



HAL
open science

”Intellectual Property and Public Health: Copying of HIV/Aids drugs by Brazilian public and private pharmaceutical laboratories”

Maurice Cassier, Marilena Correa

► To cite this version:

Maurice Cassier, Marilena Correa. ”Intellectual Property and Public Health: Copying of HIV/Aids drugs by Brazilian public and private pharmaceutical laboratories”. 6th European Policy and Intellectual Property Conference, Oct 2005, Saint Jacques de Compostelle, Spain. halshs-01970631

HAL Id: halshs-01970631

<https://shs.hal.science/halshs-01970631>

Submitted on 5 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Colloque EPIP Saint Jacques de Compostelle, octobre 2005

Atelier sur la propriété intellectuelle en Amérique latine

Titre : "Intellectual Property and Public Health : Copying of HIV/Aids drugs by Brazilian public and private pharmaceutical laboratories"

Maurice Cassier, Marilena Correa

Le 2 juin 2005, la Commission de la Constitution, de la Justice et de la Citoyenneté de la Chambre des Députés du Brésil adoptait à l'unanimité un projet de loi qui vise à placer les médicaments anti VIH/sida en dehors de la sphère des objets brevetables¹. Cette réforme de la loi brésilienne sur la propriété intellectuelle de 1996 était ainsi justifiée par le député Roberto Gouveia : “ *Les brevets doivent être suspendus s'ils contrarient l'intérêt de la santé publique* ”. Quelques jours plus tard, le 23 juin, le Ministère de la Santé annonçait une licence obligatoire autorisant le laboratoire public Far Manguinhos de la Fondation Oswaldo Cruz à Rio de Janeiro à s'engager dans la production d'une combinaison de 2 molécules antirétrovirales, sans l'autorisation du propriétaire du brevet. Ces mesures d'exclusion de la brevetabilité ou de suspension des brevets intéressant spécifiquement les médicaments anti-sida faisaient suite à l'échec des négociations du Ministère de la Santé avec trois laboratoires pharmaceutiques internationaux (Abbott, Merck, Gilead) pour obtenir des réductions de prix sur quatre antirétroviraux sous brevet qui comptent aujourd'hui pour les 4/5 des dépenses du programme sida. Les laboratoires internationaux avaient également refusé d'accorder des licences volontaires aux laboratoires brésiliens qui en avaient fait la demande, notamment le laboratoire

¹ Cette loi amende l'article 18 de la loi des brevets du Brésil qui traite des exclusions à la brevetabilité : “Ne sont pas brevetables : ...les médicaments ainsi que leurs procédés d'obtention, spécifiquement pour la prévention et le traitement du sida ”, loi n° 22/03, juin 2005. Cette loi doit ensuite être votée par le Sénat, puis ratifiée par le Président de la République.

fédéral de Far Manguinhos. L'attribution d'une licence obligatoire et la fabrication sur place de ces médicaments par des laboratoires brésiliens aurait un double avantage pour le Brésil, en matière de santé publique et en matière industrielle. En matière de santé publique, dans la mesure où les versions génériques auraient été deux fois moins coûteuses que les médicaments brevetés de marque. En matière industrielle, dans la mesure où les laboratoires de génériques brésiliens, qu'ils soient publics ou privés, auraient pu utiliser leurs capacités de production et de recherche développées spécifiquement dans le domaine des ARVs contre le sida depuis le milieu des années 1990. Finalement, quelques semaines plus tard, le Ministère de la Santé du Brésil renonçait à utiliser la licence obligatoire et annonçait qu'il était parvenu à un compromis satisfaisant avec le laboratoire Abbott sur le prix du médicament en litige, le Kaletra. Des responsables du programme sida et des ONG déploraient l'abandon de la licence obligatoire par le Ministère de la Santé, abandon qui compromet selon eux la continuité de la production locale de génériques et la viabilité du programme de distribution gratuite des trithérapies au Brésil. Ces confrontations sur la propriété intellectuelle des antirétroviraux sont récurrentes au Brésil depuis que le pays s'est engagé dans un programme de distribution universelle des médicaments contre le VIH/sida en 1996 et dans la production locale de médicaments génériques².

Nous nous proposons dans le présent papier d'étudier les conditions d'émergence de cette industrie des génériques à la croisée des politiques de santé publique, des dispositions de la propriété intellectuelle et des politiques industrielles. La première section montre l'inscription de la production locale de génériques dans la politique d'accès universel aux médicaments anti-VIH/sida mise en place par le Ministère de la Santé en 1996. La seconde section présente

² On observe trois crises relatives à des licences obligatoires pour des ARVs, en août 2001, en septembre 2003 et en juin 2005. Par trois fois, le Ministère de la Santé a brandi la menace d'une licence obligatoire à laquelle il a finalement renoncé au profit d'un accord sur les prix des ARVs achetés aux grands laboratoires internationaux.

