

# Nouveaux traitements de l'hépatite C :



## Stratégies pour atteindre l'accès universel

Par Pauline Londeix, Conseillère technique pour Médecins du Monde, co-fondatrice d'Act Up-Basel, et conseillère pour la Coalition internationale pour la préparation aux traitements (ITPC).

Avec la collaboration de Chloé Forette, Chargée de plaidoyer Réduction des risques, VIH et Hépatites Virales, Médecins du Monde.

# CONTENTS

REMERCIEMENTS	03
ACRONYMES ET ABREVIATIONS	03
RESUME	04
INTRODUCTION	06
METHODOLOGIE	07
ELEMENTS DE DISCUSSION	08
ETAT DES LIEUX DE L'ACCES A LA BITHERAPIE PEG-INTERFERON/RIBAVIRINE	08
Arrivée des nouvelles AAD	09
L'exemple de l'Egypte et de l'Indonésie	10
ACCES AUX NOUVELLES MOLECULES	09
Prix différenciés	10
Prix standards : l'exemple des Etats-Unis et de la France	11
Les licences volontaires	13
A quoi ressembleraient les licences volontaires pour les nouveaux AAD anti-VHC ?	14
Oppositions aux brevets	15
Les licences obligatoires	17
CONCLUSION	19
NOTES	20
Encadré 1 : Documenter les besoins en termes de traitement chez les usagers de drogues par injection	08
Encadré 2 : Volonté politique en faveur de l'accès au PEG-IFN : l'exemple de l'Egypte, la Thaïlande et la Géorgie	09
Encadré 3 : Le classement riches/pauvres est-il pertinent ?	11
Encadré 4 : Prix vs. Coût de production	12
Encadré 5 : La licence volontaire de 60 pays de Gilead sur le sofosbuvir	13
Encadré 6 : Oppositions aux brevets et « evergreening »	16
Encadré 7 : Une licence volontaire, pour contrôler le marché des génériques ?	17
GRAPHIQUES	
Génotype du VHC par région	08
Répartition des personnes infectées par le VHC dans les PFR, PRI et PRE	09
Dépenses de santé publiques de l'Egypte (2011) versus l'accès pour tous au sofosbuvir	10
Dépenses de santé publiques de l'Indonésie (2011) versus l'accès pour tous au sofosbuvir	10
Etats-Unis : Revenu médian des ménages versus coût du sofosbuvir par traitement et par personne	11
Budget 2014 de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris versus coût du sofosbuvir pour les personnes atteintes du VHC chronique en France	11
Contribution de la France au FMSTP depuis 2011 versus coût du sofosbuvir	12
Projections des coûts minimums des antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C	12
Projection fondée sur le territoire de la LV de Gilead sur l'elvitegravir/QUAD à travers le MPP	14
Projection fondée sur le territoire de la LV de Bristol Myers Squibb sur l'atazanavir et la didanosine	14
Projection fondée sur le territoire de la LV de Janssen sur le darunavir	14
Projection fondée sur le territoire de la LV de Gilead sur le tenofivir à travers le MPP	14

## REMERCIEMENTS

Je souhaiterais remercier tout particulièrement Chloé Forette et Karyn Kaplan pour leur aide et leur précieux travail sur cet article ;

Andrea Benzacar pour ses corrections et commentaires inestimables ; et pour leurs précieux commentaires et discussions sur cet article : Kajal Bhardwaj, Cécile Cadu, Eric Fleutelot, Marcela Cristina Fogaça Vieira, Caroline Izambert, Gaëlle Krikorian, Priti Radhakrishnan & Arthur Vuattoux.

Je tiens à remercier en particulier Françoise Barré-Sinoussi, Tracy Swan, Els Torreele, Olivier Rescaniere, Shiba Phurailatpam et Jennifer Ho ;

Et Sylvie Allouf, Tahir Amin, Monique Baudequin, Paul Cawthorne, Lorena Di Giano, Sattara Hattirat, Myriam Kirstetter, Othman Mellouk, Francisco Neves Da Silva, Sibylla Péron, Christine Stegling et Sarah Zaidi. Et enfin : Médecins du Monde, ACT UP-Basel et la Coalition internationale pour la préparation aux traitements.

## ACRONYMES ET ABBREVIATIONS

AAD : Antiviraux à action directe

ADPIC : Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce

ARV : Antirétroviral

ATV : atazanavir

BMS : Bristol-Myers Squibb

BRICS : Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud

ddl : didanosine

DNP+ : Delhi Network of Positive People

EFV : efavirenz

EMA : Agence européenne du médicament

EML : Liste des médicaments essentiels

EVG : elvitegravir

FDA : Agence américaine du médicament (Etats-Unis)

FDC : Association à dose fixe

FMSTP : Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme

GAVI : Alliance GAVIHAS : Haute Autorité de Santé (France)

I-MAK : Initiative for Medicines, Access & Knowledge

INP+ : Indian Network for People Living with HIV/AIDS

IPO : Bureau indien des brevets

ITPC : Coalition internationale pour la préparation aux traitements

LO : Licence obligatoire

LV : Licence volontaire

MdM : Médecins du Monde

MPP : Medicines Patent Pool

MSF : Médecins Sans Frontières

OMC : Organisation Mondiale du Commerce

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEG-IFN : Peg-interféron

PFR : Pays à faible revenu

PI : Propriété intellectuelle

PLF : Projet de loi de finance de la sécurité sociale (France)

PMA : Pays les moins avancés

PNUD : Programme des Nations unies pour le développement

PRITI : Pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure

PRI : Pays à revenu intermédiaire

PRE : Pays à revenu élevé

RBV : Ribavirine

RNB : Revenu national brut

sida : Syndrome d'immunodéficience acquise

TDF : ténofovir

TNP+ : Thai Network of People Living with HIV/AIDS

TPP : Accord de partenariat trans-pacifique

TTAG : Thai AIDS Treatment Action Group

USD : Dollar des Etats-Unis

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

### Contexte : L'épidémie de VHC

Au total, 185 millions de personnes sont infectées par le VHC dans le monde ; 150 millions sont atteintes d'une infection à VHC chronique. L'épidémie de VHC touche essentiellement les pays à revenu intermédiaire (PRI). Alors que 15% des 150 millions de personnes atteintes du VHC chronique vivent dans des pays à revenu élevé (PRE), 72% vivent dans des PRI et 13% dans des pays à faible revenu (PFR). On estime que les maladies du foie liées au VHC provoquent le décès de 350 000 personnes chaque année.

Actuellement, la bithérapie Peg-interféron (PEG-IFN), administrée par injection, et Ribavirine (RBV), est le traitement le plus utilisé. Le taux de succès thérapeutique varie de 50 à 75%, et le traitement s'accompagne d'effets indésirables lourds et multiples. Dans le monde, un pourcentage faible de personnes infectées par le VHC a accès au traitement.

### 2014, tournant majeur dans l'histoire de la pandémie

Les nouveaux traitements, récemment mis sur le marché ou devant l'être prochainement, présenteraient de nombreux avantages par rapport à leurs prédécesseurs : une action multi-génotypique, des effets indésirables moindres et de bien meilleurs taux de succès thérapeutiques, y compris chez les personnes se situant à un stade avancé de l'infection.

L'arrivée, prévue cette année, de ces antiviraux à action directe (AAD), est porteuse d'un espoir immense pour les millions des personnes atteintes du VHC chronique, leur utilisation pouvant produire des taux de succès thérapeutiques excellents. Une autorisation de mise sur le marché a été accordée en novembre 2013 par l'EMA et en décembre 2013 par la FDA américaine à l'inhibiteur de la polymérase nucléotidique/AAD sofosbuvir (SOF), récemment mis au point par Gilead. Le taux de succès thérapeutique du sofosbuvir est proche de 90 % selon les résultats des essais cliniques réalisés jusqu'ici. Le simeprevir de Janssen a également fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché de la FDA en novembre 2013. Le laboratoire Bristol-Myers Squibb (BMS) a soumis le daclatasvir à la FDA ; la demande est en cours. Le sofosbuvir sera très probablement suivi d'autres AAD, commercialisés par AbbVie, Janssen, et BMS, avant la fin de 2014.

### La question de l'accès

Bien que ces nouvelles molécules permettent d'améliorer la qualité de vie des personnes infectées par le VHC et d'augmenter le nombre de guérisons, leur prix les mettra hors de portée de la plupart des personnes qui en ont besoin. Gilead, comme d'autres firmes, prévoit d'appliquer différentes stratégies de commercialisation : des « prix standardisés » dans les PRE, des « prix différenciés » dans les PRI et le recours à des licences volontaires dans les PFR. Cette analyse, qui s'appuie sur des données épidémiologiques spécifiques au VHC, vise à déterminer si les stratégies employées par les firmes pharmaceutiques seront bénéfiques en termes d'accès.

Alors que le coût de production du sofosbuvir est estimé à 68-136 USD (par personne pour 12 semaines de traitement), dans les PRE, le sofosbuvir est vendu 1 000 USD le comprimé soit 80 000-90 000 USD par personne pour 12 semaines de traitement aux Etats-Unis, où 5,3 millions de personnes sont atteintes du VHC. A titre de comparaison, le revenu médian des ménages dans le pays est de 51 017 USD par an, et l'on estime que 48 millions d'Américains n'ont pas d'assurance maladie. En France, le coût du sofosbuvir est fixé à 905 USD par comprimé (76 000 USD per personne pour 12 semaines de traitement). D'après les calculs effectués sur les données épidémiologiques de l'InVs/ANRS, le coût de l'administration de sofosbuvir à 55% des 232 196 personnes atteintes de VHC chronique en France que l'on estime avoir besoin d'un traitement rapidement équivaldrait au budget 2014 de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris ou à quatre fois le montant versé par la France au FMSTP depuis 2011. Dans les PRI, Gilead prévoit de vendre le SOF à un prix de 2 000 USD au moins (pour un traitement de 12 semaines). En Egypte, le coût du SOF (2 000 USD) pour l'ensemble de la population touchée par le VHC représenterait 5 fois les dépenses de santé publiques totales encourues en 2011. L'achat du sofosbuvir pour l'ensemble personnes étant à un stade avancé (F3 et F4) de l'infection et nécessitant une mise sous traitement sans délais représentait 62 fois le budget annuel du programme Hépatite du pays. En Indonésie, la mise sous sofosbuvir de 50% des personnes infectées par le VHC représenterait un peu plus du budget total des dépenses publiques consacrées à la santé en 2011. Plus généra-

lement, aux prix fixés par les firmes pharmaceutiques, l'accès pour tous serait impossible à réaliser, même dans les pays qui se sont fermement engagés en faveur de l'accès aux soins contre le VHC, tels que la Géorgie, la Thaïlande et l'Égypte.

**A l'occasion de la première réunion internationale du groupe consultatif communautaire sur l'hépatite C**, qui s'est tenue en février à Bangkok, Gilead a fourni des précisions sur le cadre géographique de sa licence volontaire sur le SOF. Parce qu'elle exclut les pays les plus affectés en termes de nombre de personnes atteintes par le VHC, cette licence ne permet pas de résoudre le problème de l'accès au sofosbuvir dans les PFR et les PRI. Théoriquement, cette licence exclut 77,4 millions de personnes atteintes du VHC de l'accès au sofosbuvir dans les PFR et les PRI. Mais cette licence garantit-elle pour autant un accès réel au traitement aux 57,1 millions d'autres personnes incluses au cadre géographique de la licence ? Etant donné qu'il n'existe pas de Fonds mondial sur le VHC en mesure d'acheter des traitements, de financer les diagnostics et d'assurer un suivi médical approprié dans les PFR et les PRI, des pays, comme la RDC ou le Cameroun, qui sont inclus dans le cadre géographique de la licence, n'ont que très peu de chances de proposer du sofosbuvir à leur population dans un avenir proche. Le cadre géographique très restreint de la licence volontaire sur le sofosbuvir de Gilead concernant 60 pays prouve que son objectif premier n'est pas de garantir l'accès aux personnes vivant dans les pays inclus au territoire mais de lier les producteurs de génériques, essentiellement basés en Inde, afin de les empêcher d'approvisionner tout PRI exclu (notamment la Chine, le Brésil, la Thaïlande, l'Égypte, l'Indonésie, etc.). Concernant les autres LV signées dans le cas du VIH et les projections réalisées sur des spécificités de la pandémie de VHC, les LV ne permettront pas non plus de fournir une réponse appropriée à l'épidémie de VHC dans les PFR et les PRI. Le recours aux licences volontaires ne permettra donc pas de répondre à la pandémie de VHC dans les pays les plus touchés et freinera la concurrence des génériques.

