

Accès aux antiviraux contre les hépatites
dans les pays à bas et moyens revenus :
produire localement des génériques

Maurice Cassier
CNRS CERMES3

Production de génériques dans les PVD et accessibilité des traitements pour le VIH/sida

- Accessibilité des traitements contre le VIH/sida liée à la production de médicaments génériques au Brésil et en Inde : au Brésil pour la distribution de médicaments dans le système public de santé national ; en Inde pour l'exportation et approvisionner 90% des médicaments distribués dans les pays à ressources limitées en Afrique via les fondations et agences internationales (10 M de traitements)

Production locale de génériques en Egypte

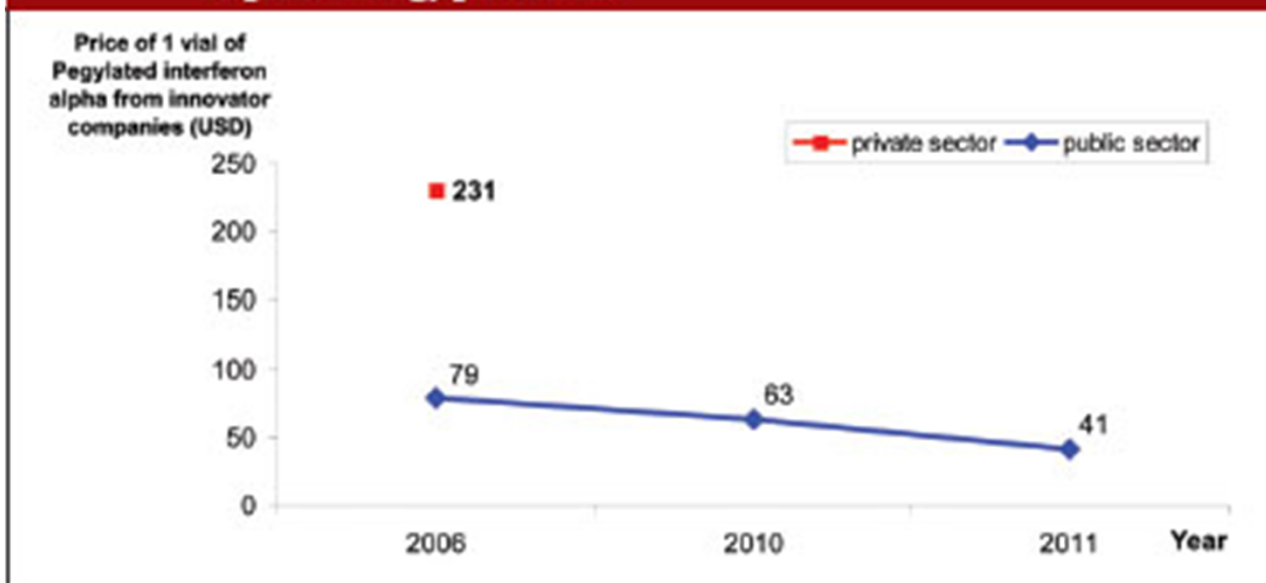
- Production locale de tests et de médicaments contre les hépatites B et C : développement de tests adaptés aux souches locales ; production locale d'interféron alfa 2a qui s'est pour partie substituée à des importations coûteuses (production facilitée par l'absence de brevets de produits pharmaceutiques jusqu'en 2002) : Reiferon Retard enregistré en 2004 par Minapharm (joint venture avec Rhein Biotech); évaluation post-enregistrement en 2010 par le Ministère de la santé

Réduction du prix des interférons propriétaires en Egypte

- Sous l'effet de la compétition de produits relativement biosimilaires en Egypte pour l'interféron alfa 2a, forte réduction du prix des interférons alfa propriétaires de Roche (\$40 par semaine selon les prix négociés en 2011 par le Ministère de la Santé pour le secteur public)

Effet de la compétition des génériques en Egypte (source : Generic and biosimilars Initiative Journal)

Figure 1: Evolution of price for innovator pegylated interferon alpha in Egypt (US\$)*



*due to the presence of an Egyptian alternative pegylated interferon alpha on the market
Source: Egyptian Initiative for Personal Rights, Report on Egyptian interferon, July 2011;
Egyptian Ministry of Health, Letter to MSF Egyptian mission, July 2012.

Développement et production d'interferons en Inde

- en Inde des biosimilaires ont été développés avec des procédés biotechnologiques originaux par 2 laboratoires pour l'interferon pégylé alfa 2 b dont la molécule n'était pas brevetée; par contre nouvelle formulation pour contourner les brevets de formulation existants
- Ces produits biosimilaires indiens ont également provoqué une nette baisse des prix des médicaments propriétaires (- 50% pour Roche en 2013)

Transfert de technologie pour interferon alfa 2 b au Brésil

- Accord en 2004 entre un Centre de biotechnologie de Cuba et la Fondation Oswaldo Cruz (Biomanguinhos) ; interferon alfa 2 b biosimilaire brésilien est commercialisé
- Les brevet sur la molécule et la formulation pour cet interferon ont été abandonnés au Brésil : la copie en est libre
- Pour l'interferon 2a, le Brésil avait menacé dans les années 2000 Roche d'une licence obligatoire pour obtenir des réductions des prix

Production locale de ribavirine au Brésil

- Copie et production locale de ribavirine par le laboratoire pharmaceutique fédéral Farmanguinhos à partir de 1998 (certifié comme médicament similaire est certifié par l'Agence de sécurité sanitaire)

