

Entre médecine humanitaire et capitalisme pharmaceutique : la
singulière trajectoire de l'artesunate-amodiaquine contre le
paludisme (1999-)
Maurice Cassier
Paris, septembre 2016

La combinaison artesunate et amodiaquine, principalement disponible aujourd'hui sous forme de combinaison à dose fixe, est un des ACTs les plus vendus et utilisés (environ 25% du marché des ACTs en 2013, toutefois loin derrière la combinaison arthemeter- lumefantrine qui occupait en 2013 les $\frac{3}{4}$ du marché)¹ ; elle est principalement commercialisée en Afrique, notamment sur les marchés des grands donateurs pour le secteur public ou privé subventionné (Fond Global, AMFm). L'économie de cette molécule est singulière dès lors qu'elle repose depuis 2004 sur un partenariat entre MSF-DNDI et la multinationale Sanofi qui produit l'asaq dans son usine de Casablanca au Maroc, et qu'elle a fait l'objet d'un accord sur un prix fixe et une rentabilité en principe nulle pour les marchés publics (selon le principe « no profit, no loss »). Je présente ici les principales singularités de l'histoire et de l'économie de ce médicament, à savoir son invention en France dans le contexte d'un consortium international mis sur pied par MSF, le consortium FACT monté en 2002, son appropriation (la technologie n'a pas été brevetée), son transfert et son industrialisation au Maroc par Sanofi, sa mise en forme pour les marchés des donateurs – l'asaq Sanofi est pré-qualifié par l'OMS depuis 2008-, la montée récente de la concurrence des génériques indiens qui réduit rapidement les parts de marché et la production de Sanofi, la politique de transfert de technologie de MSF-DNDI vers un autre laboratoire pharmaceutique en Afrique, en Tanzanie, qui vient de déposer son dossier de pré-qualification auprès de l'OMS, enfin le développement d'une nouvelle technologie pour produire une matière première synthétique susceptible de remplacer ou de compléter l'offre de matière première naturelle, avec un partenariat entre Bill Gates, MMV et Sanofi. Il fut possible de collecter des entretiens auprès de Sanofi et des firmes innovatrices qui ont développé l'asaq dans la mesure où ce médicament relève d'un segment particulier du capitalisme pharmaceutique qui ne réclame pas de rentabilité ou une rentabilité minimale, à l'opposé des médicaments contre le cancer ou le diabète vendus par Sanofi également.

1) Une invention collective et humanitaire

L'idée d'associer les deux molécules artesunate et amodiaquine sous forme libre, ou sous forme fixe, est antérieure au projet de MSF qui fut mis sur pied au début des années 2000. Etant donné que l'artesunate développé en Chine dans les années 1980 n'a pas été breveté, et que l'amodiaquine, breveté en 1949 par Parke Davis est aussi une molécule libre de droit. Leur assemblage est donc sans barrière au regard de la propriété intellectuelle. Un rapport de l'OMS divulgué en 1998 identifiait comme priorité de R&D

¹ Les projections indiquent un maintien de la part relative de l'asaq à l'horizon 2018 (UNITAID, 2016).

l'évaluation des associations à base d'artémisinine, parmi lesquelles artesunate et amodiaquine. En avril 2001, les recommandations préparées par l'OMS relatives aux «antimalarial drug combination therapy » rapportent des essais d'évaluation thérapeutiques de l'association libre artesunate et amodiaquine dans plusieurs pays africains. L'idée d'associer les 2 molécules dans un seul comprimé n'est donc pas nouvelle lorsque MSF et DNDI mettent sur pied un collectif international de recherche au début des années 2000. Ce collectif de recherche issu des travaux de Tropical Diseases Research de l'OMS et du mouvement des maladies négligées impulsé par MSF depuis le milieu des années 1990 finance les travaux de R&D à l'université de Bordeaux et dans une start up issue de l'université, Ellipse Pharmaceuticals. Si l'idée de la combinaison n'est pas nouvelle, la technologie inventée pour faire tenir ensemble les deux molécules, qui se dégradent lorsqu'elles sont mélangées, est effectivement nouvelle. Après avoir imaginé et testé plusieurs solutions infructueuses à l'université, c'est la start up Ellipse Pharmaceutical qui est à l'origine d'une technologie originale pour obtenir un comprimé bi-couche doté d'une grande stabilité dans le temps. Cette invention prend de vitesse les chercheurs du groupe Sanofi qui travaillaient en parallèle sur la même combinaison. On peut parler d'une invention collective et humanitaire dès lors qu'elle fut coordonnée par MSF, devenue entrepreneur de R&D en créant DNDI, qu'elle donna lieu à des partages de technologies au sein d'un consortium international, FACT, et qu'elle fut placée dans le domaine public pour être librement copiée. Ce consortium d'universités et de start up de R&D fut financé par des fonds publics et philanthropiques. Il réalisa aussi bien les développements industriels que les essais cliniques et Sanofi récupérera toutes ces données gratuitement. Comme pour de nombreuses innovations thérapeutiques destinées aux maladies tropicales aujourd'hui, l'invention fut faite en dehors de la recherche industrielle.