### **Tirer les leçons de la lutte contre le VIH/Sida**

Si aucune de ces stratégies (prix standards, prix différenciés, et recours aux licences volontaires) ne sont favorables à l'accès, quelles sont les autres possibilités ? Dans le cas du VIH/Sida, le recours aux flexibilités des accords sur les ADPIC a produit de très bons résultats en termes d'amélioration de l'accès et de réduction des prix des médicaments. En Inde, l'opposition aux brevets jugés « abusifs » et la révocation de ces derniers ont permis d'accroître la concurrence et ont considérablement contribué à réduire les prix des médicaments. Dans des pays tels que la Thaïlande et le Brésil, le recours à des licences obligatoires dans le cas du VIH/Sida a entraîné une réduction significative du prix des médicaments.

*Nous assistons à une révolution dans le traitement du virus de l'hépatite C avec des molécules puissantes capables de guérir l'infection. Il n'est pas question que ces traitements, qui peuvent sauver des millions de vies, ne soit pas universellement disponibles à un prix abordable*

Pr. Françoise Barré-Sinoussi, Prix Nobel de médecine, 2008

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été découvert en 1989. En juillet 2013, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé à plus de 150 millions le nombre de personnes touchées de façon chronique par ce virus dans le monde<sup>1</sup>. Non traitée et lorsqu'elle devient chronique, cette affection peut provoquer des fibroses, des cancers du foie et dans 20 à 30% des cas des cirrhoses<sup>2</sup>. On estime à 350 000 le nombre de personnes qui meurent du VHC à travers le monde chaque année, soit près de 1 000 personnes par jour. Pourtant, cette pandémie est loin de recevoir l'attention nécessaire de la part de la communauté internationale. Alors que pour des menaces de pandémies comme la grippe aviaire en 2006 ou le virus H1N1 en 2008 et 2009 (17 000 décès), l'OMS s'est fortement mobilisée au nom du principe de précaution, en multipliant les réunions de haut niveau, elle n'a à ce jour pas pris la mesure de la pandémie de VHC. Bien que peu nombreuses, les études épidémiologiques montrent pourtant que la pandémie n'épargne aucun pays et touche essentiellement les pays à revenu intermédiaire (PRI). Ainsi, alors que 15% des 150 millions de personnes atteintes du VHC chronique vivent dans des pays à revenu élevé (PRE), 72% vivent dans des PRI et 13% dans des pays à faible revenu (PFR).

En ce début d'année 2014, de nouveaux traitements arrivent sur le marché. Les résultats prometteurs des essais cliniques réalisés jusqu'ici laissent penser que ces nouveaux traitements, appelés Antiviraux à action directe (AAD), devraient peu à peu prendre la place des traitements actuels : interféron pégylé (Peg-interféron ou PEG-IFN) et ribavirine (plus un inhibiteur de protéase, bocéprévir ou télaprévir, pour le génotype 1). Les nouveaux traitements récemment mis sur le marché, tels que le sofosbuvir, ou devant l'être prochainement, présenteraient de nombreux avantages par rapports à leurs prédécesseurs : une action pan-génotypique, des effets indésirables moindres et de bien meilleurs taux de succès thérapeutiques, y compris chez les personnes se situant à un stade avancé de l'infection.

Il se révèle difficile de réaliser des estimations du nombre de personnes à travers le monde qui nécessitent d'être mises sous traitement sans délais. Cette difficulté s'explique d'abord par le fait qu'on estime que 84% de la population des pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure et 96% de la population des pays à faible revenu (PFR) vit dans des zones où elles n'ont pas accès au dépistage.<sup>3</sup> Le taux de diagnostic du VHC dans la plupart des PRI est inférieur à 50% et on l'estime à moins de 10% dans la plupart des pays à faible revenu et revenu intermédiaire de la tranche inférieure.<sup>4,5,6</sup> Les diagnostics sont rendus inaccessibles à cause de leur prix très élevé, ce qui, avec le prix très élevé des médicaments, rend réticent les gouvernements à mener de larges campagnes de dépistage. Par ailleurs, il y a un manque d'équipements, en particulier dans les pays à bas revenu, essentiels pour fournir le suivi et les soins nécessaires aux personnes infectées par le VHC, notamment les tests RNA, le génotypage et le Fibroscan.

La plupart des personnes dépistées sont souvent à un stade symptomatique ou avancé de l'infection, ou sont déjà dans le système de soins, car co-infectées par exemple par le VIH/sida ou une autre hépatite. Leur prise en charge dans des délais courts est souvent nécessaire. Les données épidémiologiques disponibles ne permettent toujours pas d'établir clairement la répartition des personnes infectées par le VHC se situant à différents stades de la maladie (F0, F1, F2, F3, F4). Les recommandations actuelles concernant le stade le plus approprié pour commencer la thérapie sont flous, variant d'un pays à l'autre.

De plus, plusieurs pays ont noté une augmentation de l'incidence de l'infection par le VHC dans la deuxième moitié du siècle dernier et anticipé une augmentation des maladies du foie imputables au VHC dans les décennies à venir.

Ainsi, l'arrivée des AAD représente un tournant majeur dans l'histoire de cette pandémie et est porteuse d'un espoir immense pour les personnes atteintes du VHC chronique. Mais une incertitude pèse sur le fait que ces nouveaux traitements seront rendus accessibles pour tous partout, et notamment dans les pays les plus touchés, où les traitements plus anciens sont déjà hors de portée des populations depuis plus d'une décennie. De plus, la concentration de la pandémie dans les PRI, où vivent 72% des personnes infectées par le VHC, soulève des questions spécifiques concernant le financement et l'accessibilité des nouveaux traitements.

Cet article propose d'étudier les différentes stratégies possibles pour l'accès aux nouveaux traitements du VHC, de les comparer pour déterminer celles qui pourraient être les plus bénéfiques au plus grand nombre de personnes infectées. Dans le cas du VIH/sida, l'introduction d'une compétition par les génériques a représenté le point de départ de mises sous traitements massives, en particulier dans les pays en développement. Concernant la question des prix, nous essaierons de comprendre comment les firmes les établissent et s'il est dans l'intérêt des malades que leur gouvernement s'en contente plutôt que d'avoir recours aux médicaments génériques. Concernant les licences volontaires, nous examinerons le cadre géographique de la licence définie par Gilead concernant son nouveau traitement du VHC et ses répercussions et son impact sur l'accès, ainsi que, plus généralement, les autres licences volontaires octroyées par Gilead, Bristol-Myers Squibb (BMS) et Janssen pour leurs traitements contre le VIH/sida avec des projections appliquées aux spécificités épidémiologiques de la pandémie du VHC, afin de voir quelle serait la proportion de personnes à laquelle ces licences volontaires pourraient bénéficier dans le cas du VHC. Enfin, nous nous interrogerons sur l'intérêt d'utiliser les flexibilités des accords de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC)<sup>7</sup>, notamment en ayant recours aux oppositions aux brevets et aux licences obligatoires.



- La classification des pays selon différentes régions, les données concernant l'espérance de vie ainsi que le classement des pays en fonction de leur statut économique sont font référence aux classifications de la Banque Mondiale<sup>8</sup>.
- Les données épidémiologiques utilisées pour chaque pays ont été empruntées aux estimations faites par le professeur D. Lavanchy dans son étude : « Evolving epidemiology of hepatitis C virus »<sup>9</sup>. Des chiffres plus récents existent certainement pour certains pays, mais l'objectif de cette étude est avant tout de donner une idée en termes de proportions de personnes ayant besoin d'accéder aux traitements du VHC. Sur un nombre de personnes affectées par le VHC chronique, il est difficile de déterminer combien ont besoin d'être mises sous traitement immédiatement ; cependant, selon les projections réalisées dans la présente étude, les proportions de personnes incluses et exclues dans les territoires géographiques des licences volontaires (LV) resteront inchangées. Pour certains pays, des chiffres plus récents sont disponibles sur le nombre de personnes infectées par le VHC. Néanmoins l'étude de novembre 2010 de D. Lavanchy est la seule à produire des données comparatives concernant la population porteuses chroniques du VHC.
- Il convient de noter que les données épidémiologiques empruntées au rapport de Lavanchy et relatives à la France diffèrent des données de l'InVs (Institut français de veille sanitaire). Lorsque les données de l'InVS sont utilisées, ceci sera précisé.
- Concernant le tableau des « Dépenses de santé publiques de l'Egypte en 2011 par rapport à l'accès au sofosbuvir pour tous », les données se rapportant à la répartition de la fibrose ont fait l'objet d'une extrapolation à partir d'un étude présentée par le Professeur Wahid Doss (Doyen de l'Institut national de recherche en hépatologie du Caire, professeur d'hépatologie, Recteur de l'université du Caire, Comité national de lutte contre les hépatites virales) sur 2 659 personnes à l'hôpital El fatemia, réalisée en mars 2012, MSF-TAG-OSF HCV 2012 , Paris, octobre 2012.
- Par « VHC chronique », on désigne l'infection au VHC au-delà des six mois de séroconversion, lorsque l'organisme n'a pas éliminé le virus naturellement comme c'est le cas dans 40% des cas. Ce terme désigne donc l'infection à VHC, lorsqu'elle est devenue chronique.
- Concernant les licences volontaires, les analyses s'appuient sur le cadre géographique de la licence sur le sofosbuvir présentée par Gilead lors de la première réunion internationale du groupe consultatif communautaire sur l'hépatite C qui s'est tenue à Bangkok du 22 au 25 février 2014, et les projections réalisées reprennent les modèles des licences accordées depuis 2001 par les laboratoires pharmaceutiques Gilead, Janssen et BMS, pour leurs molécules contre le VIH/sida, le ténofovir (TDF), l'emtricitabine/Quad, le darunavir, la didanosine et l'atazanavir respectivement.
- Les données concernant le cadre géographique des licences volontaires des laboratoires BMS et Janssen sur leurs médicaments contre le VIH/sida peuvent être consultées dans l'annexe 3 du rapport de Médecins Sans Frontières (MSF) « Untangling the Web of Antiretroviral price reductions / spotlight on Voluntary Licences » 16<sup>ème</sup> édition, Juillet 2013.<sup>10</sup>
- Celles concernant les licences de Gilead dans le cadre du Medicines Patent Pool (MPP) sont disponibles dans l'accord de licence de juillet 2011.<sup>11</sup>
- Les estimations du coût réel de production des nouvelles molécules contre l'hépatite C sont empruntées à l'étude « What is the minimum cost per person to cure HCV? » réalisée par Andrew Hill & Saye Khoo, Department of Pharmacology and Therapeutics, Liverpool University, UK, Bryony Simmons, MetaVirology Ltd, London, UK, Nathan Ford, University of Cape Town, South Africa »<sup>12</sup>.
- Les calculs réalisés concernant le coût du sofosbuvir commercialisé par Gilead en France sont empruntés à des articles de presse et au Projet de loi de finance français de la sécurité sociale 2014<sup>13</sup> ainsi qu'au site Internet de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) <http://www.aphp.fr/>.
- Les questions de « qualité » des brevets sont tirées du travail technique et d'analyse réalisé par une équipe de juristes et de chercheurs en pharmacologie pour I-MAK (Initiative for medicines, access & knowledge), une organisation de juristes, chercheurs et scientifiques travaillant sur le système des brevets et pour l'accès aux traitements (<http://www.i-mak.org/about-i-mak-mission/>)
- Les calculs de conversion des monnaies nationales en dollars des Etats-Unis ont été réalisés entre novembre 2013 et mars 2014, au taux de change en vigueur durant cette période entre le dollar des Etats-Unis et les autres devises (<http://www.xe.com/en/currencyconverter/>): l'euro (EUR), le baht thaïlandais (THB), la roupie indonésienne (IDR), la livre sterling (GBP), la livre égyptienne (EGP) et le franc suisse (CHF).