La question de la production de généériques pour les nouveaux antiviraux

- L'OMS
- Collectif de chimistes et de pharmacologues
- Le dispositif de Gilead
- MSF et DNDI

Recommandations de l'OMS en avril 2014

- Pour réduire les prix des antiviraux contre les hépatites, l'OMS recommande : 1- des licences volontaires à des producteurs de médicaments génériques - cf patent pool UNITAIDS ; 2- des prix différenciés selon les revenus et la charge sanitaire, 3- des licences obligatoires décidés par les Etats pour produire des génériques ; 4- une coopération entre les gouvernements, la société civile, l'industrie et les agences internationales

Préconisations d'un collectif de chimistes en 2014 (source Clinical

Infectious Diseases, avril 2014)

- Production de génériques à grande échelle
- Structures chimiques de ces antiviraux comparables à celles des ARVs : classement des synthèses chimiques selon leur complexité
- Estimations de coûts pour 1 M de traitements pour 12 semaines : de 20 à 63 euros pour la ribavirine à 130 à 270 euros pour simeprevir ; estimation du coût de 5 combinaisons
- Usage de licences volontaires ou obligatoires pour surmonter la barrière des brevets

Le dispositif de Gilead pour l'accès au sofosbuvir (septembre 2014)

- Licences volontaires avec 7 puis 11 laboratoires installés en Inde : contrôler l'industrie des génériques en Inde ; prévenir les oppositions contre ses brevets
- Taux de royalties fixé à 7% ; les laboratoires sous licence peuvent fixer leurs prix et commercialiser les médicaments dans une liste de 91 pays définie par Gilead
- 51 pays à ressources intermédiaires sont exclus de l'accord
- Transfert de technologie assuré par Gilead ; Aide à l'enregistrement des médicaments dans les pays concernés par le programme Access

Réponses des ONGs internationales

- Knowledge Ecology International demande en septembre 2014 l'inclusion de nouveaux pays dans ce programme ou l'usage de LO par les pays exclus de la liste
- MSF demande en février 2015 aux génériqueurs indiens de rejeter la licence de Gilead qui comporte de nombreuses restrictions, y compris individuelles, pour l'accès aux traitements

Propositions de DNDI en février 2015

- Essais cliniques pour GT1 et non pour GT3 ou pan GT prédominants en Asie du sud-est ; tester des combinaisons pan génotypes en Malaisie et Thaïlande
- La licence de Gilead exclut des pays à fte prévalence (Brésil, Thaïlande, Malaisie, Colombie, Mexique, Philippines, Chine) ; soit au total 46% des patients VHC
- Coût de production 12 semaines estimé pour l'association sofosbuvir et daclatasvir : \$122
- Coordination et conseils avec gvts pour agir sur la PI (oppositions et licences obligatoires)

Annulation du brevet sur le sofosbuvir en Egypte en 2014

- En Egypte, rejet du brevet par défaut de nouveauté de la molécule brevetée ; des cles prennent contact avec des fournisseurs d'API
- les cles égyptiennes ne sont pas éligibles pour des licences volontaires de Gilead ; mais elles peuvent produire des génériques sans royalties ; une firme a enregistré le sofosbuvir sur le marché égyptien; plusieurs compagnies ont développé la technologie

Oppositions et annulation du brevet de Gilead en Inde en janvier 2015

- 7 oppositions : cabinet d'avocats -Initiative for Medicines, Access & Knowledge (I-MAK) ; associations de patients Delhi Network of Positive People ; fabricant de génériques : Natco Pharma et syndicat de l'industrie pharma
- Annulation du brevet pour défaut de nouveauté ; Gilead fait appel
- Les cibles qui n'ont pas signé de licences avec Gilead pourraient produire librement



Nouveaux protocoles du Ministère de la Santé en 2015 pour Hépatite C

- 2 M de p infectées dont moins de 15% diagnostiquées, moins de 10% traitées, et moins de 5% guéries
- Daclatasvir enregistré au Brésil en 2014 ; sofosbuvir et simprevir en cours (disponibles mai 2015)
- Ces traitements seraient distribués à 20000 patients par an par le Ministère de la Santé (stades F3/F4)

Conditions de production des antiviraux au Brésil

- Opposition des associations de patients contre le brevet de Gilead déposée en février 2015 ; prix annoncé du sofosbuvir : \$7000/traitement
- Laboratoire pharmaceutique brésilien impliqué dans la R&D avec Pharmasset et avec Idenix Pharmaceuticals pour le développement de plusieurs antiviraux contre hépatites B et C dont le sofosbuvir
- Négociations entre le Ministère de la Santé du Brésil et des laboratoires publics et privés engagées fin 2014 pour produire des génériques

R&D pour développer des tests accessibles au Brésil

- Pluralité de projet de R&D et de projets industriels pour produire des tests Hépatites au Brésil
- À la fois accords de transfert de technologie, adaptation et combinaisons originales de technologies par les chercheurs brésiliens

Construire l'accessibilité des nouveaux traitements

- Forte mobilisation des associations - davantage VIH/sida qu'Hépatites ; de ministères de la santé du sud ; de la médecine humanitaire
- Héritage politique, technologique et industriel constitué dans les années 2000 pour produire les ARVs contre le VIH/sida
- Confrontations sur différentes solutions de propriété intellectuelle, notamment entre licences volontaires des propriétaires, licences obligatoires, stratégies d'opposition ; patent pool à l'instar du patent pool d'UNITAIDS ?
- Quid des dispositifs de financement de ces génériques ?