

# IST ET LUTTE CONTRE LE SIDA AU BRÉSIL : UN MODÈLE D'APPLICATION FONDÉ SUR LE CAS DU VIREAD®

[Joachim QUEYRAS](#) (\*), [Luc QUONIAM](#) (\*\*), [Wanise BARROSO](#) (\*\*\*), [Edson L. RICCIO](#) (\*\*\*\*)  
[queyras@intelliflux.info](mailto:queyras@intelliflux.info), [quoniam@univ-tln.fr](mailto:quoniam@univ-tln.fr), [wanise@far.fiocruz.br](mailto:wanise@far.fiocruz.br), [elriccio@usp.br](mailto:elriccio@usp.br)

(\*) CBA - Centro de Biotecnologia da Amazônia, Av Gov. Danilo de Matos Areosa 690, Distrito Industrial, CEP: 69075-351 Manaus, AM (Brasil),

(\*\*) Institut Ingémédia, Université du Sud, Toulon Var, Avenue de l'Université - BP20132, 83957 La Garde CEDEX (France),

(\*\*\*) Núcleo de Inovação Tecnológica, Farmanguinhos/FIOCRUZ, Av. Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá, CEP:22775-610, Rio de Janeiro, RJ (Brasil),

(\*\*\*\*) TECSI, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Luciano Gualberto 908, FEA3, Sala 217, Cidade Universitária, CEP: 05508-900 São Paulo, SP, (Brasil).

## Mots clefs :

Information scientifique, information brevet, analyse brevet, VIH/SIDA, ARV, thérapie antirétrovirale

## Keywords:

Scientific information, patent information, patent analysis, HIV/AIDS, ARV, antiretroviral Therapy (ART)

## Palabras clave :

Información científica, información de patentes, análisis de patentes, HIV/AIDS, ARV, terapia antirretroviral

## Résumé

Il existe au Brésil depuis 1996 une loi qui garantit l'accès universel et gratuit aux soins pour les porteurs du VIH et les malades atteints de la maladie du Sida. Cette loi a conduit le Brésil à s'engager, dès 1997, dans un vaste programme pilote d'accès universel et gratuit aux médicaments AntiRétroviraux (ARV). Aujourd'hui la conjonction de deux phénomènes risque d'entraîner l'augmentation importante des dépenses de santé relatives au maintien du programme d'accès universel et gratuit aux ARV. D'une part, l'Etat brésilien soigne un nombre toujours plus important de patients et, d'autre part, l'environnement juridique international a changé. En fondant notre analyse sur l'établissement d'une demande d'opposition sur un brevet protégeant le principe actif du *Viread*® au Brésil, nous décrivons un exemple pouvant permettre au pays du Sud de diminuer les coûts de traitement de la maladie du SIDA. Les conclusions de cette recherche ont, en effet, permis au Brésil de combler une partie de son retard en ce qui concerne sa capacité de synthèse des principes actifs.

## Abstract

There exists in Brazil, since 1996, a law that guarantees the universal and free access to the treatment to HIV carriers and AIDS patients. Since 1997, Brazil engaged in a vast pilot program of universal and free access to antiretroviral drugs (ARV). By its action, the government succeeded in a considerable reduction of the annual average costs of the antiretroviral therapy. Today, the conjunction of two phenomena involves a significant increase of the costs of health relating to the maintenance of the programme of universal and free access to the ARV. In the first place, the Brazilian State perceives a significant increase of the number of patients and, in the second place, the international legal environment changed. Basing our analysis on the establishment of an opposition to a Brazilian patent which protect the active ingredient from *Viread*®, we describe an example which can allow South countries to reduce the costs of HIV/AIDS treatments. The conclusions of this research made it possible Brazil to catch up its delay in its capacity of synthesis of the active ingredients.

# 1 Introduction

Il existe au Brésil depuis 1996 [1] une loi qui garantit l'accès universel et gratuit aux soins pour les porteurs du VIH et les malades atteints par la maladie du Sida. Dès 1997, le Brésil s'est engagé dans un vaste programme pilote d'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux (ARV). L'esprit de ce programme est de tenter d'établir un équilibre entre le respect des droits de propriété intellectuelle et les droits sociaux :

- les droits de propriété intellectuelle sont dictés notamment par la ratification de la Loi sur la Propriété Industrielle n° 9.279 du 14 mai 1996 [2], loi qui permet au Brésil de se conformer aux règles de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) [3] and [4] ;
- Le respect des droits sociaux garantit l'accès universel et gratuit aux soins [5].

Par son action, le gouvernement a réussi à réduire considérablement les coûts moyens annuels de la thérapie antirétrovirale, de 6.240 US\$ par patient en 1997 à 1.336 US\$ en 2004 [6]. Il a mobilisé pour cela le laboratoire d'Etat *Far Manguinhos*<sup>1</sup>, ainsi que d'autres laboratoires publics<sup>2</sup>, pour lancer la production de copies d'ARV qui n'étaient pas brevetés au Brésil avant 1996, date de mise en conformité du pays avec les accords de l'OMC.

Aujourd'hui la conjonction de deux phénomènes risque d'entraîner l'augmentation sensible des dépenses de santé relatives au maintien du programme d'accès universel et gratuit aux ARV :

- d'une part, l'Etat brésilien soigne un nombre toujours plus important de patients (près de 170.000 en 2005 contre 20.000 en 1997 [6]) ;
- D'autre part, on observe une mutation de l'environnement juridique international, notamment dans le cadre du développement des relations commerciales dictées par l'OMC.

