

Propriété et Communs

Les nouveaux enjeux de l'accès et de l'innovation partagés

Séminaire international - Paris 25-26 avril 2013

*Le modèle d'accès aux antipaludéens,
entre régulation et défaillance*

Fabienne Orsi
IRD SESSTIM

Jean-Benoît Zimmermann
CBRS - GREQAM

Le modèle d'accès aux antipaludéens, entre régulation et défaillance

Fabienne Orsi (IRD - SESSTIM) et Jean-Benoît Zimmermann
(CNRS - GREQAM)

Introduction

Un contexte

- inefficacité des thérapies traditionnelles
- une réponse thérapeutique : les ACT

Un marché mondial ?

- La déconnexion entre deux mondes

→ Besoins de populations nationales

Caractéristiques propres, politiques sanitaires, structures d'approvisionnement et de distribution, quelques fois des producteurs nationaux

→ Une production « labellisée » qui s'organise à l'échelle mondiale, sous l'autorité de l'OMS

- L'articulation entre deux mondes: les limites d'une interface portée par des organisations internationales

→ des injonctions portées par les prix et les subventions au secteur public

→ le problème de l'accessibilité et des marché privé

I. Le marché des ACT : une catégorie de marché international organisé sur un régime faible de PI

- Un marché impulsé et orienté par un prescripteur international : l'OMS
- L'importance du régime faible de propriété intellectuelle dans les orientations de santé publique de l'OMS
- De l'artémisinine à la première FTC : une invention de la recherche académique chinoise sous monopole de Novartis
- Le brevet Coartem, un brevet de « formulation »
- La notion de “ prix coûtant” au cœur des négociations sur la fixation du prix des ACT

Un marché impulsé et orienté par un prescripteur international : l'OMS

Prescription de jugement : Choix des traitements de référence pour les maladies et publication de directives à l'intention des autorités publiques des pays du sud

- 2002-2006: les ACT comme substituts aux traitements traditionnels (chloroquine, sulphadoxine-pyriméthamine)

Prescription technique : programme de « préqualification » des médicaments» (Bonnes pratiques de fabrication, bioéquivalence)

- Critères d'accès aux financements des bailleurs de fonds internationaux fonds mondial etc
- **condition de l'échange au niveau international**

L'importance du régime faible de PI dans les orientations de santé publique de l'OMS

- Les ACT recommandés par l'OMS : **des molécules libres de brevets**
 - Artemether + Lumefantrine, (A+L),
 - Artesunate + Amodiaquine, (AS+AQ),
 - Artesunate + Mefloquine, (AS+MQ),
 - Artesunate + Sulfadoxine-Pyrimethamine, (AS+SP)
 - Dihydroartémisinine + Piperaquine (DHA+PPQ)
- Des molécules existantes ; des associations nouvelles, possibilité d'**innovations de « formulation »**
- Régime faible de PI : possibilité de **brevets uniquement sur les formulations**, qui autorise :
 - Des recommandations centrées sur les **combinaisons à dose fixe** : les FTC le « gold standard » en matière d'ACT (co-blister : second best) (diff.VIH) : observance/résistance
 - Une politique **d'éradication des monothérapies** (formulations simples) à base d'artémisinine pour prévenir les résistances
 - Une **diversification des offreurs** et ouverture d'un espace de **négociation sur les prix**

De l'artémisinine à la 1ère FTC : une invention de la recherche académique chinoise sous monopole de Novartis

Une invention chinoise

- Artémisinine : 70-80 : Découverte/synthèse des dérivés/tests précliniques et cliniques avec supports internationaux (dont OMS)
- Idée d'association de molécules : publication dès les années 80
- 1990 : développement par l'Académie des sciences médicales militaires de l'association artemether/lumefantrine

Un brevet international sur la formulation partagé avec Novartis (Cyba-Geigy)

- Un droit d'exploitation exclusif hors Asie pour Novartis
- 1998 : AMM suisse pour Riamet (AL en FTC)
- **2001** : Un accord inédit : **l'accord exclusif Novartis/OMS** pour l'approvisionnement des PED en Coartem

Le brevet Coartem un brevet de « formulation »

United States Patent

5,677,331

Zhou , et al.