2) L'appropriation de la combinaison

Les récits de l'invention de l'asaq qui ont été produits tant par MSF-DNDI que par Sanofi et publiés dans le Malaria Journal insistent sur le fait que cette technologie de formulation de l'asaq développée à Bordeaux n'a pas été brevetée : on la qualifie de « bien public ». Les chercheurs de Bordeaux sont partagés sur cette politique de bien public adoptée par MSF et DNDI dans le sillage de la Campagne pour les Médicaments Essentiels de MSF lancée en 1999 et du procès de Pretoria de 2001. Si certains pensent que cette solution favorise la copie et la dissémination de l'invention et de la production, d'autres inclinent à penser que DNDI aurait été en meilleure posture pour contrôler l'industrialisation de l'asaq en disposant d'un brevet de contrôle. En même temps, si DNDI ne dispose pas d'un brevet, la fondation non profitable possède le dossier des données relatives à l'invention de l'asaq, gardé confidentiel, et détient la propriété des licences d'exploitation de cette invention : DNDI a concédé l'exploitation de cette technologie à deux reprises, à Sanofi en 2004, et plus récemment à la firme Zenufa en Tanzanie. Toutefois, dès lors qu'il n'y a pas de brevet, les laboratoires indiens sont libres de copier la technologie pour la

commercialiser et c'est une chose facile à partir de la publication selon les inventeurs de Bordeaux. Fait plus remarquable encore, la copie de la technologie a été rendue possible par la divulgation inopinée par l'OMS des données industrielles fournies par Sanofi pour le dossier de pré-qualification de l'asaq (interview Sanofi, février 2016). Les copies sont donc possibles à partir de plusieurs voies de divulgation : la publication, le dossier de pré-qualification mis un temps sur internet, le reverse engineering du produit, qui est licite, et des licences volontaires et des transferts de technologie distribués et contrôlés par MSF-DNDI.

3) L'industrialisation par Sanofi : la création de savoirs locaux au Maroc

Sanofi a donc récupéré une technologie qui n'avait pas été développée dans ses murs. En même temps, la firme a dû apprendre cette technologie et l'adapter à son usine marocaine, la mettre aux normes de l'OMS, et surmonter les difficultés de la production de la fixed dose combination, qui furent nombreuses, ce qui pris plusieurs années. L'apprentissage de la technologie nécessita des échanges suivis avec les inventeurs de Bordeaux et les sous traitants allemands qui avaient produit les premiers lots pré-industriels et qui accompagnèrent la technologie au Maroc. Les premiers inventeurs de Bordeaux communiquèrent les données techniques et cliniques qui furent consignées dans le dossier de pré-qualification déposé en 2007 à l'OMS par Sanofi. Puis en 2011-2012, les équipes de l'usine de Casablanca furent confrontées à une crise de production au moment où la demande de l'AMFm se mettait en place pour l'asaq. Il fut nécessaire adapter le process de production pour résoudre des problèmes récurrents de sous dosage de l'artésunate, qui généraient des rebus et faisaient baisser le rendement à une époque où Sanofi était le seul fournisseur d'asaq en fixed dose combination. Les équipes de production et de développement de l'usine marocaine et du groupe en France furent mobilisées pendant de long mois pour stabiliser le procédé et le produit, adapter les machines et le flux des matières, modifier les paramètres de production : « la crise de 2011, ça nous a pris entre 2011 et 2012) (ingénieure qualité). Les perfectionnements du procédé industriel et des méthodes de mesure du produit attestent de la création locale de savoirs industriels qui furent indispensables pour assurer la productivité et la qualité de cette production. Si Sanofi bénéficia gratuitement de l'invention, l'application industrielle ne se fit pas sans coûts spécifiques.