## ÉLÉMENTS DE DISCUSSION

### ETAT DES LIEUX DE L'ACCES A LA BITHÉRAPIE PEG-INTERFERON/RIBAVIRINE

La bithérapie Peg-Interferon et Ribavirine (PEG-IFN/RBV) est à ce jour le traitement le plus utilisé pour traiter l'infection à VHC chronique. Cette bithérapie, qui repose sur l'injection hebdomadaire d'Interféron pégylé, des glycoprotéines produites à l'origine par le système immunitaire, est issue de la biotechnologie. La ribavirine est un comprimé chimique. Ce traitement est réputé pour ses effets indésirables potentiellement graves et sa toxicité. Il fonctionne plus ou moins bien en fonction des génotypes du virus et autres facteurs liés au virus et à ses hôtes. On note un taux de réponse virologique soutenue (SVR) allant de 50 à 80% en fonction des génotypes. Par SVR, on désigne le fait que le VHC est indétectable six mois après la fin du traitement. Les résultats d'essais cliniques sur les nouvelles molécules sont prometteurs et permettent d'espérer, à terme, la disparition du PEG-IFN des lignes de traitements utilisées pour traiter le VHC. Mais ces résultats comportent des limites, car les essais cliniques ne sont pas nécessairement représentatifs de toutes les catégories de populations qui ont besoin d'un traitement, ni de tous les génotypes, notamment les génotypes 4, 5 et 6 qui y sont sous-représentés. Les excellents résultats en essais cliniques de bon nombre de ces nouveaux traitements devront donc être confirmés en situation réelle. La bithérapie PEG-IFN et ribavirine demeure ainsi, encore, un traitement incontournable jusqu'à ce que les nouveaux AAD aient fait leurs preuves et le remplacent.

#### Génotype du VHC par région

Région	Génotype du VHC prédominant
Europe, Amérique du Nord, Japon	Génotype 1a, 1b (les génotypes 2 & 3 sont moins répandus)
Asie du Sud-est	Génotype 3
Egypte, Moyen-Orient, Afrique centrale	Génotype 4
Afrique du Sud	Génotype 5
Asie	Génotype 6

in Guide to hepatitis C for people living with HIV. New York: Treatment Action Group; 2009 October.

Outre sa complexité d'utilisation, le PEG-IFN, biotechnologie dérivée d'organisme vivant, est relativement complexe à produire. Ainsi, les deux firmes détentrices du brevet sur le PEG-IFN, Roche et Shering Plough/Merck n'ont pas été inquiétées jusqu'ici par une concurrence large des biosimilaires, car aucun fabricant ne peut reproduire ce produit à l'identique, mais seulement un produit « similaire » avec des effets et une efficacité « similaires ». L'absence de système de régulation au niveau international concernant les biosimilaires, et donc la disponibilité restreinte d'autres versions du PEG-IFN, a conduit la plupart des gouvernements et organisations humanitaires à avoir plus volontiers recours aux médicaments produits par Merck et Roche, reconnus par les agences américaines des produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) et par l'agence européenne du médicament (EMA).

### *L'Égypte a décidé de recourir à une version biosimilaire du PEG-IFN produite par une firme locale*

Ainsi, même si le brevet sur le Peg-Interferon Alpha 2a de Roche a été révoqué en Inde en novembre 2012, pour manque d'innovation, l'absence de concurrence réelle sur le marché des biosimilaires, permet aux deux firmes de se partager un monopole et un immense marché mondialement, et de garder des prix élevés presque partout, acceptant parfois de négocier les prix à la baisse dans des pays où une sérieuse concurrence constitue une menace, comme en Égypte.

A l'heure actuelle, l'accès à la bithérapie PEG-IFN et ribavirine est très loin d'être optimal. Le prix élevé de ces médicaments le rend hors d'accès pour la très grande majorité des personnes qui en ont besoin à travers le monde, les prix étant compris dans une fourchette allant de moins de 2 000 USD en Égypte à presque 20 000 USD en France et aux États-Unis pour 48 semaines de traitement. L'arrivée des nouvelles thérapies comporte donc de grands espoirs d'un point de vue non seulement thérapeutique mais également dans l'espoir de briser cette situation d'oligopole de Roche et de Merck ; bien que, suite aux récentes autorisations de mise sur le marché des AAD, le prix exorbitants de ceux-ci risquent certainement d'aggraver le problème de l'accès.

#### DOCUMENTER LES BESOINS EN TRAITEMENT CHEZ LES USAGERS DE DROGUES PAR INJECTION

En raison de son mode de transmission, le VHC est l'infection virale la plus répandue chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDVI) qui sont disproportionnellement touchés par la maladie. Sur 16 millions d'UDVI à travers le monde, on estime que 10 millions sont infectés par le VHC (67%). Et le VHC continue d'être massivement transmis au sein de la population usagère de drogues qui enregistre aujourd'hui 90% des nouvelles infections. Une certaine réticence à prendre en charge les UDVI persiste de la part de gouvernements et d'institutions de santé, seuls 2 à 4% d'entre eux recevant des traitements.

En octobre 2012, Médecins du Monde a réalisé une étude en Géorgie visant à générer de nouveaux faits probants concernant l'épidémie de VHC chez des UDVI actifs à Tbilisi et à mettre en évidence la nécessité d'inclure ces personnes aux futurs programmes de traitement du VHC<sup>14</sup>. Entre autres diagnostics, un génotypage et une évaluation de la fibrose hépatique ont été réalisés. Sur les 216 UDVI actifs de l'étude, 91,9% présentaient des anticorps au VHC et 82,0% une infection chronique. La proportion de fibrose hépatique sévère était élevée chez les UDVI souffrant d'une infection chronique, près d'un quart (24,2%) d'entre eux ayant besoin d'un traitement immédiat.



## VOLONTÉ POLITIQUE EN FAVEUR DE L'ACCÈS AU PEG-IFN, L'EXEMPLE DE L'EGYPTE, LA THAÏLANDE ET LA GÉORGIE

L'Égypte est le pays le plus avancé dans le développement d'un programme d'accès aux soins contre le VHC large. Le pays a décidé de recourir à une version biosimilaire du PEG-IFN produite par une firme locale Minapharm Pharmaceuticals. L'Égypte a ainsi eu recours à la production locale, ce qui a eu pour conséquence, de pousser Merck et Roche à baisser significativement son prix dans le pays pour s'aligner avec le produit de Minapharm (actuellement de 20 000 EGP (2 872 USD), fourni à plus de 250 000 personnes infectées par le VHC en Égypte, par le biais de la Health Insurance Organisation (HIO), relevant du ministère de la Santé, ou aux frais du gouvernement.

Dans d'autres pays, l'accès à cette bithérapie varie, et reste souvent à la charge des personnes. D'une manière générale, l'Égypte est le pays « en développement » le plus avancé dans son programme d'accès au Peg-Interferon ; bien que d'autres pays, tels que la Thaïlande et la Géorgie se soient également engagés en faveur de l'accès au traitement pour tous.

Ainsi, selon Karyn Kaplan, depuis quelques années en Thaïlande, « des groupes de la société civile pressent le gouvernement afin de s'attaquer au problème de l'épidémie incontrôlée de VHC, demandant que le PEG-IFN figure sur la Liste des médicaments essentiels (EML). Via l'organisation et l'éducation communautaires, des réunions de lobbying auprès des décideurs politiques et des actions directes, Thai AIDS Treatment Action Group (TTAG) et Thai Network of People Living with HIV/AIDS (TNP+), entre autres, ont obtenu du gouvernement qu'il s'engage à étendre l'accès au traitement du VHC dans le cadre du programme de santé national. En août 2012, la Thaïlande a ajouté le PEG-IFN à son EML nationale »<sup>15</sup>

Selon Paata Sabelashvili, du Georgian Harm Reduction Network<sup>16</sup>, le prix du PEG-IFN est sans aucun doute l'un des principaux facteurs limitant l'accès à ce traitement en Géorgie : « La plupart de gens n'ont pas les moyens de se payer le traitement du VHC, et le gouvernement non plus. Mon gouvernement, comme d'autres en Europe de l'Est, a lancé un programme de traitement national, mais les prix exorbitants limiteront sa portée. Comment les gouvernements et les bailleurs peuvent-ils prendre en charge efficacement le VHC si l'industrie pharmaceutique refuse de baisser le prix de ses médicaments ? »

## Arrivée des nouveaux AAD

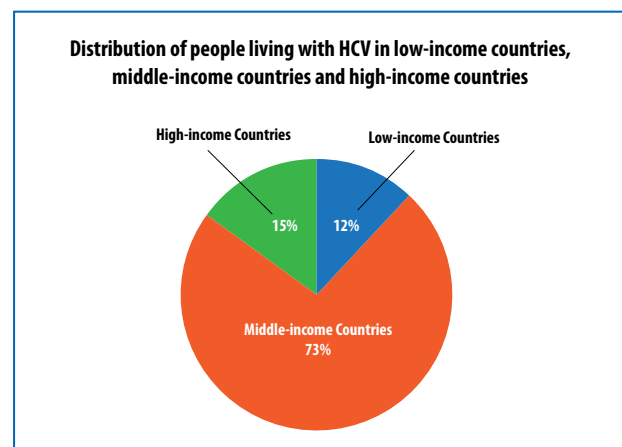
A ce jour, plusieurs nouvelles molécules ont été commercialisées, en particulier des inhibiteurs de protéase et plus récemment sur les marchés européen, américain et japonais, le simeprevir (Janssen) et le sofosbuvir (Gilead). D'autres, comme le daclatasvir (BMS), sont en cours de développement et devraient être mis sur le marché en 2014 et au-delà. Le 6 décembre 2013, une autorisation de mise sur le marché a été accordée par la FDA à l'une des molécules les plus prometteuses (en raison de son action

pan-génotypique, de ses effets indésirables moindres, etc.), le sofosbuvir. Dans un premier temps, elle devra être d'abord associée au PEG-IFN/RBV ou à la RBV, avant d'être probablement associée à d'autres AAD. L'association du sofosbuvir et du daclatasvir est l'une des options thérapeutiques les plus prometteuses. Mais, Gilead et BMS n'étant pas disposés à travailler ensemble sur son développement, le processus de développement d'une association à dose fixe (FDC) pourrait s'en trouver retardé.

Bien que des millions de personnes rêvent de ces nouveaux traitements, présentant des taux de succès thérapeutiques bien meilleurs que leurs prédécesseurs et des effets indésirables moindres, la bithérapie PEG-IFN et RBV sauve encore des vies et demeure la seule option thérapeutique disponible dans de nombreux pays.

## L'ACCES AUX NOUVELLES MOLECULES

La stratégie privilégiée par la plupart des firmes pharmaceutiques, à l'exception de certains laboratoires, comme Abbott (AbbVie)<sup>17</sup>, consiste à signer des licences volontaires – autorisant des producteurs tiers à approvisionner des PFR – et à négocier des « prix différenciés » dans les PRI, ainsi que des prix « standards » dans les PRE. Dans les PFR et les PRI fortement touchés par la pandémie de VHC, quel peut être le juste prix des AAD pratiqué par Gilead ou les autres firmes ? Y a-t-il un « juste prix » ; le principe des « prix différenciés » qui sont proposés par les firmes est-il justifié ? Qu'en est-il des licences volontaires ? A qui bénéficieraient-elles ? Bénéficieront-elles réellement à quiconque ?



Les cinq pays où sont concentrés le plus grand nombre de personnes infectées par le VHC sont la Chine (29,7 millions), l'Inde (18,2 millions), l'Égypte (11,8 millions) – qui est également le pays avec la prévalence la plus élevée au monde (14% de la population générale)<sup>18</sup>, puis l'Indonésie (9,43 millions) et le Pakistan (9,42 millions)<sup>19</sup>. L'ensemble de ces pays est classé par la Banque Mondiale dans la catégorie des « pays à revenu intermédiaire » (PRI). Sur les 20 pays en développement les plus touchés en nombre de personnes infectées par le VHC, 15 sont des PRI et cinq sont des pays à « bas revenu » (PFR).<sup>20</sup>

## Les prix différenciés

Les prix différenciés désignent la pratique des firmes qui consiste à proposer des prix différents bilatéralement à chaque pays, qui varient en fonction des médicaments, et le plus souvent de façon non-transparente<sup>21</sup>. Il pourrait apparaître légitime que les pays les plus riches paient pour un même médicament des sommes plus importantes comparées aux pays plus pauvres. Mais sur quels critères ces prix différenciés se basent-ils? Reposent-ils sur la classification des pays par la Banque Mondiale, comme c'est le cas du Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (FMSTP) et comme cela semble être le cas pour les licences volontaires ?

Suivant ce raisonnement, il serait logique que le Botswana, classé par la Banque Mondiale pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure ou encore le Nigeria, classé pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, donc supposés plus riches que les pays à faible revenu paient des prix plus élevés que le Kenya ou le Cambodge qui sont considérés à « bas revenus ». Mais cette classification de la Banque Mondiale constitue-t-elle une garantie que les services de santé au Nigeria et au Botswana sont sensiblement meilleurs qu'au Kenya et au Cambodge ? Les personnes infectées par le VHC au Nigeria et au Botswana peuvent-elles assumer la charge de ces prix très élevés ? Certainement pas. Le Nigeria et le Botswana peuvent-ils assumer la charge de ces prix très élevés ? Probablement pas, si l'on considère que l'espérance de vie au Botswana est de 47 ans et de 52 ans au Nigeria, donc encore plus faible qu'au Cambodge et au Kenya<sup>22</sup>. Même si divers facteurs peuvent expliquer les différences d'espérance de vie d'un pays à l'autre, tels la qualité de vie (environnement, conditions de travail, situation de conflits armés ou paix, etc.), l'accès aux soins de santé de base est également un indicateur important.

