi représentant des régions endémiques sera une étape cruciale. Les changements dans le paysage institutionnel concernant le financement et la coordination de la RD pour les maladies des pays en développement pourraient leur donner une impulsion décisive.

Bibliographie

Rapports, articles scientifiques spécialisés, autres documents

Ad hoc Committee on Health Research relating to Future Interventions Options, *Investing in Health Research and Development*, Geneva, 1996 (Document TDR/Gen/96.1)

Bompart 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.

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

Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) *Financing & incentives for neglected diseases R&D: Opportunities and challenges*. Comments to the WHO Consultative Expert Working Group (CEWG) on Research & Development: Financing and Coordination. June 2011.

George Institute for International Health (G-Finder) *Neglected Diseases Research and Development*. Reports 2008, 2009, 2010, 2011. Sydney (Australia), London (UK).

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

“*Health Research: Essential link to equity in development*”. Rapport de la Commission de la Recherche en Santé pour le Développement, New York, NY, Oxford University Press, 1990.

IFPMA, *Research and Development for Neglected Diseases: lessons learned and remaining challenges*. Geneva, 2004.

Interview de Bernard Pécoul, Directeur exécutif de DNDi, *La Recherche*, fév.2010.

Ioset J.R., Chang S. Drugs for Neglected Diseases initiative model of drug development for neglected diseases: current status and future challenges. *Future Medicinal Chemistry*, 2011, 3(11).

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.

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

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.

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

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.

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

Moran M. et al. *G-Finder Report 2011: Neglected Disease Research and Development: Is Innovation under Threat?* Policy Cures, London, UK, 2011.

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.

OMPI, Document, Proposition de l'Argentine et du Brésil en vue de l'établissement d'un plan d'action de l'OMPI pour le développement, WO/GA/31/11, 27 août 2004.

Organisation Mondiale de la Santé. *Rapport « Macroéconomie et santé : investir dans la santé pour le développement économique »*, Genève, 2001.

Organisation Mondiale de la Santé (2006) Directives pour le traitement du paludisme.

Organisation Mondiale de la Santé. *La recherche-développement axée sur les besoins sanitaires des pays en développement : renforcement du financement et de la coordination au niveau mondial*. Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement, Genève, 2012.

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

Pécoul 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.

Rapport sur le développement dans le monde 1993 : investir dans la santé. Washington DC, Banque Mondiale et New York, NY, Oxford University Press, 1993.

Roll Back Malaria Partnership (2008) *The Global Malaria Action Plan*. Geneva: World Health Organization.

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.

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.

Taylor WR, Rigal J., Oliario 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.

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

WIPO, Committee on Development and Intellectual Property (CDIP), Eight Session, Geneva, 14-18 nov 2011. “*Taxonomy-analytical study for the project on open collaborative projects and IP-based models*” Etude préparée par L.Dahlander, D.Gann, G.George.

World Health Organization. *Global Strategy and Plan of Action on public health, innovation and intellectual property*, WHA Resolution 61.21, 2008.

World Health Organization. *World malaria Report* 2008, 2010, 2011.

World Health Organization. *Research and Development: Coordination and Financing*. Report of the Expert Working Group. Geneva, 2010.

Sites web des institutions internationales citées (OMS, OMPI, OMC..), des entreprises pharmaceutiques (Sanofi-Aventis, Novartis...)

DNDI : Rapports annuels d'activité, Business model 2007-2014, Business model 2011-2018, Présentations dans des colloques et Workshops, Communiqués de presse, interviews, site web, site Act with ASAQ.

Médecins sans Frontières : sites web, Communiqués, présentations dans des Workshops, Campagne d'Accès aux Médicaments Essentiels.

Sanofi-Aventis : Documents annuels de référence, Rapports Développement Durable, Rapports sur la Responsabilité Sociale de l'Entreprise, présentations dans des Workshops, Communiqués de presse.