La création d'un réseau multidisciplinaire de travail incluant des professionnels de la Santé, de la Pharmacie, de la Chimie, de la Propriété Intellectuelle, des Sciences de l'Information et de la Communication, ainsi que des responsables politiques, semble être la réponse adaptée aux besoins de circulation de l'information entre les différentes communautés concernées par les problématiques de la politique de Santé Publique au Brésil en matière de lutte contre le Sida. Dans ce cadre, nous avons donc développé un Système d'Information Stratégique (SIS)<sup>3</sup> sur les médicaments et leurs principes actifs ayant comme fondements l'Information Brevet (INPI<sup>4</sup>, Derwent<sup>5</sup>), les registres de médicaments dans les organismes spécialisés (FDA<sup>6</sup>, ANVISA<sup>7</sup>), les publications techniques scientifiques ainsi que les systèmes appropriés de récupération, de stockage et de gestion de l'information. Ce SIS permet au Brésil, en collaboration étroite avec l'ANVISA et *Far Manguinhos*, de diminuer le coût de sa politique d'accès aux soins pour les patients atteints par la maladie du SIDA et de combler une partie de son retard en ce qui concerne sa

<sup>1</sup> Instituto de Tecnologia em Fármacos - <http://www.far.fiocruz.br/principal.htm>.

<sup>2</sup> Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco SA (LAFEPE), Fundação para o Remédio Popular (FURP), Fundação Ezequiel Dias (FUNED), Instituto Vital Brazil (IVB), Laboratório Farmacêutico de Alagoas (LIFAL), Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) et Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LQFA).

<sup>3</sup> Un SIS n'est en aucun cas une base de données stricte (bien que cela en soit une composante indispensable), mais est composé de l'interaction en réseau d'un groupe d'expert qui doit se prononcer sur des informations qui sont collectées, stockées, analysées et présentées pour aider à la prise de décision.

<sup>4</sup> Instituto Nacional da Propriedade Industrial do Brasil - <http://www.inpi.gov.br/>.

<sup>5</sup> Derwent - Thomson Scientific - <http://www.derwent.com/>.

<sup>6</sup> Food and Drug Administration - <http://www.fda.gov/>.

<sup>7</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária - <http://www.anvisa.gov.br/>.

capacité de synthèse des principes actifs. Il s'insère dans les structures existantes au Brésil en matière d'information et de communication sur le Sida, et notamment au *Programa Nacional DST/AIDS*<sup>8</sup> dans ses différentes composantes en association étroite avec la Coordination Sida du Ministère de la Santé au Brésil.

Le but de cet article est donc de montrer comment par une politique stricte de surveillance des informations sur les médicaments et leur principes actif, et notamment de l'information brevet du point de vue du contenu comme de la procédure, il est possible d'aider les gouvernements, notamment des pays du Sud, a mettre en place une politique de santé publique qui soit en accord avec leur situation économique et géopolitique à l'heure de la mondialisation.

## 2 Situation actuelle du sujet dans le contexte international

Les pays en développement, membres de l'OMC, avaient jusqu'au 1er janvier 2005 [7] pour mettre en conformité leur législation avec les accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) adoptés en 1994, dans le cadre du cycle Uruguay du GATT [8]. Ces dispositions imposent, entre autres, aux pays signataires la protection par brevet des inventions de produits pharmaceutiques et de procédés de fabrication.

L'application de ces accords, en limitant la concurrence [9], a pour conséquence d'interdire la production de génériques de médicaments de « 2nde ligne », plus récemment brevetés, et qui deviennent nécessaires pour traiter un nombre croissant de patients qui ont acquis une résistance aux ARV de « 1ère ligne » ou pour répondre aux dernières recommandations, notamment de l'Organisation Mondiale de la Santé [10] en matière de traitement de la maladie du SIDA [11] [12].

Aussi, l'Etat brésilien consacre déjà près de 80% du budget dédié au programme d'accès universel et gratuit aux ARV à l'achat de ces médicaments importés (62.5% des 310 millions de US\$ budgétés pour l'acquisition des ARV en 2005 a été consacré à l'acquisition des seuls *Efavirenz*, *Lopinavir* et *Tenofovir*) [6]. Mais l'application de ces accords a également pour conséquence de limiter la libre circulation des principes actifs qui entrent dans la composition des ARV produits, notamment, par le Brésil [13] [14], ce qui menace très sérieusement la production locale de ces médicaments [15].

Pour faire face à cette problématique, le Brésil entend faire valoir la Déclaration du Président du Conseil général de l'OMC du 30 août 2003 [16] qui met en application la Déclaration de Doha sur l'accord sur les ADPIC et la santé publique, adoptée le 14 novembre 2001, et qui affirme que « l'Accord sur les ADPIC n'empêche pas et ne devrait pas empêcher les Membres de prendre des mesures pour protéger la santé publique [...] et devrait être interprété et mis en œuvre d'une manière qui appuie le droit des Membres de l'OMC de protéger la santé publique et, en particulier, de promouvoir l'accès de tous aux médicaments [17]. »

L'Accord sur les ADPIC prévoit, en effet, l'octroi de licences obligatoires (LO) notamment lorsque les pouvoirs publics autorisent un tiers à fabriquer le produit breveté ou à utiliser le procédé breveté sans le consentement du titulaire du brevet [8]. Mais la personne ou l'entreprise qui demande une licence doit avoir d'abord essayé de négocier une licence volontaire avec le détenteur du brevet à des conditions commerciales raisonnables. C'est si et seulement si elle échoue dans ses efforts qu'une licence obligatoire peut être délivrée et même lorsqu'une licence obligatoire a été délivrée, le titulaire du brevet doit être rémunéré [18]. Il prévoit également la possibilité de recourir à des importations parallèles [8], c'est-à-dire importer un produit vendu moins cher dans un autre pays par le titulaire du brevet sans l'autorisation de ce dernier [19], sans toutefois permettre que les médicaments bon marché fournis aux pays pauvres soient détournés vers d'autres marchés car cela compromettrait la fixation de prix différenciés [20].

