



Brevets et licences pour les antirétroviraux : point de la situation

Juillet 2015

Secrétariat d'UNITAID
Organisation mondiale de la Santé
20 Avenue Appia
CH-1211 Genève 27
Suisse

T +41 22 791 55 03
F +41 22 791 48 90
unitaid@who.int
www.unitaid.eu

Medicines Patent Pool
17 Chemin Louis-Dunant
CH-1202 Genève 20
Suisse

T +41 22 533 5055
office@medicinespatentpool.org
www.medicinespatentpool.org

UNITAID est hébergé et administré par l'Organisation mondiale de la Santé

© 2015 Organisation mondiale de la Santé
(Agissant pour le compte du Secrétariat d'UNITAID en tant qu'organisation hôte)

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue.

Ce rapport a été préparé par Esteban Burrone et Karin Timmermans. Les auteurs ont pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, Medicines Patent Pool, UNITAID ou l'Organisation mondiale de la Santé ne sauraient être tenus responsables des préjudices subis du fait de son utilisation.

TABLE DES MATIÈRES

<i>Acronymes et abréviations</i>	iv
<i>Avant-Propos</i>	1
<i>Structure du rapport</i>	2
1. INTRODUCTION	3
1. Brevets et antirétroviraux	3
1.2 Brevets en tant que droits à caractère territorial	4
1.3 Délivrance d'une licence concernant des brevets pour des antirétroviraux	4
1.4 Brevets et combinaisons à dose fixe	5
1.5 Méthodologie et sources des données	5
1.6 Avertissements	6
1.7 Pays couverts	6
2. VUE D'ENSEMBLE DES BREVETS PAR ANTIRÉTROVIRAL	7
2.1 Abacavir (ABC)	7
2.2 Atazanavir (ATV)	9
2.3 Cobicistat (COBI)	10
2.4 Darunavir (DRV)	11
2.5 Dolutégravir (DTG)	12
2.6 Éfavirenz (EFV)	13
2.7 Elvitégravir (EVG)	14
2.8 Emtricitabine (FTC)	15
2.9 Étravirine (ETV)	16
2.10 Lamivudine (3TC)	17
2.11 Lopinavir (LPV)	18
2.12 Maraviroc (MVC)	19
2.13 Névirapine (NVP)	20
2.14 Raltégravir (RAL)	21
2.15 Rilpivirine (RPV)	22
2.16 Ritonavir (RTV ou r)	23
2.17 Ténofovir alafénamide (TAF)	24
2.18 Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	25
2.19 Zidovudine (AZT)	26
3. CONCLUSION	27
Annexe I. Tableau récapitulatif des brevets et des licences pour les ARV	28
Annexe II. Vue d'ensemble des brevets et des licences pour une sélection de combinaisons à dose fixe	30
Annexe III. Modalités des licences concédées par ARV	33

Acronymes et abréviations

3TC	lamivudine	LPV/r	lopinavir/ritonavir (combinaison à dose fixe)
ABC	abacavir	MPP	Communauté de brevets pour les médicaments (en anglais <i>Medicines Patent Pool</i>)
ARIPO	Organisation Régionale Africaine de la Propriété Intellectuelle (en anglais <i>African Regional Intellectual Property Organization</i>)	MVC	maraviroc
ARV	antirétroviral(aux)	NVP	névirapine
ATV	atazanavir	OAPI	Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle
AZT	zidovudine	OEAB	Organisation Eurasienne des Brevets
c	cobicistat	OMPI	Organisation mondiale de la Propriété Intellectuelle
COBI	cobicistat	OMS	Organisation mondiale de la Santé
CDF	combinaison à dose fixe	r	ritonavir
d4T	stavudine	RAL	raltégravir
DRV	darunavir	RPV	rilpivirine
DTG	dolutégravir	RTV	ritonavir
EFV	éfavirenz	TAF	ténofovir alafénamide
ETV	étravirine	TDF	ténofovir disoproxil fumarate
EVG	elvitégravir		
FTC	emtricitabine		
LPV	lopinavir		

AVANT-PROPOS

Nous sommes heureux de vous présenter la deuxième édition du rapport *Brevets et licences pour les anti-rétroviraux : point de la situation*, publié par UNITAID et Medicines Patent Pool (MPP). UNITAID a fondé la communauté de brevets de médicaments (MPP) en 2010 dans le but d'élargir l'accès à des médicaments anti-VIH de meilleure qualité et d'un prix plus abordable. Ayant pour mission commune d'améliorer les options thérapeutiques qui s'offrent aux porteurs du virus dans les pays en développement, les deux organisations restent fermement résolues à rendre plus transparente la situation concernant les brevets des traitements anti-VIH nouveaux et recommandés par l'OMS. Il y a peu encore, il était difficile de se faire une idée complète de la situation des brevets concernant ces médicaments, surtout dans les pays à forte prévalence. L'obtention d'informations prenait du temps, coûtait cher et exigeait souvent de hautes compétences juridiques, techniques et linguistiques.

La base de données sur le statut des brevets créée en avril 2012 par la communauté MPP a permis de bien mieux cerner les problèmes de propriété intellectuelle que posent le développement et la mise à disposition à plus grande échelle des médicaments anti-VIH importants. Aujourd'hui, la base de données est la plus grande source d'informations sur les brevets des antirétroviraux dans les pays en développement et elle sert de guide aux organismes d'achat internationaux, aux concepteurs de génériques, aux organisations internationales et aux programmes thérapeutiques nationaux partout dans le monde.

En 2014, UNITAID et la communauté MPP ont publié une brochure de référence facile à utiliser en complément de la base de données. Ce rapport donnait aux acteurs travaillant dans le domaine du VIH et de l'accès au traitement un aperçu global de la situation dans le domaine de la propriété intellectuelle. Compte tenu de l'intérêt suscité par le rapport de l'année dernière et de l'évolution rapide du cadre juridique et réglementaire, nous présentons ici une version actualisée de cette publication. Nous espérons qu'elle continuera d'être utile à de nombreux partenaires et à la communauté de la santé publique dans son ensemble.



Lelio Marmora
Directeur exécutif
UNITAID



Greg Perry
Directeur exécutif
Medicines Patent Pool

Structure du rapport

Ce rapport vise à donner une vue d'ensemble de la situation, en avril 2014, des droits de brevet concernant une sélection d'antirétroviraux (ARV) dans les pays en développement. L'accent est mis principalement sur les ARV recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ainsi que sur les nouveaux ARV qui ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché ou qui sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase III.

La première partie de ce rapport présente de façon succincte les notions de brevet et de licence ainsi que leur impact sur le marché des ARV. Cette introduction explique certaines notions clés en vue de faciliter la compréhension des informations contenues dans la suite du rapport. Elle décrit également les sources des données utilisées dans le rapport ainsi qu'un certain nombre d'avertissements à l'égard des informations qu'il contient.

La seconde partie du rapport, qui en constitue l'élément central, décrit la situation de chaque ARV en termes de brevets et de licences dans 86 pays. Pour chaque ARV, le rapport indique si ce médicament est utilisé dans une ou plusieurs combinaisons à dose fixe (CDF) pour lesquelles un brevet spécifique peut avoir été accordé. Des conclusions générales sont tirées sur la base des données présentées. L'objectif principal est de fournir une vue d'ensemble de la situation des brevets pour chaque ARV et plus particulièrement de montrer dans quels pays la concurrence sur le marché d'un ARV donné est possible au vu des brevets et des licences existants.

L'annexe I contient un tableau récapitulatif qui fournit un « instantané » des brevets et des licences accordés pour les ARV dans les pays en développement.

L'annexe II donne une vue d'ensemble des brevets pour une sélection de combinaisons à dose fixe.

L'annexe III contient un résumé des informations actuellement disponibles publiquement sur les licences volontaires existantes.

1. INTRODUCTION

1.1 Brevets et antirétroviraux

Un brevet est un droit accordé par un gouvernement pour conférer l'exclusivité sur une nouvelle invention pour une période généralement limitée à 20 ans. Au cours de cette période, le titulaire du brevet a le droit d'empêcher des tiers de fabriquer, d'importer, d'offrir à la vente, de commercialiser ou d'utiliser l'invention brevetée dans le ou les pays où ce brevet a été accordé. Les brevets peuvent être accordés pour différents types d'inventions, notamment pour un nouveau médicament comme un nouvel ARV. Cette section donne une brève description des modalités d'octroi des brevets pour les ARV et présente un certain nombre de notions clés en vue de faciliter la compréhension de la seconde partie ainsi que des annexes du rapport.

Pour obtenir un brevet sur un nouvel ARV, un laboratoire pharmaceutique ou un organisme de recherche doit déposer une demande de brevet auprès de l'office national des brevets de chaque pays dans lequel elle/il souhaite obtenir l'exclusivité¹. Chaque office des brevets est alors responsable de l'examen de cette demande² et il lui revient de décider si l'invention, telle que décrite dans le dossier de demande de brevet, remplit les critères de brevetabilité. Le processus d'examen des demandes de brevets dure généralement plusieurs années. Au cours de cette période, la demande de brevet est considérée comme étant « en instance ». Si l'invention est considérée comme satisfaisant aux critères de brevetabilité, l'office national délivre un brevet qui confère des droits exclusifs au titulaire du brevet, lui permettant ainsi d'empêcher des tiers de fabriquer, de commercialiser, d'importer ou d'utiliser le produit ou le procédé breveté dans le pays où celui-ci a été accordé. Certains offices nationaux des brevets prévoient une procédure d'opposition aux brevets à présenter dans un délai déterminé. En fonction des lois en vigueur dans le pays, des tiers peuvent recourir à cette procédure d'opposition avant ou après la délivrance d'un brevet.

Un brevet peut être octroyé pour un nouveau produit, tel qu'un médicament, ou encore pour un procédé de fabrication de ce médicament. Un brevet de produit peut être accordé pour une nouvelle molécule (il est alors souvent appelé brevet « de base » ou brevet « de la molécule »). Un brevet peut également être accordé pour une forme (chimique ou galénique) ou une formulation spécifique d'un médicament (il est alors souvent appelé brevet « secondaire »). Dans ce dernier cas, le brevet peut par exemple s'appliquer à une forme particulière de sel, à une formulation particulière d'un médicament donné (solution orale ou comprimé) ou encore à une combinaison à dose fixe qui associe plusieurs ARV dans un seul comprimé³. Certains brevets secondaires (notamment ceux pour des formes galéniques liquides) sont pertinents pour les formulations pédiatriques d'un médicament, mais ne couvrent pas les formulations pour adulte. Dans la pratique, les nouveaux ARV sont généralement couverts par plus d'un brevet ou par plus d'une demande de brevet.

Ce rapport se concentre sur les brevets de base pour les ARV ainsi que sur une sélection de brevets secondaires. Dans un souci de simplification, les informations sur plusieurs brevets secondaires concernant un même ARV ont parfois été combinées. Cela concerne notamment les brevets secondaires pour les combinaisons à dose fixe ou encore lorsqu'il existe plusieurs brevets secondaires/demandes de brevets secondaires pour un ARV particulier. Il est alors indiqué dans le texte et dans les tableaux si au moins un brevet secondaire a été accordé ; si ce n'est pas le cas, il est indiqué si au moins une demande de brevet a été déposée.

