

III. L'innovation dans les technologies médicales

Dans le chapitre II, nous avons décrit les principaux éléments du cadre politique dans lequel s'inscrivent l'innovation et l'accès. Dans le présent chapitre, nous examinerons comment ce cadre politique s'applique à l'innovation en matière de technologies médicales. Nous passerons en revue les facteurs qui ont stimulé cette innovation dans le passé, nous examinerons comment les modèles actuels de R&D évoluent, et nous décrirons le rôle des participants traditionnels et nouveaux au processus d'innovation, y compris dans le contexte des maladies négligées, des nouveaux agents pathogènes à potentiel pandémique et des traitements antibactériens. Nous verrons aussi le rôle de la propriété intellectuelle, en particulier des brevets, dans le système de R&D.

Ce chapitre met en lumière le fait que, au cours de la dernière décennie, les responsables de la politique de santé ont accordé une plus grande attention aux questions d'innovation, et étudie en particulier:

- les types de structures de collaboration, de mécanismes d'incitation, de sources de financement et d'outils informatiques qui sont nécessaires pour mettre en place des processus d'innovation plus efficaces, plus diversifiés et plus inclusifs, en tenant compte de l'évolution des modèles d'innovation et de développement dans le secteur privé;
- les moyens de faire en sorte que les activités de recherche médicale mettent davantage l'accent sur des domaines jusqu'ici négligés.

Table des matières

A. Évolution historique de la R&D médicale	154
B. Le paysage actuel de la R&D	161
C. R&D en matière de produits médicaux: pallier les défaillances du marché	176
D. Les droits de propriété intellectuelle dans le cycle de l'innovation	193
E. Échange de virus grippaux, accès aux vaccins et autres avantages	210



A. Évolution historique de la R&D médicale

Points essentiels

- La R&D dans le secteur pharmaceutique a pris son essor au sein de grands laboratoires privés qui s'occupaient à la fois de la recherche-développement et de la commercialisation. Initialement, les produits faisaient l'objet de nombreuses licences délivrées par les laboratoires qui les avaient mis au point. Toutefois, par la suite, ces derniers se sont occupés de l'intégralité de la commercialisation et de la distribution des nouveaux médicaments.
- Les dépenses de R&D des sociétés pharmaceutiques au niveau mondial et le nombre de demandes de brevets ont fortement augmenté entre 2004 et 2019.
- Des préoccupations ont été exprimées au sujet du fait que la mise au point de nouveaux médicaments était à la traîne et que les nouveaux médicaments n'offraient que des avantages thérapeutiques limités par rapport aux traitements existants.
- Une baisse de la productivité de la R&D a été observée dans le secteur pharmaceutique, mais certains indicateurs laissent entrevoir un possible retour à la hausse.

1. L'innovation en matière de technologies médicales dans son contexte

L'innovation en matière de technologies médicales se distingue de l'innovation en général par plusieurs traits caractéristiques :

- les coûts élevés de la R&D, s'accompagnant de risques élevés d'échec;
- le rôle important joué par les apports du secteur public, qu'il s'agisse de financer la recherche fondamentale, de mettre des infrastructures à disposition ou encore de la capacité d'influencer le marché des produits finis;
- la composante éthique inhérente à la recherche médicale et l'impact potentiellement négatif que peut avoir sur la santé publique une gestion trop étroitement monopolisée ou trop restrictive de la technologie et de la propriété intellectuelle (PI);
- la nécessité d'un cadre réglementaire rigoureux permettant d'évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des technologies médicales.

Il est important de bien comprendre les tendances historiques de la R&D médicale et le développement de l'industrie pharmaceutique moderne, qui nous fournissent un contexte qui permet de mieux saisir la dynamique des évolutions actuelles et de mieux cerner les problèmes auxquels est confronté le système d'innovation existant et le paysage global de la R&D.

