

Les Perspectives Thérapeutiques de l'amfAR

Sommaire

- 1 Les Génériques du VIH
- 2 Apprendre de la Tuberculose
- 7 Un Penchant pour le Fuzeon ?

Les Génériques du VIH: Prêts pour une Révolution ?

par Anne Christine d'Adesky

En août 2003, le plus grand fabricant de médicaments génériques de l'Afrique du Sud, Aspen Pharmacare a annoncé un plan de production d'une combinaison générique de trois médicaments anti-VIH qui se vendra à moins d'un dollar par jour, par personne. Aspen a lancé le premier médicament générique fabriqué en Afrique, Aspen-Stavudine, au début de ce mois. Le médicament est produit sous une licence volontaire exclusive de Bristol-Myers Squibb qui commercialise la stavudine (d4t) sous le nom de Zerit. Avec des licences semblables de Glaxo-Smith-Kline et de Boehringer Ingelheim, Aspen a soumis des demandes au Conseil de Contrôle des médicaments du pays pour l'approbation de ses versions génériques de la zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), Combivir (AZT,3TC), didanosine (ddI) et névirapine.

La nouvelle fait suite à une décision historique prise le 8 août par l'administration du président Thabo Mbeki—longtemps opposée à l'utilisation des antirétroviraux—de développer un traitement national du VIH d'ici octobre dans le pays présentant la pire épidémie de SIDA dans le monde. L'Afrique du Sud a près de 5 millions de citoyens positifs au VIH, mais seulement une petite fraction d'entre eux a actuellement accès au traitement. Au moins 600.000 d'entre eux ont besoin d'antirétroviraux immédiatement. Une commission gouvernementale de la

Santé et du Trésor a défini les grandes lignes d'un éventail d'options pour développer le traitement à travers le secteur public, en analysant le coût des médicaments balancé contre la survie à long terme. Fournir les antirétroviraux à 20% des personnes dans le besoin équivaldrait à traiter 200.000 personnes d'ici 2008. La couverture totale de tous les cas de SIDA aboutirait à 1,2 million de personnes recevant les médicaments dans les 5 prochaines années.

Cet événement essentiel reflète une victoire majeure pour les activistes de 'Treatment Action Campaign' (TAC) luttant contre le SIDA en Afrique du Sud, qui ont longtemps préconisé l'utilisation de génériques dans leur campagne pour le traitement du VIH. Dans l'une des salves d'ouverture de la bataille pour l'accès aux médicaments, les membres de la TAC ont importé illégalement du fluconazole générique de la Thaïlande en 2000 pour traiter les infections opportunistes. La TAC a récemment augmenté la pression en s'alliant avec des médecins de la ligne de front pour créer le Projet d'approvisionnement de génériques antirétroviraux (GARPP), une compagnie privée qui fonctionnera comme fournisseur en gros de génériques de qualité. Le lancement du GARPP est le symbole de la frustration refoulée à propos des continuelles délais à l'accès aux antirétroviraux—un sentiment

partagé à travers une grande partie du monde en voie de développement. Une combinaison de politique, de fonds limités et de problèmes irrésolus de patentes a largement maintenu les antirétroviraux en dehors des pays en voie de développement jusqu'à présent. Si l'Afrique du Sud est un microcosme de la lutte mondiale pour l'accès aux médicaments anti-VIH, les choses sont sur le point de changer dramatiquement—et les médicaments génériques sont en train de tracer la voie.

Enfin des Antirétroviraux Génériques!

Investiguant un marché, Aspen affirme qu'il espère que le gouvernement, l'ONUSIDA et le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et la malaria seront les clients importants pour ses nouveaux produits. Aspen suit les traces de Cipla, la manufacture indienne indépen-

dante de génériques qui a initié une révolution dans le débat à propos de l'accès au traitement du VIH pour les pays en voie de développement. En 2001, Cipla a offert de vendre ses combinaisons de trois médicaments au groupe médical de soutien à but non lucratif Médecins sans Frontières à 350 dollars l'an, et aux gouvernements à 600 dollars l'an. Ces prix battent même les programmes de rabais hautement médiatisés sur les antirétroviraux à noms commerciaux offerts par les grandes compagnies pharmaceutiques à travers l'Initiative d'Accès Accéléré des Nations Unies. Soudainement, le traitement anti-VIH, tout à fait inconcevable aux prix américains de plus de 10.000 dollars l'an dans les milieux pauvres en ressource est devenu une réelle possibilité et a nourri les demandes pour les médicaments antirétroviraux autour du monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré

Apprendre de la Tuberculose: La Mise en Commun de l'Approvisionnement Appliquée au VIH

par Daniel Raymond

Avec l'augmentation de la demande pour le traitement du VIH dans les pays en développement, l'attention de tous est tournée sur le Dr Jong-Wook Lee, le nouveau Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et ex-directeur du Département de Lutte contre la Tuberculose de l'OMS. La stratégie de l'OMS pour offrir le traitement du VIH à 3 millions d'individus s'est inspirée des leçons apprises du contrôle de la tuberculose, avec Dr Lee bénéficiant des conseils d'un certain nombre d'experts de la tuberculose (TB). En juillet 2003, l'équipe de Lee annonça un projet de création d'un système pour aider les pays à acheter et à distribuer les médicaments anti-VIH selon le modèle du Dispositif Mondial pour l'Approvisionnement en Médicaments (GDF) de la tuberculose, une démarche qui aura des implications profondes sur les génériques antirétroviraux.