4) Les « investissements de forme », de contrôle, d'information et de documentation, pour mettre cette production aux normes de l'OMS

L'asaq produit au Maroc est un médicament aligné sur les standards de certification mis en place par l'OMS au début des années 2000 pour les marchés des médicaments génériques contre le sida, la tuberculose et la malaria (c'est la pré-qualification OMS). Alors que le système de pré-qualification est très majoritairement utilisé par les fabricants de génériques, notamment indiens, Sanofi et DNDI

ont entrepris de demander cette certification pour un nouveau médicament de marque, l'asaq Winthrop, afin de pouvoir accéder aux marchés des grands donateurs internationaux. Les inventeurs de Bordeaux apportèrent leurs données techniques et cliniques et Sanofi ajouta ses propres données industrielles et cliniques pour constituer le dossier de pré-qualification. L'usine Maphar est encore aujourd'hui la seule usine marocaine à avoir reçue une pré-qualification de l'OMS. Cette certification n'a pas nécessité de lourds investissements industriels, mais le renforcement des procédures qualité, un travail de renseignement des données de production et du contrôle qualité, le signalement et la documentation des incidents de production à l'OMS, l'enregistrement et la communication de toutes les modifications du process de production. Dès lors que la technologie et les produits sont stabilisés, il s'agit de garantir les procédures d'enregistrement des données de production, de correction des problèmes techniques, de documentation des événements industriels. L'obtention de la préqualification nécessita des interactions nombreuses entre les départements du groupe Sanofi et l'usine de Casablanca et le renouvellement de la certification tous les 3 ans, avec une visite du site industriel par les inspecteurs de l'OMS, met l'organisation industrielle sous tension.

5-Le monopole de fait de Sanofi et la concurrence des producteurs de génériques

Le comprimé bi-couche de Sanofi a été mis sur le marché en 2008 avec l'obtention de la pré-qualification de l'OMS. Jusqu'en 2012 et même 2013, Sanofi détient un monopole de fait sur le marché des fixed dose combination de l'asaq (mais pas de monopole de droit). En 2012 et 2013, poussée par le programme d'achats de l'AMFm, la production de l'usine de Casablanca augmente fortement. Depuis 2 ans, elle subit la concurrence des bas prix des fabricants indiens et a diminué de moitié (de 100 M de traitements en 2013 à 40-50 M en 2016). Si Sanofi ne peut soutenir la concurrence avec les prix de production des fabricants indiens, il s'efforce de faire valoir un marketing fondé sur la qualité – mais les fabricants indiens et chinois sont aussi pré-qualifié-, sur la stabilité de ses comprimés, sur les services d'accompagnement de l'usage du médicament qu'elle offre. Les récentes difficultés d'un de ses concurrents, IPCA, qui s'est vu retirer la certification OMS sur ses produits, sont mises en avant par Sanofi.

6- Le marketing de Sanofi autour de la notion de « production locale » : réalités et limites

Le marketing de Sanofi s'est emparé de l'argument de la « production locale » en Afrique, à proximité des régions impaludées. Sanofi a bien installé sa production dans un pays qui a développé une base industrielle depuis les années 1950 et 1960. Nous avons vu que les équipes de l'usine de Casablanca ont développé des savoirs industriels locaux pour surmonter les crises de production et optimiser la fabrication. En même temps, nous avons appris que l'asaq produit à Casablanca regagne la France par bateau avant d'être réexpédié dans les pays africains et que les revenus de

l'asaq sont consolidés au niveau du groupe en France et non de la société pharmaceutique locale.

7- La politique de transfert de technologie de DNDI vers la Tanzanie

MSF et DNDI ont toujours défendu l'idée de la diffusion de la production de l'asaq en Afrique, à proximité des régions impaludées. Cette stratégie a d'abord été poursuivie en collaboration avec Sanofi en direction du Nigeria, puis indépendamment de la multinationale en direction de la Tanzanie. DNDI a commandé une évaluation des laboratoires africains en 2009-2010 avant de choisir un laboratoire installé en Tanzanie, le groupe Zenufa. Le transfert de technologie commencé en 2011 a duré jusqu'à aujourd'hui, date de dépôt du dossier de pré-qualification à l'OMS. Il a nécessité des investissements industriels spécifiques pour produire le comprimé bi-couche, de nombreux allers-retours des équipes techniques chargées du transfert. Sanofi Maroc, tenu à l'écart, y voit une concurrence supplémentaire, et espère bénéficier des délais qui seront nécessaires pour l'obtention de la certification OMS et pour le lancement effectif de la production en Tanzanie, pour maintenir sa propre production au Maroc.