la situation très particulière qui prévalait en matière de propriété intellectuelle qui a permis la copie licite des ARVs, à savoir le statut non brevetable des médicaments avant 1996 au Brésil. La troisième section présente la pratique de la copie dans les laboratoires pharmaceutiques brésiliens et l'apprentissage technologique qui l'accompagne. La quatrième section étudie les processus d'innovation susceptibles d'être engendrés par la copie. Il s'agit, soit de perfectionnements des procédés de fabrication pharmaceutiques ou des formules des médicaments copiés, soit du lancement de nouveaux projets de recherche sur de nouvelles familles d'ARVS, qui bénéficient de la base de connaissances acquise lors de la phase de copie. La cinquième section traite de la situation créée par la nouvelle loi sur les brevets de 1996 qui interdit désormais la copie des nouvelles générations d'antirétroviraux. Simultanément, cette nouvelle loi permet aux laboratoires brésiliens de protéger leurs découvertes de nouvelles molécules ou de nouvelles formulations de médicament. La conclusion revient sur la situation d'exception qui prévaut pour les médicaments anti-sida au Brésil, d'abord librement copiables, ensuite objets de controverses sur l'attribution de licences obligatoires ou sur leur éventuelle nouvelle exclusion de la loi sur les brevets³, et sur le double rôle des brevets dans cette histoire, instruments de réservation des inventions et vecteurs des transferts de technologie. Cette expérience permet également de réfléchir sur le rôle des asymétries de propriété intellectuelle qui sont justifiées à la fois par les politiques de santé publique et de développement industriel⁴.

1- Politique de santé publique et production locale de médicaments génériques

³ Cette exclusion est discutée dans le cadre du projet de loi voté en juin dernier à la Chambre des Députés.

⁴ Sur cette question, on peut notamment se référer au travail de la Commission britannique sur les droits de propriété intellectuelle « Integrating Intellectual Property Rights and Development Policy, London September 2002.

La singularité de l'expérience brésilienne de lutte contre le sida, fondée sur le principe de l'accès universel aux traitements et sur la copie des antirétroviraux par les laboratoires pharmaceutiques brésiliens, repose selon nous sur une imbrication étroite des politiques de santé publique et des politiques industrielles de la pharmacie. Ce mélange entre industrie pharmaceutique et santé publique différencie le Brésil de l'Inde où l'industrie des médicaments génériques s'est développée dans le cadre strict des incitations de marché⁵. En novembre 1996, une loi du Président de la République du Brésil institue « la distribution gratuite des médicaments pour les porteurs du VIH/sida »⁶. Ce décret présidentiel, qui consacre le statut à part de l'épidémie de sida, place les médicaments anti-sida en dehors du marché au sens où ces médicaments seront achetés et distribués gratuitement par le Ministère de la Santé via le système public de santé. Le décret institue une commission qui sera chargée de définir la liste des médicaments susceptibles d'entrer dans les trithérapies, liste qui sera révisée annuellement « pour tenir compte de l'évolution des connaissances scientifiques et des nouveaux médicaments mis sur le marché ». Le fait le plus original tient au fait que l'état brésilien ne s'arrête pas à ce rôle de distributeur de biens considérés comme essentiels. Il se fait aussi « entrepreneur de santé » à travers l'action des laboratoires pharmaceutiques publics qui s'engagent dans la production locale des antirétroviraux. Ces laboratoires publics sont une institution très originale du Brésil. Ils sont soit la propriété du Ministère de la Santé, à l'instar de l'Institut Technologique du Médicament de la Fondation Oswaldo Cruz à Rio de Janeiro –Far Manguinhos–, soit la propriété des états locaux⁷. En 1996, les responsables

⁵ Cf. Les travaux de Jane Lajouwe sur l'industrie pharmaceutique indienne.: “The introduction of pharmaceutical patents in India : Heartless Exploitation of the Poor and Suffering ?”, NBER Working Paper n° 6366, January 1998.

⁶ Décret 9. 313 du 13 novembre 1996.

⁷ Il existe 18 laboratoires publics au Brésil. Six d'entre eux vont s'engager dans la production des ARVs pour le programme sida.

des laboratoires publics et le Ministère de la Santé s'entendent pour lancer un programme de copie des ARVs avec l'objectif de réduire fortement le prix de ces médicaments qui pèsent de manière excessive sur le budget du ministère de la Santé. Le développement d'une production de médicaments génériques ou similaires au Brésil devrait permettre de diminuer la part des achats de molécules brevetées auprès des grands laboratoires internationaux et d'exercer une pression pour faire baisser les prix⁸. Le programme sida a eu pour effet de relancer la production des laboratoires pharmaceutiques publics. Le laboratoire fédéral de FarManguinhos, en sommeil au début des années 1990, voit sa production multipliée par 7 et ses revenus par 20 entre 1995 et 2002. Le laboratoire se dote d'une ligne spéciale pour la production des ARVs qui est certifiée par l'agence du médicament brésilienne – l'ANVISA en septembre 2002 lui attribue un certificat de bonnes pratiques de fabrication. Far Manguinhos réinvestit ses bénéfices dans la recherche, recrute des chimistes en provenance de l'industrie et de l'université, acquiert de nombreux équipements de recherche, ce qui fait aujourd'hui du laboratoire public une plate-forme technique de référence pour l'industrie pharmaceutique brésilienne.