2. Des premières découvertes aux «médicaments miracles»

L'industrie pharmaceutique moderne est née de l'industrie chimique européenne en Allemagne et en Suisse, à la faveur d'une maîtrise croissante de la chimie organique et des colorants. Au début du XXe siècle, les États-Unis, la France et le Royaume-Uni avaient rejoint cette industrie; à l'époque, il existait encore peu de médicaments pour traiter les principales maladies infectieuses. Au début du XXe siècle, beaucoup, dans les milieux universitaires, étaient opposés au brevetage de l'innovation.¹ Si certaines découvertes scientifiques et méthodes de production ont été brevetées, beaucoup d'autres ne l'ont pas été.² Avant les années 1930, l'industrie pharmaceutique investissait peu dans la R&D. Toutefois, après que l'on eut découvert que certains produits chimiques et certains micro-organismes pouvaient être utilisés pour traiter les infections, on a vu se développer toute une série de produits pouvant servir d'agents antibactériens. Mais leur fabrication à une échelle industrielle était une autre affaire. Ainsi, par exemple, c'est seulement en 1939, 10 ans après qu'Alexander Fleming eut découvert la pénicilline, que celle-ci a commencé à être fabriquée massivement au Département de l'agriculture des États-Unis. Par la suite, il a été fait appel à des laboratoires pharmaceutiques privés pour développer la production et commercialiser ce médicament. La pénicilline et la sulfanilamide constituaient la base de la nouvelle génération de «médicaments miracles». Elles ont été mises au point et commercialisées en collaboration avec des équipes de chercheurs appartenant à la fois à des organisations à but non lucratif et à des entreprises privées. La PI a joué des rôles divers dans l'histoire de différents antibiotiques.

Dans les années 1960, plus d'une cinquantaine de nouveaux brevets avaient été déposés en rapport avec des sulfamides. Il s'agissait principalement de brevets de procédés, de nombreux pays n'accordant pas de brevets de produits dans le domaine pharmaceutique à l'époque. La pénicilline a fait l'objet de nombreux brevets de procédés. Pour certains, ces brevets n'ont pas joué de rôle essentiel dans l'amélioration des procédés. Aucun laboratoire n'est parvenu à contrôler le marché à lui seul, la plupart des brevets de procédés fondamentaux étant détenus par le Département de l'agriculture des États-Unis, qui avait pour politique de concéder des licences pour ces brevets à tout laboratoire cherchant à fabriquer de la pénicilline (Quinn, 2013). En l'absence de brevets, les laboratoires mettant au point des procédés de fabrication améliorés concluaient des arrangements visant un échange mutuel d'informations et d'échantillons (Quinn, 2013). La PI a joué un rôle d'incitation plus évident dans la mise au point d'antibiotiques ultérieurs, pour laquelle de nouvelles molécules exclusives étaient recherchées.³ La pénicilline synthétique illustre l'évolution du rôle des brevets dans l'industrie des antibiotiques, des brevets pour cette substance ayant été déposés au Royaume-Uni par le groupe Beecham en 1960. Celui-ci a déclaré que la décision initiale d'élargir la recherche sur les médicaments à la pénicilline semi-synthétique n'aurait pas été prise sans l'incitatif que constituait la protection par brevet (Taylor et Silberston, 1973). Bien que la prise de brevets par les laboratoires pharmaceutiques ait augmenté peu après l'essor de la fabrication d'antibiotiques, il est difficile de dire s'il y a eu un lien de causalité entre l'innovation en matière d'antibiotiques et la PI.⁴

3. Développement et évolution de l'industrie pharmaceutique

À la suite des bouleversements entraînés notamment par la guerre et les migrations, le leadership dans l'industrie pharmaceutique s'est déplacé de l'Europe et en particulier de l'Allemagne vers les États-Unis, bien que les rivalités transatlantiques soient restées vives. Vers le milieu des années 1940, l'industrie pharmaceutique basée aux États-Unis a commencé à se développer sous l'influence de plusieurs facteurs, y compris l'introduction d'une réglementation pour les médicaments délivrés sur ordonnance et divers changements dans l'application du droit des brevets.⁵ Les interactions entre ces deux facteurs spécifiques ont contribué à donner naissance aux laboratoires pharmaceutiques modernes intégrés verticalement qui s'occupent à la fois des activités de R&D et de la commercialisation. Entre 1950 et 1970, le pourcentage du chiffre d'affaires consacré aux investissements de R&D dans l'industrie pharmaceutique américaine a plus que doublé tandis que celui consacré aux dépenses publicitaires était encore plus élevé, l'essentiel des coûts de commercialisation étant représenté par les sommes dépensées pour informer les médecins sur les