Largement acclamé comme un succès, le Dispositif Mondial pour l'Approvisionnement en Médicaments ou GDF (Global Drug Facility) a fourni gratuitement des médicaments à environ 2 millions d'individus depuis son lancement en 2001 avec un objectif de 10 millions en 2005. Avec la mise en commun de l'approvisionnement—plusieurs acheteurs négociant collectivement afin d'obtenir des rabais plus importants—le GDF a causé une réduction sensible du coût des médicaments antituberculeux de première ligne. Avec l'utilisation de techniques compétitives d'enchères, les prix moyens des médicaments pour un traitement de base d'une durée de

six mois ont chuté de 30 %, en dessous de \$10 par patient.

Ce modèle va-t-il marcher pour les médicaments du VIH ? Une évaluation du GDF réalisée en avril 2003 par la Compagnie McKinsey a apporté de solides arguments en faveur de l'extension aux antirétroviraux de la stratégie de la mise en commun de l'approvisionnement. L'économie potentielle est le principal attrait ; toutefois, un système semblable au GDF favorise également une utilisation "rationnelle" des médicaments. Par utilisation rationnelle, on veut dire des régimes de traitement simples et standardisés—de préférence, des combinaisons à dose fixe de deux médicaments ou plus dans une seule pilule—qui sont faciles à prescrire, faciles à prendre et qui minimisent le risque de résistance médicamenteuse. La résistance peut être le résultat d'un traitement insuffisant suite à l'utilisation de médicaments de mauvaise qualité, à l'interruption de l'accès aux médicaments et à des régimes prescrits de façon incorrecte. La mise en commun de l'approvisionnement permet au GDF de surveiller la qualité des médicaments pour la tuberculose, d'assurer un approvisionnement continu et de faire la promotion de l'adoption d'un régime standard de première ligne utilisant une combinaison à dose fixe.

Ces bénéfices ont recueilli l'enthousiasme pour le concept d'un système d'approvisionnement mondial pour les antirétroviraux, avec les experts en TB familiers avec les exigences du traitement VIH. Dr Anthony

que d'ici la fin de l'année, elle fera sortir un plan pour faire augmenter [l'accès au] traitement pour atteindre 3 millions de personnes d'ici 2005.

La publicité répandue sur le mouvement de Cipla a donné le coup d'envoi d'une course entre les différentes compagnies indiennes pour fabriquer des médicaments pour ce qui, selon leur supposition, sera bientôt un marché global à croissance rapide. Dans l'espace de quelques mois, un certain nombre d'autres compagnies privées indiennes comme Ranbaxy, Hetero et Aurobindo étaient en compétition pour des ventes dans le marché mondial naissant et les marchés domestiques (voir l'édition juin/juillet 2002 de 'Les Perspectives Thérapeutiques de l'amfAR', "Les génériques indiens jouent un jeu à haut risque"). Pendant ce temps, des pays comme le Brésil, Cuba et la Thaïlande ont importé des matières premières des compagnies indiennes et ont manufacturé leurs pro-

pres antirétroviraux génériques à travers le secteur publique. Le Brésil fournit l'accès universel au traitement du VIH à travers une combinaison de génériques produits par l'état et des tactiques de négociation agressive avec les détenteurs de patente pour des escomptes exagérées sur des médicaments à noms commerciaux (voir l'édition d'octobre de 'Les Perspectives Thérapeutiques de l'amfAR' : "Le Modèle Brésilien pour le SIDA : un Projet Global ?"). Les officiels de ce pays ont récemment averti les compagnies Abbott, Roche et Merck que le Brésil annulerait leurs patentes sur le lopinavir, le nelfinavir et l'efavirenz s'il ne pouvait pas obtenir des prix plus bas.

Les grands groupes sont sous pression. Lors d'une grande première historique, les producteurs d'antirétroviraux génériques ont battu les compagnies à nom commercial dans une enchère ouverte par neuf pays andins et

Harries du Programme National de Contrôle de la Tuberculose au Malawi argumente ainsi: "Nous avons besoin de régimes standardisés aux pays pauvres et plus il y a de standardisation entre les pays, mieux ça vaut". De récentes négociations entre un groupe de dix pays latino-américains et des fabricants de produits de marque et de génériques a abouti à des coûts réduits de manière significative. A plus petite échelle, la mise en commun des systèmes d'approvisionnement se matérialise déjà avec le Projet d'Approvisionnement en Antirétroviraux Génériques, avec l'UNICEF et avec l'IDA (International Dispensary Association).

Une stratégie mondiale de mise en commun de l'approvisionnement en médicaments du VIH fait face à plusieurs obstacles. Comme le note Ellen Hoen de Médecins Sans Frontières, "ce n'est pas seulement une question de marché ou de prix". Chaque pays a un organisme de contrôle, comme le FDA (Food and Drug Administration aux Etats-Unis), qui réglemente l'accès des médicaments dans le pays selon leur qualité et leur condition de fabrication. Cependant les standards et les ressources des agences de contrôle peuvent avoir de grandes différences, ce qui fait qu'un médicament convenable dans un pays peut être considéré inacceptable dans un autre. La mise en commun de l'approvisionnement fonctionne mieux avec une gamme de fournisseurs qualifiés aussi large que possible: pour les médicaments du VIH, cela peut requérir l'harmonisation des règlements nationaux et faire appel à la liste d'antirétroviraux pré-qualifiés de l'OMS qui comporte quelques génériques. Les problèmes de la propriété intellectuelle représentent des obstacles supplémentaires, particulièrement pour la promotion de combinaisons stan-

dard à dose fixe comme la pilule à trois médicaments produite en Thaïlande et par la compagnie indienne Cipla, pilule contenant le lamivudine (3TC), la stavudine (d4T) et la nevirapine.