Plusieurs laboratoires privés se lancent également dans la copie et la production des ARVs contre le VIH/sida, dès 1993 et 1994. Un petit laboratoire de chimie pharmaceutique créé par des chimistes de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro commence à copier l'AZT en 1993. Deux autres laboratoires localisés près de l'Université de Campinas, d'une part, et de l'Université de Sao Paulo, d'autre part, commencent leur programme de copie de l'AZT et des inhibiteurs de protéases en 1994 et en 1996. Le dernier laboratoire privé à entrer dans le champ des ARVs le fait en 2000 à la demande du laboratoire public de Far Manguinhos qui a besoin de matières premières pour sa production d'ARVs. Ce fabricant de génériques, localisé dans la région de Rio de Janeiro, entretient

⁸ De fait, entre 1996 et 2001, l'entrée en production des laboratoires publics entraîne une baisse des prix de 71% en moyenne comparé au prix des molécules achetées aux laboratoires internationaux.

des liens de collaboration très étroits avec Far Manguinhos. En fait, ce laboratoire privé est issu d'un essaimage de chimistes de FarManguinhos au début des années 1980. Un contrat de coopération technologique associe les deux organisations, publique et privée. Pour ces laboratoires privés, les achats du Ministère de la Santé sont une promesse de débouchés, du moins avant que le système des achats publics ne tourne à l'avantage des laboratoires indiens ou chinois, au détriment des laboratoires brésiliens. Les laboratoires privés sont parfois directement sollicités par le Ministère de la Santé pour développer les technologies de synthèse des ARVs, particulièrement lorsque l'état brésilien entend faire pression sur les laboratoires internationaux pour qu'ils réduisent leurs prix. Le gouvernement peut encore faire appel aux génériqueurs privés pour se substituer à l'offre d'un laboratoire international qui se retire du Brésil : *“Pour le ganciclovir, quand Roche a arrêté de fournir le gouvernement brésilien, celui ci nous a appelé pour savoir si on serait capable de développer ce médicament au Brésil. On a répondu : on va développer la synthèse et on a aidé le gouvernement à développer la méthodologie de lyophilisation ”* (directeur d'un laboratoire).

Les laboratoires pharmaceutiques publics ont une capacité industrielle limitée au regard de la production pharmaceutique : ils ne sont en mesure d'assurer que la partie finale de la production – la formulation et la production du médicament – et non la synthèse des principes actifs. Ils doivent acheter les principes actifs aux laboratoires privés brésiliens, indiens ou chinois. Il existe ainsi une complémentarité entre les laboratoires publics, spécialisés dans la formulation, et les laboratoires privés, qui leur fournissent les matières premières. Pour certaines molécules, il a existé des coopérations entre laboratoires publics et privés, qui se sont accompagnées d'échanges de connaissances et de transfert de technologies. Il peut exister également des relations de concurrence dès lors que laboratoires publics et privés réalisent la formulation des mêmes médicaments.

2— Le statut non brevetable des médicaments au Brésil entre 1945 et 1996 : un régime de copie licite

L'engagement des laboratoires publics et privés brésiliens dans la copie des médicaments anti VIH/sida a été rendu possible par le statut particulier des médicaments au Brésil entre 1945 et 1997 qui en faisait des “ biens publics ”. En 1945, le président Getulio Vargas décréta la non-brevetabilité des produits pharmaceutiques. L'objectif était double, de santé publique et de politique industrielle : il s'agissait de stimuler la production de médicaments pour les maladies les plus graves du pays et d'encourager la création d'une industrie pharmaceutique locale qui se substituerait aux importations de produits étrangers. Cette exclusion fut renforcée sous le régime des militaires en 1971 : le nouveau code de propriété industrielle exclut de la brevetabilité aussi bien les procédés de fabrication que les produits pharmaceutiques. L'objectif affiché est de favoriser les transferts de technologie et de renforcer un secteur essentiel pour la population locale⁹. La copie des médicaments brevetés à l'étranger était donc parfaitement licite.

La politique de copie des ARVs anti VIH/sida renoue avec des expériences de reverse engineering qui eurent lieu dans les années 1970 et 1980. Au cours des années 1980, le Ministère de la Santé mit en place un système d'aides fiscales et financières pour encourager la copie de médicaments et la production de matériels pharmaceutiques primaires par l'industrie pharmaco-chimique. Les différents laboratoires impliqués aujourd'hui dans le champ du sida ont bénéficié de ces aides à la copie. Ainsi un laboratoire de génériques créé en 1989 : “ *les premiers projets de notre entreprise ont été financés par les projets du Ministère de la santé* ” (directeur technique).

⁹ Toutefois, les investissements de laboratoires brésiliens privés ne suivent pas. Les laboratoires étrangers contrôlent les 2/3 du marché en 1988.

Cette situation légale favorable à la copie des inventions étrangères et à la création d'une industrie pharmaceutique de substitution des importations de médicaments se prolongea jusqu'en 1996. Paradoxalement, le Brésil modifia le statut juridique des médicaments en février 1996, quelques mois avant la promulgation de la loi sur l'accès universel et gratuit aux médicaments anti-VIH/sida. Si bien que la production locale des antirétroviraux ne peut concerner que la première génération de médicaments, brevetés avant 1996. La seconde génération d'ARVs, protégée par des brevets, n'est plus copiable, sauf sous un régime de licence obligatoire.