Pour classer les pays, la Banque Mondiale utilise le critère

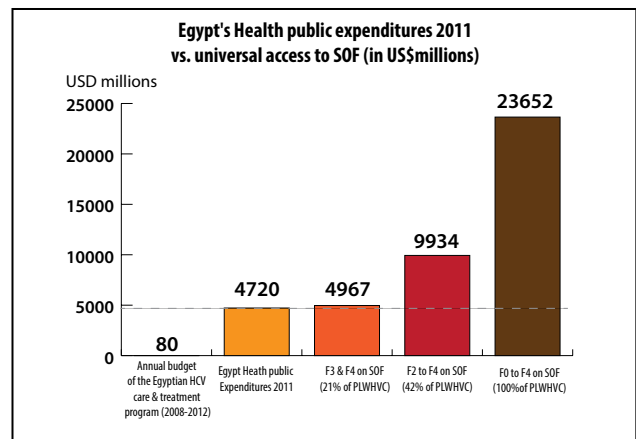
### LA CLASSIFICATION "RICHE/PAUVRE" EST-ELLE PERTINENTE ?

Suerie Moon, directrice de recherche à Harvard Global Health Institute analyse le débat actuel sur le prix des médicaments dans les PRE et PRI de la manière suivante : « La montée en puissance des PRI bouscule les arrangements préexistants dans le système de l'aide au développement, notamment la norme informelle consistant à ce que les pays « riches » payent des prix plus élevés pour les médicaments brevetés pour couvrir les coûts de la R&D, alors que les pays « pauvres » achètent des génériques (au moins pour quelques maladies prioritaires). Mais la classification riche/pauvre n'est plus aussi facile qu'elle n'a pu l'être à un moment. Les PRI comprennent désormais 100 pays, où vivent près de deux tiers de la population mondiale, 75% des pauvres de la planète et une majorité de la charge mondiale des maladies, avec un revenu par habitant compris entre USD2,84 et USD33,56 par jour. »

du Revenu National Brut (RNB) par habitant, avec les limites que celui-ci comporte, puisqu'il ne tient pas compte de données comme l'Indice de Développement Humain, l'espérance de vie, l'accès à l'alimentation, à l'eau, à la santé, l'efficacité ou non d'un système national d'assurance maladie, ou encore les disparités de revenus entre les classes supérieures et les classes les plus pauvres. De surcroît, les limites définissant ces catégories semblent arbitraires et faibles. Les pays où le RNB par habitant est inférieur ou égal à 1 035 USD étant considérés comme des PFR, alors que ceux où il dépasse 1 036 USD sont considérés comme des PRI. En dépit de ses limites évidentes, ce classement de la Banque Mondiale revêt une importance capitale pour les habitants de ces pays puisqu'il constitue la base des arguments utilisés par de nombreuses organisations<sup>23</sup> internationales pour justifier de l'exclusion de certains d'entre eux des programmes de développement et d'accès aux soins.

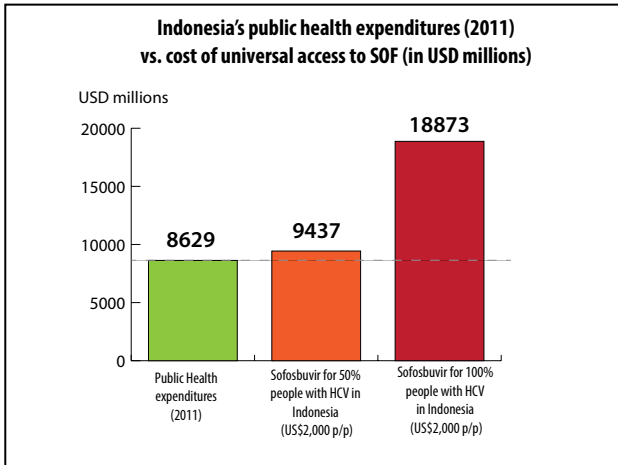
## L'exemple de l'Egypte et de l'Indonésie

Pour 12 semaines de sofosbuvir (auxquels doit s'ajouter le coût de la RBV et du Peg-IFN), Gilead proposerait un prix commençant à 2 000 USD (1 437 EUR) qui augmenterait ensuite selon les critères de classement des pays par la Banque Mondiale.



Par exemple, en Egypte, où près de 12 millions de personnes sont atteintes de VHC chronique (F0 à F4), l'administration du sofosbuvir (seul) au prix minimum de 2 000 USD à l'ensemble de cette population représenterait cinq fois les dépenses publiques en santé du pays en 2011. Fournir du sofosbuvir (seul) aux égyptiens se situant à un stade avancé de la maladie (F3 et F4) et qui auraient besoin d'une mise sous traitement immédiate, équivaudrait à presque 62 fois le budget entier annuel de l'Egypte à son programme (2008-2012) de soins et du traitement du VHC<sup>24</sup>. En incluant les personnes infectées chroniquement par le VHC et se situant au stade F2, cela équivaudrait à 124 fois le budget total duprogramme.

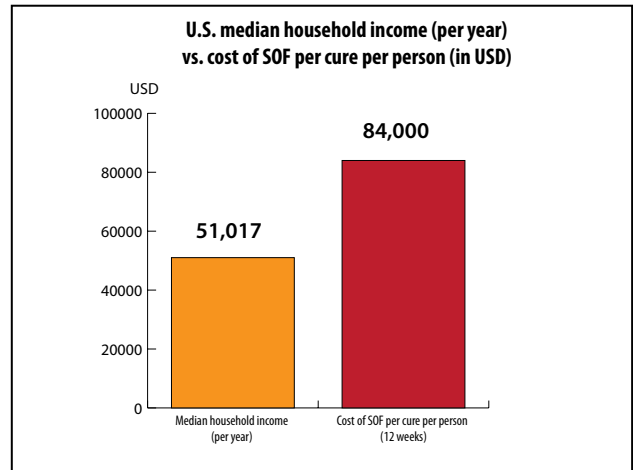
En Indonésie, où vivent près de 9 millions de personnes atteintes de l'hépatite C chronique, plus de 9,9437 milliards USD (7,1456 milliards EUR) serait nécessaire, soit un peu plus de la totalité du budget annuel total de la santé pour fournir du sofosbuvir (seul) à un prix minimum de 2 000 USD à 50% des personnes avec le VHC.



Evidemment, l'ensemble de ces personnes ne nécessitent pas une mise sous traitement immédiate et bon nombre peuvent attendre et se soigner plus tard (et donc avoir peut être recours à une autre molécule que le sofosbuvir, lorsque les prochains AAD arriveront sur le marché). Mais cette projection donne un ordre d'idée des prix exorbitants et irréalistes demandés par Gilead et du poids que cela représente sur les systèmes de santé des pays à faible revenu et revenu intermédiaire. Ces prix prouvent aussi que les firmes pharmaceutiques ne cherchent pas à garantir l'accès pour tous de leurs médicaments mais visent essentiellement à générer aussi rapidement que possible le maximum de profits. Même avec une forte volonté politique, la plupart des gouvernements ne peuvent acheter ce médicament à ce prix pour l'administrer à tous ceux qui en ont besoin. Cela signifierait consacrer l'ensemble des dépenses publiques d'un pays pendant une année ou plus à l'achat du sofosbuvir, comme si les systèmes de santé n'avaient que le VHC à prendre en charge. Même la volonté politique forte et les engagements de pays, tels que la Thaïlande et la Géorgie n'ont pas permis à ce jour de garantir l'accès universel, en partie à cause des prix des princes du PEG-IFN.

### Prix standards : L'exemple des Etats-Unis et de la France

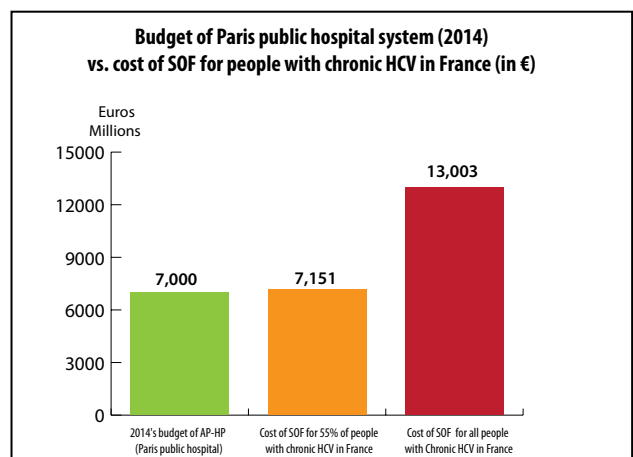
Qu'en est-il des PRE développés, qui représentent près de 15% de l'épidémie mondiale ? Aux Etats-Unis, Gilead demande 1 000 USD par gélule (729 EUR), soit 84 000 USD (61 288 EUR) pour 12 semaines de traitement, ce qui n'inclut pas le coût des autres molécules nécessaires, du diagnostic ou du suivi biologique. Dans ce pays, où le système d'assurance maladie est très complexe et les systèmes de remboursements très variables d'une personne à une autre et d'un système d'assurance à un autre, une part des personnes ayant besoin d'un traitement - y compris les 48 millions d'Américains qui ne bénéficient d'aucune assurance maladie<sup>24</sup>, doit payer une partie de cette somme de sa poche, sans que les différents systèmes d'assurances n'aient réellement tenté de négocier de meilleurs prix avec les firmes. Aux

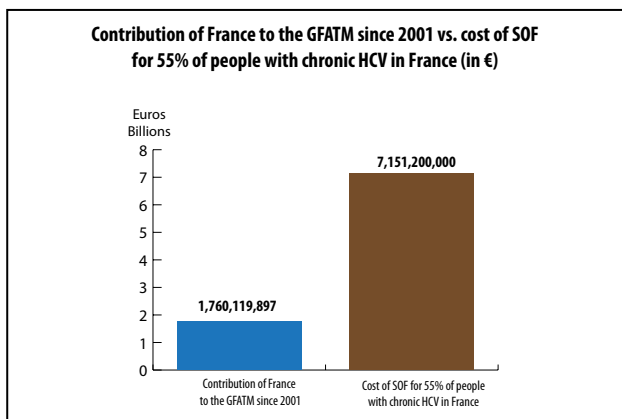


Etats-Unis, le sofosbuvir, administré pour 12 semaines de traitement coûte plus que le revenu médian annuel des ménages, 51 017 USD par an (36 662 EUR).<sup>25</sup>

Aux Etats-Unis, le pouvoir et l'influence du lobby pharmaceutique au niveau politique et sur l'économie domestique, empêchent tout processus transparent de négociation des prix ou toute forme de débat public. Mais, des études récentes ont révélé que les génériques, qui représentent près de 80% des médicaments administrés, « ont aidé les américains à économiser 193 milliards d'USD (138,7 milliards EU) en 2011, les coûts des soins étant en hausse et les compagnies d'assurance obligeant les patients à y avoir recours ». <sup>26</sup>

En France, où le système d'assurance maladie permet aux malades de ne pas avoir à assumer de tels coûts, Gilead a demandé plus de 56 000 EUR (76 751 USD) au ministère de la santé pour le sofosbuvir. A ce jour, il n'a pas été possible d'obtenir des estimations officielles sur la quantité de sofosbuvir que le gouvernement français prévoit d'acheter à Gilead en 2014 et au-delà. Cependant, la Haute Autorité de Santé devrait fournir des chiffres plus transparents dans les mois à venir. Les personnes atteintes de fibrose aux stades F2 à F4 et celles souffrant de complications représentent 55% des 232 196 personnes touchées par l'hépatite chronique en France, soit 127 700 personnes chez qui un traitement doit être initié. Si ces personnes étaient mises sous une ligne de traitement incluant le





sofosbuvir, le coût de cette seule molécule serait alors légèrement supérieur au budget de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris pour 2014.<sup>27</sup>

Comparé à la contribution de la France au FMSTP, le coût du sofosbuvir pour le régime d'assurance maladie public serait alors de 7,15 milliards d'EUR (soit 9,92 milliards d'USD), ou quatre fois ce que la France a versé au FMSTP depuis 2001 (1,760 milliards d'EUR / 2,412 milliards d'USD)<sup>28</sup> pour combattre les trois grandes pandémies à travers le monde au cours de la dernière décennie<sup>29</sup>.