1 Un déposant (aussi appelé « demandeur ») dispose d'un délai de 12 mois, à compter de la date du dépôt de la demande initiale, pour déposer une demande de brevet concernant la même invention dans tous les pays où il souhaite obtenir un titre d'exclusivité. Après ce délai, de telles demandes ne sont plus possibles. Si une demande internationale de brevet est déposée en vertu du Traité de coopération en matière de brevets (PCT) administré par l'OMPI, la période de 12 mois est prolongée en pratique à 30 mois.

2 Il est à noter que certains offices des brevets (par exemple en Afrique du Sud) ne procèdent pas à un examen sur le fond des demandes de brevets, mais examinent uniquement si l'ensemble des formalités ont été remplies.

3 Il convient cependant de noter que les pays ayant des critères de brevetabilité différents, certaines inventions représentant une avancée mineure peuvent ne pas être brevetables dans certains pays.

1.2 Brevets en tant que droits à caractère territorial

Les droits de brevet ont un caractère territorial, c'est-à-dire qu'ils ne sont valables que sur le territoire pour lequel le brevet a été accordé. Ce territoire est le plus souvent un pays, mais il existe également certains offices régionaux des brevets qui délivrent des brevets pour un groupe de pays. C'est par exemple le cas de l'Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle (OAPI), qui accorde des brevets valables dans 16 pays d'Afrique. Les autres offices régionaux des brevets mentionnés dans ce rapport sont l'Organisation Régionale Africaine de la Propriété Intellectuelle (en anglais *African Regional Intellectual Property Organization*, soit ARIPO) et l'Organisation Eurasienne des Brevets (OEAB). La liste des pays couverts par ces offices régionaux des brevets figure à la section 1.7.

En raison du caractère territorial des brevets, il est possible qu'un ARV soit breveté dans certains pays mais pas dans d'autres. En conséquence, le niveau de concurrence sur le marché d'un même ARV peut être différent d'un pays à un autre.

Malgré le caractère territorial des brevets, il est important de noter que l'existence de brevets pour les ARV dans les pays qui produisent la plupart de ces ARV (par exemple l'Afrique du Sud, le Brésil, la Chine et l'Inde) peut suffire pour assurer aux titulaires de ces brevets l'exclusivité dans l'ensemble des pays en développement. Ceci est dû au fait que les brevets accordés dans les pays de fabrication peuvent être utilisés pour empêcher la production du médicament breveté, et donc son exportation, dans d'autres pays. Pour déterminer s'il existe des brevets qui peuvent avoir un impact sur la concurrence sur le marché dans un pays qui importe des ARV, il est donc souvent nécessaire d'examiner la situation des brevets à la fois dans les pays susceptibles de fabriquer les ARV et dans le pays importateur.

1.3 Délivrance d'une licence concernant des brevets pour des antirétroviraux

Pendant la durée du brevet, le titulaire du brevet peut exercer son droit à empêcher les tiers de fabriquer, de commercialiser ou d'importer sans son consentement le produit breveté. Toutefois, le titulaire du brevet peut également donner son consentement à d'autres fabricants de produire ou de commercialiser le produit sous certaines conditions. Cela se fait généralement par le biais d'une « licence volontaire » qui définit les conditions dans lesquelles ce consentement est donné.

Les contrats de licence volontaire contiennent généralement des clauses concernant les aspects suivants : les pays dans lesquels le médicament peut être fabriqué ou commercialisé ; si le développement de combinaisons à dose fixe est autorisé ; si des redevances doivent être versées au titulaire du brevet ; quels sont les critères de qualité que le titulaire de la licence doit respecter ainsi qu'un large éventail d'autres clauses indiquant les modalités d'utilisation de la licence⁴. Il n'est malheureusement pas possible de procéder à une analyse détaillée des licences volontaires à ce stade, les termes et conditions de ces licences étant le plus souvent confidentiels, à l'exception des licences négociées par la Communauté de brevets pour les médicaments (en anglais *Medicines Patent Pool*, soit MPP). Certaines clauses générales sont néanmoins connues et figurent dans le présent rapport.

Dans certains cas, un titulaire de brevet peut s'engager à ne pas exercer ses droits d'exclusivité dans certains pays. Un tel engagement peut être pris par le biais d'une déclaration de renonciation, d'un engagement à ne pas exercer les droits de brevet, d'un accord de non-poursuite ou d'un autre mécanisme similaire. En pratique, l'effet de tels engagements est souvent similaire à celui d'une licence et sera traité dans le présent rapport comme équivalent à une licence. Néanmoins, ces mécanismes varient dans leur champ d'application ainsi que dans leur degré de fiabilité.

Le recours aux licences volontaires est devenu relativement courant dans le domaine du VIH. Il est donc important d'examiner à la fois si des brevets ont été accordés pour un ARV donné et s'il existe des licences couvrant un pays donné. En conséquence, ce rapport contient pour chaque ARV des informations concernant la situation des licences.

4 Les termes et les conditions de licences peuvent, selon les cas, limiter ou favoriser l'accès à l'invention. Pour une vue d'ensemble des termes et conditions permettant le meilleur accès possible, voir : Park C, Moon S, Burrone E, Boulet P, Juneja S, 't Hoen E, et al. Voluntary licensing: an analysis of current practices and key provisions in antiretroviral voluntary licenses. Présentation faite à la 19^{ème} Conférence sur le sida, Washington, DC, 25 juillet 2012. (<http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/Current-Practice-and-Key-Provisions-in-ARV-VLs.pdf>, consulté en ligne le 10 juillet 2014).

Certaines des licences mentionnées dans ce rapport ont été négociées par le MPP. Le MPP a été créé en 2010 avec le soutien d'UNITAID afin de négocier des licences volontaires transparentes et axées sur la santé publique pour les médicaments utilisés dans le traitement du VIH. Son objectif est d'améliorer l'accès à des traitements plus abordables contre le VIH dans les pays en développement et de promouvoir le développement de nouvelles technologies telles que des combinaisons à dose fixe et des formulations adaptées aux enfants.

En plus des licences volontaires, il existe également des cas où un gouvernement peut intervenir sans le consentement du titulaire du brevet et délivrer une licence permettant à un tiers de fabriquer ou d'importer un médicament donné malgré l'existence d'un brevet. Ce mécanisme, appelé licence obligatoire, est autorisé par la plupart des lois nationales sur les brevets.

1.4 Brevets et combinaisons à dose fixe

Les avantages des combinaisons à dose fixe (CDF), qui associent plusieurs ARV dans une forme galénique unique pour le traitement du VIH, ont été soulignés à de multiples reprises⁵. Il est important de noter que les brevets accordés pour les ARV entrant dans la composition d'une CDF peuvent avoir un impact sur la concurrence du marché de cette CDF dans son ensemble. Pour qu'un fabricant d'ARV puisse être en mesure de fabriquer une CDF donnée et d'approvisionner un pays donné, il devra s'assurer que, dans les pays de fabrication et dans les pays de commercialisation, il n'existe aucun brevet « bloquant » pour l'un des ARV entrant dans la composition de cette CDF. S'il existe de tels brevets, le fabricant devra s'assurer qu'il dispose des licences nécessaires pour fabriquer cette CDF.

Dans certains cas, des brevets peuvent être accordés pour les combinaisons à dose fixe elles-mêmes. C'est par exemple le cas pour l'association ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et emtricitabine (FTC) ou pour l'association abacavir (ABC) et lamivudine (3TC). Ces « brevets d'association » doivent être pris en considération lors de l'analyse des différents brevets pouvant avoir un impact sur un schéma thérapeutique donné. On trouvera à l'annexe II des informations sur les brevets et les licences pour certaines combinaisons à dose fixe.

1.5 Méthodologie et sources des données

La version originale de ce rapport a été préparé par Esteban Burrone du MPP et Karin Timmermans d'UNITAID, avec la participation de Sandeep Juneja, Chan Park, Carmen Perez-Casas et Greg Perry. Pascale Boulet, Claire Willmington et Esteban Burrone ont actualisé la seconde version de ce rapport.

Pour ce rapport, la principale source de données sur les brevets est la *base de données sur le statut des brevets d'une sélection de médicaments contre le VIH* élaborée par le MPP. Elle couvre 24 ARV dans 89 pays et représente la source de données la plus complète disponible aujourd'hui concernant la situation juridique des brevets pour les ARV. Cette base de données contient des informations collectées auprès des offices nationaux et régionaux de brevets, principalement dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Certains des pays figurant dans la base de données du MPP sont désormais des pays à revenu élevé, selon la classification de la Banque mondiale, et n'ont donc pas été inclus dans le présent rapport, qui se concentre sur les pays à revenu faible et intermédiaire.

Les informations concernant les licences volontaires pour les ARV ont été obtenues à partir de communiqués de presse et d'autres communications publiques des laboratoires pharmaceutiques, ou sur la base des licences négociées par le MPP. Comme mentionné plus haut, les informations publiques concernant certaines des licences volontaires sont cependant très limitées.

⁵ Se référer par exemple au document suivant : Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2013.

1.6 Avertissements

Bien que la base de données utilisée pour élaborer ce rapport constitue la source la plus complète de données sur la situation des brevets dans les pays en développement, elle présente un certain nombre de limites qu'il est important de relever. Cette base de données contient des informations sur une sélection de brevets par ARV, sans pour autant en faire une liste exhaustive. Il se peut donc que, dans certains cas, d'autres brevets pertinents n'aient pas été identifiés et qu'ils ne soient donc pas mentionnés dans ce rapport.

En outre, la base de données est régulièrement mise à jour. La situation des brevets pour un ARV donné dans un pays donné peut donc changer et les données peuvent devenir obsolètes. Pour obtenir les informations les plus à jour possible sur la situation d'un brevet ou d'une demande de brevet donné, il est recommandé de toujours consulter l'office national ou régional des brevets.

En ce qui concerne les dates d'expiration des différents brevets, le présent rapport part de l'hypothèse que les brevets arrivent à expiration 20 ans après le dépôt de la demande de brevet dans la plupart des pays. Cependant, il convient de noter que la date exacte d'expiration peut varier d'un pays à un autre du fait de différences dans les lois nationales sur les brevets ou de l'existence de prolongations de la durée des brevets possibles dans certains pays.

Enfin, bien que la base de données contienne des informations concernant 89 pays (à revenu faible et intermédiaire principalement) où résident plus de 85 % des personnes vivant avec le VIH, elle ne couvre pas tous les pays, en l'absence de données communiquées au MPP. Une liste des pays couverts par ce rapport figure à la section 1.7.

En ce qui concerne les licences volontaires, les données contenues dans le rapport se limitent aux informations mises à la disposition du public par les laboratoires pharmaceutiques ayant concédé ces licences. Ces informations peuvent donc être incomplètes.

Concernant les licences obligatoires, au-delà de celles qui ont été largement médiatisées, il existe des cas où des pays ont adressé une lettre à des organismes d'approvisionnement indiquant qu'en dépit de l'existence de brevets sur un médicament, ce médicament peut être importé pour approvisionner le ministère de la santé. Bien que certains de ces cas aient été signalés ailleurs⁶, les informations disponibles publiquement sur cette pratique sont insuffisantes. Il n'a donc pas été possible de les inclure dans le présent rapport.

1.7 Pays couverts

Les pays couverts par ce rapport sont les suivants : Afrique du Sud, Albanie, Algérie, Argentine, Bolivie, Bosnie-Herzégovine, Brésil, Chine, Colombie, Costa Rica, Cuba, Equateur, Égypte, Géorgie, Guatemala, Honduras, Inde, Indonésie, Jordanie, Malaisie, Maroc, Mexique, Mongolie, Monténégro, Nicaragua, Nigéria, Ouzbékistan, Pakistan, Panama, Paraguay, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB, Pérou, Philippines, République dominicaine, Salvador, Sri Lanka, Thaïlande, Tunisie, Turquie, Ukraine, Venezuela et Viet Nam.