October 14, 1997

Abstract : The invention relates to a **synergistic antimalarial composition** which comprises the antimalarial agent benflumetol and also an antimalarial agent from the artemisinin group such as artemether. The composition can be formulated into solid dosage forms such as tablets and is useful for the treatment of drug resistant malaria.

Inventors: Zhou; Yiqing (Beijing, CN), Ning; Dianxi (Beijing, CN), Wang; Shufen (Beijing, CN), Ding; Deben (Beijing, CN), Li; Guofu (Beijing, CN), Shan; Chengqi (Beijing, CN), Liu; Guangyu (Beijing, CN)

Assignee: : Ciba-Geigy AG (Basel, CH), Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical (Beijing, CN)

Appl. No.: 08/216,440 Filed: March 23, 1994

Un monopole de 10 ans contre des traitements à « prix coûtant »

- Prix Coartem négocié par l'OMS en 2001 = **US\$2.40** dit à « **prix coûtant** » pour un traitement adulte
- **Un prix 20 fois plus élevé** que les traitements par chloroquine : chloroquine ou SP **US\$0.10**
- Un compromis implicite : « Prix coûtant » pour le marché public contre liberté de fixation des prix sur le marché privé
- Le problème de la différenciation du prix par segment de marché

La notion de « prix coûtant au cœur des négociations internationales sur la fixation du prix des ACT

- **La campagne « ACT now! » de MSF et le projet DNDI/ASAQ à prix coûtant 1 USD**
- Déplacement du rapport de force coût de l'innovation/PI/Prix à la notion de « prix coûtant » comme valeur de référence dans les rapport de forces et compromis politique sur les prix
- Comprendre cette notion de prix coûtant dans une perspective d'économie politique : dimension technique (cout de production) mais aussi politique

II. Les contextes nationaux : d'une demande de santé à une demande d'ACT

- Le changement des politiques sanitaires nationales
- Marchés nationaux et accessibilité
 - Circuits de distribution et disponibilité des médicaments
 - Disparité dans l'accessibilité
 - les questions de la qualité des soins et médicaments
- Les sources d'approvisionnement