L'OMS ne va pas publiciser son plan de mise en commun de l'approvisionnement avant décembre. En attendant, l'équipe du Dr Lee sera forcée de prendre des décisions difficiles. Qui va contrôler l'approvisionnement et quel est le rôle de l'OMS ? Comment va-t-on coordonner et résoudre les problèmes de propriété intellectuelle et de régulations ? Doit-on restreindre l'utilisation de certains antirétroviraux ou de certaines combinaisons ? Le GDF ne fournit que les antituberculeux de première ligne ; pour avoir accès aux médicaments de deuxième ligne, utilisés dans le traitement de la tuberculose résistante à plusieurs médicaments, les pays doivent se conformer aux strictes conditions d'un autre groupe dénommé "Green Light Committee" (littéralement 'comité du feu vert').

Indépendamment du mécanisme d'approvisionnement des antirétroviraux, l'histoire récente des efforts de contrôle de la tuberculose offre un espoir à l'accès au traitement pour le VIH. Le GDF démontre que, avec la disponibilité des médicaments, les demandes d'un traitement efficace peuvent se concrétiser, mobilisant les ressources et renforçant l'engagement gouvernemental. Si le GDF peut fournir le traitement à 10 millions d'individus d'ici l'an 2005, l'objectif de l'accès aux antirétroviraux pour 3 millions commence à paraître plus accessible.

Prière d'envoyer vos commentaires et questions concernant *Les Perspectives Thérapeutiques* à reporters@amfar.org.

par le Mexique qui ont fixé des prix maxima pour les médicaments VIH. L'accord andin est une percée parce qu'il établit un prix de référence mondial pour les antirétroviraux basé sur un prix générique“, a expliqué Bill Haddad, PDG de Biogenics, un producteur américain de médicaments génériques qui représente Cipla. Les négociateurs estiment que les économies leur permettront de traiter 150.000 autres personnes.

Quelques pays d'Afrique et d'Asie ont également commencé à utiliser des antirétroviraux génériques. Avec un système centralisé d'approvisionnement, le Cameroun traite 7.000 personnes en important une combinaison générique lui coûtant moins de 300 dollars l'an par patient. La Thaïlande traite plus de 10.000 personnes à des coûts semblables avec des antirétroviraux génériques produits par l'état. Malgré ces succès, on estime que, sur 6 millions de personnes nécessitant le traitement, environ 300.000 seulement étaient placés sous thérapie au début de 2003. Le Brésil, à lui seul, compte plus de la moitié de ce nombre. Deux ans après le coup innovateur de Cipla, les officiels de la compagnie se plaignent que leurs médicaments bon marché, de haute qualité restent dans les entrepôts indiens alors qu'à travers l'Asie, l'Afrique et d'autres régions pauvres, 8.000 personnes meurent chaque jour faute de médicaments à prix abordable. Au lieu d'une révolution, cela a été une impasse.

La Guerre des Patentes

Pourquoi si peu de génériques ont-ils atteint les personnes vivant avec le SIDA en Afrique et ailleurs ? Qu'est-ce qui empêche les gouvernements d'acquérir ou de fabriquer des génériques? Les fonds demeurent encore un obstacle ; même les prix actuels des génériques dépassent largement ce que la plupart des pays peuvent se permettre, sans avoir le soutien de bailleurs internationaux. Jusqu'ici le support financier pour le traitement du VIH s'est accru durant ces récentes années à travers des sources comme le Fonds Mondial et l'initiative globale de 15 milliards de dollars de l'administration Bush pour lutter contre le SIDA, la moitié de ces fonds est réservée pour le traitement.

Mais l'argent n'est qu'une partie du problème. Le statut légal de la production et de l'exportation d'antirétroviraux génériques a été au premier plan des récentes batailles à propos de la politique de commerce mondial. L'accord de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), sur les Aspects des Droits de la Propriété Intellectuelle touchant au Commerce (ADPIC), rapproche des lois disparates gouvernant de chacun des

pays membres de l'OMC, élevant la protection des patentes, marques [déposées], et droits d'auteur aux normes américaines. Selon l'ADPIC, les compagnies pharmaceutiques jouiront d'un monopole d'au moins 20 ans sur les patentes pour leurs médicaments à noms commerciaux, leur permettant de bloquer l'entrée de concurrents génériques. Les pays membres de l'OMC doivent changer leurs lois sur la propriété intellectuelle pour se conformer à l'ADPIC d'ici 2005.

La consolidation des lois sur les patentes internationales effacera les échappatoires légales ayant permis la production d'antirétroviraux génériques sans violer les patentes. Selon la loi indienne, copier un médicament sous patente est légal aussi longtemps qu'un procédé différent est utilisé pour le fabriquer. Les lois indiennes sur les patentes ne reconnaissent pas les patentes sur les produits—les médicaments eux-mêmes—mais de préférence les patentes sur les procédés de fabrication. Dans le cas du

“IC’est une recette pour restreindre sévèrement les efforts des pays en voie de développement pour accéder aux médicaments et pour protéger la santé publique.”

Brésil, les patentes ne couvrent pas les génériques produits par l'état. La Thaïlande n'a institué une loi sur les brevets qu'en 1992 ; ainsi les médicaments découverts plus tôt pourraient être fabriqués comme des génériques. En 2005, ces pays devront mettre leurs lois sur la propriété intellectuelle en conformité

avec l'ADPIC ou faire face à des sanctions commerciales.