Mais pourquoi Gilead demande-t-il un prix si important pour le sofosbuvir ? Son coût de fabrication est-il si élevé ? Selon une étude réalisée par Andrew Hill, Saye Khoo, Bryony Simmons et Nathan Ford<sup>30</sup>, qui s'appuie sur la structure moléculaire du sofosbuvir et la compare à un médicament de Gilead contre le VIH à la structure similaire, le fumarate de ténofovir disoproxil, le coût de production du sofosbuvir serait estimé entre 50 EUR (68 USD) et 99 EUR (136 USD) (médiane 74 EUR/102 USD), soit dix fois moins que le meilleur prix proposé par la Gilead aux PRI (2 000USD) pour 12 semaines de traitement.

Predicted Minimum Costs of Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals <sup>30</sup>				
Agent	Daily Dose, mg	Overall Dose Per 12 wk, g	Estimated Cost per Gram, USD	Predicted Cost, US
Ribavirin	1000–1200	84–101	0.29–0.41 <sup>a</sup>	34–48 <sup>b</sup>
Daclatasvir	60	5	2–6	10–30
Sofosbuvir	400	34	2–4	68–136
Faldaprevir	120	10	100–210	100–210
Simeprevir	150	13	10–21	130–270

<sup>a</sup> Current range of active pharmaceutical ingredients cost per gram from 3 Chinese suppliers.

<sup>b</sup> Shows cost for 1000 mg daily dose; \$41–\$58 for 1200-mg daily dose of ribavirin; adjusted with a 40% markup for formulation.

Plus généralement, cette étude laisse penser que « des combinaisons de deux ou trois molécules pour le traitement du VHC sans interféron coûteraient entre 100 et 250 USD pour 12 semaines de traitement », alors que les estimations des prix proposés pour ces combinaisons à venir sont proches de 150 000 USD (107 800 EUR).

Ainsi, en France, le prix demandé par Gilead à l'assurance maladie est 752,4 fois plus élevé que le coût réel estimé de la production du sofosbuvir. Gilead peut notamment invoquer les sommes investies lorsqu'il a acheté la molécule en 2011 à Pharmasset pour 11 milliards USD<sup>31</sup>. Mais les malades et les services de santé publics doivent-ils payer les frais de stratégies d'investissement ? Au prix auquel Gilead vend le sofosbuvir dans les PRE, comme aux Etats-Unis ou en France, mais également dans les PRI et PRE, le laboratoire rentabilisera son investissement très rapidement. Et, bien que la question du remboursement des investissements de Gilead n'a que peu d'intérêt pour les millions de personnes qui ont besoin de soins, il convient de noter que la firme a déjà amorti ses investissements, la valeur de ses actions ayant doublée en un an<sup>32</sup>. Des articles de presse récents ont par ailleurs indiqué que le PDG de Gilead, John C. Martin, est devenu milliardaire « grâce aux perspectives d'une nouvelle molécule puissante contre l'hépatite C [...], son patrimoine s'élève maintenant à 1,2 milliards d'USD », selon l'indice Bloomberg des milliardaires.<sup>33</sup>

Sur quels critères reposent donc les prix différenciés et les prix standardisés ? Il semblerait qu'ils reposent davantage sur une recherche de profits maximums plutôt que sur une simple nécessité de rentabilité (voir l'encadré Coût de production par rapport aux prix). Malheureusement, il semblerait que ces prix injustifiés soient acceptés sans critique par les institutions internationales et les agences onusiennes, comme de récentes discussions<sup>34</sup> au sein du conseil d'administration du FMSTP le prouvent, avec la mise en place d'un groupe de discussion à l'initiative du PNUD, UNITAID, ONUSIDA, GAVI, UNICEF et la Banque Mondiale, dans le but d'appuyer le recours aux prix différenciés dans les PRI dans le cas du VIH/sida.

## PRIX VS COÛT DE PRODUCTION

« Les firmes pharmaceutiques entretiennent à dessein une confusion entre le coût et le prix des médicaments, laissant ainsi penser que le coût justifie les prix très élevés qu'elles demandent », affirme Els Torreale, directrice de l'initiative pour l'accès aux médicaments essentiels à l'Open Society Foundations. Par coût, on désigne généralement la somme nécessaire pour produire un bien ou un service ; le coût représente donc la somme de la valeur de chaque input nécessaire à la production, notamment les matières premières, le travail, le capital et l'entreprise. Par prix, on désigne la somme d'argent que les consommateurs/acheteurs doivent verser pour acquérir un bien ou un service. « Le prix est une construction artificielle qui peut être en rapport avec le coût ou non. La différence entre les deux représente la marge bénéficiaire. Dans le cas des nouveaux AAD contre le VHC, il semblerait que la marge bénéficiaire soit très élevée. Ainsi, on estime le coût de production du simeprevir entre 130 et 270 USD pour douze semaines, alors que Janssen le vend à plus de 66 000 USD aux Etats-Unis. Dans ce cas, la marge bénéficiaire est très importante ».



## Les licences volontaires

Si la stratégie de prix standardisés et de prix différenciés paraît arbitraire et inefficace du point de vue de l'accès à la santé, qu'en est-il des licences volontaires ? Dans le cas de l'accès pour tous aux nouveaux traitements du VHC, les licences volontaires pourraient-elles s'avérer utiles et efficaces ? Quelles sont les répercussions pour ceux qui sont inclus et pour ceux qui en sont exclus ?

Les licences volontaires consistent, pour le détenteur d'un brevet sur une invention, à licencier un tiers pour que celui-ci puisse produire l'invention brevetée, contre paiement de royalties. Les termes de la licence fixent certaines conditions telles que, entre autres, le montant des royalties, ainsi que les pays dans lesquels le producteur sera autorisé à produire et à commercialiser le produit licencié.

### LA LICENCE VOLONTAIRE DE 60 PAYS DE GILEAD SUR LE SOFOSBUVIR

Il n'est pas surprenant de constater que la plupart des pays inclus dans le cadre géographique de la LV (à l'exception de 11 pays sur les 60 : Cameroun, Fidji, Ghana, Inde, Maldives, Mongolie, Nigeria, Palau (Iles du Pacifique), Papouasie-Nouvelle Guinée, Tonga) figurent parmi les pays à faible revenu (PFR) ou les pays les moins avancés (PMA) hors PFR. De même, il n'est pas surprenant de constater que l'Inde, où se trouvent la plupart des producteurs de génériques, y compris ceux qui pourraient signer un accord de sous-licence de la LV avec Gilead, figure également dans le territoire de la licence. Sont exclus du cadre géographique de cette licence tous les pays d'Europe de l'Est et d'Asie centrale, la plupart des pays d'Asie de l'Est et du Sud (y compris la Chine), l'Amérique latine (y compris le Brésil), l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient (y compris l'Égypte) et plusieurs pays d'Afrique subsaharienne tels que l'Afrique du Sud, le Botswana, la Namibie, l'Angola et le Congo (Rép. du).



#### L' « exception » des îles

Sur les 60 pays inclus au cadre géographique de la licence volontaire, on dénombre onze petites îles. On estime que 158 347 personnes infectées par le VHC dans ces 11 pays. Ces pays sont : Fidji, Kiribati, Maldives, Nauru, Iles du Pacifique (Palau), Papouasie-Nouvelle Guinée, Samoa, Iles Salomon, Tonga, Tuvalu, et Vanuatu.

Les firmes pharmaceutiques ont déjà eu recours au procédé consistant à inclure de petites îles afin d'étendre le cadre géographique apparent de leur licence volontaire. Dans le cas du VIH/Sida, l'île du Pacifique Palau figure souvent sur la liste des cadres géographiques des licences volontaires, alors qu'au Palau toutes les personnes vivant avec le VIH (soit deux personnes) sont actuellement sous ART, et que dans le même temps des pays comme l'Indonésie, la Thaïlande, la Chine et le Brésil sont laissés pour compte.

Bien sûr, les habitants de ces îles doivent jouir du même droit à la santé et aux médicaments que ceux des autres pays, et la taille de ces îles ne devrait pas être un argument justifiant la suppression de ce droit. Cependant, au regard de l'absence de données épidémiologiques dans ces pays, il est évident que les firmes pharmaceutiques les utilisent pour tenter de dissimuler l'étroitesse du cadre géographique de leurs licences volontaires.

Le cadre géographique de la licence a été présentée en version papier lors de la première réunion du groupe communautaire consultatif sur le VHC de Bangkok (22-25 février 2014). La liste complète des pays est la suivante : Afghanistan, Bangladesh, Bénin, Burkina Faso, Burundi, Cameroun, Cambodge, République centrafricaine, Tchad, Comores, République démocratique du Congo, Djibouti, Érythrée, Éthiopie, Fidji, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Haïti, Inde, Côte-d'Ivoire, Kiribati, Kenya, Laos, Liberia, Madagascar, Malawi, Maldives, Mali, Mauritanie, Mongolie, Mozambique, Myanmar, Nauru, Népal, Niger, Nigéria, Corée du Nord, le Pakistan, les îles du Pacifique (Palaos), la Papouasie-Nouvelle-Guinée, Rwanda, Samoa, Sao Tomé-et-Principe, Sénégal, Sierra Leone, Iles Salomon, Somalie, le Soudan du Sud, Soudan, Gambie, Togo, Tonga, Tuvalu, Ouganda, République-Unie de Tanzanie, Vanuatu, Zambie, Zimbabwe

## La licence volontaire exclut théoriquement 77,4 millions de personnes infectées par le VHC dans les PFR et les PRI de l'accès au sofosbuvir

Les licences volontaires répondent à des stratégies industrielles développées par les firmes pharmaceutiques afin de leur permettre de continuer à contrôler des marchés de médicaments particuliers. Les licences volontaires ne reposent pas sur les flexibilités des accords sur les ADPIC contrairement aux licences obligatoires (voir ci-dessous), mais sur des stratégies commerciales. D'un autre côté, les licences obligatoires, émises par des gouvernements, autorisent des gouvernements et des producteurs de génériques à fabriquer des versions moins onéreuses des médicaments encore protégés par un brevet tout en reconnaissant les droits des détenteurs du brevet.

Un article paru dans le *Hindu Business Line* le 3 février 2014, a décrit la stratégie de Gilead pour la commercialisation du Solvadi/sofosbuvir en Inde : « Nous allons accorder une licence à des firmes indiennes, afin de garantir une production locale de notre produit contre l'hépatite C. Nous sommes actuellement en discussion. Nous espérons annoncer cette nouvelle dans les prochains mois » [a déclaré] Gregg H. Alton, vice-président exécutif de Gilead, Affaires commerciales et médicales... Le contrat de Gilead sur le point d'être conclu englobera le paiement de royalties et concernera environ 60 pays à faible revenu et revenu intermédiaire, a-t-il ajouté, précisant que les discussions se sont poursuivies au cours de son dernier séjour en Inde ».<sup>35</sup>

A l'occasion de la première réunion internationale du groupe consultatif communautaire sur l'hépatite C qui s'est tenue à Bangkok du 22 au 25 février 2014, Gregg H. Alton a apporté d'autres précisions sur le champ d'application de la licence volontaire et les pays concernés. Parce qu'elle exclut les pays les plus affectés en termes de nombre de personnes atteintes du VHC, cette licence ne permet pas de résoudre le problème de l'accès au sofosbuvir dans les PFR et les PRI (voir encadré les 60 pays du territoire géographique de la licence volontaire de Gilead sur le sofosbuvir).

La licence volontaire exclut théoriquement 77,4 millions de personnes infectées par le VHC dans les PFR et les PRI de l'accès au sofosbuvir. Mais, la licence garantit-elle pour autant un accès réel au traitement pour les 57,1 millions de personnes théoriquement couvertes par le champ d'application de la licence ? Cette licence volontaire ne signifie pas, et de loin, que les habitants de ces pays auront accès au traitement, et soulève également des questions.