3- Copie et apprentissage technologique

La pratique de la copie par les laboratoires de génériques brésiliens ou indiens (les deux sont unis par des échanges commerciaux, les laboratoires indiens fournissant les laboratoires brésiliens en matières premières) a été l'objet d'une forte controverse internationale. Le Brésil a été accusé de « piraterie », quand bien même la copie y était licite, dans la mesure où il reproduisait des médicaments sans payer les coûts de R&D dépensés pour leur invention. La critique dénonçait également le *reverse engineering* comme une activité redondante et inutile puisqu'elle revient à reproduire ce qui a déjà été inventé ailleurs. On a ainsi pu lire en novembre 2002 une position de GlaxoSmithKline qui assimilait la copie à un gaspillage de ressources : «*The remaining engineers in the pharmaceutical industry in India have, at least until recently, spent their time on reverse engineering to circumvent existing « process » patents (i/e reinventing the wheel) rather than on innovation ...India's history demonstrates how a weak IP system can at best lead to waste of R&D effort on re-engineering...* »¹⁰. Notre enquête réalisée auprès de chimistes directement

¹⁰ Commission on Intellectual Property Rights Report on Integrating Intellectual Property Rights&Development Policy- Comments from GlaxoSmithKline, November 2002, 15 pages.

impliqués dans les projets de copie des ARVs dans les laboratoires publics et privés brésiliens ainsi qu'auprès des personnes en charge de la propriété intellectuelle et des transferts de technologie¹¹ nous montre au contraire le processus d'apprentissage technologique ou le phénomène de « learning by doing » qui résultent de la copie. La pratique de la copie des ARVs suppose la création et l'acquisition de savoirs par les chimistes brésiliens et aboutit à la constitution ou au renforcement des capacités de R&D de ces laboratoires. Mieux, dans certains cas, cette base de connaissances nouvelles est utilisée pour ouvrir des projets de recherche sur de nouvelles familles d'ARVs. Ce résultat, précieux pour les politiques industrielles de la pharmacie, a été acquis grâce à la méthodologie de la sociologie des sciences et de l'innovation, soucieuse de reconstituer les pratiques de production et de circulation des savoirs dans les laboratoires¹².

Examinons les cheminements des chimistes qui se lancent dans la copie d'un ARV. Le travail de copie commence par un travail de bibliographie qui mobilise en premier lieu les brevets internationaux, complétés par des articles scientifiques ou des articles publiés dans des revues professionnelles. Les chercheurs exploitent ici la valeur d'usage documentaire des brevets – qui est variable selon les molécules. Ainsi l'engagement du laboratoire fédéral de Far Manguinhos dans la production des ARVs a-t-elle commencé par une analyse détaillée des brevets concernés réalisée par un chercheur confirmé en chimie qui fit apparaître certaines difficultés pour des synthèses très spécifiques et des goulots d'étranglement pour l'approvisionnement pour certains réactifs. Dans tel

¹¹ Nous avons collecté 45 entretiens en 2002, 2003 et 2004. Nous avons également visité les laboratoires de R&D et les sites industriels de ces différents industriels.

¹² Cassier M, Correa M, 2003 « Patents, innovation and Public Health : Brazilian Public-Sector Laboratories' Experience in Copying AIDS Drugs » in *Economics of Aids Aid and Access in Developing countries*, ANRS, 89-107 ; Cassier M. Correa M, 2004, « Patenting Drugs ? An anthropological vision of property », 4S and EASST Conference, Public Proofs, Science, Technology and Democracy, august 2004, Ecole des Mines, Paris ; Cassier M, Correa M, 2005, « La copie des antirétroviraux dans les laboratoires publics et privés brésiliens », Montréal, congrès international sur le Médicament, 30 août-2 septembre.

autre laboratoire privé un ingénieur chimiste est spécialement dédié à la lecture des brevets pour en faire une synthèse et repérer les étapes qui seront difficiles à reproduire. La lecture des brevets suppose un travail d'interprétation et de transposition. Il est ainsi nécessaire d'adapter les procédés décrits dans le brevet aux conditions de production locales, qui ne sont pas strictement équivalentes à celles qui sont décrites dans l'invention. Les connaissances inscrites dans le brevet sont fondamentalement incomplètes, en raison des restrictions imposées par le propriétaire et plus généralement du fait de l'absence du savoir-faire nécessaire à la mise en œuvre de la technologie décrite dans le brevet. Si bien que les chimistes des laboratoires de génériques, qui ne disposent pas des éléments de savoir-faire détenues par le propriétaire, doivent se livrer à un patient exercice de reconstitution de la technologie. Pour cela, ils disposent des informations glanées dans les publications, des connaissances acquises auprès des autres génériqueurs – les chimistes de Far Manguinhos ont réalisé plusieurs voyages en Inde où ils ont visité les usines de leurs fournisseurs-, de l'expertise de chimistes universitaires qui leur apportent leurs conseils. Plus fondamentalement, ils doivent compléter le texte du brevet par les manipulations sur la paillasse du laboratoire pour reconstituer certains procédés ou analyser les capsules des médicaments ou les matières premières qu'ils se sont procurées sur le marché. Il leur faut procéder pas à pas pour caractériser les produits et reproduire les processus de synthèse. Ce travail de reconstruction, entre les textes des brevets, les articles scientifiques et les opérations de *reverse engineering* à proprement parler est de difficulté variable selon la complexité des molécules et la valeur d'usage documentaire des brevets. Ainsi la reproduction de la synthèse d'une anti-protéase, le ritonavir, a-t-elle demandé deux années à un génériqueur privé – 1 année pour parvenir à l'échelle du laboratoire, 1 année pour le scale up-. Le génériqueur bénéficie bien sûr d'un effet d'apprentissage sur les mêmes familles de molécules : « *Pour le ritonavir, le développement de la synthèse nous a pris 2 ans ; pour le lopinavir, 6 mois ;*