Une décision de l'OMC adoptée en 2001, connue sous le nom de déclaration de Doha, donne une exemption aux pays moins avancés pour l'adoption des dispositions de l'ADPIC liées aux produits pharmaceutiques jusqu'à 2016. L'accord de Doha déclare que tous les pays peuvent et doivent exécuter les lois de l'OMC sur les patentes de façon telle que la santé publique soit placée avant les intérêts commerciaux des détenteurs de patentes. En pratique, cela permet aux pays d'outrepasser les patentes des médicaments dans certaines circonstances à travers les licences obligatoires. En délivrant une licence obligatoire, les gouvernements suspendent les droits de monopole d'un détenteur de patente en autorisant plusieurs fournisseurs à produire des médicaments, ce qui fait diminuer les prix. Ceci ouvre la porte à la fabrication publique et privée de génériques, et en fin de compte, à la baisse des prix. Toutefois, les licences obligatoires sont seulement autorisées pour des médicaments en majeure partie destinés à la consommation locale et non au marché de l'exportation. Ceci crée une situation inextricable: si des pays producteurs comme l'Inde, le Brésil, et la Thaïlande ne peuvent pas exporter des génériques, les pays les plus pauvres et les plus petits, non dotés d'industries génériques

locales, n'auront pas de source pour les importations de médicaments.

L'APDIC exigerait que ces pays acquièrent la capacité de produire ces médicaments localement—un obstacle insurmontable pour plusieurs. La fabrication des médicaments est une affaire complexe qui nécessite l'achat de matériel, le traitement, la production, l'emballage, le contrôle de qualité, la distribution de médicaments, le stockage et des contrôles relatifs. Dans une revue récente des perspectives pour l'établissement de la production locale de médicaments dans les pays en voie de développement, Warren Kaplan et ses collègues de l'École de Santé Publique de l'Université de Boston ont établi que les économies africaines ne pouvaient pas supporter les industries génériques de façon assez efficace pour concurrencer les prix des multinationales. D'autre pays en voie de développement comme les Philippines, ont la capacité de production en place, mais leur taux de VIH est trop faible pour justifier une production d'antirétroviraux génériques uniquement pour le marché domestique. Ces pays disposeront de traitement du VIH abordable seulement s'ils sont autorisés à importer des génériques.

“Un Désastre Non Mitigé”

Le paragraphe 6 de la Déclaration de Doha reconnaît cette contradiction, et a appelé à une résolution du problème avant la fin de 2002—un délai longtemps expiré à cause de la position inamovible des Etats-Unis d'Amérique pendant les négociations. Il se peut que l'OMC résolve ces problèmes à la Conférence ministérielle qui se tiendra à Cancun, au Mexique en septembre. [Note: Ce numéro de *Les Perspectives Thérapeutiques de l'amfAR* a été publié en août 2003]. L'administration Bush a récemment fait allusion à sa volonté d'accepter un compromis sur le langage préliminaire du texte de Motta, un accord qui tente de clarifier la contradiction du paragraphe 6. Les Etats-Unis ont abandonné leur demande de limiter le cadre des maladies qui permettrait l'activation de la solution du paragraphe 6, un point saillant dans les débats préliminaires. A la fin d'août, les officiels américains impliqués dans le commerce ont, à titre d'essai, posé quatre conditions pour une révision du texte de Motta, selon Asia Russell de la *Health GAP* Coalition, qui suit attentivement l'OMC. La première est que seulement des fournisseurs publics de génériques pourraient fournir des médicaments dont l'utilisation est étiquetée “humanitaire”. Ceci écarterait des compagnies privées comme Cipla. La deuxième condition exige une clause permettant aux pays “de renoncer” à

l'exercice de leur droit d'importer des génériques. D'après Russell, la disposition pour “renoncer” permettrait aux Etats-Unis de faire pression sur les pays pour accepter de ne pas émettre des licences obligatoires pour les importations. La troisième condition américaine est un mécanisme de révision ou audit de la manière selon laquelle la solution du paragraphe 6 serait utilisée. La quatrième est la demande d'une “déclaration formelle” qui distingue les médicaments produits de façon générique par un emballage spécial. Ceci aiderait à empêcher la réimportation des génériques bon marché dans les pays riches, où ils pourraient être revendus et [ainsi] diminuer les ventes de leurs équivalents à noms commerciaux.

Le débat de l'OMC a été lancé, avec peu de consensus—et rares sont ceux qui veulent en prédire l'issue. Les activistes ont vu le texte préliminaire proposé pour résoudre le paragraphe 6 “un désastre non mitigé” et ont fait appel aux pays en voie de développement pour bloquer son adoption. “C'est une recette pour restreindre sévèrement les efforts des pays en voie de développement pour accéder aux médicaments et protéger la santé publique”, affirme Spring Gombe, coordonnateur de l'accès Mondial à *Heath Action International* et à d'autres organisations non gouvernementales. “C'est un appel à l'action”.

Dans le futur, il y a deux scénarios possibles : si l'OMC consent à une révision en faveur des génériques, les pays pourraient émettre des licences obligatoires pour obtenir des médicaments génériques contre le sida importés de pays producteurs, sans se soucier de leur capacité à fabriquer eux-mêmes les médicaments ou du statut des brevets sur les médicaments. Là encore, pressent Russel, il faudrait surmonter beaucoup d'obstacles comme stipulé dans le texte de Motta. Mais, si on n'aboutit à aucune solution, alors les pays pourraient encore utiliser légalement les licences obligatoires ou l'importation parallèle afin d'obtenir ou de fabriquer d'anciens génériques, tout autant qu'ils ont la volonté et le pouvoir politiques pour confronter les Etats-Unis.