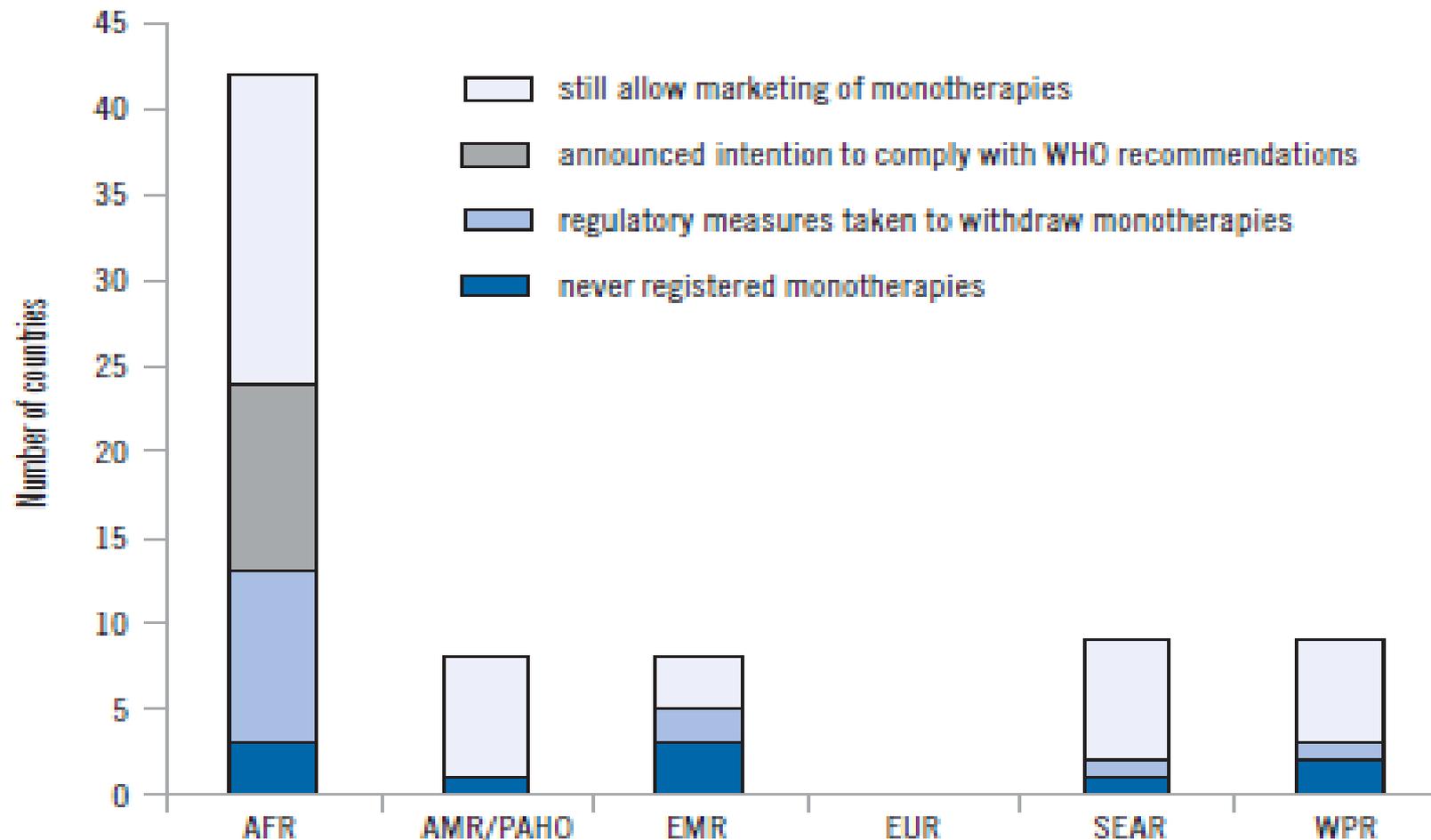
Le changement des politiques sanitaires nationales

Devant la montée des résistances aux traitements traditionnels, l'OMS a recommandé, dès Novembre 2000 un changement des politiques nationales de lutte contre le paludisme par :

- le retrait de la chloroquine et des autres thérapies antérieures
- l'abandon des monothérapies à base d'artémisinine
- l'adoption des ACT en traitement de 1ère ligne

Les nouvelles politiques sanitaires nationales : des réponses diversifiées dans le temps et dans l'espace, selon les caractéristiques d'impaludation, mais surtout la présence et le pouvoir de lobbying des grands fournisseurs internationaux.

Figure 3.7 Countries' regulatory position on oral artemisinin-based monotherapy medicine by year and WHO Region, as of December 2008



Source :

Marchés nationaux et accessibilité

La structure du marché interne est liée aux circuits de distribution du médicament (public, privé licencié, privé non licencié) dont l'accessibilité est inégalement répartie.

Ceci conditionne de manière radicale la question des prix du médicament, mais aussi de l'accès aux soins et de la qualité des soins (thérapies délivrées, problème des contrefaçons)

Accessibilité des points d'accès aux médicaments

Secteur public
30-40%



Public Health Clinic

Secteur privé licencé
40-50%



Secteur privé non licencé
80-95%



Magasins de médicaments



Vendeur de médicaments

Source : RBM-Présentation Parlement Européen Strasbourg – 23 Avril 2009

Sur la côte Kényane (C. Goodman, 2004):

"87% des ménages ruraux habitent à moins d' 1km d'un magasin,

32% seulement à moins de 2 km d'un centre de santé ou clinique du secteur public"

“les magasins et vendeurs de médicaments sont souvent une source bien plus convenante de médicaments que les centres de santé publics”

Le résultat est que moins de 15% des enfants de moins de 5 ans présentant des épisodes de fièvres ont accès aux ACT.