parce que le lopinavir et le ritonavir ont des structures en partie similaires ; des types de chimie similaires et l'expertise ; c'est beaucoup plus facile aujourd'hui de développer de nouvelles synthèses » (directeur de la R&D).

Les génériqueurs ont également dû reconstituer les références ou les standards des molécules qu'ils copiaient. En effet, dans la mesure où il s'agissait de molécules brevetées, leurs références chimiques n'étaient pas divulguées dans les pharmacopées internationales. Le laboratoire public de Far Manguinhos a ainsi produit les références de ces molécules pour son usage interne – le contrôle qualité de l'usine – et pour la pharmacopée brésilienne. Le service de qualité d'un autre génériqueur privé a élaboré ses propres méthodes d'analyse pour contrôler sa production et pour obtenir la certification de l'agence du médicament – l'ANVISA. La copie débouche donc sur la production de mémoires, fiches, méthodes de tests, une large documentation à usage interne ou public.

La production de génériques anti-sida a suscité la constitution ou le renforcement des capacités de R&D des laboratoires publics ou privés. Prenons l'exemple du laboratoire fédéral de Far Manguinhos. Il a recruté des chimistes industriels et universitaires et acquis de nombreux équipements de recherche, financés par les bénéfices de la vente des ARVs, qui en font aujourd'hui une plateforme technique de référence pour l'industrie pharmaceutique brésilienne. Premièrement, dans la mesure où le laboratoire public devait acheter les matières premières de ses médicaments auprès des laboratoires privés, indiens, chinois ou brésiliens, il a été dans l'obligation de constituer un important département d'analyse pour élaborer des tests de caractérisation des molécules qui sont ensuite utilisées en routine pour contrôler la qualité des matières premières achetées. Deuxièmement, bien qu'il ne soit pas équipé pour réaliser des synthèses chimiques à l'échelle industrielle, Far Manguinhos a créé un laboratoire de synthèse où il reproduit des étapes de synthèse à des fins de caractérisation des molécules ou encore pour développer des voies de synthèse

destinées à être transférées à l'industrie privée. Troisièmement, le laboratoire public a créé une équipe chargée des formulations de médicaments, formulations qui seront également transférées dans les autres laboratoires publics brésiliens. En quelques années, entre 1996 et 2002, Far Manguinhos a constitué un laboratoire de R&D qui comprend analyse, synthèse et formulation, et qui compte presque 30% de l'effectif total (215 chercheurs sur 739 salariés).

Le programme de copie des ARVs s'est également accompagné d'échanges de connaissances voire de contrats de transfert de technologie entre laboratoires publics et privés. Prenons deux exemples : dans le premier cas, le laboratoire public fait l'étude bibliographique et développe la synthèse complète de la molécule qui est transférée au laboratoire industriel. Ce dernier se charge du scale up et de la production. Dans le second cas, le laboratoire fédéral et le laboratoire industriel négocient un accord comportant plusieurs opérations : le laboratoire public achète des matières premières au laboratoire privé ; celui-ci lui transfère la technologie de formulation du médicament qu'il possède. En outre, les deux partenaires coopèrent sur un projet de R&D qui porte sur une nouvelle famille d'anti-protéases identifiée par l'Université fédérale de Rio de Janeiro.

La copie débouche donc sur la production locale de savoirs, issus de la compulsion des brevets et des manipulations en laboratoire. Les brevets constituant un vecteur important des transferts de technologie, tout en demeurant fondamentalement incomplets. Des échanges de connaissances interviennent entre les génériqueurs qui se spécialisent sur des phases différentes de la production du médicament ou qui établissent des accords de coopération. Ces savoirs-faire créés par la copie sont susceptibles d'être transférés à d'autres laboratoires. Le laboratoire fédéral de Rio transfère ses technologies aux autres laboratoires publics brésiliens. La directrice du laboratoire fédéral de Far Manguinhos a offert la technologie acquise par les chimistes brésiliens à des laboratoires en Afrique de l'est ou du sud.