Les Etats-Unis ont, de façon soutenue et agressive, défendu les intérêts des grands groupes pharmaceutiques, et les activistes affirment que plusieurs pays se sont abstenus d'introduire des antirétroviraux génériques par peur de représailles américaines. Les Etats-Unis et les grands groupes pharmaceutiques ont, tous deux, tenté d'empêcher les pays de prendre des mesures légales sous le couvert de l'APDIC, mesures qui faciliteraient l'accès aux médicaments génériques anti-VIH. En 1998,

“Les grands groupes pharmaceutiques et le gouvernement américain continuent de menacer l'accès aux médicaments bon marché...”

l'Afrique du Sud faisait face à une poursuite judiciaire prolongée lancée par 40 grandes compagnies pharmaceutiques qui cherchaient à bloquer la nouvelle loi sur les médicaments, loi qui orientait les prix et faisait la promotion de l'accès aux médicaments. En fin de compte, les grands groupes pharmaceutiques ont laissé tomber leur poursuite judiciaire face aux pressions mondiales, avec la TAC jouant un rôle principal de mobilisation contre cet outrage. En 2000, les EU ont déposé une plainte contre le Brésil à l'OMC, plainte abandonnée plus tard, mais largement perçue comme une attaque contre la fameuse stratégie brésilienne dans le domaine des antirétroviraux. Toujours en 2000, GlaxoSmithKline a proféré des menaces légales à l'encontre de l'importation du Combivir générique de Cipla par le Ghana. Le rapport du programme des Nations Unies pour le Développement, publié en 2001, a conclu que "la pression de l'Europe et des Etats-Unis fait craindre à plusieurs pays en voie de développement qu'ils perdraient l'investissement étranger direct s'ils utilisaient ou légiféraient en faveur des licences obligatoires". D'après Russell, "les grands groupes pharmaceutiques et le gouvernement américain continuent de menacer l'accès aux médicaments bon marché, en s'entraînant pour s'opposer à l'entrée de l'Inde, du Brésil, de la Thaïlande, de la Chine et d'autres pays fournisseurs dans les marchés des autres pays en voie de développement après 2005, quand les lois de l'APDIC rentreront pleinement en vigueur". Dans l'intervalle, le paradoxe non résolu du paragraphe 6 rend la planification à long terme de l'accès aux antirétroviraux génériques difficile pour les pays.

Au-delà de Cancún, il y a le délai menaçant de l'OMC en 2005, quand les pays membres devront adhérer aux règles de l'APDIC soutenant les patentes. Les pays moins avancés auront jusqu'à 2016 pour le faire. Dans deux ans, le Brésil, l'Inde, et la Thaïlande ne pourront plus être en mesure de fabriquer des génériques pour les nouveaux médicaments comme ils le font maintenant. Finalement, il y a la proposition de la *Zone de Libre Echange des Amériques (ZLEA)*—un successeur de l'Accord de Libre Echange Nord Américain. La prochaine étape des pourparlers se tiendra en novembre à Miami, avec, pour but, l'établissement d'un bloc de commerce libre de 34 pays avant 2005. "Les Etats-Unis veulent exporter une protection des patentes de style américain, ce qui dépasse les niveaux de protection garantis selon l'APDIC", affirme Russell. "Si les américains y arrivent, il y aurait une extension des termes des patentes de plus de 20 ans. Il y aurait un blocus de cinq ans sur tout pays émettant une licence obligatoire, une fois que le brevet aura été déposé. Alors, cela a le potentiel de limiter dra-

matiquement l'accès aux médicaments dans le futur". Sa prise de position sur la ZLEA : "C'est une évidence supplémentaire que les Etats-Unis donnent avec une main ce qu'ils reprennent avec l'autre—nous pouvons voir maintenant que les promesses faites par les Etats-Unis à Doha étaient un mensonge".

L'OMS Veut-elle des Antirétroviraux Génériques ?

Sans égard aux négociations commerciales, le momentum est complètement vers l'augmentation de l'accès à la thérapie anti-rétrovirale alors que plusieurs gouvernements s'engagent dans des plans de traitement du VIH. L'OMS est en train de développer divers plans stratégiques pour supporter l'expansion. En tête de liste de l'OMS se trouve un système d'approvisionnement commun pour les antirétroviraux, système destiné à simplifier l'achat et à la distribution, à réduire le coût des médicaments et à assurer la qualité (voir "Apprendre de la Tuberculose" dans ce numéro de *Les Perspectives Thérapeutiques de l'amfAR*). L'OMS offre également son expertise technique et des ressources qui ont fait leurs preuves pour aider les pays à développer leur capacité d'acheter, de livrer, et de fabriquer des médicaments. Selon le conseiller de l'OMS, Jim Yong Kim, ils ont pour but "de garantir que l'accès aux médicaments ne soit pas un obstacle pour atteindre le but de traiter 3 millions d'ici 2005".