Les pays membres de l'ARIPO sont les suivants : Botswana, Gambie, Ghana, Kenya, Lesotho, Libéria, Malawi, Mozambique, Namibie, Ouganda, République-Unie de Tanzanie, Rwanda, Sao Tome –et-Principe, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Zambie et Zimbabwe.

Les pays membres de l'OEAB sont les suivants : Arménie, Azerbaïdjan, Bélarus, Fédération de Russie (non incluse dans ce rapport), Kazakhstan, Kirghizistan, Moldavie, Tadjikistan et Turkménistan.

Les pays membres de l'OAPI sont les suivants : Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Comores, Congo, Côte d'Ivoire, Gabon, Guinée, Guinée-Bissau, Guinée équatoriale, Mali, Mauritanie, Niger, République centrafricaine, Sénégal, Tchad et Togo.

⁶ t Hoen E, The global politics of pharmaceutical monopoly power, Diemen, AMB Publishers, 2009.

2. VUE D'ENSEMBLE DES BREVETS PAR ANTIRÉTROVIRAL

2.1 Abacavir (ABC)

L'abacavir est recommandé par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention pour le nourrisson et pour l'enfant.

Situation des brevets

Le brevet de base de l'abacavir a expiré en 2010 dans tous les pays pour lesquels des données récentes sont disponibles. Il existe cependant d'autres brevets pour des formes chimiques et des formes galéniques de l'abacavir qui peuvent avoir un impact sur le marché de l'abacavir et de certaines formulations contenant de l'abacavir.

Un brevet sur le sel d'hémisulfate doit expirer en 2018. Selon les informations disponibles, ce brevet a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Algérie, Argentine, Chine, Equateur, Égypte, Géorgie, Guatemala, Honduras, Indonésie, Jordanie, Malaisie, Maroc, Mexique, Nicaragua, Nigéria, Pakistan, Panama, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB, Pérou, Philippines, Salvador, Sri Lanka, Tunisie, Turquie et Ukraine. Une demande de brevet a été déposée au Brésil et en Thaïlande.

Un brevet sur la solution orale pédiatrique, qui doit expirer en 2019, a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Algérie, Argentine, Colombie, Guatemala, Honduras, Inde, Indonésie, Malaisie, Maroc, Mexique, Nicaragua, Pakistan, Panama, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OEAB, Pérou, Philippines, République dominicaine, Sri Lanka, Thaïlande, Tunisie et Turquie. Une demande de brevet est en instance en Égypte.

Situation des licences

Le titulaire du brevet s'est engagé à concéder une licence sur l'abacavir aux fabricants d'ARV intéressés dans l'ensemble des pays à faible revenu, les pays les moins avancés et l'Afrique subsaharienne (ce qui représentait 69 pays lorsque cet engagement a été annoncé).

En février 2013, les brevets pour les formulations à usage pédiatrique de l'abacavir ainsi que pour la combinaison à dose fixe (CDF) à usage pédiatrique abacavir et lamivudine (3TC) ont fait l'objet d'une licence concédée au MPP avec un champ d'application géographique de 118 pays. En novembre 2014, le territoire de la licence a été étendu à 121 pays, y compris le Pérou, l'Ukraine et le Venezuela. Cette licence permet également la commercialisation dans d'autres pays où aucun brevet n'est en vigueur⁷. En outre, une licence sur les formulations à usage pédiatrique de l'abacavir a été concédée directement à au moins un fabricant par le titulaire du brevet, avec une portée géographique plus limitée.

Dans le cadre de la licence MPP sur dolutegravir (DTG), les titulaires bénéficient d'une renonciation au droit de poursuite pour les formulations contenant ABC et DTG pour les pays couverts par la licence DTG.

En 2012, l'Indonésie a émis une licence obligatoire pour l'abacavir et l'Équateur a émis une licence obligatoire sur le brevet pour la CDF mentionnée ci-dessous.

Combinaisons à dose fixe

Des CDF abacavir et lamivudine ainsi qu'abacavir, lamivudine et zidovudine ont été mises au point et sont aujourd'hui commercialisées par de nombreux fabricants de produits génériques. Des brevets pour l'une ou les deux CDF existent dans plusieurs pays, dont les suivants : Afrique du Sud, Brésil, Chine, Géorgie, Malaisie, Mexique, Pakistan, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB, Ouzbékistan, Philippines, Thaïlande et Turquie. Une demande de brevet(s) a été déposée au Sri Lanka.

⁷ Le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP à l'adresse suivante : www.medicinespatentpool.org.

Une combinaison plus récente de l'abacavir avec la lamivudine et le dolutégravir a été approuvée par les autorités réglementaires de l'Union européenne et des Etats-Unis en 2014; les brevets sur cette combinaison sont en instance ou accordés dans plusieurs juridictions.

Conclusion

Bien que le brevet de base sur l'abacavir soit arrivé à expiration, des brevets sur le sel d'hémisulfate, la formulation pédiatrique ainsi que sur la CDF abacavir et lamivudine ont été accordés dans de nombreux pays. Ces brevets pourraient limiter la concurrence sur le marché de l'abacavir dans certains pays non couverts dans les accords de licences volontaires.

2.2 Atazanavir (ATV)

L'atazanavir (potentialisé par le ritonavir) est recommandé par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de deuxième intention pour l'adulte.

Situation des brevets

Le brevet de base de l'atazanavir a fait l'objet d'une licence exclusive concédée par Novartis à Bristol-Myers Squibb. Ce brevet doit expirer en 2017. Selon les informations disponibles, des brevets sur l'atazanavir sont actuellement en vigueur dans les pays à revenu faible ou intermédiaire suivants : Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Chine, Malaisie, Mexique, Pakistan, Philippines. Une demande de brevet a été déposée dans les pays suivants : Inde et Thaïlande.

Le brevet pour le sel de bisulfate est également pertinent pour la production d'atazanavir. Il doit expirer en 2018 et a été accordé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire suivants : Afrique du Sud, Argentine, Chine, Égypte, Géorgie, Indonésie, Malaisie, Mexique, Pakistan, Pérou, Philippines, Thaïlande, Turquie et Ukraine.

Situation des licences

Une licence pour l'atazanavir a été accordée au MPP en décembre 2013. Cette licence, dont le champ d'application géographique couvre 110 pays, contient également des dispositions permettant la commercialisation dans d'autres pays où le brevet sur l'atazanavir ne fait pas l'objet de violations, dans certaines circonstances⁸. Aujourd'hui, la licence fait l'objet de 4 sous-licences. Avant l'octroi de cette licence au MPP, des renonciations au droit de poursuite étaient en place avec trois fabricants de produits génériques avec un champ d'application géographique comprenant l'Afrique sub-saharienne et l'Inde (50 pays).

Un accord bilatéral de transfert de technologie a été signé entre le titulaire du brevet et une entreprise brésilienne, comprenant une licence pour la production et la vente au Brésil.

Combinaisons à dose fixe

Il existe deux types de CDF contenant de l'atazanavir et disposant d'autorisations de mise sur le marché : l'atazanavir/ritonavir (ATV/r) pour laquelle il existe deux fabricants génériques dont la qualité est assurée, et l'atazanavir/cobicistat (ATV/c) actuellement disponible seulement auprès du fabricant original.

Conclusion

La concurrence sur le marché de l'atazanavir devrait s'intensifier dans les pays couverts par la licence obtenue par le MPP ainsi que dans ceux où il n'existe pas de brevet en vigueur. Pour les autres pays, n'entrant pas dans le champ d'application de la licence octroyée au MPP, et dans lesquels des brevets sur l'atazanavir existent, le marché pourrait ne devenir concurrentiel qu'après la date d'expiration des brevets. Dans certains pays, les brevets pour le ritonavir pourraient également avoir un impact sur la commercialisation de l'ATV/r.

⁸ Le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP à l'adresse suivante : www.medicinespatentpool.org.

2.3 Cobicistat (COBI ou c)

Le cobicistat a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis comme un booster pharmacocinétique autonome en 2014, ainsi qu'en combinaison avec d'autres antirétroviraux.

Situation des brevets

Le brevet de base du cobicistat doit expirer en 2027 ou 2028. Ce brevet a été accordé en Chine, au Mexique, dans les pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB et en Ukraine. Une demande de brevet a été déposée dans les pays suivants : Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Inde, Indonésie, Thaïlande et Viet Nam. D'autres demandes de brevets pour le cobicistat sont également en instance dans ces pays et éventuellement dans d'autres pays. Cependant, il existe peu d'informations sur la situation de ces autres brevets dans les pays en développement.

Situation des licences

Les licences volontaires pour le cobicistat couvrent 112 pays (dont neuf pays sur la base d'une licence semi-exclusive accordée à trois laboratoires pharmaceutiques différents). La licence accordée au MPP couvre 103 pays et, à ce jour, des accords de sous-licence ont été signés avec huit fabricants⁹.

Combinaisons à dose fixe

Les combinaisons à dose fixe suivantes ont été mises au point avec le cobicistat : TDF/FTC/EVG/COBI, ATV/c and DRV/c. Les CDF suivantes sont en cours de développement: TAF/FTC/DRV/COBI et TAF/FTC/EVG/COBI.

Conclusion

Bien qu'aucun produit générique ne soit encore disponible sur le marché, une concurrence pour les combinaisons à dose fixe contenant du cobicistat devrait émerger dans les pays couverts par les licences volontaires.

⁹ Le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP à l'adresse suivante : www.medicinespatentpool.org.

2.4 Darunavir (DRV)

Le darunavir (potentialisé par le ritonavir) est recommandé par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de troisième intention et comme option de remplacement dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention pour l'adulte.

Situation des brevets

Le brevet de base du darunavir a expiré en août 2013 de façon générale dans l'ensemble des pays où il avait été accordé.

Aucun brevet relatif à la méthode d'utilisation n'est en vigueur dans les pays en développement.

Des brevets portant sur le pseudopolymorphe et/ou sur la CDF avec le ritonavir ont été accordés dans les pays suivants : Afrique du Sud, Albanie, Chine, Indonésie, Mexique, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OEAB, Philippines et Turquie. Une demande de brevet est en instance dans les pays suivants : Brésil, Inde, pays membres de l'OAPI et Viet Nam.

Situation des licences

Le titulaire du brevet s'est engagé publiquement à ne pas exercer ses droits d'exclusivité pour le darunavir en Afrique sub-saharienne et dans les pays les moins avancés. L'engagement a été étendu à 128 pays pour les produits pédiatriques en 2015. En outre, une licence a été concédée à un fabricant pour la commercialisation du darunavir en Inde.

Combinaisons à dose fixe

Le darunavir nécessite une potentialisation par le ritonavir ou le cobicistat. Aucune association avec le ritonavir n'a encore reçu d'approbation réglementaire, mais la combinaison avec le cobicistat a été enregistrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en novembre 2014 et par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en janvier 2015. La combinaison DRV/TAF/FTC/COBI est actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques.

Conclusion

Il semble que le nombre de brevets accordés pour le darunavir dans les pays en développement soit limité. Le brevet de base a expiré. Des brevets secondaires, par exemple ceux pour le pseudopolymorphe ou pour les combinaisons, pourraient éventuellement retarder l'émergence d'une concurrence dans certains pays qui ne sont pas couverts par l'engagement du titulaire à ne pas exercer ses droits d'exclusivité. Les brevets sur le ritonavir et le cobicistat devraient également avoir un impact sur la commercialisation du DRV/r et du DRV/c dans certains pays.