4- Copie et innovations pharmaceutiques

Nous avons observé une certaine continuité entre copie et innovation pharmaceutique. Dans les laboratoires étudiés, le passage de la copie à l'innovation emprunte plusieurs chemins. Le premier est celui de l'innovation incrémentale qui dérive directement de l'activité de copie : les génériqueurs améliorent les routes de synthèse ou les formulations des médicaments qu'ils copient. Ces améliorations peuvent donner lieu au dépôt de brevets de perfectionnement (formulations) ou sont tenues secrètes (nouvelles voies de synthèse). Le second cheminement est celui d'une innovation plus radicale qui peut déboucher sur la mise au point de nouveaux médicaments, par exemple en associant plusieurs molécules existantes, en découvrant de nouvelles propriétés aux molécules polymorphes de la molécule copiée, ou encore en identifiant de nouvelles familles d'antirétroviraux. Par exemple, le laboratoire public de Far Manguinhos analyse les polymorphes des antirétroviraux existants pour découvrir de nouvelles propriétés thérapeutiques. Il s'est également engagé dans des projets de recherche sur de nouvelles familles d'antirétroviraux qui proviennent de recherches initiées en interne ou de travaux universitaires. Dans le dernier cas, un brevet a été pris en collaboration avec l'Université fédérale de Rio de Janeiro sur une nouvelle anti-protéase. Ces projets de recherche sur de nouvelles molécules, qui s'émancipent de la copie des inventions étrangères, bénéficient de l'apprentissage technologique de ces laboratoires au cours de la phase d'imitation. La reproduction des molécules existantes s'est accompagnée de la création d'équipes de R&D, de l'acquisition de compétences sur les molécules antirétrovirales, savoirs qui peuvent être mobilisés pour développer de nouvelles recherches. On observe une telle dynamique dans un des laboratoires privés de génériques que nous avons étudiés, qui a commencé par

copier des ARVs avant de développer ses propres molécules, en collaboration avec l'université de Sao Paulo.

Ces nouvelles molécules découvertes par l'université ou encore les nouvelles formulations inventées par les laboratoires génériqueurs sont couvertes par des brevets. Par exemple, une nouvelle famille d'inhibiteurs de protéase, découverte par un chimiste universitaire et développée par le laboratoire public de Far Manguinhos a été brevetée par l'Université fédérale de Rio et le laboratoire du Ministère de la Santé. Le brevet est étendu en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, en Chine, en Inde et en Afrique du sud. Pour l'université et le laboratoire public, la prise de brevet devrait permettre de contrôler la diffusion et l'industrialisation de l'invention. Les laboratoires privés de génériques ont déposé des brevets sur de nouvelles formulations et sur leurs procédés de préparation – pour des inhibiteurs de protéases par exemple – et sur de nouvelles molécules qu'ils ont identifiées. Les nouvelles voies de synthèse qui reposent sur le savoir-faire très spécifique des ingénieurs chimistes et qui représentent la source des gains de productivité des génériqueurs sont généralement tenues secrètes.

Les innovations de perfectionnement ou les nouvelles molécules découvertes par les génériqueurs brésiliens bénéficient de la nouvelle loi sur la propriété intellectuelle qui a instauré les brevets sur les produits et les procédés pharmaceutiques. Le laboratoire fédéral de Far Manguinhos entend utiliser ses brevets à des fins de contrôle et de régulation du marché du médicament. La plus souvent, il n'assurera pas lui-même l'industrialisation des nouveaux médicaments et en tout cas pas la production des matières premières. Il utilisera ses brevets dans une stratégie de transfert de ses technologies vers les laboratoires brésiliens. Plus généralement, avec ou sans brevets, FarManguinhos a une politique systématique de transfert de technologie vers l'industrie privé : les procédés mis au point à l'échelle du laboratoire – à l'échelle du kg- sont envoyés de manière simultanée aux industriels intéressés : *«On a trois molécules*

qui sont passées au niveau du litre, après elles repassent aux entreprises qui sont clientes, qui demandent la technologie » (chercheur en chimie, FarManguinhos). Les universités brésiliennes se sont également dotées de politiques de propriété intellectuelle et disposent parfois d'une personne chargée de suivre les dépôts de brevets et les transferts de technologie¹³. Par exemple, une équipe de chimie de l'Université fédérale de Rio a déposé plusieurs brevets sur de nouvelles molécules. Les brevets s'inscrivent dans une stratégie de valorisation de la recherche universitaire, de transfert et de contrôle de la technologie. Il existe un réseau des universités brésiliennes pour promouvoir la propriété intellectuelle et diffuser des outils de transfert. Les génériqueurs brésiliens déposent des brevets de perfectionnement, dans le cours de leur activité de copie de génériques, ou des brevets sur de nouvelles molécules, dès lors qu'ils entendent développer une recherche pharmaceutique visant l'invention de nouveaux produits, généralement en coopération avec les laboratoires universitaires. Toutefois, ces projets d'innovation de nouvelles molécules en sont à un stade encore très en amont.

5-Les confrontations entre le Ministère de la Santé du Brésil et les laboratoires internationaux : négociations sur les prix et licences obligatoires

Si la nouvelle loi sur les brevets de 1996 permet de protéger les inventions de nouvelles molécules, elle ferme simultanément la possibilité de copier les nouvelles générations d'antirétroviraux. La production de génériques brésiliens dans le domaine du sida devrait se réduire dès lors que les « cocktails » de médicaments adoptés par le ministère de la Santé pour les tri-thérapies intègrent les nouvelles molécules brevetées. Plus les traitements retenus par le Ministère

¹³ Le nombre de brevets déposés par les universités brésiliennes a sensiblement augmenté depuis 1997.

de la santé intègrent les nouvelles molécules sous brevets, plus le marché de la copie se réduit.