---

<sup>8</sup> Programa Nacional DST/AIDS - <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISFDF29F77PTBRIE.htm>.

Mais il n'existe pas encore de cadre juridique précis pour l'application de ces « flexibilités ». « Les difficultés juridiques et économiques des LO font qu'aucun cas d'application n'a encore eu lieu [21]. » Il existe néanmoins, dans ces conditions, la possibilité de recourir dans la négociation avec les firmes détentrices de brevets à une menace crédible d'utilisation de licences obligatoires [12] [13] [14]. Le Brésil a ainsi obtenu des réductions significatives de prix auprès des firmes détentrices d'ARV. C'est le cas, par exemple, pour le *Nelfinavir* (- 40%) et pour l'*Efavirenz* (- 59%) [22]. Néanmoins, si la dérogation du « du 30 août 2003 » a d'ores-et-déjà été déclarée caduque par les membres de l'OMC, elle sera reprise sous la forme d'un amendement aux accords sur la propriété intellectuelle, ce qui devrait, à terme, faciliter l'application de la décision de Doha. Entre autres, cet amendement permanent « permettra à tout pays Membre d'exporter des produits pharmaceutiques fabriqués sous licence obligatoire à cette fin, lesquels peuvent être amenés à modifier leur propre législation [23]. »

## 3 Recherche et résultats sur la Substitution du Viread®

### 3.1 Généralités

Parmi les médicaments prescrits dans le traitement et la prévention du Sida au Brésil, nous avons réalisé une étude préliminaire sur le *Viread*®<sup>9</sup> qui a abouti à une opposition sur la demande de brevet<sup>10</sup> (PI9811045-4<sup>11</sup>) auprès de l'INPI au Brésil, au regard de l'article 31<sup>12</sup> et 8<sup>13</sup> de la Loi n° 9.279/96 [24]. Il a comme principe actif le *Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)* et appartient au groupe des analogues nucléotidiques. Il est prescrit chez les patients qui présentent de forts effets secondaires lors de l'administration du cocktail antirétroviral.

Le ministère de la santé brésilien a inclus le *Viread*® dans les traitements préconisés dans la lutte contre le Sida à partir du deuxième semestre 2003. C'est le 15ème médicament appartenant à la classe des rétroviraux dont l'utilisation est prônée au Brésil. En 2004, 1.989.510 comprimés ont, ainsi, été achetés pour un prix de 7.68 US\$ l'unité, ce qui représente un coût total pour l'Etat brésilien de 15,28 millions US\$, pour la seule année 2004, coût qui devrait être réévalué à 25 millions US\$ pour 2005 [25] ; la seule mesure qui a été prise, jusqu'à présent, pour limiter les dépenses associées au traitement par le *Viread*® a consisté à demander au patient d'effectuer un test de génotypage pour s'assurer qu'il ne présente pas de résistance au médicament.

Le *Viread*® est commercialisé par les laboratoires *Gilead* et a été approuvé par la FDA le 26 octobre 2001 et par l'ANVISA le 26 septembre 2002. Il est commercialisé au Brésil par *United Medical Ltd* et son registre arrive donc à terme en 2008.

Une méthodologie précise a été élaborée pour nous permettre d'avancer sur l'élaboration de solutions de substitutions au traitement, par le *Viread*®, des patients atteints de la maladie du Sida. Nous l'avons décomposée en points d'égale importance qui nous serviront de fondements dans l'élaboration de la méthodologie appliquée que nous présentons dans cet article.

---

<sup>9</sup> Informations disponibles à l'adresse Internet : <http://www.viread.com/>.

<sup>10</sup> La demande d'annulation du brevet (subsídio ao exame) est disponible à l'adresse Internet : <http://www.intelliflux.info/ANRS/PROJET/subsidio1.shtml>.

<sup>11</sup> La demande de brevet est disponible en consultation dans la base de données brevets de l'INPI. Disponible à l'adresse Internet : <http://www.inpi.gov.br/>.

<sup>12</sup> [42] Il existe, au Brésil, entre la date de dépôt du brevet et son acceptation un délai de 60 jours courus aux cours desquels il est possible de formuler une demande d'annulation du dépôt de brevet (Subsídio ao exame) sans avoir recours à des procédures de justice.

<sup>13</sup> L'article 8 de la Loi n° 9.279/96 dispose qu' « est brevetable l'invention qui remplit les pré-requis en matière de nouveauté, d'inventivité et d'application industrielle. »

## 3.2 Objet de l'invention relative au dépôt de brevet

La demande de brevet se réfère au composé (*Fumarate de bis(POC)PMPA* ou *BPPF*), administré oralement aux patients infectés par le virus ou présentant un risque d'infection virale. L'invention cherche à protéger la composition du *BPPF*, synthétisé à partir de l'association entre le *bis(POC)PMPA* et l'acide fumarique, en proportion de 1 pour 1.

La demande de brevet cherche également à protéger d'autres éléments inventifs tels que le procédé d'obtention du *BPPF* et le procédé d'administration orale d'une quantité efficace de la dite composition à un patient infecté par le virus ou présentant un risque d'infection virale.

## 3.3 Discussion sur les substances analogues au Tenofovir

Le terme « *Tenofovir* » est généralement utilisé pour dénommer le principe actif du *Viread*® mais il est important de replacer ce terme dans son contexte puisqu'il apparaît dans ces trois principes actifs de formules chimiques différentes<sup>14</sup> :

- Le *Tenofovir*, également connu sous l'appellation *PMPA* ;
- Le *bis(POC) Tenofovir*, également dénommé *bis(POC)PMPA*, ou *Tenofovir disoproxil* ;
- Le *fumarate de Tenofovir disoproxil*, également appelé *bis(POC)PMPA fumarate* ou *Tenofovir DF* ou *BPPF* ou sous son appellation commerciale *Viread*®.