2.5 Dolutégravir (DTG)

Le dolutégravir a reçu une autorisation de mise sur le marché en 2013 par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

Statut des brevets

Le brevet de base du dolutégravir devrait expirer en 2026. Il a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Algérie, Chine, Colombie, Indonésie, Maroc, Mexique, pays membres de l'OEAB, Philippines, Turquie et Ukraine. Une demande de brevet est en instance dans les pays suivants : Brésil, Égypte, Inde, Malaisie, Nigeria et Viet Nam.

Situation des licences

En avril 2014, le MPP a signé deux types de licences concernant les formulations pour adulte et pédiatrique du dolutégravir. La licence pour la formulation pédiatrique couvre 121 pays. La licence concernant la formulation pour adulte couvre l'ensemble des pays d'Afrique sub-saharienne, les pays les moins avancés, les pays à faible revenu, l'Égypte, l'Inde, l'Indonésie, les Philippines, le Turkménistan et le Viet Nam. En outre, les licences autorisent la commercialisation de versions génériques de dolutégravir dans les pays non couverts par la licence et où aucun brevet n'est en vigueur. La licence accordée au MPP a été sous licenciée avec neuf entreprises.

Combinaisons à dose fixe

Une combinaison contenant DTG + ABC/3TC, a été approuvée par les autorités réglementaires. En plus des brevets pour le dolutégravir et l'abacavir, les brevets accordés pour les combinaisons ABC/3TC et ABC/3TC/DTG pourraient avoir une influence sur l'utilisation d'un schéma thérapeutique composé de ABC/3TC et DTG. Le brevet de combinaison sur ABC / 3TC / DTG, arrivant à échéance en 2031, a été accordé en Colombie, au Mexique, en Mongolie et en Afrique du Sud. Il a été également déposé en Albanie, Algérie, Chine, Costa Rica, République dominicaine, Equateur, Égypte, Inde, Indonésie, Malaisie, Maroc, Nigéria, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OEAB, Pérou, Philippines, Thaïlande, Tunisie, Ukraine et Viet Nam. La licence accordée au MPP pour le dolutégravir couvre également les combinaisons contenant de l'abacavir et du dolutégravir avec le même champ d'application géographique.

Conclusion

Suite à la licence accordée au MPP et à *ViiV Healthcare*, une concurrence sur le marché du dolutégravir devrait émerger dans les pays couverts par cette licence ainsi que dans ceux où aucun brevet n'existe pour ce produit.

2.6 Éfavirenz (EFV)

L'éfavirenz est recommandé par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de première intention pour l'adulte et comme composante des schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention pour l'enfant âgé de plus de trois ans.

Situation des brevets

Le brevet de base sur l'éfavirenz est arrivé à échéance dans la majorité des pays en août 2013, à l'exception de certains pays où le brevet expire à une date ultérieure en raison d'une prolongation de la durée du brevet (par exemple, en 2018 en Ukraine). Selon les informations disponibles, le brevet de base est encore en vigueur en Argentine (seulement un brevet de procédé), en République dominicaine et en Ukraine.

Situation des licences

Un certain nombre de fabricants sud-africains ont obtenu une licence pour la production de l'éfavirenz en Afrique du Sud et pour sa commercialisation dans 10 pays voisins. Une licence obligatoire pour l'éfavirenz a été émise dans les pays suivants : Brésil, Indonésie et Thaïlande.

Combinaisons à dose fixe

Des combinaisons d'éfavirenz et TDF/FTC ainsi que d'éfavirenz et TDF/3TC ont été mises au point et sont recommandées par l'OMS comme schémas thérapeutiques de première intention privilégiés. Bristol-Myers Squibb et Gilead Sciences sont conjointement titulaires des brevets. Un brevet pour la combinaison d'éfavirenz et TDF/FTC a été accordé en Chine, en Afrique du Sud, au Mexique, dans les pays membres de l'OEAB et en Turquie ; une demande de brevet est en instance dans les pays suivants : Argentine, Brésil, Inde et Venezuela. La licence MPP pour le TDF comprend un engagement à ne pas poursuivre en justice couvrant cette combinaison pour les 112 pays inclus dans la licence.

Conclusion

Le brevet de base de l'éfavirenz était en vigueur dans de nombreux pays mais celui-ci a expiré dans la grande majorité d'entre eux en 2013. Plusieurs produits génériques dont la qualité est garantie sont disponibles sur le marché et, à quelques exceptions près, il ne devrait en principe pas exister de contraintes liées à la propriété intellectuelle pour la concurrence sur le marché de l'éfavirenz sous la forme du médicament seul. Dans les pays exclus de la licence MPP pour le TDF, l'existence de brevets et de demandes de brevets pour l'association TDF/FTC/EFV est susceptible de retarder l'émergence d'une concurrence sur le marché de cette combinaison (annexe II).

2.7 Elvitégravir (EVG)

L'elvitégravir a été approuvé en 2012 par la FDA des États-Unis dans le cadre de l'approbation de la combinaison à dose fixe TDF/FTC/EVG/COBI (également connue sous le nom de Quad).

Situation des brevets

Le brevet de base de l'elvitégravir doit expirer en 2023. Il a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Albanie, Argentine, Brésil, Chine, Colombie, Inde, Indonésie, Malaisie, Mexique, Nigéria, Pérou et Philippines. Une demande de brevet est en instance dans les pays suivants : Thaïlande, Venezuela et Viet Nam.

Un brevet pour la forme cristalline a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Chine, Colombie, Malaisie, Mexique, Pérou et Philippines. Une demande de brevet est en instance dans les pays suivants : Argentine, Bolivie, Brésil, Thaïlande et Venezuela.

Situation des licences

Des licences volontaires pour l'elvitégravir ont été concédées concernant 109 pays (dont neuf sur la base d'une licence semi-exclusive avec trois laboratoires pharmaceutiques). La licence accordée au MPP couvre 100 pays et, à ce jour, des accords de sous-licence ont été signés avec huit fabricants¹⁰.

Combinaisons à dose fixe

L'elvitégravir a été mis au point en association avec le TDF, le FTC et le COBI.

Conclusion

Bien qu'aucune version générique ne soit encore disponible sur le marché, plusieurs fabricants se préparent à la production de l'elvitégravir. Dès que des versions dont la qualité est assurée seront disponibles, une concurrence devrait émerger dans les pays couverts par les licences volontaires.

¹⁰ Le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP à l'adresse suivante : www.medicinespatentpool.org.

2.8 Emtricitabine (FTC)

L'emtricitabine est recommandée par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de première intention et comme option de remplacement dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention pour l'adulte. Elle est également une option de remplacement dans les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention pour l'enfant. Elle est généralement considérée comme étant interchangeable avec la lamivudine¹¹.

Situation des brevets

Le brevet de base de l'emtricitabine a expiré en 2010. Les autres brevets portant sur l'emtricitabine ont également expiré et ne sont donc plus en vigueur dans la plupart des pays en développement. Néanmoins, des brevets sur les combinaisons à dose fixe contenant de l'emtricitabine restent en vigueur dans de nombreux pays.

Situation des licences

Le titulaire du brevet a émis une « renonciation à poursuivre en justice » pour l'emtricitabine concernant 112 pays. Cette renonciation au droit de poursuite accordée par le biais du MPP est accessible au public¹².

Combinaisons à dose fixe

Les combinaisons à dose fixe suivantes contiennent de l'emtricitabine : TDF/FTC, TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV et TDF/FTC/EVG/COBI. Des demandes de brevets ont été déposées (et dans quelques cas accordées) pour certaines de ces combinaisons dans plusieurs pays en développement (voir l'annexe II).

Conclusion

Du fait de l'expiration du brevet de base de l'emtricitabine et de la renonciation au droit de poursuite qui s'applique à certains brevets secondaires, il existe déjà une forte concurrence sur le marché des schémas d'ARV contenant de l'emtricitabine. Dans les pays qui ne sont pas couverts par des licences, l'existence de brevets pour les combinaisons à dose fixe (ou pour l'un des autres ARV entrant dans leur composition) peut néanmoins retarder l'émergence d'une concurrence sur le marché des CDF contenant de l'emtricitabine.

11 Technical update on treatment optimization. Pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literature, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012.

12 Le texte complet de la renonciation au droit de poursuite est disponible sur le site Internet du MPP à l'adresse suivante : www.medicinespatentpool.org.

2.9 Étravirine (ETV)

L'étravirine est recommandée par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de troisième intention.

Situation des brevets

Le brevet de base de l'étravirine doit expirer en 2019. Il a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Chine, Inde, Indonésie, Malaisie, Mexique, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB, Philippines, Sri Lanka, Thaïlande, Turquie, Ukraine et Viet Nam. Une demande de brevet a été déposée au Pakistan.

Un brevet pour des formulations solides d'étravirine, qui arrivera à expiration en 2020, a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Chine, Inde, Indonésie, Mexique, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB et Ukraine. Une demande de brevet est en instance dans les pays suivants : Brésil, Turquie et Viet Nam.

Situation des licences

Il n'existe actuellement aucune licence volontaire pour la fabrication de versions génériques d'étravirine. Il existe néanmoins un accord pour le conditionnement et la distribution avec un fabricant pour l'Afrique subsaharienne et les pays les moins avancés.

Combinaisons à dose fixe

Il n'existe pas sur le marché de combinaisons à dose fixe contenant de l'étravirine.

Conclusion

Il n'existe sur le marché aucun fabricant commercialisant des versions génériques d'étravirine et, du fait de la protection par un brevet dans les principaux pays producteurs, une concurrence ne pourra émerger que par la voie de licences. Dans les pays en développement, l'étravirine est fréquemment brevetée.

2.10 Lamivudine (3TC)

La lamivudine est recommandée par l'OMS comme composante de l'ensemble des schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention. Elle est généralement considérée comme étant interchangeable avec l'emtricitabine¹³.

Situation des brevets

Le brevet de base de la lamivudine a expiré en 2010. Bien que d'autres brevets pour la lamivudine aient été accordés dans de nombreux pays en développement, ils ne semblent pas avoir d'impact sur la concurrence sur le marché de la lamivudine.

Situation des licences

En 2010, le titulaire du brevet a annoncé son intention de concéder une licence pour l'ensemble de ses produits actuels ou en cours de développement concernant l'Afrique subsaharienne, les pays les moins avancés et les pays à faible revenu (69 pays au total). Les principaux brevets pour cet ARV étant arrivés à échéance, il semble que, dans la plupart (voire la totalité) des pays en développement, il ne soit plus nécessaire que les fabricants d'ARV disposent de licences pour commercialiser des versions génériques.

Une licence pour la combinaison abacavir et lamivudine à usage pédiatrique a été accordée au MPP en février 2013 et couvre 121 pays.

Combinaisons à dose fixe

Il existe plusieurs combinaisons à dose fixe contenant de la lamivudine ayant reçu une approbation réglementaire, beaucoup d'entre elles étant recommandées par l'OMS. Il s'agit notamment de ABC/3TC, ABC/3TC/AZT, ABC/3TC/DTG, TDF/3TC et TDF/3TC/EFV. Un brevet pour la combinaison ABC/3TC a été accordé dans plusieurs pays, notamment dans les pays suivants : Afrique du Sud, Brésil, Chine, Géorgie, Malaisie, Mexique, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB, Ouzbékistan, Pakistan, Philippines, Thaïlande et Turquie. La demande de brevet a été déposée au Sri Lanka.