médicaments et influencer leurs prescriptions. À partir de la fin des années 1940, on a assisté à une augmentation du nombre des brevets de produits et de procédés octroyés pour les produits pharmaceutiques.⁶ Durant la période 1950-1970, l'industrie pharmaceutique a réalisé des profits bien supérieurs à ceux de la plupart des autres industries manufacturières à l'époque. La période allant du milieu des années 1940 à 1970 a été marquée par une montée en flèche des innovations dans le domaine de la chimie organique et des produits naturels, innovations qui ont conduit à leur tour à l'isolement et à la synthèse des vitamines, des corticostéroïdes, des hormones et des agents antibactériens. Au cours des années suivantes, on a assisté à une reconversion de l'industrie, de la R&D fondée sur la chimie et de la fabrication vers la pharmacologie et les activités fondées sur les sciences de la vie. Pendant cette période, la plupart des pays ont rendu leurs processus d'approbation de nouveaux médicaments plus stricts, après les amendements Kefauver-Harris de 1962 à la Loi fédérale sur les produits alimentaires, les médicaments et les cosmétiques, et un système d'essais cliniques en plusieurs phases (phases I à IV) a été établi pour la mise au point des nouveaux médicaments (voir le chapitre II, section A.6 b)). À terme, les médicaments délivrés sur ordonnance ont dominé les ventes et les bénéfices de l'industrie pharmaceutique – par exemple, aux États-Unis, ils ne représentaient que 32 pour cent des dépenses de consommation en 1929, mais cette part atteignait 83 pour cent en 1969 (Malerba et Orsenigo, 2015).

Un contrôle étroit de la R&D et de la commercialisation était nécessaire car ces firmes tiraient l'essentiel de leurs profits d'un très petit nombre de produits phares (Comanor, 1986; Malerba et Orsenigo, 2015). Les bases de la concurrence entre firmes pharmaceutiques ont changé, le facteur prix étant progressivement remplacé par des facteurs hors-prix tels que le coût et les résultats de la recherche et de la publicité. Ce modèle a contribué à stimuler l'innovation – l'industrie pharmaceutique fondée sur la R&D aux États-Unis passant d'une moyenne de 20 nouveaux produits mis au point par an dans les années 1940 à une moyenne de 50 nouveaux produits mis au point par an dans les années 1950.

4. De la concession de licences non exclusives à la production restreinte

L'histoire de l'insuline est l'un des premiers exemples de concession de licences non exclusives (voir l'encadré 3.1).

Aux débuts de l'industrie pharmaceutique américaine – jusqu'en 1950 environ – il était courant de concéder des licences à d'autres laboratoires pharmaceutiques pour la production de médicaments brevetés, ce qui avait un effet bénéfique sur les prix au fil du temps, même pendant la durée de validité des brevets. Par exemple, la

Encadré 3.1: La propriété intellectuelle, l'octroi de licences et la découverte de l'insuline