## 3.4 De l'état de la technique

Cette partie du travail est consacrée à l'analyse des références bibliographiques rencontrées au cours de la recherche d'antériorité ; lesquelles sont composées d'articles scientifiques, de brevets et de données sur les substances chimiques qui rentrent en jeu dans cette étude. Ces informations ont été obtenues en utilisant différentes bases de données<sup>15</sup> ainsi que différents sites Internet<sup>16</sup>. Nous ne rentrerons pas, dans cet exposé, dans la description précise de chaque article ou brevets étudiés mais nous présenterons seulement les conclusions de l'analyse.

### 3.4.1 Analyse des articles scientifiques

Cette analyse a permis de déduire :

---

<sup>14</sup> Les caractéristiques précises de ces substances sont décrites dans la demande d'annulation de brevet.

<sup>15</sup> SciFinder Scholar (<http://www.cas.org/SCIFINDER/SCHOLAR/>) ; Medline/PubMed Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>) ; MeSH Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>) ; PubChem Database (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) ; Web of Science (<http://scientific.thomson.com/products/wos/>) ; Derwent (<http://www.derwent.com/>).

<sup>16</sup> US Food & Drug Administration - FDA (<http://www.fda.gov/>) ; European Patent Office - ESPACENET (<http://www.espacenet.com/>) ; Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI (<http://www.inpi.gov.br/>) ; Agencia Nacional de Vigilância Sanitaria - ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br/>) ; United States Patent Trademark Office- USPTO (<http://www.uspto.gov/>) ; ChemFinder (<http://chemfinder.cambridgesoft.com/>).

- Qu'il existe trois substances (principes actifs) en discussion dans ce travail : le *Tenofovir (PMPA)*, le *Tenofovir diproxil (bis(POC)PMPA)* et le *Tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF, fumarate de bis(POC)PMPA ou Viread®)* ;
- Que l'énantiomère (*R*)-*PMPA* présente un effet inhibiteur de la transformation cellulaire induite par la réplication du VIH supérieur au (*S*)-*PMPA*, ce qui est reconnu depuis 1993 et que les dérivés (*R*)-*PMPDAP*<sup>17</sup>, (*R*)-*PMPA* et (*S*)-*FPMPA*<sup>18</sup> sont des agents antirétroviraux potentiels in vitro comme in vivo [26] ;
- Que pré et post-traitement au *PMPA* du virus de l'immunodéficience simienne (VIS) sur les macaques présentent une efficacité reconnue et que le (*R*)-*PMPA* est plus efficace et moins toxique que le *PMEA*<sup>19</sup> et l'*AZT*<sup>20</sup> [27] ;
- Que le (*R*)-*PMPA* est efficace sur des macaques infectés depuis au moins 19 semaines lorsqu'ils sont traités à raison de 30 ou 75 mg/kg, en administration sous-cutanée en dose unique et quotidienne pendant 4 semaines, et notent la réapparition du virus en cas d'interruption du traitement [28] ;
- Que le *bis(POC)PMPA* a été retenu comme pré-médicament présentant une très bonne biodisponibilité orale chez les macaques [29] ;
- Que le *bis(POC)PMPA* présente également une activité antisida notoire, notamment au travers de son action sur les lymphocytes humains, avec une toxicité moindre que celle du *PMPA* [30] ;
- Que la biodisponibilité du *bis(POC)PMPA* est bien meilleure à celle du *PMPA* [31].

### 3.4.2 Analyse des brevets

Cette étude est le fruit de l'analyse des brevets rencontrés lors de la recherche d'antériorité au sujet de la demande de brevet n° PI9811045-4 dans la base de données *Derwent*. Elle a permis de déduire :

- Que le *PMPA* est connu, du point de vue technique, depuis le 28 février 1989 (brevet n° US4.808.716) ;
- Que le *PMPA* et le *bis(POC)PMPA* sont protégés aux Etats-Unis au travers des brevets n° US4.808.716 et US5.922.695 mais que ces composés (principes actifs) n'ont pas été protégés, au Brésil, et appartiennent donc au domaine public et qu'il est donc possible de fabriquer dans ce pays ces deux substances ;
- Que du point de vue technique, l'obtention de *PMPA* sous forme de sel par l'utilisation d'acide organique (brevet n° WO9403467) est une technique déjà connue depuis 1963 (brevet n° US4.258.062) et qu'il est donc impossible d'invoquer le caractère inventif de l'obtention de *bis(POC)PMPA* sous forme de sel, comme par exemple sous forme de sel de fumarate, tel qu'il est précisé dans le brevet n° PI9811045-4 ;
- Que l'augmentation de la biodisponibilité de médicaments par l'obtention de leurs sels respectifs physiologiquement acceptables, et en particulier le sel de fumarate, étant connue (brevets n° GB942.152, DE2.111.071, US3.682.930, DE2.305.092, US3.994.974, BE859.425, US4.258.062, EP79.545, US4.430.343, EP240.228, US4.879.288, EP164.865 e US5.155.268), l'obtention de fumarate de *bis(POC)PMPA* ne présente pas d'activité inventive du point de vue technique.

<sup>17</sup> (R)-9-(2-phosfonilmetoxypropyl)-2,6-diaminopurine.

<sup>18</sup> (S)-9-[(3-Fluoro-2-(phosfonilmetoxy)propyl)adenine.

<sup>19</sup> 9-[2-(Phosphonomethoxy)ethyl]adenine).

<sup>20</sup> Azidothymidine.

### 3.4.3 Analyse des substances chimiques

La recherche dans les bases de données a permis d'identifier sept médicaments<sup>21</sup> enregistrés à la FDA qui se reportent à des médicaments à base de sels de fumarate, en dehors du *bis(POC)PMPA* dont il est question dans ce travail.