Conclusion

Il existe une forte concurrence sur le marché de la lamivudine et de la plupart des combinaisons à dose fixe contenant de la lamivudine, avec plusieurs fabricants produisant des formulations dont la qualité est assurée. Dans certains pays, des brevets ont été accordés pour certaines combinaisons à dose fixe, ce qui peut retarder l'émergence d'une concurrence sur le marché.

13 Technical update on treatment optimization. Pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literature, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012.

2.11 Lopinavir (LPV)

Le lopinavir (potentialisé par le ritonavir, LPV/r) est recommandé par l’OMS comme composante des schémas thérapeutiques de deuxième intention pour l’adulte et pour l’enfant et comme composante du schéma thérapeutique de première intention pour l’enfant âgé de moins de trois ans.

Situation des brevets

Le brevet de base du lopinavir doit expirer en 2016. Il a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Chine, Colombie, Mexique, Pakistan, Philippines et Thaïlande.

Le lopinavir étant disponible uniquement en combinaison avec le ritonavir, les brevets pour les différentes formulations de LPV/r peuvent avoir un impact important et sont décrits ci-dessous à la section « combinaisons ».

Situation des licences

En décembre 2014, certaines formulations pédiatriques du LPV/r et du ritonavir ont fait l’objet d’une licence au MPP. La licence couvre 102 pays et permet la vente de versions génériques de LPV/r hors du territoire de la licence dans les pays où les brevets n’ont pas été délivrés. La licence vise essentiellement les formulations pédiatriques adaptées aux enfants de moins de 3 ans.

Certains pays (par exemple l’Équateur) ont émis des licences obligatoires pour le ritonavir ou pour la combinaison lopinavir et ritonavir (par exemple, l’Indonésie et la Thaïlande).

Combinaisons à dose fixe

Un brevet pour les capsules molles de LPV/r, qui expirera en 2017, a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Chine, Malaisie, Mexique, Philippines et Turquie. Une demande de brevet est en instance dans les pays suivants : Pakistan et Thaïlande.

Deux brevets pour les formes en comprimés de LPV/r, qui expireront respectivement en 2024 et 2026, ont été accordés dans les pays suivants : Afrique du Sud, Albanie, Bosnie, Chine, Géorgie, Guatemala, Indonésie, Malaisie, Mexique, Monténégro, Panama, pays membres de l’OEAB, Pérou, Philippines, Sri Lanka, Turquie, Ukraine et Viet Nam. Une demande de brevets est en instance dans les pays suivants : Brésil, Équateur, Nicaragua, République dominicaine, Salvador et Thaïlande.

Le LPV/r est également disponible sous forme de solution orale et de granules, dans les deux cas pour un usage pédiatrique.

Conclusion

Dans de nombreux pays, un brevet a été accordé, ou une demande de brevet a été déposée, pour le lopinavir et pour le ritonavir ainsi que pour les formes en capsules et en comprimés de LPV/r. Les fabricants de versions génériques de LPV/r sont actuellement au nombre de quatre pour les formulations pour adulte et de deux pour les formulations pédiatriques. La concurrence entre les fabricants pour les formulations adultes peut être limitée aux pays dans lesquels il n’existe pas de brevets ou dans lesquels une licence obligatoire a été émise. Concernant les formulations pédiatriques, la concurrence (ou l’entrée sur le marché de nouvelles formulations génériques) est susceptible d’avoir lieu dans les pays couverts par la licence MPP ou dans les pays où il n’y a pas de brevets en vigueur.

2.12 Maraviroc (MVC)

Le maraviroc a reçu une autorisation de mise sur le marché en 2007 par la FDA des États-Unis. Il n'est actuellement pas recommandé par l'OMS.

Situation des brevets

Le brevet de base du maraviroc doit expirer en 2019 dans la plupart des pays. Il a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Albanie, Argentine, Bolivie, Cuba, Égypte, Equateur, Géorgie, Guatemala, Inde, Indonésie, Malaisie, Maroc, Mexique, Monténégro, Ouzbékistan, Panama, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB, Pérou, Philippines, Tunisie, Turquie, Ukraine et Viet Nam. Selon les dernières données disponibles, une demande de brevet est également en instance dans les pays suivants : Algérie, Bosnie, Costa Rica, Paraguay et Sri Lanka.

Le brevet pour la forme cristalline du maraviroc, qui doit expirer en 2021, a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Albanie, Argentine, Bosnie, Chine, Colombie, Cuba, Égypte, Géorgie, Guatemala, Inde, Maroc, Mexique, Mongolie, Monténégro, Ouzbékistan, Panama, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB, Pérou, Philippines, Thaïlande, Tunisie, Turquie et Ukraine. Une demande de brevet a également été déposée dans les pays suivants : Bolivie, Brésil, Costa Rica, Nicaragua et Viet Nam.

Situation des licences

En juillet 2010, le titulaire du brevet a annoncé son intention de concéder une licence pour l'ensemble de ses produits actuels ou en cours de développement, concernant les pays d'Afrique subsaharienne, les pays à faible revenu et les pays les moins avancés (à l'époque 69 pays). Aucune licence spécifique pour le maraviroc n'a cependant été annoncée à ce jour et il n'existe pas encore de produits génériques sur le marché.

Combinaisons à dose fixe

Il n'existe actuellement aucune combinaison à dose fixe contenant du maraviroc.

Conclusion

Le maraviroc est très largement breveté dans les pays en développement et il n'existe actuellement aucun produit générique sur le marché. Si l'ARV était inclus dans les recommandations de traitement et si la demande venait à augmenter, la concurrence sur le marché du maraviroc serait probablement limitée aux pays pour lesquels un engagement à concéder une licence a été annoncé.

2.13 Névirapine (NVP)

La névirapine est recommandée par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de remplacement de première intention pour l'adulte, et comme composante des schémas thérapeutiques de remplacement de première et de deuxième intention pour l'enfant et le nourrisson.

Situation des brevets

Le brevet de base de la névirapine est arrivé à échéance en 2010 dans la plupart (voire la totalité) des pays.

Le brevet pour la forme chimique semi-hydratée utilisée chez l'enfant doit expirer en 2018. Il a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Belarus, Brésil, Chine, Indonésie, Malaisie, Mexique, Monténégro, Ouzbékistan, Pérou, Philippines, Turquie, Ukraine et Viet Nam. Selon les informations disponibles, une demande de brevet a été déposée dans les pays suivants : Égypte, Pakistan et Thaïlande. Une demande de brevet a été rejetée en Inde suite à une procédure d'opposition avant la délivrance du brevet.

Le brevet pour la formulation à libération prolongée, qui devrait expirer en 2028, a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Algérie, Chine, Indonésie, Maroc, pays membres de l'OEAB, Tunisie et Ukraine. Une demande de brevet serait en instance dans les pays suivants : Albanie, Argentine, Bosnie, Brésil, Equateur, Égypte, Inde, Malaisie, Mexique, Pakistan, Philippines, Thaïlande, Turquie, Venezuela et Viet Nam.

Situation des licences

Le titulaire du brevet applique, pour quelques 78 pays, une politique de non-revendication de ses droits d'exclusivité vis-à-vis de tout fabricant qui obtient une préqualification auprès de l'OMS pour la névirapine. Cette politique couvre l'Inde, l'ensemble de l'Afrique, les pays à faible revenu et les pays les moins avancés.

Combinaisons à dose fixe

La névirapine a été mise au point en combinaison avec AZT/3TC et avec d4T/3TC. Aucun brevet n'a été identifié pour ces combinaisons thérapeutiques.

Conclusion

Le brevet de base de la névirapine étant arrivé à échéance, l'existence de brevets ne semble pas être un obstacle à la concurrence sur le marché de la névirapine dans les pays en développement. Du fait de l'existence de brevets pour la formulation pédiatrique et pour la formulation à libération prolongée, il pourrait exister des freins à la concurrence pour ces formulations particulières dans les pays qui ne sont pas couverts par la politique de non-revendication.

2.14 Raltégravir (RAL)

Le raltégravir est recommandé par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de troisième intention.

Situation des brevets

Le brevet de base du raltégravir devrait expirer en 2022, ou à une date proche, dans les pays en développement en 2022. Selon les informations disponibles, un brevet a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Albanie, Belarus, Chine, Colombie, Géorgie, Inde, Indonésie, Kazakhstan, Mexique, Monténégro, Ouzbékistan, Philippines, Turquie, Ukraine et Viet Nam. Une demande de brevet a été déposée au Brésil.

Le brevet pour le sel de potassium doit expirer en 2025. Il a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Bélarus, Chine, Colombie, Géorgie, Indonésie, Kazakhstan, Malaisie, Maroc, Mexique, Mongolie, Nicaragua, Pakistan, Philippines, Tunisie, Turquie, Ukraine et Viet Nam. Il est probable que des demandes de brevets soient en instance dans les pays suivants : Albanie, Bosnie, Brésil, Equateur, Egypte, Inde, Thaïlande et Tunisie.

Situation des licences

Le titulaire du brevet a accordé une licence volontaire pour le raltégravir à deux fabricants. Les termes et conditions des licences ne sont pas accessibles au public, mais ces licences couvrent les pays d'Afrique subsaharienne et les pays à faible revenu (au total environ 58 pays). Un accord bilatéral de transfert de technologie a été signé entre le titulaire du brevet et une entreprise brésilienne et comprend une licence pour le Brésil.

En février 2015, le MPP a obtenu une licence pour les formulations pédiatriques du raltégravir. Cette dernière couvre 92 pays dans lesquels résident 98% des enfants vivant avec le VIH. L'objectif de cette licence est surtout de faciliter le développement de meilleures formulations pédiatriques du raltégravir, identifiées comme prioritaires par l'OMS.

Combinaisons à dose fixe

Le raltégravir est disponible en association avec la lamivudine auprès du fabricant original. Il n'existe actuellement aucune version générique de combinaison à dose fixe de qualité garantie contenant du raltégravir.

Conclusion

Le raltégravir est largement breveté dans les pays en développement, notamment dans les principaux pays fabricant des ARV de qualité garantie (comme l'Inde). Dès que les fabricants auront mis au point des versions génériques de qualité garantie de ce produit, leur distribution se limitera probablement aux pays couverts par les licences.

2.15 Rilpivirine (RPV)

La rilpivirine a reçu une autorisation de mise sur le marché en 2011 par la FDA des États-Unis, mais n'est actuellement pas recommandé par l'OMS.

Situation des brevets

Le brevet de base de la rilpivirine doit expirer en 2022. Il a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Albanie, Argentine, Chine, Egypte, Inde, Indonésie, Mexique, Panama, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, pays membres de l'OEAB, Philippines, Sri Lanka, Turquie et Ukraine. Il est probable que des demandes de brevet soient en instance dans les pays suivants : Brésil, Jordanie, Malaisie, Pakistan, Thaïlande, Venezuela et Viet Nam.

Un brevet pour des sels de rilpivirine, qui doit expirer en 2025, a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Indonésie, Mexique, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OEAB, Philippines, Turquie et Ukraine. Des demandes de brevet ont été déposées dans les pays suivants : Brésil, Chine, Equateur et Viet Nam.

Situation des licences

Une licence volontaire pour la rilpivirine a été concédée à cinq fabricants couvrant 112 pays. Le détail des termes et conditions de l'accord de licence n'est pas accessible au public.