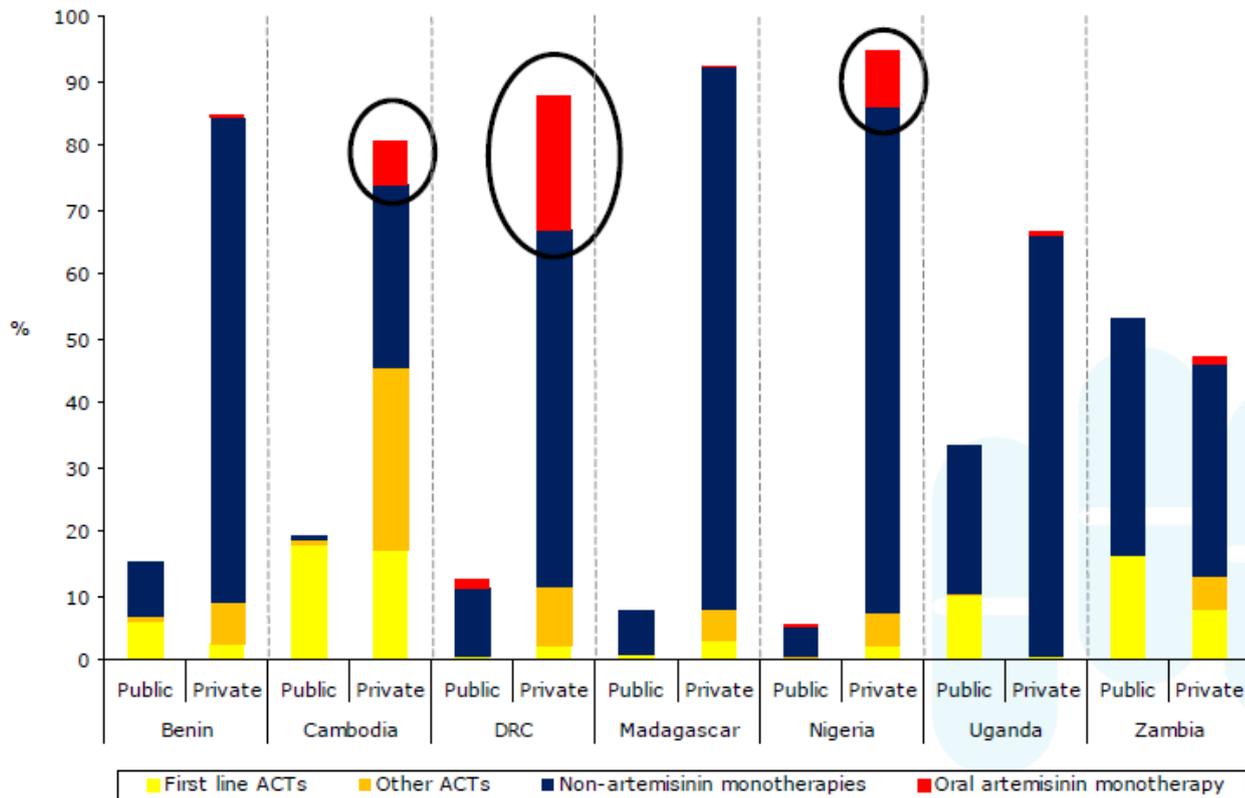
Source OMS (2010)

Des résultats contrastés

Les travaux menés par ACT Watch, sur six pays endémiques africains de Mars 2009 à Juin 2010, ont montré que la proportion des établissements publics de santé avec en stock au moins un ACT de première ligne labellisé (first line quality assured ACT), variait de 43 à 85% selon les pays. Dans le secteur privé ce taux reste inférieur à 25%. Ces traitements ACT sont délivrés gratuitement dans le secteur public et non-profit, sauf pour le Bénin et la RDC (1,29\$ et 0,52\$ respectivement en moyenne par t.a.). Dans le secteur privé en revanche, ces traitements sont délivrés à des prix 5 à 24 fois plus élevés que les traitements non basés sur l'artémisinine.