L'OMS a également joué un rôle important dans la légitimation des antirétroviraux génériques en se portant garant de leur qualité après une évaluation rigoureuse. Les organismes de contrôle nationaux, comme le Conseil de Contrôle des Médicaments en Afrique du Sud, supervisent les produits génériques à usage domestique ; toutefois, les standards locaux varient et de nombreux pays manquent de ressources pour assurer la qualité. C'est pourquoi l'OMS est devenue un arbitre mondial indépendant de la qualité des médicaments et des "bonnes pratiques de manufacture". Les antirétroviraux génériques de quatre compagnies—Cipla, Hetero, et Ranbaxy de l'Inde et Combino Pharm de l'Espagne—ont reçu le sceau d'approbation, se trouvant sur sa liste de fournisseurs pré-qualifiés. Pour le moment, la fabrication d'antirétroviraux croît plus rapidement dans le secteur privé que dans le public. Les compagnies indiennes et latino-américaines sont les premiers dans l'industrie des pilules, alors que la Chine et la Corée sont bien positionnées pour fournir les matières premières des médicaments. La production de génériques antirétroviraux par les états a été plus lente à décoller, mais il y a des signes de mouvement. Le Brésil donne des subventions de 100.000 dollars pour le transfert de technologie à 10 pays—cinq en Afrique, cinq en

Amérique latine—pour aider à développer les industries génériques locales de médicaments contre le Sida. Le producteur d'état thaïlandais, GPO, fournit une assistance technique au Ghana, au Zimbabwe et à la Zambie pour mettre en place des usines pilotes de manufacture. La Zambie espère éventuellement fournir des antirétroviraux à 13 pays voisins. Le Nigeria, avec sa grande capacité de fabrication et avec sa population compétente, va aussi de l'avant.

Dans le futur, la plupart des pays auront probablement sur une combinaison de spécialités commerciales et de génériques pour offrir le traitement, en se basant sur la disponibilité et sur le prix. Même les Etats-Unis font preuve de pragmatisme envers les antirétroviraux génériques, avec les porte-parole de l'administration indiquant que le fonds mondial pour le traitement du sida ne serait pas limité aux médicaments à noms commerciaux. Les directives du Fonds Mondial—maintenant présidé

par Tommy Thompson, secrétaire américain de la santé—n'avalisent pas directement les antirétroviraux génériques mais encouragent l'approvisionnement en médicaments de qualité aux prix les plus bas. Avec plus de compétition, les prix baisseront, alors que des plans d'approvisionnement en commun pourraient davantage faire baisser les prix. Certains prévoient des combinaisons à 50 cents par jour dans un futur proche. "Il est clair que les génériques ont complètement changé l'équation", affirme Joep Lange, président sortant de la Société Internationale de Lutte contre le Sida, et personnage-clé derrière les plans d'expansion de l'OMS. "N'était-ce Cipla et d'autres compagnies indiennes, aujourd'hui, nous ne serions pas en train de parler de la possibilité de traiter des millions de personnes. En fin de compte, peu importe que le médicament soit à nom générique ou commercial ; ce qui est important, c'est que le médicament fonctionne et ait un prix abordable".

Un Penchant pour le Fuzeon ?

par Kristen Kresge

L'année de la chèvre : pas tout à fait. Selon Roche, 2003 serait "l'année du Fuzeon". Le premier d'une nouvelle classe de médicaments contre le SIDA fit son entrée en mars dernier, puis trois mois plus tard, en juillet, à la "Conférence de la Société Internationale de SIDA" à Paris; Fuzeon apparemment était partout. La masse de participants à la conférence s'est présentée, chaque jour, pour s'enquérir de la complexité de nouveaux médicaments et regarder les représentants de Roche injecter Fuzeon dans des agrumes. Rares sont les séances où l'impact de ce médicament sur le traitement du VIH n'a pas été mentionné ; toutefois, jusqu'à présent, cette attention ne s'est pas traduite en une montée dramatique de la vente du Fuzeon.

Roche, aidé des médias, a fait l'éloge du Fuzeon (connu sous le nom de T-20 ou enfuvirtide) comme un médicament qui révolutionnerait le traitement de sauvetage, et on s'attendait déjà à beaucoup. Premier inhibiteur d'entrée du VIH, Fuzeon fournit une nouvelle option aux personnes dont le virus est résistant à plusieurs antirétroviraux utilisés dans le traitement du VIH. Pourtant Fuzeon a des désavantages : il nécessite des injections biquotidiennes ; il existe une possibilité d'apparition de résistance si d'autres médicaments puissants ne sont pas utilisés en même temps ; et il est l'anti-rétroviral le plus cher du marché.

Malgré toutes la publicité faite à Paris, les seules données nouvelles présentées sur le Fuzeon étaient les

résultats après 48 semaines de l'étude TORO (les deux grandes épreuves cliniques qui ont conduit à l'approbation du médicament) et une analyse de ce qui a fait prévoir le succès du Fuzeon à 24 semaines. Pas étonnant que ces facteurs étaient, en premier lieu, un compte de CD4 plus élevé et une charge virale inférieure au début, en second lieu, une exposition antérieure à peu d'antirétroviraux et, enfin, des médicaments plus actifs associés à Fuzeon (résumé # 116). Les données à 48 semaines ont démontré que la réponse à 24 semaines, sur laquelle l'approbation a été basée, a généralement persisté durant une année (résumé # LB2).

Ces résultats ont également confirmé que Fuzeon est moins efficace chez les personnes résistantes aux autres médicaments, mais plus utile chez celles qui peuvent le combiner avec les nouveaux médicaments actifs auxquels leur virus n'a pas développé de résistance. Sans autre médicament actif dans leurs régimes, seulement 8% des personnes de l'épreuve de TORO ont eu une charge virale inférieure à 400 copies/mL à 48 semaines. Avec un autre médicament ajouté au régime, le nombre de personnes dont la charge virale était en dessous de 400 copies/mL est passé à 29%.