A trois reprises, en août 2001, en septembre 2003 et en juin 2005, le gouvernement brésilien a brandi la menace d'une licence obligatoire touchant des ARVs sous brevet pour peser dans les négociations de prix avec les laboratoires internationaux. Ceci dans la mesure où les 4 ARVs de seconde génération achetés par le Ministère de la Santé représentaient 80% du budget du programme sida et où les laboratoires propriétaires refusaient d'accorder les diminutions de prix demandés. Par exemple, en juin 2005, le Ministère de la Santé menaçait de faire fabriquer le kaletra de Abbott par le laboratoire fédéral de Far Manguinhos pour un prix diminué de près de 50% par rapport au prix du médicament de marque¹⁴. La menace était crédible dans la mesure où le laboratoire public possède une forte expérience dans le domaine des anti-rétroviraux et où il avait préparé le reverse engineering du médicament à la demande du Ministère de la Santé. En effet, la préparation d'une licence obligatoire suppose de la part des chimistes des laboratoires publics et privés un travail de reverse engineering sur la molécule qui fait l'objet de la licence. Le ministère de la Santé sollicitant directement les laboratoires publics et privés pour qu'ils préparent la synthèse de la molécule. Ce travail préalable d'acquisition de la connaissance est crucial pour le gouvernement brésilien : il ne peut être question de décider d'une licence obligatoire si les chimistes ne sont pas en mesure de fabriquer la molécule générique à un prix jugé satisfaisant. Finalement, en juillet 2005, le Ministère de la santé a annoncé un compromis sur les prix du kaletra et a renoncé à la licence obligatoire et à la fabrication de versions génériques. Un des responsables du programme sida au Ministère de la santé critiquait cette décision qui réduit le champ de la production locale de génériques « *les ARVs copiés ici sont de moins en moins utilisés avec*

¹⁴ Le laboratoire public aurait produit une version générique du kaletra pour 68 cents au lieu de \$1,17 pour le kaletra de Abbott.

l'apparition des nouveaux traitements ». En fait, malgré plusieurs menaces, le Brésil n'a jamais mis en œuvre une telle licence obligatoire.

Parallèlement à cette bataille sur les licences obligatoires, des parlementaires, soutenus par des ONG, proposaient une autre solution, plus radicale, celle d'une révision de la loi sur la propriété intellectuelle de 1996 pour aboutir à l'exclusion des ARVs des brevets. Le 2 juin 2005, la Commission de la Constitution, de la Justice et de la Citoyenneté de la Chambre des Députés du Brésil adoptait à l'unanimité un projet de loi qui vise à placer les médicaments anti VIH/sida en dehors de la sphère des objets brevetables¹⁵. Cet article, qui entérine le statut d'exception du sida, vise ouvertement à assurer la viabilité du programme sida du Ministère de la santé. L'objectif n'est pas seulement de parvenir à une réduction de prix des ARVs. Il s'agit aussi de garantir la continuité de leur production locale. Toutefois, cette mesure d'exclusion des ARVs des brevets empêcherait le brevetage des nouvelles molécules découvertes par les chercheurs du secteur public ou privé.

Conclusions

L'expérience brésilienne de copie des médicaments anti VIH/sida illustre en premier lieu le statut d'exception des médicaments au regard de la propriété intellectuelle. Considérés comme des biens publics jusqu'en 1996, les médicaments étaient librement copiables au Brésil. Bien qu'ils réintègrent le droit des brevets en 1996, ils demeurent des « biens essentiels » au regard des normes de la politique de santé publique. En 1996, quelques mois après le changement de la loi sur la propriété intellectuelle, un décret présidentiel

¹⁵ Cette loi amende l'article 18 de la loi des brevets du Brésil qui traite des exclusions à la brevetabilité : « Ne sont pas brevetables : ...les médicaments ainsi que leurs procédés d'obtention, spécifiquement pour la prévention et le traitement du sida », loi n° 22/03, juin 2005. Cette loi doit ensuite être votée par le Sénat, puis ratifiée par le Président de la République.

proclame l'accès universel et gratuit aux médicaments pour les porteurs du VIH/sida. Pour réaliser cette politique, le gouvernement mobilise les laboratoires pharmaceutiques publics pour produire des médicaments génériques. Ces objectifs de santé publique sont susceptibles d'entrer en conflit avec le statut breveté des nouvelles générations de médicaments antirétroviraux dès lors que les prix de ces nouvelles molécules pèsent de manière trop forte sur le budget du Ministère de la Santé. D'où les multiples confrontations avec les laboratoires propriétaires et les controverses sur les licences obligatoires depuis 2001. Cette disposition de limitation des droits du breveté est inscrite dans la nouvelle loi sur les brevets et peut s'appliquer dès lors que le breveté ne fabrique pas sur place dans un délai de 3 ans. En 1999, un décret présidentiel renforce les possibilités de licence obligatoire « pour raison d'intérêt public », notamment pour raison de santé publique. En septembre 2003, un nouveau décret présidentiel précise les conditions de l'application d'une licence obligatoire pour raison d'urgence nationale ou d'intérêt public. La propriété intellectuelle des ARVs doit composer avec les normes de la santé publique. Ajoutons que l'incitation publique du Ministère de la Santé dans le domaine du sida a été décisive pour la relance de la production des génériques au Brésil.