Combinaisons à dose fixe

Une combinaison rilpivirine et TDF/FTC a été mise au point et a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2011. Des essais cliniques sont en cours pour d'autres combinaisons contenant RPV et pour une formulation à action prolongée.

Conclusion

Bien qu'il n'existe pas encore de produits génériques de qualité garantie sur le marché, la concurrence concernant cet ARV sera possible dans les pays couverts par la licence volontaire.

2.16 Ritonavir (RTV ou r)

Le ritonavir est recommandé par l'OMS comme agent potentialisant pour l'atazanavir, le lopinavir et le darunavir.

Situation des brevets

Le brevet de base du ritonavir devait avoir expiré à la fin 2013. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer avec certitude si ce brevet est encore en vigueur au Brésil et au Mexique. Il existe cependant d'autres brevets susceptibles d'avoir un impact sur la production et la commercialisation du ritonavir.

Un brevet pour le polymorphe, qui expirera en 2019, a été accordé dans les pays suivants : Argentine, Chine, Indonésie, Malaisie, Mexique, Philippines et Turquie. Une demande de brevet a été déposée en Thaïlande.

Un brevet pour la formulation en comprimés, qui doit expirer en 2024, a été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Albanie, Bosnie, Chine, Indonésie, Mexique, Monténégro, pays membres de l'OEAB, Sri Lanka, Turquie, Ukraine et Viet Nam. Il est probable que des demandes de brevet soient en instance dans les pays suivants : Brésil, Equateur et Nicaragua.

Situation des licences

En décembre 2014, certaines formulations pédiatriques de LPV/r et de ritonavir ont fait l'objet d'une licence avec le MPP. La licence comprend 102 pays et permet la vente de versions génériques, fabriquées sous licence, en dehors de ces pays lorsqu'il n'y a pas de brevets en vigueur.

Une licence obligatoire concernant le ritonavir seul ou en combinaison avec le ritonavir et le lopinavir a été émise par les pays suivants : Équateur, Indonésie et Thaïlande.

Combinaisons à dose fixe

Les combinaisons actuellement disponibles qui contiennent du ritonavir sont LPV/r et ATV/r. L'existence d'un brevet pour les comprimés de ritonavir et de LPV/r pourrait retarder l'émergence de la concurrence sur certains marchés (des informations plus détaillées sont disponibles dans la section dédiée au lopinavir).

Conclusion

Le ritonavir n'ayant pas été breveté dans les principaux pays producteurs comme l'Inde, il existe de nombreux fabricants de génériques produisant du ritonavir seul ou en combinaison avec des inhibiteurs de la protéase. La concurrence entre les fabricants pour les formulations adultes de ritonavir (seul ou en combinaison) pourrait être limitée aux pays où il n'existe pas de brevets ou à ceux où une licence obligatoire a été émise. Concernant les formulations pédiatriques pour les enfants âgés de moins de trois ans, la concurrence (ou l'entrée sur le marché de génériques avec de nouvelles formulations) est susceptible de se développer dans les pays couverts par la licence MPP ou dans les pays où il n'y a pas de brevets en vigueur.

2.17 Ténofovir alafénamide (TAF)

Le ténofovir alafénamide est un promédicament du ténofovir, qui a été soumis à l'approbation réglementaire en combinaison avec l'emtricitabine (FTC) ainsi que dans le cadre d'une combinaison à dose fixe comprenant TAF/FTC/EVG/COBI.

Situation des brevets

Le brevet de base pour le ténofovir a été déposé en 1985 par l'Académie tchèque des sciences et il est arrivé à échéance dans la plupart (voire la totalité) des pays où il a été accordé.

Le brevet pour ce promédicament du ténofovir doit expirer en 2021. Il été accordé dans les pays suivants : Afrique du Sud, Chine, Inde, Indonésie, Mexique, pays membres de l'ARIPO, pays membres de l'OAPI, Ukraine et Viet Nam. Selon les informations disponibles, la demande de brevet serait en instance en Albanie, au Brésil et en Turquie.

Situation des licences

Le ténofovir alafénamide a fait l'objet d'une licence avec le MPP en juillet 2014 comprenant 112 pays. Par ailleurs, des accords bilatéraux ont été annoncés avec deux fabricants. Plusieurs fabricants de génériques travaillent actuellement sur le développement de TAF.

Combinaisons à dose fixe

Les combinaisons à dose fixe TAF/FTC et TAF/FTC/EVG/COBI ont été soumis à l'approbation réglementaire. Une combinaison à dose fixe du TAF avec FTC/DRV/COBI est en cours de mise au point.

Conclusion

Un brevet pour le ténofovir alafénamide a été accordé dans de nombreux pays actuellement producteurs d'ARV de qualité garantie (comme la Chine, l'Inde et l'Afrique du Sud). Lorsque le ténofovir alafénamide obtiendra l'approbation réglementaire (s'il l'obtient), une concurrence entre les fabricants d'ARV devrait émerger dans les pays couverts par les licences volontaires.

2.18 Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)

Le ténofovir disoproxil fumarate est recommandé par l'OMS comme composante des schémas thérapeutiques de première intention et comme composante alternative pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention pour l'adulte. Il est également recommandé comme composante des schémas thérapeutiques de remplacement de première intention et de deuxième intention pour l'enfant âgé de plus de trois ans.

Situation des brevets

Le brevet de base du ténofovir a été déposé en 1985 par l'Académie tchèque des sciences et il est arrivé à échéance dans les pays où il a été accordé.

Les brevets pour l'ester disoproxil et le sel de fumarate doivent expirer respectivement en 2017 et en 2018. Selon les informations disponibles, ils ont été accordés uniquement dans les pays suivants : Chine, Indonésie et Mexique. Dans la plupart des autres pays à revenu faible ou intermédiaire, les demandes de brevets n'ont pas été déposées, ont fait l'objet de procédures d'opposition ou ont été rejetées.

Un brevet de procédé a été délivré en Inde.

Situation des licences

Une licence pour le ténofovir disoproxil fumarate a été concédée à plusieurs fabricants d'ARV avec un champ d'application géographique de 112 pays. En 2011, un accord de licence a été conclu avec le MPP, dont les termes et conditions sont accessibles au public. Du fait des clauses de l'accord de licence entre le MPP et Gilead permettant d'appliquer le principe de « dissociation », les fabricants de produits génériques ayant utilisé la licence et tiré parti de cette flexibilité ont pu approvisionner d'autres pays en développement où le ténofovir disoproxil fumarate n'est pas breveté¹⁴.

En 2012, l'Indonésie a émis une licence obligatoire pour le ténofovir et pour les combinaisons de ténofovir et FTC ainsi que de ténofovir et FTC/EFV.

Combinaisons à dose fixe

Il existe plusieurs combinaisons approuvées qui contiennent du ténofovir, par exemple TDF/FTC, TDF/3TC, TDF/3TC/EFV, TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/EVG/COBI et TDF/FTC/RPV. Des demandes de brevets pour une ou plusieurs de ces combinaisons ont été acceptées dans les pays suivants : Afrique du Sud, Chine, États membres de l'ARIPO, États membres de l'OAPI, États membres de l'OEAB, Indonésie, Mexique, Philippines, Turquie, Ukraine et Viet Nam. Des demandes de brevet(s) ont été déposées dans les pays suivants : Argentine, Brésil, États membres de l'OAPI, Inde, Malaisie, Thaïlande et Venezuela. Bien qu'il existe des licences ou des « accords de non-poursuite » pour le TDF, FTC, TDF/FTC, TDF/FTC/EFV et la RPV, la commercialisation des versions génériques de ces combinaisons peut être retardée en dehors des pays couverts par ces licences du fait de l'existence de brevets pour les molécules seules ou pour les combinaisons (voir l'annexe II).

Conclusion

En dehors de rares exceptions (notamment la Chine et le Mexique), il semble exister aujourd'hui une solide concurrence sur le marché du ténofovir dans la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire. En revanche, la concurrence sur le marché de certaines versions génériques de combinaisons contenant du TDF pourrait être limitée en dehors des 112 pays entrant dans le champ d'application de la licence.

¹⁴ Le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP à l'adresse suivante : www.medicinespatentpool.org.

2.19 Zidovudine (AZT)

La zidovudine est recommandée par l'OMS comme composante du schéma thérapeutique de deuxième intention pour l'adulte et des schémas thérapeutiques de première intention pour l'enfant âgé de moins de trois ans. Il s'agit également d'une composante des schémas thérapeutiques de première intention de remplacement pour tous les groupes d'âge.

Situation des brevets

Le brevet de base de la zidovudine a expiré en 2006. Un brevet pour la combinaison avec la lamivudine a expiré en 2012 et le brevet pour la formulation en comprimé de zidovudine/lamivudine a été retiré ou a expiré dans la plupart (voire la totalité) des pays en développement pour lesquels des données récentes sont disponibles.

Situation des licences

Le titulaire du brevet a concédé aux fabricants intéressés une licence pour l'ensemble de ses ARV avec une couverture géographique de 69 pays comprenant l'ensemble des pays à faible revenu, les pays les moins avancés et l'Afrique subsaharienne. Du fait de l'arrivée à échéance et du retrait de la plupart des brevets pour cet ARV, les fabricants d'ARV n'ont cependant plus besoin de licences pour commercialiser des versions génériques dans la plupart (voire la totalité) des pays en développement.

Combinaisons à dose fixe

La zidovudine est disponible en association avec la lamivudine, avec ABC/3TC et avec 3TC/NVP. Comme indiqué plus haut, les principaux brevets pour les combinaisons sont arrivés à expiration ou semblent avoir été retirés.

Conclusion

La zidovudine a été le premier ARV à obtenir une autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui, les principaux brevets sur cet ARV ont expiré ou ont été retirés par le titulaire du brevet. La concurrence sur le marché de la zidovudine et des combinaisons contenant de la zidovudine est forte, plusieurs fabricants produisant des versions génériques dont la qualité est assurée.

3. CONCLUSION

L'analyse qui précède démontre que les ARV anciens, comme la zidovudine, l'emtricitabine, la lamivudine et la névirapine, ne sont généralement pas protégés par un brevet. Dans les pays où ces ARV avaient été brevetés, ces brevets ont depuis lors expirés ou sont en voie de l'être. Les marchés de ces produits ont tendance à être concurrentiels et il existe plusieurs fabricants de produits de qualité garantie en mesure d'approvisionner la plupart (voire la totalité) des marchés des pays en développement. Cependant, des brevets ou des demandes de brevets pour certaines formulations ou pour des combinaisons à dose fixe avec d'autres ARV (par exemple TDF/FTC/EFV ou ABC/3TC) peuvent exister dans certains pays et retarder l'émergence d'une concurrence dans les pays qui ne bénéficient pas actuellement d'une licence.

Les ARV plus récents, notamment ceux actuellement en cours de développement, ont tendance à être plus largement protégés par un brevet dans les pays en développement. Il existe cependant des différences significatives entre les différents ARV. Pour certains ARV (tels que l'atazanavir, le dolutégravir, l'élvitégravir, l'étravirine, le lopinavir/ritonavir, le raltégravir et la rilpivirine), des demandes de brevets ont été déposées dans un grand nombre de pays en développement. Dans les pays où ils ont été accordés, ces brevets resteront probablement en vigueur pendant plusieurs années avant d'arriver à échéance. Pour ce type d'ARV, il est probable que la concurrence sur le marché n'aura lieu que dans les pays où il n'existe pas de brevet ou pour lesquels une licence a été concédée. En outre, les conditions attachées aux licences volontaires peuvent varier considérablement et sont susceptibles de limiter l'approvisionnement par les fabricants de produits génériques à certaines circonstances et à certains pays. Ainsi, l'existence d'une concurrence dépend fortement du pays et du produit considérés.