"Un Faible Départ"

Roche et Trimeris, co-développeurs du médicament, avaient prévu que les premières demandes pour le Fuzeon épuiseraient rapidement la réserve initiale, qui était lim-

itée à cause de la complexité du processus de fabrication. Roche a même installé un système centralisé de prescription pour s'assurer que les gens à qui on prescrivait Fuzeon recevraient un approvisionnement continu du médicament. Cependant, trois mois après les premières expéditions de Fuzeon, les ruées prévues pour accéder au nouveau médicament ne se sont pas produites. Entre son approbation en mars et la fin du mois de juin, seulement 2.250 nouvelles personnes ont intégré Fuzeon dans leur thérapie anti-VIH.

L'utilisation limitée du médicament entraîna un ralentissement des ventes; Trimeris a rapporté seulement \$4.3 millions en ventes de Fuzeon pour le deuxième trimestre de cette année. Ces faibles chiffres sont encore plus frappants, comparés à l'énorme publicité faite autour de l'approbation de ce médicament. Malgré tout, les efforts publicitaires de Roche et de Trimeris n'ont pas entraîné une augmentation brusque des prescriptions. Le lancement du Fuzeon était plutôt faible, a rapporté un investisseur au Wall Street Journal.

Roche reste confiant qu'il peut vendre Fuzeon. "Cela ne nous surprend nullement. Nous pensons que tout se déroule bien", a dit Heather Van Ness, un porte-parole de Roche. Roche a récemment augmenté sa capacité de production dans l'attente de l'augmentation de la demande de Fuzeon. En mi-Juillet, Roche a même augmenté son évaluation annuelle des ventes de Fuzeon. Van Ness assure que, à mesure beaucoup plus de médecins s'habituent à prescrire le médicament, les ventes augmenteront. "C'est le premier anti-viral injectable de la gamme des anti-VIH. Il y a là certainement un potentiel pour une large utilisation. Au début, les médecins prenaient prudemment soin de le prescrire afin de s'y habituer" a dit Van Ness.

Traditionnellement, les médecins acquièrent de l'expérience avec les nouveaux médicaments avant l'approbation, à travers les épreuves cliniques ou les programmes d'accès élargis patronnés par les fabricants, lesquels fournissent les médicaments à ceux qui en ont besoin mais qui avaient été exclus des essais. Avant son approbation, seulement 250 médecins, aux Etats-Unis, fournissaient Fuzeon à approximativement 1.600 personnes sous traitement, dont 1.000 faisant partie des deux études TORO. Six cents personnes additionnelles s'étaient inscrites dans le programme d'accès précoce, un nombre exceptionnellement bas, à cause de l'offre limitée du médicament.

Selon Van Ness, vers la fin de juin, environ 1.000 médecins avaient prescrit Fuzeon à au moins un de leurs patients. Une telle augmentation semblerait contredire la suggestion de Roche selon laquelle la volonté des médecins

à prescrire Fuzeon serait un obstacle à une plus large utilisation.

En fait, selon des données de Roche, les 2.250 nouveaux patients sous Fuzeon représentent seulement la moitié de ceux qui désirent actuellement se le procurer. Au 30 juin, le même nombre était retenu quelque part dans un processus de remboursement, attendant de faire des ententes pour le paiement du coût exorbitant du médicament—en moyenne, le prix en gros du Fuzeon à New York s'élève à \$25.334.

Pour ceux qui ne peuvent payer au prix fort et qui n'ont aucune assurance privée, accéder à Fuzeon exige de passer par un programme de paiement du gouvernement ou par le programme de Roche d'aide aux patients, qui peut gratuitement fournir le médicament à ceux qui sont inéligibles pour les programmes d'état. A la fin de juin, seulement 250 personnes étaient qualifiées pour recevoir Fuzeon à travers le programme d'aide aux patients.

Tous les autres dépendent de Medicaid ou des Programmes d'Etat d'Assistance aux Médicaments contre le SIDA (ADAPs—AIDS Drug Assistance Programs). Quoique les programmes d'état de Medicaid et environ la moitié des ADAPs rembourseront le coût du Fuzeon, le processus de remboursement sécurisé est assez complexe. Chaque état a des restrictions différentes pour approuver les demandes de remboursement et chaque prescription exige une vérification individuelle à cause du coût du Fuzeon. Ce n'est généralement pas le cas pour les prescriptions des autres médicaments anti-VIH qui ne sont pas si minutieusement examinés par Medicaid et ADAPs. En conséquence, les médecins ont noté une longue attente avant que leurs patients soient financés par ces programmes, ce qui contribue à la lenteur des ventes de Fuzeon.

"Ce n'est pas étonnant qu'ils n'aient pas pu beaucoup vendre. Personne ne peut l'obtenir", dit Dr. Robert Murphy de Northwestern University. En attendant Fuzeon, les patients de Murphy continuent avec des régimes de médicaments inefficaces—des combinaisons qui ne suppriment pas totalement le VIH à cause de la résistance au médicament. "Le problème est dans les complications du financement", ajouta-t-il.

Le coût des autres médicaments anti-VIH apporte encore plus de confusion au financement du Fuzeon. Dans les épreuves TORO, les participants prenaient jusqu'à quatre autres médicaments. Le coût pour une telle combinaison pouvait être aussi cher que \$40.000. Pour une combinaison aussi chère, faire des arrangements pour le remboursement par des organismes gouvernementaux ayant des budgets maigres serait responsable de retard additionnel.