Cette expérience révèle également les possibilités ouvertes par une asymétrie des droits de propriété intellectuelle entre les pays, aussi bien pour les objectifs de santé publique que pour le transfert et l'apprentissage technologiques¹⁶. De ce point de vue, il convient de considérer les licences obligatoires non seulement sous l'angle des politiques de santé publique, mais aussi sous l'angle des transferts de technologie. Du reste l'accord de l'OMC du

¹⁶ C'est là une vieille histoire dans le domaine de la pharmacie. Par exemple, en France, les chercheurs du laboratoire de Poulenc au début du siècle bénéficiaient du statut non brevetable des médicaments en France pour faire la copie systématique des brevets pharmaceutiques allemands. Cf. Cassier, 2004, «Pharmaceutical patents and public health in France : opposition and specific drug appropriation devices 1791-2004, Entreprises et Histoire n° 36. Voir également l'exemple de la chimie et de la pharmacie en Suisse au 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle.

30 août 2003 sur l'application de la Déclaration de Doha contient un article qui « reconnaît » et encourage le « transfert de technologie » entre les pays exportateurs et les pays importateurs de médicaments génériques¹⁷. Le décret du président brésilien de septembre 2003 concernant les licences obligatoires envisage d'obliger le titulaire du brevet à transférer le savoir-faire en sa possession. La préparation des licences obligatoires est elle-même une phase d'acquisition de connaissances et d'apprentissage technologique : via l'analyse des textes des brevets, des manipulations de reverse engineering en laboratoire, des échanges entre laboratoires publics et privés, des voyages des chimistes brésiliens auprès des génériqueurs indiens et chinois¹⁸.

Les brevets révèlent également leur complexité : ce sont bien entendu des instruments de réservation des inventions et d'interdiction de la copie, au détriment des génériqueurs. Ce sont aussi des vecteurs du transfert de technologie dès lors que la copie est déclarée licite, soit parce que les médicaments font l'objet d'une exclusion de la brevetabilité, soit parce que les brevets en question tombent sous le coup d'une licence obligatoire. Ce sont aussi des instruments à double face pour les industriels de la pharmacie au Brésil. D'un côté, la réforme de la loi votée par la chambre des députés en juin dernier en faveur de l'exclusion des ARVs des brevets favoriserait l'extension du marché de la copie. D'un autre côté, elle empêcherait les laboratoires publics, les laboratoires privés ou les universités de déposer des brevets de perfectionnements ou couvrant de nouvelles molécules. Un même génériqueur, fabricant les principes actifs des ARVs existants et découvreur de nouveaux ARVs, peut-être confronté à ce dilemme.

Cette expérience fournit également une solution originale au dilemme posé par Paul Romer dans un essai sur l'économie de la connaissance et du

¹⁷ « Mise en oeuvre de la Déclaration de Doha sur l'accord sur les ADPIC et la santé publique », 28 août 2003, Organisation Mondiale du Commerce.

¹⁸ La controverse sur les licences obligatoires de l'efavirenz en septembre 2003 a été précédée par une mission des chimistes brésiliens en Inde et en Chine.

développement : utiliser des idées inventées ailleurs ou produire sur place ses propres idées¹⁹. Dans cet article, Romer oppose deux modèles : celui de l'Ile Maurice qui utilise les idées extérieures en encourageant les investissements étrangers ; celui de Taiwan qui encourage la production domestique des connaissances via la croissance de ses investissements de R&D. Les laboratoires de génériques brésiliens représentent un autre modèle : celui de l'usage d'inventions étrangères à travers le reverse engineering et de la production locale d'innovations qui dérive directement ou indirectement de l'activité de copie. Directement, dès lors que la copie des médicaments s'accompagne d'additions, d'améliorations qui sont susceptibles d'être brevetées. Indirectement, lorsque les laboratoires génériqueurs réutilisent les connaissances engrangées lors de la phase de copie pour lancer de nouveaux projets de recherche. Deux laboratoires pharmaceutiques sur les 5 que nous avons étudiés ont développé une telle trajectoire, de la copie à la recherche de nouveaux médicaments. Outre la production des savoirs qu'elle suppose, la copie a entraîné la création ou l'extension des laboratoires de R&D, notamment des laboratoires d'analyse pour caractériser et contrôler les matières premières et des laboratoires de synthèse et de formulation. La production de génériques pour le programme sida a également suscité une relance des réflexions et des initiatives pour la reconstruction d'une industrie pharmaco-chimique au Brésil, de la part de l'Etat, des industriels, des universitaires²⁰.

¹⁹ « Two Strategies for Economic Development : Using Ideas and Producing ideas », P. Romer, Proceedings of the World Bank Annual Conference on Development Economics, 1992.

²⁰ En 2003, plusieurs séminaires se sont tenus au Brésil sur le thème des « projets d'innovation en santé » (Fondation Oswaldo Cruz, 9-10 juin 2003) et du « complexe industriel en santé » (BNDES, Ministère du Développement, de l'Industrie et du Commerce extérieur, 5-7 mai 2003). En 2005 et 2006, l'Académie des Sciences organise un cycle de conférences sur ce thème.