L'analyse de ces informations confirme les résultats obtenus par l'analyse des brevets et références scientifiques, à savoir :

- Que le composé *fumarate de bis(POC)PMPA* ne présente pas de caractère inventif sachant que la technique de synthèse comme l'activité antivirale du *Tenofovir* et du *bis(POC)PMPA* étaient déjà connues (brevet n° US4.808.716) ;
- Que les techniques utilisées pour améliorer la biodisponibilité du *bis(POC)PMPA* en faisant réagir le principe actif avec un acide organique pour créer un sel de ce composé étaient déjà amplement connues avant même le dépôt du brevet, technique très largement connue et utilisée dans le milieu scientifique.

### 3.4.4 Perspectives

L'ensemble de ces résultats a permis de formuler une demande d'annulation de dépôt de brevet au Brésil. Rappelant la Loi de Propriété Industrielle n° 9.279/96, ainsi que la norme 127/97 [32], et invoquant, principalement, le manque d'activité inventive concernant le brevet n° PI9811045-4, l'ensemble des revendications dudit brevet ont pu être contestées.

Ces résultats ont d'ailleurs déjà été remarqués par *Médecins Sans Frontière* qui va les réutiliser pour aider une équipe d'avocats indiens à adopter la même stratégie en Inde [33]. Ceci souligne davantage encore la portée de ces résultats préliminaires, réaffirmant, par la même, les possibilités de liens à établir entre pays du sud à la suite de la mise en place de ce projet de recherche. En effet, en dehors d'un cadre strictement brésilien, ce projet permettra de fournir un argumentaire à adapter en fonction des différents cadres législatifs dans lesquels il sera mis en application.

En se fondant sur la méthodologie utilisée pour le *Tenofovir*, des résultats similaires ont été obtenus pour le *Kaletra*® et sont en phase de synthèse pour l'élaboration d'une demande d'annulation de brevet [34].

D'autres travaux, à un stade plus théorique, permettent de donner un ancrage, une visibilité, une légitimité à notre démarche scientifique [35]. Nous ne les évoquerons pas en détail dans la présentation de ce projet de recherche, néanmoins, ils nous serviront de fondement pour l'exploration de l'information contenue dans les bases de données bibliographiques. Ces travaux expliquent, notamment, comment l'utilisation de l'information contenue dans ces bases de données peut-être utilisée pour créer de la connaissance, au travers d'un processus très largement décrit par Don Swanson, le *Knowledge Discovery in Databases*. Ce processus pourra être utilisé dans la mise en relation des différents procédés de synthèse et de formulation utilisés pour l'élaboration des molécules et des médicaments préconisés en matière de lutte contre le SIDA.

---

<sup>21</sup> Clemastine Fumarate (Sabdoz Ltd.), Ketotifen Fumarate (Bourquin et col.), Formoterol Fumarate (Yanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.), Bisoprolol Fumarate (Merk Patent GmbH), Emedastine Difumarate (Kanebo Ltd.), Quietapine Fumarate (Ici Americas Inc.), Ibutilide Fumarate (The Upjohn Company).

## 4 Conclusions

Au regard des travaux déjà réalisés et décrits dans cet exposé, nous pensons qu'une recherche active d'information sur les médicaments (antériorité, principes actifs, autorisations de mises sur le marché des médicaments, état de la recherche scientifique et technique internationale, législation) est la clé d'une politique active et mesurée de la réduction de coûts nécessaire pour que l'Etat brésilien puisse maintenir l'accès universel et gratuit aux soins pour les porteurs du VIH et les malades atteints de la maladie du Sida. Ces recherches devront s'appuyer sur le savoir et les structures qui ont déjà été mises en place au Brésil, notamment dans le cadre du *Programa Nacional DST/AIDS*, de manière à leur apporter des compétences supplémentaires pour faire face aux évolutions du contexte international et, en particulier, à la mise en application des ADPIC.

En effet, le cadre législatif entourant la mise en place des licences obligatoires et des importations parallèles semblait se préciser depuis le 6 décembre 2005 [36] jusqu'à l'échec des négociations sur le Cycle de Doha du 24 juillet 2006 [37]. Il est donc important que le Brésil se dote de tous les éléments nécessaires pour qu'il puisse être moteur pour les pays du Sud, comme il l'a souvent été en matière de lutte contre le Sida et afin de profiter pleinement de cet amendement si un accord venait à être signé entre les membres de l'OMC.

Ainsi, les enjeux de la lutte contre le sida ne se situent pas seulement sur le plan médical. Il faut maîtriser l'évolution du contexte juridique et réglementaire en terme de protection industrielle notamment et il est vital d'exercer une veille attentive sur le contexte réglementaire qui n'est pas encore stabilisé. L'information la plus en amont possible sur ces brevets ou médicaments déposés est une arme qui permet d'avoir une action d'influence sur son environnement.

Il est nécessaire pour cela de mettre en œuvre un processus d'intelligence technologique (veille brevet) avec un double focus :

- Eclairer les scientifiques et industriels qui travaillent sur ces questions en leur donnant accès à une source unique d'Information Stratégique sur la recherche et la production de médicaments préconisés, ou en voie de l'être, dans le traitement du SIDA comme des maladies opportunistes qui y sont associées ;
- Eclairer les pouvoirs publics en leur fournissant une information stratégique en amont de la prise de décision.