Les obstacles dans le remboursement du Fuzeon ont même ralenti l'inscription à des épreuves cliniques d'autres médicaments au stade expérimental. Puisque Fuzeon est plus efficace en combinaison avec d'autres médicaments actifs, les médecins recherchent de nouveaux traitements qu'ils peuvent combiner avec l'inhibiteur d'entrée. Cette approche est particulièrement intéressante pour les personnes avec résistance à tous les autres médicaments disponibles. Le Tipranavir, l'inhibiteur de protéase expérimental de Boehringer Ingelheim, est potentiellement actif contre le VIH résistant aux médicaments, faisant de lui une option attrayante pour l'usage avec le Fuzeon dans le traitement de sauvetage. Cependant, pour Dr. Joël Gallant, directeur de la Clinique Moore pour le VIH à l'hôpital Johns Hopkins, le retard à l'accès du Fuzeon empêche certains de ses patients de passer à la phase III des essais avec le tipranavir. "Il m'était incroyablement difficile d'obtenir le médicament pour les patients", déclara Gallant.

Les complications de l'Injection

En dépit des avantages de la combinaison du Fuzeon aux nouveaux médicaments comme le tipranavir, tout le monde n'attend pas que de nouveaux traitements soient disponibles. Fuzeon peut avoir un bénéfice durable, même pour les personnes qui l'emploient seul. Selon Matt Sharp, directeur de l'éducation du traitement au Réseau (Test Positive Aware Network), à Chicago, prendre Fuzeon pendant un an et demi voulait dire retourner au travail après une période d'incapacité. Toutefois, selon Sharp, la décision d'adopter le médicament dépend surtout de l'agressivité de quelqu'un en ce qui concerne le traitement.

"Je peux recommencer à travailler, et mon énergie est sans limite", dit Sharp, dont le compte de CD4 avait graduellement augmenté depuis qu'il a commencé à prendre Fuzeon dans une épreuve clinique. "Mais, je comprends parfaitement pourquoi les gens ne voudraient pas choisir un médicament à injection biquotidienne. C'est un choix personnel. Il dépend seulement de votre tolérance" a-t-il ajouté.

Le Fuzeon entraîne des réactions douloureuses au site d'injection qui sem-

blent persister durant tout le traitement. On s'inquiète que, avec le temps, les sites pour injecter le Fuzeon deviennent limités, à cause de la longue durée des réactions. Sharp lutte encore contre ces réactions, bien que les injections soient devenues une partie de sa routine quotidienne.

D'autres sont plus hésitants à employer le Fuzeon. Gallant et Murphy ont, tous deux, eu des patients qui évitent de prendre le médicament, préférant rester sur des régimes inefficaces de médicaments.

Roche reconnaît que les injections constituent un obstacle à l'adoption du Fuzeon. Van Ness admet également que, à l'origine, le processus compliqué de remboursement a posé des problèmes dans la distribution du Fuzeon. Ces retards continuent à façonner la perception de beaucoup de médecins sur les obstacles à l'accès à

Fuzeon, malgré les efforts de Roche pour accélérer le remboursement. Maintenant, selon Van Ness, du moment où une prescription est reçue, au moment de l'expédition du médicament, cela devrait prendre approximativement deux semaines. Un certain retard est inévitable; parallèlement à la vérification du paiement, Roche doit également garantir un approvisionnement en médicaments d'au moins six mois pour tous les patients.

Roche et Trimeris ont annoncé à Paris que davantage de Fuzeon serait disponible cette année. Au début, ils ont prédit que le processus complexe de fabrication générerait sa disponibilité, avec un approvisionnement suffisant pour seulement 12.000 à 15.000 individus à travers le monde en 2003. En juillet, Roche a annoncé que Fuzeon serait, cette année, disponible pour au moins 18.000 personnes—10.000 à 12.000 pour les Etats-Unis. "Notre stock est plus grand que prévu, mais il est encore limité", a précisé Van Ness.

Chacun essaie de deviner si la demande pour le Fuzeon parviendra à rattraper cette augmentation de stock. Fuzeon n'est pas un médicament facile à prendre, mais il faudra attendre longtemps avant qu'un inhibiteur d'entrée soit disponible sous forme de pilule facile à avaler. Pour l'instant, "il est trop tôt pour faire des prévisions", a déclaré Van Ness, faisant allusion aux futures ventes de Fuzeon. "Je ne pense pas qu'on devrait déjà s'en inquiéter."

amfAR[™]

AIDS RESEARCH

Service d'Information sur les Traitements

Gretchen Schmelz Armstrong
**Directeur du
Programme et Editeur**

Daniel Raymond
Editeur Invité

Elizabeth Paukstis
**Rédactrice de l'Annuaire
des Traitements**

Kristen Kresge
Journaliste Permanente

Melissa Laurie
Adjointe à la Rédaction

Bernard Boey
Webmestre / Directeur Artistique

W. Keith Henry
Médecin Consultant

Raoul Norman-Tenazas
Yolande Hunter
Conception et Graphiques

Version Espagnole
Grupo de Trabajo sobre
Tratamientos de VIH (gTt)
Barcelone, Espagne

Version Française
Haïti Medical
Haitimedical.com
Rochester, NY

Version Chinoise
President Translation
Service Group International

© 2003, Tous Droits Réservés