Sur l'ensemble de ces pays, les traitements ACT labellisés ne pèsent que pour moins de 25% du marché et seulement moins de 6% dans le secteur privé...

Relative Volumes of Antimalarials Distributed by Sector and Drug Type



Source : O'Connell et al.: Got ACTs? Availability, price, market share and provider knowledge of anti-malarial medicines in public and private sector outlets in six malaria-endemic countries. *Malaria Journal* 2011 10:326.

→ les questions de la qualité des soins et médicaments

Selon J.Delmonte la fièvre de type palu est traitée à 60 à 70% en auto-médication ie. pharmacies-trottoirs. Cela pose le problème de la contre-façon et celui de l'organisation de la pénurie (qui vide les stocks du secteur public de santé pour fournir un secteur informel avec des prix plus élevés).

Toujours selon lui, les résultats médiocres de la prise en charge (tableau ci-dessous) s'expliquent en grande partie par l'auto-médication et la variabilité des prescripteurs.

Selon Jan Van Erps (RBM), 30 à 40% des médicaments tous compris sont, en Afrique, des contrefaçons. Il en est sans doute moins pour les anti-paludéens.

III. Un problème d'articulation entre deux mondes

Etape 1 : Injonction internationales = Guidelines (Abandon des mono-thérapies et adoption des ACT) + accès financement conditionné par l'achat de médicament labellisés

Novembre 2000 : recommandation de changement des politiques nationales de lutte contre le paludisme par :

retrait de la chloroquine et des autres thérapies antérieures

abandon des monothérapies à base d'artémisinine

adoption des ACT en traitement de 1ère ligne

Conséquences :

- Changement des politiques sanitaires nationales + sélection de régimes thérapeutiques (1ère ligne) : AL ou ASAQ ... en direction des circuits publics
- éviction des producteurs locaux (si existent) non labellisés pour l'approvisionnement du circuit public

| N° | Producteurs d'Artemether Lumefantrine : | Pays d'origine | Combinaison à Dose Fixe ou | Préqualification OMS | Fournisseurs du marché public (base) |
|----|---|----------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| 1 | ADAMS PHARMACEUTICAL (ANHUI) CO. LTD. | Chine | FDC | - | - |
| 2 | A.IANTA PHARMA LTD | Inde | FDC | X | X |
| 3 | CIPLA | Inde | FDC | X | X |
| 4 | COSMOS LTD | Kenya | FDC | - | - |
| 5 | EMZOR PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD | Nigeria | FDC | - | - |
| 6 | IPCA LABORATORIES LTD | Inde | FDC | X | X |
| 7 | JAYSON PHARMACEUTICALS LTD | Banladesh | FDC | - | - |
| 8 | MAXO CHEM LIMITED | Inde | FDC | - | - |
| 9 | MEDIPLANTEX NATIONAL PHARMACEUTICAL | Vietnam | FDC | - | - |
| 10 | MEDREICH LIMITED | Inde | FDC | - | - |
| 11 | NEROS PHARMACEUTICALS LTD (LTD) (-> Antipaludéens AL fabriqués par Mekophar) | Nigeria | FDC | - | - |
| 12 | NINGBO DEKANG BIOCHEM LTD - HERBSTARS | Chine | FDC | - | - |
| 13 | NOVARTIS | Suisse | FDC | X | X |
| 14 | PHARBACO CENTRAL PHARMACEUTICALS J.S.C N°1 | Vietnam | FDC | - | - |
| 15 | QUALITY CHEMICAL INDUSTRIES LTD | Ouganda | FDC | X (Ciola) | - |
| 16 | SAOKIM PHARMA | Vietnam | FDC | (Demandée) | - |
| 17 | SHALINA HEALTHCARE | E-A-U | FDC | - | - |
| 18 | SHELYS PHARMACEUTICALS LTD | Tanzanie | FDC | - | X |
| 19 | UNIVERSAL CORPORATION LTD | Kenya | FDC | - | - |
| 20 | WISCON PHARMACEUTICALS PVT LTD | Inde | FDC | - | - |
| 21 | ZENUFA LABORATORIES SPRL | Conao | FDC | - | - |