Références bibliographiques

Beitone A. « Biens publics, biens collectifs, Pour tenter d'en finir avec une confusion de vocabulaire », *Revue du MAUSS permanente*, 27 mai 2010.

Boidin B, Hiez D, Rousseau S., « Biens communs, biens publics mondiaux et propriété », *Développement durable et territoires*, Dossier 10 : Biens communs et propriété, 2008.

Boidin B, Lesaffre L. L'accès des pays pauvres aux médicaments et la propriété intellectuelle : quel apport des partenariats multi-acteurs ? *Revue internationale de droit économique*, 2010/3,T.24, p. 325-350.

- 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.
- Chesbrough H. (2003) *Open innovation: the new imperative for creating and profiting from technology*, Boston: Harvard Business School Press.
- Chesbrough H. (2006) "Open innovation: a new paradigm for understanding industrial innovation" in Chesbrough and al., 2006, *Open innovation: Researching a new paradigm*, Oxford: Oxford University Press.
- 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.
- Etskowitz H., Leydesdorff L. (2000), The dynamics of innovation: from National Systems and 'Mode 2' to a triple helix of university-industry-government relations, *Research Policy*, 29, 109-123.
- Gibbons, M., Nowotny, H., Schwartzman, S., Scott, P., and Trow M. (1994), *The new Production of Knowledge, The Dynamics of Science and Research in contemporary societies*, London, Sage Publication.
- Hardin G.J. (1968), The Tragedy of Commons, *Science*, 162: 1243-1248.
- Harribey J.M., « Le bien commun est une construction sociale. Apports et limites d'Elinor Ostrom », *L'Économie politique*, 2011/1 n° 49, p. 98-112.
- Heller M., Eisenberg R. (1998), Can Patent Deter Innovation ? The Anticommons tragedy in Biomedical Research, *Science*, vol.280, pp.698-701.
- 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.
- Moran M, Guzman J, Ropars A.L, Illmer A. (2010) The role of Product Development Partnerships in research and development for neglected diseases, *International Health*, 2.
- 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.
- Nelson R.R., Winter S.G. (1982) *An Evolutionary Theory of Economic Change*. Harvard University Press, Cambridge, MA.

Ostrom E. (1990), *Governing the Commons – The Evolution of Institutions for Collective Action*. New York: Cambridge University Press.

Polanyi, K. (1944), *La grande transformation*, Paris, Gallimard.

Pénin J. Open source innovation : Towards a generalization of the open source model beyond software. *Revue d'Economie Industrielle*, 2011/4, n°136.

Smith R.D., MacKellar L. Global public goods and the global health agenda: problems, priorities and potential. *Globalization and Health* 2007, 3:9

Stiglitz J. (2006), *Un autre monde : contre le fanatisme du marché*. Paris : Fayard.

Von Hippel E. (2002), Open source projects as horizontal innovation networks – by and for users, *MIT Sloan School of Management Working Paper*, n° 4366-02, juin.

Zimmermann J.B., Jullien N. Free/Libre/Open Source Software (Floss): Lessons for Intellectual Property Rights Management in a Knowledge-Based Economy (November 1, 2006). *The Icfai Journal of Cyber Law*, Vol. 6, No. 3, pp. 19-36, August 2007.

Entretiens

Pascale Boulet, DNDi, Chargée de Politique de recherche.

Yves Champey, cofondateur de DNDi, Président du Conseil d'Administration 2003-2007.

Pr Jean Delmont, Institut Hospitalier Universitaire des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hopital Nord, AP-HM, Marseille.

Graciela Diap, associée DNDi, Coordinatrice médicale du projet FACT.

Jan Van Erps, Roll Back Malaria, Affordable Medicines Facility-malaria (AMFm)

Jean René Kiechel, DNDi, Chef du projet FACT.

Robert Sebbag, Sanofi-Aventis, Vice-Président Accès au Médicament.