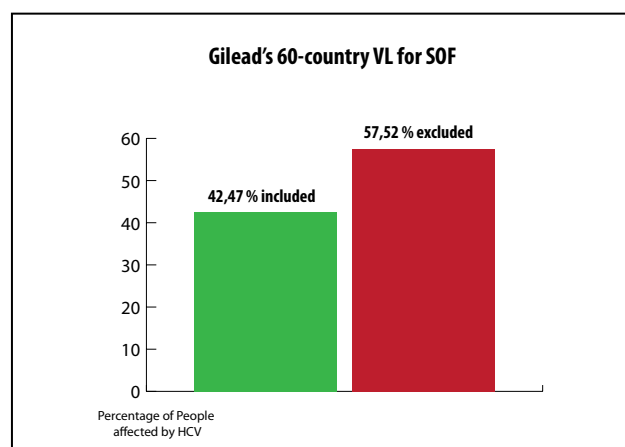
Plusieurs pays sévèrement touchés par le VHC, comme le Pakistan, le Nigeria et la RDC, sont inclus dans le cadre géographique de la licence, mais combien d'habitants de

ces pays en bénéficieront pour autant ? Une licence volontaire donne à un producteur tiers le droit de fabriquer un produit sur un territoire donné, mais ne signifie pas nécessairement que le prix diminuera et que les médicaments seront gratuits dans ce pays. Etant donné qu'il n'existe pas de Fonds mondial sur le VHC en mesure d'acheter des traitements, de faire des diagnostics et d'assurer un suivi dans les PFR et les PRI, des pays, comme la République démocratique du Congo caractérisés par l'absence de structures sanitaires de base, n'ont que très peu de chances de proposer du sofosbuvir à leur population dans un avenir proche. L'inclusion de ces pays dans le cadre géographique de cette licence volontaire ne garantit pas nécessairement un accès au traitement pour leurs habitants, surtout si l'on considère le fait qu'on ne sait pas encore où Gilead décidera d'enregistrer ou non le sofosbuvir.

L'enregistrement de nouveaux AAD dans les PFR et les PRI est également une question éminemment stratégique ; les firmes productrices de princeps pouvant décider de ne pas les enregistrer dans les pays présentant des perspectives de profits trop faibles pour eux ou craignant une forte concurrence par les génériques. En n'enregistrant pas leurs médicaments, les firmes évitent des efforts administratifs et empêchent dans le même temps tout producteur de génériques d'enregistrer le produit dans le pays, même si le pays est couvert par une licence volontaire.

### A quoi ressembleraient les licences volontaires pour les nouveaux AAD anti-VHC ?

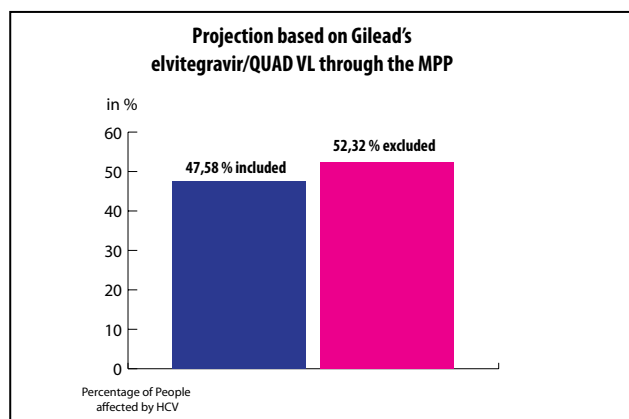
Les accords de licence passés portant sur des médicaments contre le VIH/sida peuvent faire office de référence utile pour tenter d'anticiper à quoi ressembleront probablement les licences volontaires pour les nouveaux antiviraux contre le VHC<sup>36</sup>. La liste des 60 pays du territoire de Gilead peut d'ores et déjà nous fournir une idée plus précise de ce à quoi ressembleront les futures licences volontaires de BMS, Janssen et autres firmes et pourrait fixer un standard pour l'avenir.



Si l'on applique la licence que Gilead a signé avec le MPP pour sa combinaison EVG/QUAD aux données épidémiologiques spécifiques au VHC, seules 47,58% des personnes

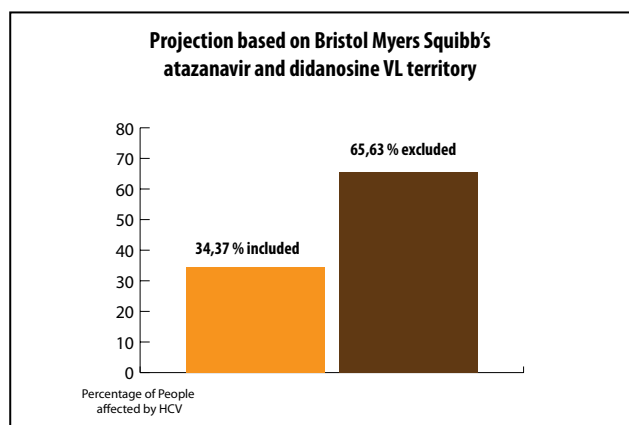


## Les licences volontaires répondent à des stratégies industrielles développées par les firmes pharmaceutiques et ne font pas partie des flexibilités des accords ADPIC

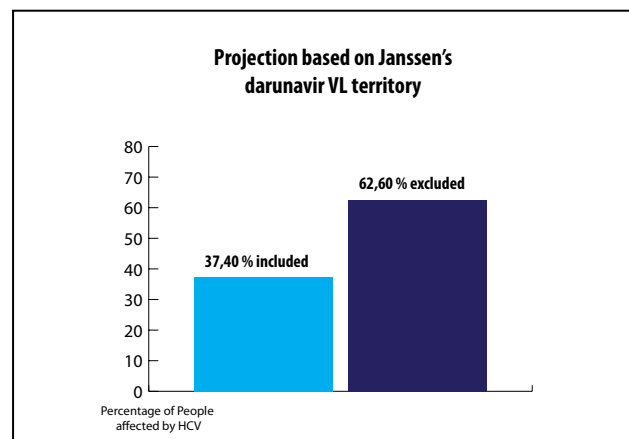


affectées par le VHC pourraient, en théorie, y avoir accès dans les pays en développement.

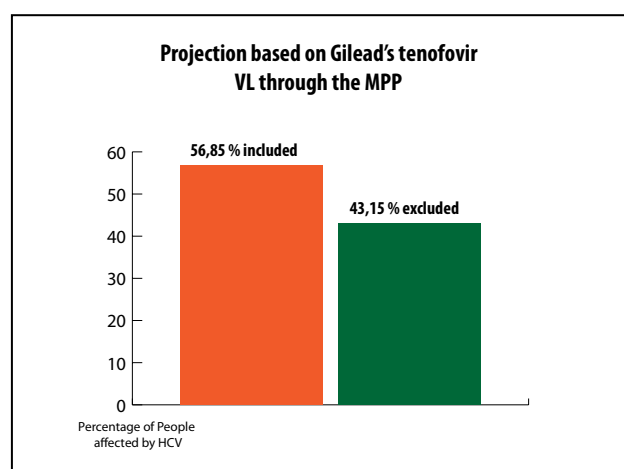
Depuis le début des années 2000, le laboratoire BMS a toujours appliqué le même cadre géographique pour ses licences volontaires, l'atazanavir et la didanosine (ddl). On peut donc imaginer qu'il en sera de même pour ses molécules en cours de développement. Si l'on appliquait le même cadre géographique de la licence sur l'atazanavir (avec Mylan en Inde) et la ddl, seules 34,37% des personnes touchées par l'hépatite C dans les PFR et les PRI seraient, en théorie, incluses ; 65,63% seraient exclues dans les PFR et les PRI.



Enfin, si l'on appliquait le cadre géographique du laboratoire Janssen lors de sa licence volontaire sur le darunavir, un médicament antirétroviral de troisième ligne, seules 37,40% des personnes dans les PFR et les PRI seraient incluses.



L'exception d'Abbott/AbbVie: Abbott de son côté a toujours refusé de négocier des licences volontaires. Il est donc impossible d'appliquer un modèle pour cette firme, même si la complexité de sa combinaison VHC pourrait inciter la firme à modifier sa stratégie.<sup>37</sup>



Le laboratoire Gilead dont la licence sur le ténofovir, signée en 2011, couvre 112 pays et présente le cadre géographique le plus large. Si le même cadre géographique était appliqué au sofosbuvir ou autre AAD de Gilead en cours de développement, seules 58,85% des personnes qui ont besoin du médicament y auraient théoriquement accès dans les PFR et les PRI.

Pour comprendre la couverture géographique plus large de cette licence de Gilead/MPP sur le TDF, il est important de remettre en contexte la signature et de la mettre en perspective avec la première licence négociée entre Gilead et des producteurs de génériques indiens en 2006, qui comportait 96 pays.<sup>38</sup>

### Opposition au brevet

En 2006, en Inde, INP+ (Indian Network of Positive People) et DNP+ (Delhi Network of Positive People), appuyés par des groupes de juristes déposent une opposition au brevet sur le ténofovir de Gilead. Ces groupes de personnes vivant avec le VIH/sida utilisent un recours juridique autorisé par la loi indienne pour contester le bien-fondé de l'octroi de ce brevet, sur la base des critères de brevetabilité de l'Inde. En septembre 2009, le bureau indien des brevets (IPO) révoque définitivement le brevet du ténofovir de Gilead.<sup>39</sup>

## *Au niveau moléculaire, le sofosbuvir ne représente pas une invention suffisante justifiant l'octroi d'un brevet*

Pour comprendre la question des critères de brevetabilité, il faut rappeler quelques éléments. Chaque pays, souverain, a le droit d'adapter sa loi nationale sur les brevets à ses besoins. S'il est membre de l'OMC, il doit, en revanche, appliquer un certain nombre de règles, en particulier celles issues des accords sur les ADPIC, comme par exemple d'octroyer un droit d'exclusivité de 20 ans à toute nouvelle invention brevetée. En revanche, l'OMC laisse aux pays un certain nombre de latitudes dans ce domaine en matière en définition de leurs critères de brevetabilité. Ainsi, suite à l'adhésion de l'Inde à l'OMC en 1995, la section 3(d) de la loi indienne sur les brevets de 1970 a été modifiée pour définir clairement ce qui ne peut faire l'objet d'un brevet : sont exclues toutes les molécules qui sont déjà connues et qui ont déjà été protégées par des brevets<sup>40</sup>. Cette clause est un garde-fou contre la pratique de « l'evergreening », qui consiste pour les firmes pharmaceutiques à déposer des nouvelles demandes de brevets sur des molécules qui ne sont que de faibles améliorations d'inventions déjà existantes afin de maintenir le monopole au-delà des 20 ans du premier brevet.

L'Inde est le premier producteur de génériques au monde, et environ 90% des médicaments utilisés contre le sida dans les PFR et les PRI y sont produits<sup>41</sup>. La révocation du brevet du ténofovir par l'IPO représente un risque majeur pour Gilead ; la production de génériques de ténofovir par les fabricants de génériques indiens (hors champ d'application d'une licence volontaire) équivaldrait à une perte de marché considérable pour le laboratoire dans de très nombreux pays en développement qui préféreraient s'approvisionner en ténofovir générique plutôt que de l'acheter à Gilead à un prix bien plus élevé. Ainsi, par exemple, le prix du TDF acheté au producteur de princeps Gilead en Russie est 4,7 fois plus élevé que le prix du TDF générique au Brésil (700 USD au Brésil contre 3 300 USD en Russie)<sup>42</sup>. Pour garder la main sur le marché, Gilead décide alors de signer des licences volontaires avec différents producteurs de génériques, couvrant 96 pays. Ces licences ont donc l'avantage pour Gilead de lier à lui ces producteurs. Pour ces producteurs, ces licences représentent la garantie d'un marché, et leur évite des batailles juridiques longues et onéreuses devant les tribunaux indiens. Alors que la validité du brevet du ténofovir est remise en cause dans de nombreux pays (opposé en Inde en 2006, puis au Brésil en 2011 et révoqué en Chine en 2013)<sup>43</sup>, Gilead s'assure, grâce aux licences volontaires, d'obtenir des royalties sur des territoires sur lesquels il risque de ne pas avoir de monopole.

Cet exemple est d'autant plus important que plusieurs organisations de juristes et de pharmacologues estiment que le

brevet du sobosbuvir a des caractéristiques proches de celui ténofovir<sup>44</sup>, et qu'il est « faible » comme celui ténofovir, qui remplissait à peine les critères de brevetabilité définis par la loi indienne. Le 25 novembre 2013, l'organisation I-MAK a déposé une opposition au brevet sur le sofosbuvir au bureau des brevets de Calcutta en Inde. « Au niveau moléculaire, le sofosbuvir ne représente pas une invention suffisante

### **L'OPPOSITION AUX BREVETS ET L'« EVERGREENING »**

Dans le cas du VIH/Sida, l'opposition au brevet a permis de réduire le prix des médicaments et d'améliorer l'accès à ces derniers. Selon Marcela Cristina Fogaça Vieira, une juriste d'ABIA/GTPI, un groupe de travail sur la propriété intellectuelle coordonné par l'association brésilienne interdisciplinaire de lutte contre le sida : « Au Brésil, le bureau des brevets a rejeté en 2008 (puis de nouveau en 2009 et 2011) la demande de brevet sur le tenofovir, suite aux oppositions déposées par le GTPI et Fiocruz. Depuis 2011, la version générique brésilienne du médicament est sur le marché, et on estime le pourcentage des économies ainsi réalisées à 47% par rapport au prix demandé par Gilead. Ce cas prouve que les pays peuvent avoir recours aux flexibilités des accords sur les ADPIC pour réduire le prix des médicaments et améliorer l'accès ».