Asie : 12 (57%)
 Afrique : 7 (33%)
 Moyen-Orient : 1 (5%)
 Europe : 1 (5%)

FDC : 21 (100%)
 Co-blister : 0

5 (24%)

5 (24%)

Défaillance de l'injonction :

1. L'impossible régulation d'une filière ACT

L'ajustement des capacités de production aux prévisions de la demande :

Instabilité de la demande et faible fiabilité des prévisions de l'OMS et de l'UNICEF (politiques sanitaires nationales, procédures d'agrément et d'accès aux subventions, capacité de subventionnement, questions de prix et de solvabilité)

Médicament à courte durée de vie (24 mois) donc difficilement stockable.

Nécessaire croissance des capacités de production vs. Capacités excédentaires

Un maillon critique : la culture de l'artémisia

Nécessité de passer de la culture sauvage aux plantations commerciales en Chine puis en Afrique

Une matière première difficilement stockable

De la pénurie d'offre à la surproduction : volatilité des prix et manque d'incitation pour les producteurs

Défaillance de l'injonction :

2. Côté des demandes nationales

du prix à l'importation au prix final (via le circuit de distribution)

accessibilité physique (éloignement des centres publics de santé)

non-atteinte des circuits privés formels et informels

→ Mauvais résultats en termes de santé publique

*un problème d'articulation entre deux mondes (2)
une tentative de palier la défaillance :*

1. Réguler la filière de production

Prévisions de la demande : l'OMS met en place un Technical Advisory Group en charge d'observer les besoins des pays endémiques et de réaliser des prévisions de marché

Du côté de la matière première mise en place d'A2S2 = mécanisme de régulation niveau et prix de production de l'artemisia.

Accélération de travaux en vue d'une production de synthèse

*un problème d'articulation entre deux mondes (2)
une tentative de palier la défaillance :*

2. Vis à vis des demandes nationales

Etape 2 : AmFM ou un système de subvention visant la régulation par les prix des circuits privés (formel et informels)

Pour faire face aux problèmes de solvabilité de la demande, mais aussi pour permettre un meilleur accès aux soins, en termes de prix et de qualité, l'AMFm (...) est créée en 2009 suite à la proposition de l'AIM (American Institute of Medicine)

Arrow K., Panosian C., Gelband H. eds., *Saving lives, Buying time : Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance*, The National Academic Press, Washington DC, 2004

L'AMFm intervient sur le principe du co-financement direct au niveau du producteur des commandes de traitements destinés au pays approuvés

11 pays éligibles pour la première phase expérimentale du dispositif), aussi bien pour le marché public que pour le marché privé