Cette information stratégique est au service de plusieurs actions. Apporter, tout d'abord, des éléments nécessaires pour un argumentaire appuyé lors des phases de négociation avec les firmes détentrices de brevets sur les ARV mais aussi sur les médicaments préconisés dans le traitement des maladies opportunistes ; puis permettre aux pouvoirs publics l'identification précise des opportunités d'importations parallèles [13] d'ARV et de médicaments préconisés dans le traitement des maladies opportunistes et, enfin, apporter tous les éléments nécessaires à la formulation d'annulation de brevets sur les ARV auprès de l'INPI au Brésil, comme nos récents travaux le démontrent<sup>22</sup> sur le *Viread* ce qui aura pour conséquence de rendre possible la formulation et la synthèse des ARV sur le territoire brésilien.

Néanmoins d'autres solutions permettant, à terme, de limiter les dépenses associées aux traitements seront envisagées, notamment par l'étude de la stratégie de dépôt de brevets adoptée par les différentes firmes détentrices de brevet [38]. Enfin, même si la capacité brésilienne de production d'ARV semble tout à fait significative, elle ne concerne pas l'ensemble du processus de production des médicaments (que l'on pourrait schématiser en deux grandes étapes : synthèse et formulation). L'industrie brésilienne est, en effet, « fortement spécialisée dans la seule formulation des principes actifs » et « manque cruellement de capacité de synthèse des principes actifs entrant dans la composition des ARV [14]. »

---

<sup>22</sup> Cf. II. Activités antérieures de l'équipe dans le domaine et résultats préliminaires éventuels (p. 5)

Cet article devrait permettre de compléter les travaux nombreux et reconnus déjà réalisés sur ce sujet en Economie [39], s'inscrire dans le cadre d'une coopération Nord-Sud déjà établie [40] mais qui ne cesse d'évoluer face aux à un contexte en mutation concernant le Droit de propriété intellectuelle au niveau international (étant donné, notamment, que l'amendement sur les ADPIC semble se confirmer [41]). Enfin, il s'inscrit dans le cadre de la coopération internationale avec le Brésil dans le secteur jugé prioritaire par le Ministère des affaires étrangères en France [42] et plus largement par la Commission Européenne [43], des Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication.

Au final, considérant que ces travaux de recherche concernent, en priorité, la gestion de l'information stratégique sur les médicaments et leurs principes actifs, information internationale ayant comme fondements l'information brevet, les registres de médicaments dans les organismes spécialisés, les publications techniques scientifiques, les résultats obtenus devront être à l'origine de transferts de savoir dans le cadre de la coopération Sud-Sud en matière de lutte contre le SIDA. Coopération qui semble se dessiner avec plus de certitude comme en témoigne :

- la création du Groupe de Coopération Technique Horizontale sur le VIH/SIDA [44] ;
- l'établissement du Réseau de Coopération Technologique sur le VIH/SIDA entre pays en développement et émergents (Afrique du Sud, Brésil, Chine, Inde, Nigéria, Russie, Thaïlande, Ukraine) [45] ;
- la coopération entre le Brésil et l'Amérique Latine et les Caraïbes (Bolivie, Colombie, El Salvador, Paraguay, République Dominicaine) et les pays de langue portugaise (Cap Vert, Guinée-Bissau, Mozambique, São Tomé e Príncipe et Timor-Est) dans le cadre du Programme de Coopération Internationale avec d'autres pays en développement [46], soutenu par l'UNAIDS et l'UNICEF.

## 5 Bibliographie

- [1] Loi fédérale brésilienne n° 9.313, du 13 novembre 1996, dite « loi Sarney », disponible à l'adresse Internet : [http://www.presidencia.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/L9313.htm](http://www.presidencia.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9313.htm).
- [2] Loi fédérale brésilienne n°9.279, du 14 mai 1996, disponible à l'adresse Internet : [http://www.inpi.gov.br/legislacao/leis/lei\\_9279\\_1996.htm](http://www.inpi.gov.br/legislacao/leis/lei_9279_1996.htm).
- [3] ESTRELA, Â. FLOH, F. *A Lei de Patentes Brasileira e as Regras da Organização Mundial do Comércio*. Revista da ABPI – n° 55, 2001.
- [4] BELTRAME, P. A. *Lei de Propriedade Industrial do Brasil em Discussão na OMC*. Revista da ABPI – n° 55, 2001.
- [5] Ministério da Saúde. *A sustentabilidade do acesso universal a anti-retrovirais no Brasil*. Brasília, 9 août 2005. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.aids.gov.br/final/novidades/Cons\\_Nac\\_de%20Sa%FAde\\_pos\\_PN%20patentes.pdf](http://www.aids.gov.br/final/novidades/Cons_Nac_de%20Sa%FAde_pos_PN%20patentes.pdf).
- [6] CHEQUER, P. *Access to Treatment and Prevention: Brazil and Beyond*. 3<sup>ème</sup> Conference de l'IAS. Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 juillet 2005. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.infectologia.org.br/anexos/IAS%202005\\_Plen%C3%A1ria%2025.07\\_Chequer\\_slides.pdf](http://www.infectologia.org.br/anexos/IAS%202005_Plen%C3%A1ria%2025.07_Chequer_slides.pdf).
- [7] Organisation Mondiale du Commerce (OMC). *ADPIC*. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/tratop\\_f/trips\\_f/trips\\_f.htm](http://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/trips_f.htm).
- [8] ABBOTT, F. M.. *The Doha Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health: Lighting a Dark Corner at the WTO*. Journal of International Economic Law, 2002, pp 469-470.
- [9] ANRS. *Dossier de presse du 1er décembre 2005*. Disponible à l'adresse Internet : <http://www.anrs.fr/index.php/filemanager/download/745/DP%201%20d%C3%A9c%2005%20-%20ANRS-RICAI.pdf>.
- [10] OMS. *WHO and HIV/AIDS*. Disponible à l'adresse Internet <http://www.who.int/hiv/en/>.