L'analyse qui précède permet en outre de noter les éléments suivants :

- En ce qui concerne les ARV recommandés pour le traitement de première intention pour l'adulte d'après les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2013, la concurrence sur le marché devrait être possible dans la grande majorité des pays en développement. Les quelques exceptions sont les cas où le ténofovir est breveté dans les pays non couverts par des licences et/ou les cas où il existe des demandes de brevets en instance ou des brevets accordés pour des combinaisons de ténofovir et emtricitabine ou de ténofovir, emtricitabine et éfavirenz hors du territoire des licences¹⁵.
- S'agissant des traitements de deuxième intention pour l'adulte, la situation est plus complexe en raison des brevets accordés dans de nombreux pays en développement pour l'atazanavir, le lopinavir et le ritonavir. Les licences sur l'atazanavir devraient contribuer à établir la concurrence.
- Les traitements de troisième intention, tels que l'étravirine et le raltégravir, sont également brevetés dans de nombreux pays, y compris dans les principaux pays producteurs ; des licences ont rarement été concédées (raltégravir) ou sont inexistantes (étravirine). Le darunavir semble être globalement hors brevet.
- En ce qui concerne les traitements pédiatriques, le MPP a négocié des licences relatives à la plupart des ARV brevetés recommandés par l'OMS, ainsi qu'aux nouveaux ARV, et travaille avec des partenaires au développement de formulations mieux adaptées pour les enfants de différents âges dans le cadre de l'initiative pour le traitement pédiatrique du VIH (PHTI).
- S'agissant de certains ARV plus récents (tels que le cobicistat, le dolutégravir, l'élvitégravir, la rilpivirine et le ténofovir alafénamide), des brevets ont été accordés ou des demandes de brevets sont en instance dans plusieurs pays en développement, notamment dans la plupart des pays disposant de la capacité de produire des ARV. Des licences ont été signées avec le MPP pour ces ARV qui devraient permettre un approvisionnement concurrentiel dans une centaine de pays en développement (voire plus dans certains cas). La concurrence pourrait être limitée dans les pays ne pouvant bénéficier de ces licences.

Au regard des données disponibles, il est très peu probable qu'une concurrence sur le marché des ARV brevetés puisse exister dans certains pays à revenu moyen supérieur et à revenu moyen inférieur hors Afrique subsaharienne. Cette concurrence est beaucoup plus probable dans les pays à faible revenu, dans les pays les moins avancés, dans certains autres pays à revenu moyen et dans les pays d'Afrique subsaharienne, pour lesquels des licences ont fréquemment été concédées. Cependant, il est important de rappeler que les brevets accordés dans les pays producteurs, comme l'Inde, peuvent avoir un impact sur la disponibilité des ARV dans les pays importateurs, même si aucun brevet n'existe dans ces derniers.

15 Il est à noter que ces brevets ou demandes de brevets ne couvrent probablement pas les combinaisons dans lesquelles l'emtricitabine est remplacée par la lamivudine. Pour s'en assurer, il est cependant nécessaire d'analyser de manière détaillée les demandes accordées dans chaque pays.

Annexe I. Tableau récapitulatif des brevets et des licences pour les ARV¹⁶

	Afrique du Sud	Albanie	Algérie	Argentine	ARIPO	Arménie	Azerbaïdjan	Belarus	Bolivie	Bosnie	Bresil	Chine	Colombie	Costa Rica	Cuba	Egypte	El Salvador	Equateur	Georgie	Guatemala	Honduras	Inde	Indonésie	Jordanie	Kazakhstan
ABC -2 ^{aire}	-	D	A	A	A	A	A	-	-	D	A	A	A	D	-	A	A	/	A	A	A	A	-	A	-
ATV -2 ^{aire}	A	-	-	A	-	-	-	-	-	D	A	A	-	-	-	•	-	-	A	-	-	D	A	•	-
COBI -2 ^{aire}	D	-	•	D	A	A	A	-	-	D	D	A	-	•	-	•	-	-	-	-	-	D	D	•	A
DRV -2 ^{aire}	-	-	A	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-
DTG -2 ^{aire}	A	-	A	-	A	A	A	A	-	D	D	A	A	-	-	D	•	-	-	-	-	D	A	•	A
EFV* -2 ^{aire}	A	-	•	D	-	A	A	-	-	/	D	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	/	A	•	•
ETV -2 ^{aire}	A	-	•	A	A	A	A	A	-	-	A	A	-	-	-	•	•	-	-	-	-	A	A	•	A
EVG -2 ^{aire}	A	A	•	A	-	-	-	•	-	-	A	A	•	-	-	•	-	-	-	-	-	A	A	•	•
LPV -2 ^{aire}	A	-	-	A	-	-	-	•	-	-	A	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-
MVC -2 ^{aire}	A	A	D	A	A	A	A	A	A	D	D	-	-	D	A	A	•	-	A	A	-	A	•	•	A
NVP -2 ^{aire}	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	•	-
RAL -2 ^{aire}	A	A	-	-	-	-	-	A	-	D	D	A	A	-	-	-	•	-	A	-	-	A	-	-	A
RPV -2 ^{aire}	A	A	•	A	A	A	A	A	-	D	D	A	-	-	-	•	•	-	-	-	-	A	A	D	A
RTV -2 ^{aire}	-	-	-	-	-	-	-	•	-	A	D	A	-	-	-	-	-	/	-	-	-	/	-	-	-
TAF	A	D	-	-	A	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	•	-	•	-	-	-	A	A	•	-
TDF -2 ^{aire}	A	-	•	D	A	A	A	-	-	-	D	A	-	-	-	•	-	-	-	-	-	/	A	•	•

2^{aire} : brevets secondaires relatifs à l'ARV mentionné à la ligne précédente, y compris pour les combinaisons à dose fixe (cette indication peut combiner les informations concernant plusieurs brevets); des exceptions sont le TAF et TDF.

* : le brevet devrait avoir expiré en août 2013 dans la plupart des pays.

Grisé en diagonale : licence obligatoire émise.

Grisé sombre : pays/médicaments couverts par des licences ou des accords de transfert de technologie avec au moins un laboratoire pharmaceutique.

Grisé clair : pays/médicaments couverts par des licences ou des accords de transfert de technologie avec au moins un laboratoire pharmaceutique pour les formulations pédiatriques.

A : demande de brevet accordée ; D : demande de brevet déposée ; - : pas de brevet accordé/aucune demande de brevet déposée ; • : statut de la demande de brevet inconnu

16 Les données contenues dans ce tableau ne doivent pas être considérées comme une source d'information complète et faisant autorité concernant la situation des brevets et licences pour les ARV. Ce tableau présente un instantané à un moment donné (30 avril 2015) et il est basé sur les informations que possédaient alors le MPP et UNITAID ; il ne comprend qu'une partie des brevets relatifs à chaque ARV.

Annexe I. Tableau récapitulatif des brevets et des licences pour les ARV

Annexe I. Tableau récapitulatif des brevets et des licences pour les ARV (suite)¹⁷

	Kirghizistan	Malaisie	Maroc	Mexique	Moldavie	Mongolie	Monténégro	Nicaragua	Nigeria	OAPI	Ouzbékistan	Pakistan	Panama	Paraguay	Pérou	Philippines	République dominicaine	Sri Lanka	Tadjikistan	Thaïlande	Tunisie	Turquie	Ukraine	Venezuela	Viet Nam
ABC -2 ^{aire}	A	A	A	A	A	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D	-
ATV -2 ^{aire}	-	A	-	A	-	-	-	-	•	•	-	-	-	-	-	A	-	-	-	D	-	-	-	-	D
COBI -2 ^{aire}	A	-	•	A	A	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	A	D	-	-	A	-	D
DRV -2 ^{aire}	-	-	-	-	-	-	-	-	•	D?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DTG -2 ^{aire}	A	D	A	A	A	-	-	-	D	•	-	-	-	-	-	A	-	-	A	-	-	A	-	-	D
EFV* -2 ^{aire}	-	-	-	A	A	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	A?	-	-	A	-	-	A	-	-
ETV -2 ^{aire}	A	A	•	A	A	-	-	-	•	A	-	D	-	-	-	-	-	-	A	A	-	A	-	-	A
EVG -2 ^{aire}	-	A	•	A	-	-	-	-	A	•	-	-	-	-	-	A	-	-	-	D	-	-	-	-	D
LPV -2 ^{aire}	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	A	-	-	-	A	-	-	-	-	-
MVC -2 ^{aire}	A	A	A	A	A	-	A	-	•	A	A	-	A	D	A	A	-	D	A	D	A	A	A	-	A
NVP -2 ^{aire}	-	-	-	-	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RAL -2 ^{aire}	-	-	-	A	-	-	A	-	-	-	A	-	-	-	-	A	-	-	-	-	A	A	A	-	A
RPV -2 ^{aire}	A	D	•	A	A	-	-	•	•	A	-	D	A	-	-	-	-	-	A	D	-	A	A	D	D
RTV -2 ^{aire}	-	-	-	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-
TAF	A	A	•	A	A	-	A	D	•	•	-	-	-	-	-	A	-	A	A	D	-	A	A	-	A
TDF -2 ^{aire}	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2^{aire} : brevets secondaires relatifs à l'ARV mentionné à la ligne précédente, y compris pour les combinaisons à dose fixe (cette indication peut combiner les informations concernant plusieurs brevets); des exceptions sont le TAF et TDF.

* : Le brevet devrait avoir expiré en août 2013 dans la plupart des pays.

Grisé en diagonale : licence obligatoire émise.

Grisé sombre : pays/médicaments couverts par des licences ou des accords de transfert de technologie avec au moins un laboratoire pharmaceutique.

Grisé clair : pays/médicaments couverts par des licences ou des accords de transfert de technologie avec au moins un laboratoire pharmaceutique pour les formulations pédiatriques.