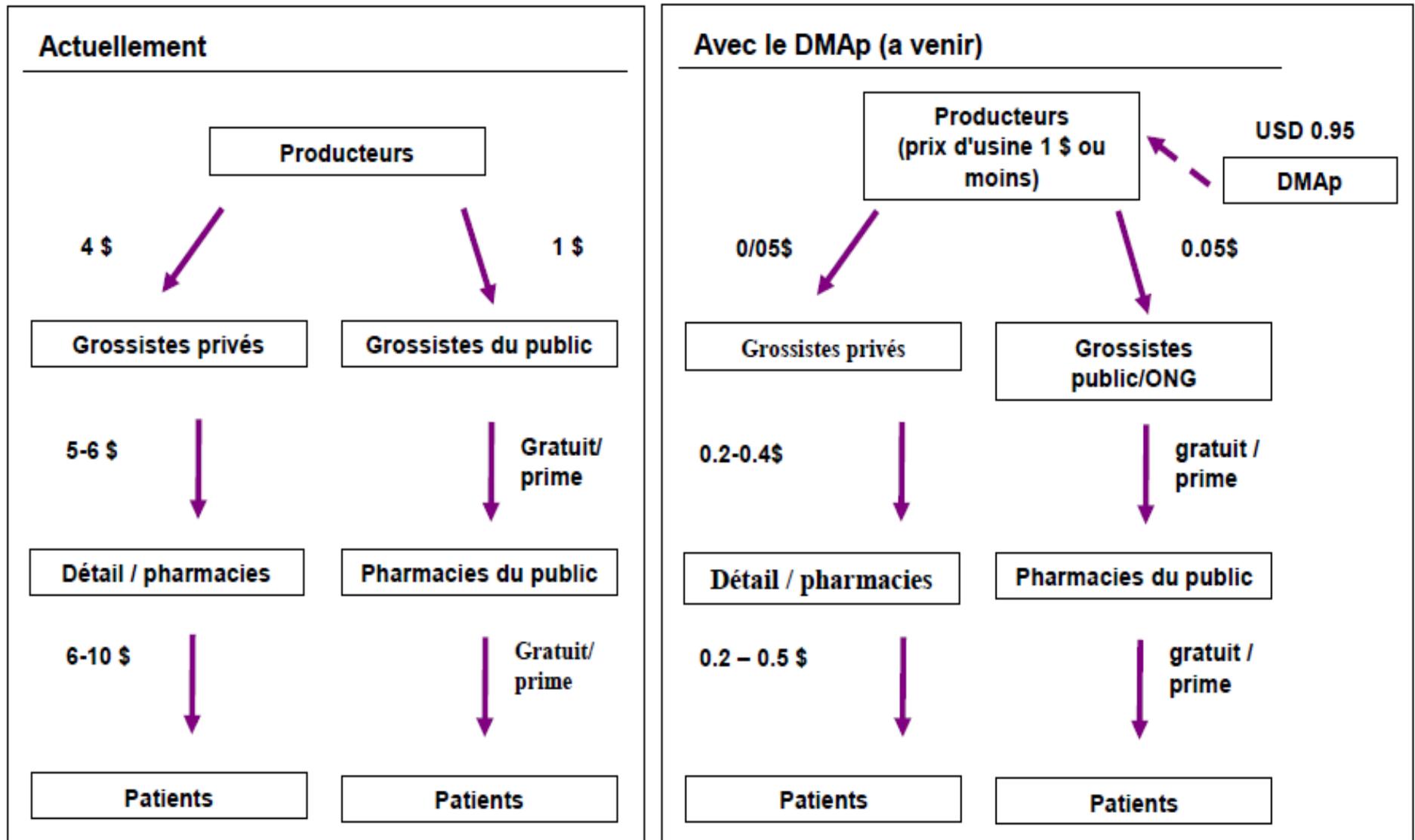
Visée : permettre la disponibilité de médicaments de haute qualité à des prix inférieurs à ceux pratiqués.

Corollaire : lutter contre la contre-façon, dangereuse pour les patients

Objectif : améliorer l'accès de **l'ensemble des patients** aux ACT et assurer la transition des anciens circuits commerciaux vers de nouveaux circuits orientés sur des **fournisseurs labellisés**.

(Source RBM-Strasbourg 2009)

Evolution du prix des CTA le long de la distribution



Conséquences :

- baisse du prix et accessibilité accrue aux ACT ?
- deuxième éviction possible des producteurs nationaux des circuits privés

Questionnements :

pénétration de fait de la sphère nationale

subventionnement du secteur privé par des fonds publics