- [11] GRABOWSKI, H. *Patents, Innovation and Access to New Pharmaceuticals*. Journal of International Economic Law. Oxford University Press, 2002, pp. 849-860.
- [12] HAMMER, P.F. *Differential Pricing of Essential AIDS Drugs: Markets, Politics and Public Health*. Journal of International Economic Law. Oxford University Press, 2002, pp. 883-912.
- [13] MFUKA, C. *Accords ADPIC et brevets pharmaceutiques : le difficile accès des pays en développement aux médicaments antisida*. Revue d'Economie Industrielle, n°99 – Les droits de la propriété intellectuelle : nouveaux domaines, nouveaux enjeux. Numéro spécial, 2ème trimestre 2002. Disponible à l'adresse Internet : <http://revel.unice.fr/reco/sommaire.html?id=34>.
- [14] CORIAT, B., ORSI, F. *Brevets pharmaceutiques, génériques et santé publique. Le cas de l'accès aux traitements antirétroviraux*. La revue d'économie publique. IDEP, Marseille, décembre 2003/1. Disponible à l'adresse Internet : <http://economiepublique.revues.org/sommaire65.html>.
- [15] Programa Nacional de DST e AIDS. Disponible à l'adresse Internet : <http://www.aids.gov.br>.
- [16] OMC. *Déclaration du Président du Conseil général de l'OMC du 30 août 2003*. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/news\\_f/news03\\_f/trips\\_stat\\_28aug03\\_f.htm](http://www.wto.org/french/news_f/news03_f/trips_stat_28aug03_f.htm).
- [17] OMC. *Déclaration sur l'accord sur les ADPIC et la sante publique*. Conférence Ministérielle de l'OMC, Doha, 2001. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/thewto\\_f/minist\\_f/min01\\_f/mindecl\\_trips\\_f.htm](http://www.wto.org/french/thewto_f/minist_f/min01_f/mindecl_trips_f.htm).
- [18] OMC. *Licences obligatoires pour les produits pharmaceutiques et Accord sur les ADPIC*. Octobre 2005. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/tratop\\_f/trips\\_f/public\\_health\\_faq\\_f.htm](http://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/public_health_faq_f.htm).
- [19] OMC. *Négociations, mise en œuvre et travaux du Conseil des ADPIC. Conférence ministérielle de l'OMC, Hong Kong 2005*. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/thewto\\_f/minist\\_f/min05\\_f/brief\\_f/brief06\\_f.htm](http://www.wto.org/french/thewto_f/minist_f/min05_f/brief_f/brief06_f.htm).
- [20] OMC. *Les Membres examinent des projets de déclaration ministérielle. Conseil des ADPIC, 19 et 21 septembre 2001*. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/news\\_f/news01\\_f/trips\\_drugs\\_010919\\_f.htm](http://www.wto.org/french/news_f/news01_f/trips_drugs_010919_f.htm).
- [21] ANRS. *Interview de Benjamin Coriat. Décembre 2005*. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.cite-sciences.fr/francais/ala\\_cite/science\\_actualites/sitesactu/magazine/article.php?id\\_mag=2&lang=fr&id\\_article=5383](http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/science_actualites/sitesactu/magazine/article.php?id_mag=2&lang=fr&id_article=5383).
- [22] Ministério da Saúde. Disponible à l'adresse Internet : <http://www.saude.gov.br/>.
- [23] OMC. *Approbation de l'amendement rendant permanente la flexibilité dans le domaine de la santé*. Communiqué de presse du 6 décembre 2005. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/news\\_f/pres05\\_f/pr426\\_f.htm](http://www.wto.org/french/news_f/pres05_f/pr426_f.htm).
- [24] Disponible à l'adresse Internet : [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/L9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9279.htm).
- [25] Informations fournies par Far Manguinhos : <http://www.far.fiocruz.br/>.
- [26] BALZARINI, J. ; HOLY, A. ; JINDRICH, J. ; NAESENS, L. ; SNOECK, R. ; SCHOLS, D. ; DE CLERCQ, E. *Differential antiherpesvirus and antiretrovirus effects of the (S) and (R) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates: potent and selective in vitro and in vivo antiretrovirus activities of (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2,6-diaminopurine*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Fev. 1993, n° 37 : pp.332-338.
- [27] CHE-CHUNG, T. ; FOLLIS, K.E. ; SABO, A. ; BECK, T.W. ; GRANT, R.F. ; BISHOFBERGER, N. ; BENVENISTE, R.E. ; BLACK, R. *Prevention of SIV Infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine*. Science, 17 de Nov. de 1995, n°270 : pp.1197-1199.
- [28] BISHOFBERGER, N. ; CHE-CHUNG, T. ; FOLLIS, K.E. ; SABO, A. ; GRANT, R.F. ; BECK T.W. ; DAILEY P.J. ; BLACK R. *Antiviral Efficacy of PMPA in Macaques Chronically Infected with SIV*. Antiviral Research, Abr. 1996, 30(1):42-42(1). Disponible à l'adresse Internet : <http://www.ingentaconnect.com/content/els/01663542/1996/00000030/00000001/art80307>, consulté le 11 février 2006.