A : demande de brevet accordée ; D : demande de brevet accordée/aucune demande de brevet déposée ; - : pas de brevet accordé/aucune demande de brevet déposée ; • : statut de la demande de brevet inconnu

¹⁷ Les données contenues dans ce tableau ne doivent pas être considérées comme une source d'informations complète et faisant autorité concernant la situation des brevets et licences pour les ARV. Ce tableau présente un instantané à un moment donné (30 avril 2015) et il est basé sur les informations que possédaient alors le MPP et UNITAID ; il ne comprend qu'une partie des brevets relatifs à chaque ARV

Annexe II. Vue d'ensemble des brevets et des licences pour une sélection de combinaisons à dose fixe

Combinaison	Brevets et demandes de brevets	Licences volontaires existantes	Pays en développement où l'émergence de la concurrence pourrait être retardée du fait de l'existence de brevets/demandes de brevets ¹⁸
ABC/3TC	Brevets secondaires et demandes de brevets pour l'ABC et pour la combinaison ABC/3TC.	Licences disponibles pour 118 pays (formulations pédiatriques) et 69 pays (formulations adultes).	<u>Formulations pédiatriques:</u> Albanie, Bélarus, Bosnie*, Brésil, Chine, Jordanie, Kazakhstan, Mexique, Monténégro, Turquie. <u>Formulations adultes:</u> pays hors Afrique subsaharienne qui ne sont pas des pays à faible revenu ni faisant partie des pays les moins avancés.
ABC/3TC/DTG	Brevets et demandes de brevets pour le DTG accordés ou en instance dans plusieurs pays en développement. Brevets secondaires pour l'ABC et pour l'ABC/3TC accordés dans plusieurs pays.	Licences sur les formulations pédiatriques disponibles pour 121 pays ; licences sur les formulations adultes disponibles pour l'Afrique subsaharienne, les pays les moins avancés, les pays à faible revenu, l'Égypte, l'Inde, l'Indonésie, les Philippines, le Turkménistan et le Viet Nam. Ces licences permettent la commercialisation dans d'autres pays où les brevets ne sont pas en vigueur.	Pays dans lesquels la combinaison est brevetée et qui n'entrent pas dans le champ d'application d'une licence volontaire.
ATV/r	Demande de brevets en instance pour l'ATV en Inde et accordés dans un certain nombre d'autres pays. Brevets pour le RTV et pour la forme en comprimé du RTV également accordés dans plusieurs pays en développement.	Accords de licence MPP couvrant 110 pays.	Pays dans lesquels la combinaison est brevetée et qui n'entrent pas dans le champ d'application (110 pays) de la licence du MPP (Argentine, Chine, Égypte, Indonésie, Malaisie, Mexique, Pérou, Philippines, Thaïlande, Turquie et Ukraine), ainsi que d'autres pays où il existe des brevets pour le ritonavir.
DRV/r	Brevets pour le RTV, ses formes en comprimé, et des brevets secondaires pour le DRV ont été accordés ou des demandes sont en instance dans de nombreux pays en développement.	Engagement du titulaire à ne pas exercer ses droits d'exclusivité pour le DRV en Afrique subsaharienne, dans les pays les moins avancés et en Inde (formulations adultes) et en 128 pays (formulations pédiatriques).	Afrique du Sud, Albanie, Arménie, Azerbaïdjan, Bélarus, Bosnie, Brésil, Chine, Kazakhstan, Kirghizistan, Mexique, Moldavie, Monténégro, Philippines, Sri Lanka, Tadjikistan, Turkménistan, Turquie, Ukraine et Viet Nam.

¹⁸ Les demandes de brevet déposées sont marquées par un astérisque.

Annexe II. Vue d'ensemble des brevets et des licences pour une sélection de combinaisons à dose fixe

LPV/r	Brevets pour le LPV et pour la forme en comprimé du LPV/r accordés dans plusieurs pays, mais pas en Inde (pays clé de la production).	Licence sur certaines formulations pédiatriques disponible pour 102 pays. La licence permet la commercialisation dans d'autres pays où les brevets ne sont pas en vigueur.	Pays dans lesquels la combinaison est brevetée et qui n'entrent pas dans le champ d'application (102 pays) de la licence pédiatrique du MPP (Albanie, Argentine, Bélarus, Bosnie, Chine, Colombie, Kazakhstan, Mexique, Monténégro, Philippines, Turquie, Ukraine, ainsi que tous les autres pays dans lesquels des brevets sont délivrés ou des demandes déposées, pertinents pour les formulations adultes.
TAF/FTC/DTG	Brevets et demandes de brevets pour TAF et DTG accordés ou déposés dans plusieurs pays en développement.	Accords de licence MPP sur TAF et les formulations adultes et pédiatriques de DTG couvrant respectivement 112, 73 et 121 pays. Ces licences permettent la commercialisation dans d'autres pays où les brevets ne sont pas en vigueur.	Pays en dehors du territoire TAF. En plus, pays en dehors du territoire de la licence du DTG dans lesquels un brevet est délivré.
TDF/FTC TDF/3TC	Brevets ou demandes de brevets pour TDF/FTC, pouvant ne pas couvrir TDF/3TC, en fonction du texte exact de ces brevets ou demandes de brevet. Brevets pour le TDF accordés en Chine, Indonésie et au Mexique.	Licences pour le TDF/FTC couvrant 112 pays et concédées à de nombreux fabricants d'ARV en Inde et en Afrique du Sud.	<u>Pour le TDF/FTC:</u> Argentine*, Azerbaïdjan, Bélarus, Brésil*, Chine, Mexique, Turquie, Ukraine et Venezuela.
TDF/FTC/DTG	Brevets TDF accordés en Chine, Indonésie et Mexique. Brevets et demandes de brevets sur DTG accordés ou déposés dans plusieurs pays en développement.	Les licences pour TDF / FTC couvrant 112 pays et signés avec nombreux fabricants en Chine, en Inde et en Afrique du Sud. Licence pédiatrique pour DTG couvrant 121 pays, et licence pour DTG adulte couvrant l'Afrique subsaharienne, les pays les moins avancés, les pays à faible revenu, l'Egypte, l'Inde, l'Indonésie, les Philippines, le Turkménistan et le Viet Nam. Ces licences permettent la commercialisation dans d'autres pays où les brevets ne sont pas en vigueur.	Pays hors des licences pour les formulations adultes dans lesquels les brevets DTG ou TDF sont délivrés, notamment Algérie, Chine, Colombie, pays membres de l'OEAB, Mexique, Mongolie, Maroc, Turquie et Ukraine.

Brevets et licences pour les antirétroviraux : point de la situation

TDF/FTC/EFV TDF/3TC/EFV	<p>Brevets ou demandes de brevets pour TDF/FTC et TDF/FTC/EFV, pouvant ne pas couvrir TDF/3TC ou TDF/3TC/EFV, en fonction du texte exact de ces brevets ou demandes de brevet. Brevets pour le TDF accordés en Chine, Indonésie et au Mexique, et brevets pour l'EFV arrivés à échéance récemment (sauf en Ukraine).</p>	<p>Licences pour le TDF/FTC couvrant 112 pays et concédées à de nombreux fabricants d'ARV en Inde et en Afrique du Sud.</p>	<p><u>Pour le TDF/FTC/EFV:</u> Argentine*, Azerbaïdjan, Bélarus, Brésil*, Chine, Mexique, Turquie, Ukraine et Venezuela.</p>
TDF/FTC/EVG/COBI	<p>Brevets et demandes de brevets pour le COBI, EVG et TDF/FTC dans plusieurs pays en développement.</p>	<p>Licences disponibles pour différents fabricants couvrant un maximum de 109 pays.</p>	<p>Pays en dehors des pays inclus dans les licences volontaires.</p>
TDF/FTC/RPV	<p>Brevets pour le RPV, le TDF/FTC et le TDF/FTC/RPV dans plusieurs pays en développement.</p>	<p>Licences disponibles pour différents fabricants pour un maximum de 112 pays.</p>	<p>Pays en dehors des 112 pays inclus dans les licences volontaires.</p>

Annexe III. Modalités des licences concédées par ARV

Pour la plupart des accords de licence, seules les informations de base sont connues, comme le nom des titulaires de la licence, sa portée géographique et, dans certains cas, les redevances qui doivent être versées au concédant de la licence. Les autres clauses des licences volontaires sont généralement confidentielles¹⁹, ce qui ne permet pas de procéder à une analyse détaillée. Cependant, il est important de noter qu'en plus des conditions mentionnées ci-dessus, il existe de nombreuses autres dispositions qui peuvent avoir un impact important sur l'accès à des formulations adaptées ainsi que sur la concurrence sur le marché et le développement de ces formulations, notamment en ce qui concerne les combinaisons à dose fixe.

ARV	Nombre de bénéficiaires d'une licence	Portée géographique	Commentaires
Abacavir	Plusieurs.	Formulations pédiatriques : 121 pays. Formulations adultes : 69 pays.	Formulations pédiatriques : fait l'objet d'une licence par le biais du MPP (le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP).
Atazanavir	Aurobindo, Cipla, Desano, and Emcure (via le MPP). Trois licences bilatérales. Farmanguinhos.	110 pays ; en plus, les possibilités de vente dans certaines circonstances en dehors du territoire de la licence. Afrique subsaharienne et Inde : 49 pays. Brésil.	Licence concédée au MPP en décembre 2013. Accords bilatéraux. Détails des termes et conditions non disponibles. Sous la forme d'un accord de transfert de technologie.
Cobicistat	Plusieurs licences (notamment Aurobindo, Emcure, Hetero, Laurus, Mylan, Ranbaxy, Shasun, Strides).	Licences non-exclusives : 103 pays. Licences semi-exclusives : 9 pays.	103 pays par le biais du MPP (le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP) ; 9 pays sur une base semi-exclusive pour un titulaire de licence.
Darunavir	Inconnu	Formulations pédiatriques : 128 pays. Formulations adultes : Afrique subsaharienne, Inde et pays les moins développés.	Engagement à ne pas exercer les droits d'exclusivité.
Dolutégravir	Plusieurs licences (notamment Cipla, Desano, Emcure, Hetero, Laurus, Micro Labs and Mylan - via le MPP). Un accord de licence bilatéral.	Formulations pédiatriques : 121 pays. Formulations adultes : Afrique subsaharienne, Égypte, Inde, Indonésie, pays à faible revenu, pays les moins développés, Philippines, Turkménistan et Viet Nam et autres pays sans brevet délivré.	Licence concédée au MPP en avril 2014.
Éfavirenz	Plusieurs.	Afrique du Sud.	-
Elvitégravir	Plusieurs (notamment Aurobindo, Emcure, Hetero, Laurus, Mylan, Ranbaxy, Shasun, Strides).	Licences non-exclusives : 100 pays. Licences semi-exclusives : 9 pays.	100 pays par le biais du MPP (le texte complet de la licence est disponible sur le site web du MPP). Sur une base semi-exclusive dans les autres pays.
Étravirine	Aucun.	-	Existence d'accords de conditionnement et de distribution avec au moins une laboratoire pharmaceutique.

¹⁹ À l'exception des licences négociées par le MPP.

Brevets et licences pour les antirétroviraux : point de la situation

Lopinavir	Licence pédiatrique du MPP. Accords de sous-licence en cours de négociation.	Formulations pédiatriques : 102 pays et tout autre pays sans brevet délivré pour le LPV/r. Pas de licence pour les formulations adultes.	Formulations pédiatriques : fait l'objet d'une licence par le biais du MPP (le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP).
Maraviroc	Aucun.	-	-
Raltégravir	Licence pédiatrique du MPP. Accords de sous-licence en cours de négociation. Deux pour les formulations adultes (Emcure et Mylan). Un.	Formulations pédiatriques : 92 pays. Formulations adultes : Afrique subsaharienne et pays à faible revenu. Brésil.	Formulations pédiatriques : fait l'objet d'une licence par le biais du MPP (le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP). Accords bilatéraux. Détails des termes et conditions non disponibles. Sous la forme d'un accord de transfert de technologie.
Rilpivirine	Cinq (Aspen, Emcure, Hetero, Mylan et Strides Arcolab).	112 pays.	Accords bilatéraux. Détails des termes et conditions non disponibles.
Ritonavir	Licence pédiatrique du MPP. Accords de sous-licence en cours de négociation.	Formulations pédiatriques : 102 pays + tout autre pays sans brevet délivré pour le LPV/r. Pas de licence pour les formulations adultes.	Formulations pédiatriques : fait l'objet d'une licence par le biais du MPP (le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP).
Ténofovir alafénamide	Plusieurs licences via le MPP ou des accords de licence bilatérales.	112 pays.	Fait l'objet d'une licence par le biais du MPP (le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP).
Ténofovir disoproxil fumarate	Plusieurs licences via le MPP ou des accords de licence bilatérales.	112 pays.	Fait l'objet d'une licence par le biais du MPP (le texte complet de la licence est disponible sur le site Internet du MPP).