Priti Radhakrishnan, cofondatrice et directrice sur l'accès au traitement d'I-MAK, s'est exprimée sur l'opposition aux brevets et l'accès aux médicaments : « L'une des meilleures caractéristiques d'un bon système de brevet est la possibilité pour quiconque d'y participer. De nombreux pays autorisent des tiers à présenter des preuves scientifiques et juridiques lorsqu'un bureau des brevets décide de l'octroi d'une licence éventuelle. Les preuves peuvent montrer que le brevet potentiel n'est pas une invention ou que [cette découverte] aurait été évidente pour quiconque travaillant dans l'industrie pharmaceutique, et ne répond donc pas aux critères juridiques pour se voir accorder un brevet. Le bureau des brevets prend toujours la décision définitive, mais les preuves soumises par des tiers signifient que la nature participative et démocratique du système des brevets est respectée. Les tiers choisissent souvent de déposer ces preuves, appelées « oppositions de brevets », lorsqu'il s'agit d'« evergreening ». L'evergreening consiste à déposer sans cesse des demandes de brevet, les multipliant ainsi afin de prolonger la durée du monopole exercé sur un produit, même s'il ne répond pas aux exigences légales d'inventivité. Si ces demandes sont retenues, les firmes pharmaceutiques peuvent conserver leur monopole sur le marché pendant des années et maintenir les prix des médicaments essentiels à des niveaux artificiellement élevés. Si les oppositions de brevets sont couronnées de succès, ceci permet d'entraîner la pratique de l'evergreening et d'autoriser la mise sur le marché précoce de versions à moindre coût du même médicament, faisant ainsi économiser des milliards de dollars aux systèmes de santé et aidant les patients à avoir accès à des médicaments abordables ».

justifiant l'octroi d'un brevet» déclarait Els Torrele, directrice de l'initiative pour l'accès aux médicaments essentiels à l'Open Society Foundations <sup>45</sup>. D'une manière plus générale, la question de la « force » et de la « faiblesse » des brevets pose une question essentielle ici : est-il légitime de payer des royalties sur une molécule brevetée mais qui ne mériterait pas de brevet parce qu'elle est déjà « connue », ou qu'elle n'est pas brevetée dans un pays ?<sup>46</sup>

Ainsi, le fait que les producteurs de princeps aient inclus l'Inde, premier pays producteur de génériques au monde, au territoire de leurs licences volontaires n'a rien de révolutionnaire. Il apparaît que les licences volontaires s'inscrivent surtout dans le cadre d'une stratégie de contrôle de la production des marchés, et non dans le cadre d'une véritable stratégie d'élargissement de l'accès au traitement pour tous ceux qui en ont besoin. Cela explique pourquoi l'Inde, malgré son statut de pays à revenu intermédiaire et membre des BRICS (l'association des cinq économies émergentes les plus importantes, à savoir le Brésil, la Russie, l'Inde, la Chine, l'Afrique du Sud), est systématiquement incluse dans les licences volontaires de l'industrie pharmaceutique.

Pour conclure, les licences volontaires ne présentent que de très faibles et potentiels avantages pour l'accès aux nouvelles molécules contre le VHC, et pourraient même entraver la concurrence et l'accès. 73% des personnes touchées par le VHC vivent dans des PRI, contrairement au VIH/sida, pour lequel les PFR situés en Afrique subsaharienne connaissent des taux de prévalence extrêmement élevés. Pour les brevets considérés comme « faibles », tels que celui sur le sofosbuvir, les licences volontaires présenteraient surtout un avantage pour les firmes pharmaceutiques de marque, leur permettant de garder le contrôle sur un marché énorme et de contrôler un certain nombre de producteurs de génériques. De manière cynique, les licences volontaires sont aussi un moyen pour les firmes pharmaceutiques de diviser

### UNE LICENCE VOLONTAIRE, POUR CONTRÔLER LE MARCHÉ DES GÉNÉRIQUES ?

Le cadre géographique très restreint de la licence volontaire sur le sofosbuvir de Gilead concernant 60 pays prouve que son objectif premier n'est pas de garantir l'accès aux personnes vivant dans les pays inclus au territoire ; en particulier si l'on considère que l'on ne sait pas vraiment où Gilead prévoit d'enregistrer ou non le sofosbuvir. Le principal objectif est de lier les producteurs de génériques, essentiellement basés en Inde, afin de les empêcher d'approvisionner tout pays à revenu intermédiaire exclu. Il semblerait que Gilead ait déjà anticipé la volonté des PRI de trouver des solutions alternatives au sofosbuvir de Gilead dont le prix le place hors de portée, telles que des copies génériques, afin de garantir un accès à leurs populations. Afin d'anéantir toute concurrence de génériques à l'avenir, Gilead consolide déjà son monopole sur le sofosbuvir.

## *Le principal objectif de la licence est de lier les producteurs de génériques afin de les empêcher d'approvisionner les pays exclus*

pour mieux régner, en opposant les pays et les personnes, les exclus contre les inclus. Concernant les quelques pays où l'achat de génériques sera possible et où les structures sanitaires actuelles de lutte contre le VHC le permettront, il n'est même pas certain qu'un brevet sur le sofosbuvir ait été déposé et soit délivré, ce qui soulève la question de la légitimité de recevoir des royalties pour Gilead dans des pays où la firme n'a pourtant pas de droit exclusif.

La stratégie d'opposition des brevets semble donc être une option pertinente, efficace et légitime, dans les pays où la loi nationale le permet, dans la mesure où elle permet d'étendre l'accès aux génériques à tous les pays qui ne rentreraient pas dans le cadre géographique de licences volontaires (comme c'est le cas de la plupart des PRI). Dans les pays où les brevets ont été enregistrés et n'ont pas pu être opposés, et pour les molécules qui sont jugées être de véritables innovations thérapeutiques, la licence obligatoire pourrait se révéler comme une option pertinente.

### Les licences obligatoires

La licence obligatoire, qui est une flexibilité de l'accord sur les ADPIC<sup>46</sup>, qui permet, dans son article 31, à tout pays, d'autoriser (par le biais d'un décret) une entité nationale à produire ou importer des génériques d'un médicament breveté dans le pays (ce décret varie selon le pays, ainsi, l'importation de génériques sous licence obligatoire dépend aussi de la loi en vigueur dans le pays importateur). Le producteur tiers doit en contrepartie verser des royalties au détenteur du brevet.

Dans le cas du VIH/sida, les licences obligatoires ont permis de réduire les prix des médicaments. A ce jour, le recours aux licences obligatoires a essentiellement concerné les médicaments contre le VIH/sida (traitements de première et deuxième lignes) mais aussi d'autres thérapies, telles que les médicaments contre le cancer. Les pays qui ont à ce jour émis des licences obligatoires sont notamment le Brésil, le Canada, l'Equateur, l'Erythrée, le Ghana, l'Inde, l'Indonésie, l'Italie, la Malaisie, le Mozambique, la Thaïlande, la Zambie et le Zimbabwe.

Selon Marcela Cristina Fogaça Vieira : « d'après les données du ministère brésilien de la Santé, le Brésil a émis en 2007 une licence obligatoire pour l'efavirenz, permettant d'économiser sur cinq ans plus de 103 millions USD ». De son côté, la Thaïlande a enregistré des résultats similaires.

Ces licences obligatoires ont joué un rôle essentiel en permettant aux pays de renforcer leur pouvoir de négociation de meilleurs prix avec les firmes pharmaceutiques, et de voir davantage de pays figurer dans le cadre géographique de licences volontaires de firmes pharmaceutiques.

Cependant, bien que la licence obligatoire ait contribué à améliorer l'accès, elle comporte trois limites fondamentales. Tout d'abord, elle reconnaît donc un brevet, et sa légitimité, alors que celui-ci aurait pu théoriquement être opposé s'il est considéré comme ne répondant pas aux critères de brevetabilité sur l'innovation. Ensuite, elle nécessite pour le pays qui l'émet d'identifier une solution d'approvisionnement en génériques, alternative aux produits de marque, et si la majorité des producteurs ont signé une licence volontaire avec le détenteur de brevet sur la même molécule, ou si les matières premières et principes actifs pharmaceutiques (API) sont aussi sous le contrôle des producteurs de principes, cela complique les possibilités d'approvisionnement pour le pays ayant émis la licence obligatoire. Cela illustre parfaitement le danger et les limites du recours aux licences volontaires, lorsqu'elles sapent les possibilités pour les pays qui en sont exclus de recourir aux flexibilités des accords sur les ADPIC<sup>47</sup>.

Enfin, les licences obligatoires, bien qu'autorisées par les accords sur les ADPIC, exposent fortement les pays qui y ont recours, à subir des pressions et des menaces de la part de firmes pharmaceutiques et/ou des pays développés eux-mêmes. Comme l'ont montré les câbles de Wikileaks publiés en 2011<sup>48</sup>, le laboratoire américain Merck et la diplomatie américaine ont exercé des pressions sur la Thaïlande, pour tenter de dissuader son gouvernement de l'époque de recourir aux licences obligatoires sur l'efavirenz, commercialisé initialement par Merck. En 2007, après que la Thaïlande ait émis une licence obligatoire sur le lopinavir/ritonavir, le producteur de principes Abbott/AbbVie a menacé de quitter le pays et de mettre fin à l'enregistrement de ses produits en Thaïlande.

Par ailleurs, de nombreux PRI négocient actuellement des accords de libre-échange avec l'Union Européenne, ou encore l'accord trans-pacifique (TPP) avec les Etats-Unis, accords au travers desquels l'Union Européenne et les Etats-Unis tentent de renforcer les droits de propriété intellectuelle de ces PRI, par des dispositions pouvant limiter le recours aux flexibilités des accords sur les ADPIC, au détriment du droit à la santé des populations.

## CONCLUSION

Si l'on se fie aux résultats des études cliniques des nouvelles molécules contre le VHC, celles-ci devraient améliorer considérablement la qualité de vie des personnes infectées par le VHC, et augmenter très fortement leurs chances de se débarrasser du virus. Bien que représentant un espoir très important pour ces personnes, ces molécules ne sont pas nécessairement des innovations scientifiques remplissant les critères de brevetabilité et méritant de se voir octroyer un brevet et une exclusivité de vingt ans. Il semble donc essentiel que les brevets sur ces nouvelles molécules ne soient octroyés que pour les véritables innovations thérapeutiques. Et ainsi permettre le développement d'une concurrence par les génériques, nécessaire pour faire baisser le coût de ces traitements. Les bureaux des brevets nationaux doivent faire leur travail et étudier scrupuleusement les demandes de brevets au regard de critères de brevetabilité et de conditions d'innovation, tels que ceux de la loi indienne sur les brevets. Dans les pays où les critères de brevetabilité ne sont pas aussi nettement définis que dans la Section 3(d) de la loi indienne, il est nécessaire de réformer les lois sur les brevets afin de s'assurer que seules les véritables innovations se voient octroyer un brevet. Les agences internationales doivent soutenir le recours aux flexibilités des accords sur les ADPIC et s'opposer aux stratégies, comme les licences volontaires. En effet elles représentent un renoncement. En prenant le cadre géographique le plus large jamais concédé dans le cadre du VIH/sida et en l'appliquant à la situation épidémiologique du VHC, dans le meilleur des cas, moins de la moitié des personnes à travers le monde en bénéficierait. Quant aux prix différenciés, ils semblent ne reposer que sur des logiques commerciales, basées sur des objectifs de profits maximums, dépassant largement la nécessité de rentabiliser des investissements. Le coût de production réel des nouvelles molécules le confirment : les prix demandés par les firmes sont tout simplement indécentes. Le seul financement des coûts de recherche et développement (R&D) et d'essais cliniques onéreux ne les justifient pas, surtout dans la mesure où certains d'entre eux reposent sur des molécules déjà connues.