- [29] BISCHOFBERGER, N. ; NAESENS, L. ; DE CLERCQ, E. ; FRIDLAND, A. ; SRINIVAS, R.V. ; ROBBINS, B.L. ; ARMILLI, M. ; CUNDY, K. ; CHOUNG, K. ; LACY, S. ; LEE, W. ; JENGPYNG, S. *Bis(POC)PMPA, an Orally Bioavailable Prodrug Of The Antiretroviral Agent PMPA*. Washington DC, in The 4th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections, Jan. de 1997, Abstract A463. Disponible à l'adresse Interne : <http://www.retroconference.org>, consulté le 11 février 2006.
- [30] FRIDLAND, A. ; ROBBINS, B.L. ; SRINIVAS, R.V. ; ARIMILI, M. ; KIM, C. ; BISCHOFBERGER, N. *Antiretroviral Activity and Metabolism of bis(POC)PMPA, An Oral Bioavailable Prodrug of PMPA*. April 1997, *Antiviral Research*, 34(2):49-49(1). Disponible à l'adresse Internet : <http://www.ingentaconnect.com/search/expand?pub=infobike://els/01663542/1997/00000034/00000002/art83167&unc>, consulté le 11 février 2006.
- [31] NAESENS, L. ; BISCHOFBERGER, N. ; ARMILLI, M. ; KIM, C. ; DE CLERCQ, E. *Anti-retrovirus activity and pharmacokinetics in mice of bis(POC)-PMPA, the bis(isopropoxyloxycarbonyloxymethyl) oral prodrug of PMPA*. April 1997, *Antiviral Research*, 34(2):50-50(1). Disponible à l'adresse Internet : <http://www.ingentaconnect.com/search/expand?pub=infobike://els/01663542/1997/00000034/00000002/art83168&unc>, consulté le 11 février 2006.
- [32] Disponible à l'adresse Internet : [http://www.inpi.gov.br/legislacao/atos\\_normativos/ato\\_127\\_97.htm?tr2](http://www.inpi.gov.br/legislacao/atos_normativos/ato_127_97.htm?tr2).
- [33] MSF. *MSF soutient l'opposition à la demande de brevet pour le Tenofovir de Gilead en Inde*. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.msf.be/fr/terrain/pays/asia/inde\\_news\\_13.shtml](http://www.msf.be/fr/terrain/pays/asia/inde_news_13.shtml).
- [34] La demande d'annulation du brevet (subsídio ao exame) est disponible à l'adresse Internet : <http://www.intelliflux.info/ANRS/PROJET/subsidio2.shtml>.
- [35] PIERRET, J.-D. ; DOLFI, F. ; QUONIAM, L. ; BOUTIN, E. ; RICCIO, E. L. *Découverte de connaissances dans les bases de données bibliographiques : modèles expérimentaux autour de la première hypothèse de Swanson*. Information Sciences for Decision Making. Université du Sud Toulon Var, n° 20, 2005. Disponible à l'adresse Internet : <http://isd.univ-tln.fr/PDF/isd20/pierret.pdf>, consulté le 28/02/2006.
- [36] OMC. *Approbation de l'amendement rendant permanente la flexibilité dans le domaine de la santé*. Communiqué de presse du 6 décembre 2005. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/news\\_f/pres05\\_f/pr426\\_f.htm](http://www.wto.org/french/news_f/pres05_f/pr426_f.htm).
- [37] OMC. *Les négociations sont suspendues: "Aujourd'hui, il n'y a que des perdants"*. Information disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/news\\_f/news06\\_f/mod06\\_summary\\_24july\\_f.htm](http://www.wto.org/french/news_f/news06_f/mod06_summary_24july_f.htm).
- [38] L'INPI a lancé un programme de surveillance de la concurrence à partir des informations publiques sur les brevets. Information disponible à l'adresse Internet : <http://www.fazenda.gov.br/rensehaeletronica/MostraMateria.asp?cod=268358>.
- [39] MOATTI, J.P., CORIAT, B. SOUTEYRAND, Y., BARNETT, T. DUMOULIN, J. FLORI, Y.A. *Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and Challenges*. ANRS, Paris, Juin 2003 (486 pages). Disponible à l'adresse Internet : <http://www.anrs.fr/index.php/article/articleview/1114/1/317>.
- [40] ANRS. *Dossier de presse Symposium Franco-Brésilien – Le nouveau droit de la propriété intellectuelle dans le domaine de la santé et du vivant*. Brasília, 23-24 juin 2004. Disponible à l'adresse Internet : <http://www.anrs.fr/index.php/filemanager/download/457/Le%20nouveau%20droit%20de%20la%20propri%C3%A9t%C3%A9%20intellectuelle%20dans%20le%20domaine%20de%20la%20sant%C3%A9%20et%20du%20vivant.pdf>.
- [41] OMC. *Approbation de l'amendement rendant permanente la flexibilité dans le domaine de la santé*. Communiqué de presse du 6 décembre 2005. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.wto.org/french/news\\_f/pres05\\_f/pr426\\_f.htm](http://www.wto.org/french/news_f/pres05_f/pr426_f.htm).
- [42] Délégation Régionale de Coopération « France – Cône Sud ». *STIC Amsud - Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication en Amérique du Sud*. Disponible à l'adresse Internet : [http://www.france-conesud.cl/html/drc\\_STIC.htm](http://www.france-conesud.cl/html/drc_STIC.htm).
- [43] European Commission. *European Union seeks to strengthen partnership with Mercosur countries on information and communication technologies*. Communiqué de presse IP/06/91, du 30 janvier 2006. Disponible à l'adresse Internet : <http://europa.eu.int/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/06/91>.
- [44] *O Grupo de Cooperação Técnica Horizontal da América Latina e do Caribe*. Informations disponibles à l'adresse Internet : <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS8170CCBDITEMID2BD5044813F94AB2812B7AC62B8584E1PTBRIE.htm>.

- [45] *A Experiência Inovadora da Rede de Cooperação Tecnológica em HIV/AIDS entre 8 Países em Desenvolvimento*. Informations disponibles à l'adresse Internet : <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS8170CCBDITEMIDCEB3554AED13489289BBFE2ABD4B5065PTBRIE.htm>.
- [46] *Programa de Cooperação Internacional para Ações de Controle e Prevenção do HIV para Países em Desenvolvimento – PCI*. Informations disponibles à l'adresse Internet : <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS8170CCBDITEMID9BAD2EFE0CB24C3B81BA870FAED5D2FFPTBRIE.htm>.