Dans un contexte économique où rien ne garantit l'accès aux soins, y compris dans les pays riches, et encore moins de couvertures maladies dans les pays à revenu intermédiaire, il serait criminel de laisser une grande majorité des personnes touchées par le VHC hors de l'accès aux soins sous le prétexte qu'elles vivent dans des pays moins pauvres. Dans les PFR et les PRI, comme dans les PRE, le recours aux génériques devrait être privilégié, dans la mesure où seule la concurrence entre plusieurs producteurs peut, comme dans l'histoire de la lutte contre le VIH/sida, garantir une baisse significative du prix des traitements. Dans les pays les plus riches, le prix des produits de santé doit être questionné et l'objet de débats publics ; et le modèle de R&D actuel doit être questionné.

Au début des années 2000, l'OMS soutenait des programmes d'accès à échelle très réduite, comme l'initiative « Accelerating Access ». L'Initiative n'a concerné que quelques milliers de personnes vivant avec le VIH dans les pays les plus pauvres, alors que des millions d'autres mourraient dans le même temps. Ce programme « d'accès » consistait en des négociations de prix entre l'industrie pharmaceutique de marque et les pays les plus pauvres pour un nombre restreint de personnes. Dans le rapport « de progrès » d'Accelerating Access de juin 2002, on apprenait que seules 27 000 personnes avaient pu accéder aux trithérapies grâce à ce programme, sous prétexte qu'il ne s'agissait que d'un programme pilote<sup>49</sup>. Treize ans plus tard, plus de dix millions de personnes reçoivent un traitement antirétroviral à travers le monde. Cela prouve bien que, malgré le défaitisme de certains à la fin des années 1990 et au début des années 2000, y compris dans les agences onusiennes, l'accès aux traitements pour tous est possible. Il dépend entre autres d'une volonté politique forte, de ne pas sombrer dans une vision à court terme et dans un discours prétendument pragmatique, se résignant à concéder l'exclusion du même coup de millions de personnes de l'accès au traitement, les privant de l'accession au droit atteignable de l'accès à la santé et aux meilleurs soins possibles.



## NOTES

1. World Health Organization. Hepatitis C: fact sheet no. 164. 2013 July. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Epidemiological data vary greatly from one report to another. Daniel Lavanchy (see endnote 4) puts forward the figure of 158 million. Given the lack of HCV testing, these estimates will need to be adjusted based on future studies.
2. Treatment Action Group. Guide to hepatitis C for people living with HIV. New York: Treatment Action Group; 2009 October. Available from: <http://www.treatmentactiongroup.org/sites/g/files/g450272/f/HCV-09updateENG.pdf>. Forty-five percent of HIV-negative people who are infected with HCV clear the virus naturally within six months of being infected, compared with 20 percent for HIV-positive people; the remaining 55 percent have what is known as a chronic HCV infection.
3. MSF Access Campaign. Diagnosis and treatment of hepatitis C: a technical landscape. Geneva: Médecins Sans Frontières; 2013 April.
4. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011 July Suppl 2; 31: p. 30-60.
5. Kershenobich D, Razavi HA, Sanchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int.* ; 31 Suppl 2: p. 18-29.
6. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, AlOmar A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int.* 2011; 31 Suppl 2: p. 61-80.
7. Available from: [http://www.wto.org/english/docs\\_e/legal\\_e/27-trips.pdf](http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf).
8. Available from: <http://data.worldbank.org/about/country-classifications/world-bank-atlas-method>.
9. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Feb;17(2):107–15. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x.
10. Available from: [http://www.msfaaccess.org/sites/default/files/AIDS\\_Report\\_UTW16\\_ENG\\_2013.pdf](http://www.msfaaccess.org/sites/default/files/AIDS_Report_UTW16_ENG_2013.pdf).
11. Available from: <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/Gilead-MPPF+Non-Excl+License+Agmt+FINAL+with+amendments.pdf>.
12. Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb 13. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/01/06/cid.ciu012.full.pdf>.
13. The social security financing Act (projet de loi de financement de la sécurité sociale) sets measures and objectives of the health insurance, pension insurance and provides public health goals for the country. It also estimates the total annual health budget of the State proposed by the government at the Parliament for adoption. For year 2014 see: <http://www.securite-sociale.fr/LFSS-2014>; The currency calculations were made based on the rate of the US dollar between November 2013 and January 2014.
14. Bouscaillou, J., et al. Hepatitis C among people who inject drugs in Tbilisi, Georgia: An urgent need for prevention and treatment. *International Journal of Drug Policy* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2014.01.007>
15. Kaplan K. Low- and middle-income countries defuse hepatitis C, the “viral time bomb.” In: Treatment Action Group. 2013 Pipeline Report. New York: Treatment Action Group; 2013 June. Available from: <http://www.pipeline-report.org/2013/hcv-global-access>
16. See the press statement “Pharma refuses to ensure access to lifesaving hepatitis C treatment at global meeting” (28 February 2014) released by activists after the 1st HCV Community Advisory Board (CAB) that took place in Bangkok on February 22-25 2014 <http://www.hepcoalition.org/spip.php?article79&lang=en>
17. AbbVie has never opted out of VLs for HIV/AIDS drugs.
18. Drucker E, Alcabes PG, Marx PA. The injection century: massive unsterile injections and the emergence of human pathogens. *Lancet.* 2001 Dec 8;358(9297):1989–92. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)06967-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)06967-7/fulltext). The reasons behind the very high HCV prevalence rate in Egypt are largely related to the consequences of vaccination campaigns conducted in the country with unsterilized equipment.
19. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. All these figures are taken from this study, as are those related to prevalence rates by country.
20. The classification criteria used by the World Bank for these countries are available on its website: <http://data.worldbank.org/about/country-classifications>. The categories proposed are “High Income,” “Upper Middle Income,” “Lower Middle Income,” and “Low Income,” calculated based on the gross national income (GNI) per country per capita.
21. For instance, during the 1st HCV Community Advisory Board (CAB) that took place in Bangkok on February 22-25 2014, companies, such as Roche and Merck who have been marketing PEG-IFN for years, refused to disclose their prices in countries.
22. The life expectancy in Kenya is 60 and 71 in Cambodia.
23. See the eligibility criteria for the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Available from: [http://www.theglobalfund.org/en/fundingmodel/updates/2014-02-04\\_Eligibility\\_List\\_for\\_2014\\_now\\_available](http://www.theglobalfund.org/en/fundingmodel/updates/2014-02-04_Eligibility_List_for_2014_now_available).
24. Cf. “48 million Americans without health insurance” <http://money.cnn.com/2013/09/17/news/economy/health-insurance-census/index.html?iid=EL>
25. Cf. the infographic “15% of Americans living in poverty” <http://money.cnn.com/2013/09/17/news/economy/poverty-income/>
- 26: <http://www.bloomberg.com/news/2014-03-10/sun-pharma-ranbaxy-recall-some-generic-drug-batches-in-u-s-.html>
27. For relevant figures, see <http://www.aphp.fr/aphp/les-chiffres-clefs>.
28. Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Spreadsheet of donor country pledges 2000–2010. Available from: <http://www.theglobalfund.org/en/partners/governments>.
29. This comparison also puts things into perspective regarding the real level of commitment of France to fight the 3 diseases in LMIC the past decade



30. Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb 13. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/01/06/cid.ciu012.full.pdf>.
31. Gilead Sciences Inc. Press release: Gilead Sciences to acquire Pharmasset, Inc. for \$11 billion. 2011 November 11. Available from: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2011/11/gilead-sciences-to-acquire-pharmasset-inc-for-11-billion#sthash.E45FQzmK.dpuf>.
32. Gilead's stock has doubled from USD42 in march 2013 to USD80 in march 2014. <http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-shareholderCenter>
33. Bloomberg: "Gilead CEO Becomes Billionaire on \$84,000 Hepatitis Drug" (...) He owns 4.2 million shares of Gilead and 6.4 million vested options, according to filings with the U.S. Securities and Exchange Commission". Mar 4, 2014 <http://www.bloomberg.com/news/2014-03-03/gilead-ceo-becomes-billionaire-on-84-000-hepatitis-drug.html>
34. Moon S. Is the Global Fund heading backwards on access to medicines? PLOS speaking of medicine blog. 2013 December 1. Available from: <http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2013/12/01/is-the-global-fund-heading-backwards-on-access-to-medicines>.
35. Datta, P.T.J. Gilead, local generic players in talks.
36. MSF Access Campaign. Untangling the web of antiretroviral price reductions. 16th ed. 2013 July, <http://utw.msffaccess.org/>.
37. AbbVie is currently developing at combo on HCV including 2 DAAs and ribavirin (ABT-450/R/267 + ABT-333 ± RBV). At equal prices, availability and cured results, other combination might be preferred
38. The sixteen countries added from one license to another are mainly islands for which there are also few or no data on HIV/AIDS.
39. Prasad R. India rejects patent claims on two HIV/AIDS drugs. *The Hindu*. 2009 September 7. Available from: <http://www.thehindu.com/sci-tech/health/india-rejects-patent-claims-on-two-hiv-aids-drugs/article15145.ece>.
40. Indian Patent Act, 1970, on "inventions not patentable" (chapter II): «What are not inventions. — The following are not inventions within the meaning of this Act, — [...] (d) the mere discovery of a new form of a known substance which does not result in the enhancement of the known efficacy of that substance or the mere discovery of any new property or new use for a known substance or of the mere use of a known process, machine or apparatus unless such known process results in a new product or employs at least one new reactant.» Available from: [http://ipindia.nic.in/ipr/patent/eVersion\\_ActRules/sections/ps3.html](http://ipindia.nic.in/ipr/patent/eVersion_ActRules/sections/ps3.html).
41. Waning B, Diedrichsen E, Moon S. A lifeline to treatment: the role of Indian generic manufacturers in supplying antiretroviral medicines to developing countries. *J Int AIDS Soc*. 2010 Sep 14;13:35. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js19162en>
42. Source : « background paper «Data on prices, regulatory status, tariffs, and the intellectual property situation of key HIV treatments », prepared by the World Health Organization in collaboration with the Medicines Patent Pool for the Consultation on access to HIV Medicines middle-income countries, 10 – 12 June, 2013, Brasília, Brazil
43. From I-MAK's summary of the TDF opposition in India, available from [http://www.i-mak.org/storage/TDF\\_Opposition\\_Summary.pdf](http://www.i-mak.org/storage/TDF_Opposition_Summary.pdf): "Under s25(1) of the Indian Patents (Amendment) Act ("Act"), any person may legitimately file an opposition to the grant of a patent application based on a number of grounds available. These include, but are not limited to, proving that the claimed invention had already been published; that the invention claimed does not involve any inventive step and would have been obvious to a person working in the relevant field; or that the claimed invention simply does not meet the definition of an invention under the Act. With respect to the last ground, it is important to note that India has adopted a unique provision that states: "new forms of a known substance which do not result in the enhancement of the known efficacy of that substance" are not inventions and, therefore, are not patentable. For this purpose, 'salts' of a known substance shall be considered to be the same substance unless they differ significantly in properties with regard to efficacy."
44. I-MAK. The roadmap: The HIV drug pipeline and its patents. August 2013. Available from: <http://www.i-mak.org/roadmap>.
45. <http://www.thepharmaletter.com/article/i-mak-challenges-gilead-sofosbuvir-patent-in-india>
46. I-MAK and ITPC. Voluntary licensing: optimizing global efforts and measuring impact. 2013 September 10. Available from: <http://www.i-mak.org/storage/Optimizing%20Voluntary%20Licensing%20IMAK-ITPC%2010%20Sep2012.pdf>. Available in French from: [http://www.itpcglobal.org/atomic-documents/11057/20005/Optimizing%20Voluntary%20Licensing%20\(IMAK-ITPC\)%2010%20Sep2012FR%20\(1\).pdf](http://www.itpcglobal.org/atomic-documents/11057/20005/Optimizing%20Voluntary%20Licensing%20(IMAK-ITPC)%2010%20Sep2012FR%20(1).pdf)
47. World Trade Organization. TRIPS Agreement, Part II, Section 5, Article 31. Available from: [http://www.wto.org/english/docs\\_e/legal\\_e/27-trips\\_04c\\_e.htm](http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips_04c_e.htm).
48. WikiLeaks. Cables about Thailand. 2007 January 25. Available from: [https://www.wikileaks.org/plusd/cables/07BANGKOK524\\_a.html](https://www.wikileaks.org/plusd/cables/07BANGKOK524_a.html).
49. Accelerating Access Initiative. Widening access to care and support for people living with HIV/AIDS: progress report. 2002 June. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/isbn9241210125.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/isbn9241210125.pdf).