En 1922, des chercheurs de l'Université de Toronto ont mis au point l'insuline, substance salvatrice pour les patients souffrant d'un diabète de type 1. À l'époque, le code de déontologie de l'Université exigeait que les biens de santé soient gratuits. Après avoir longtemps débattu et examiné des précédents, tels qu'un brevet sur l'adrénaline (voir la section D.4 a)), l'Université a décidé de demander un brevet sur l'insuline et de commercialiser celle-ci dans l'intérêt de la profession médicale. À cet effet, elle a mis sur pied un comité de l'insuline, chargé d'établir des conditions d'octroi de licences appropriées et de gérer les relations avec l'industrie en conformité avec le code de déontologie des médecins et dans l'intérêt des patients. Ce choix était motivé par l'intention d'empêcher un monopole commercial, de réglementer les conditions de commercialisation et de contrôler la qualité de la production industrielle. Une licence exclusive d'une durée limitée d'un an a été convenue avec un fabricant. Celui-ci a amélioré les procédés de production et a déposé sa propre demande de brevet en rapport avec cette amélioration. Il s'en est suivi des discussions entre le fabricant et l'Université au sujet de la dépendance et de la titularité des brevets. Bien que la licence contienne une clause de rétrocession pour cette situation, cette clause ne concernait pas les États-Unis. Un accord a finalement été trouvé: le fabricant a cédé son brevet à l'Université et a pu bénéficier d'une certitude juridique pour poursuivre la production en utilisant le procédé amélioré sans procédures judiciaires coûteuses. L'Université a gardé le contrôle des brevets sur l'insuline aux États-Unis. En outre, les parties se sont mises d'accord sur une communauté de brevets. Les futurs titulaires de licences pour les brevets de l'Université sur l'insuline seraient tenus de placer leurs éventuels nouveaux brevets sur l'insuline dans une communauté de brevets administrée par l'Université. Les accords de licence (non exclusifs) de l'Université ont permis à celle-ci de mettre en œuvre les principes de sa politique relative à l'octroi de licences pour l'insuline et d'exercer un contrôle sur les prix du produit final et la publicité y relative. Le fabricant a pu conserver un solide avantage sur ses concurrents grâce aux investissements qu'il avait déjà effectués dans le développement des procédés et la fabrication (Cassier et Sinding, 2008).

streptomycine, pour laquelle un brevet a été délivré aux États-Unis en 1948 à des scientifiques de l'Université Rutgers, était cédée sous licence sans restrictions avec une redevance de 2,5%. Dans le cas précis de la pénicilline, le prix par livre aux États-Unis est tombé de 4 000 dollars EU en 1945 à seulement 282 dollars EU en 1950 (Temin, 1979).

Toutefois, dans la période qui a précédé les années 1960, un nouveau fait important aux États-Unis a été que les entreprises innovantes ont commencé à fabriquer elles-mêmes leurs produits de manière exclusive, sans donner de licences à d'autres fabricants. Cela leur a permis de restreindre la production et de générer des bénéfices plus importants. L'octroi de licences assorties de redevances élevées aurait pu potentiellement rapporter des bénéfices équivalents, mais les taux de redevance demandés auraient alors dû être très élevés face à une demande inélastique (c'est-à-dire lorsque la demande des consommateurs pour un produit donné ne change pas sensiblement pour une légère augmentation de prix). Selon une estimation, lorsque la demande est inélastique, le taux de redevance requis pour générer des bénéfices équivalents à ceux d'une production exclusive par un seul fournisseur devrait atteindre 80 pour cent (Temin, 1979). L'un des premiers exemples de production exclusive, le prix de gros de la tétracycline en 1948, avant l'introduction des versions génériques de ce médicament aux États-Unis, était de 30,60 dollars EU les 100 capsules, tandis que les coûts de production pour la même quantité étaient d'un peu plus de 3 dollars EU, ce qui représente une marge bénéficiaire de 920 pour cent. Des taux de redevance aussi élevés étaient

commerciallement inédits car les taux généralement pratiqués à l'époque étaient d'à peine 2,5 pour cent. Le taux de 2,5 pour cent – celui auquel a été accordée la licence sur la streptomycine – aurait été appliqué dans une décision de la Commission fédérale du commerce (FTC) des États-Unis concernant une licence obligatoire pour la tétracycline. Cette décision de la FTC n'a jamais vu le jour pour d'autres raisons (Scherer et Watal, 2002), tandis qu'au Royaume-Uni, une licence «d'utilisation par la Couronne» – qui serait aujourd'hui classée parmi les licences d'utilisation par les pouvoirs publics – a été accordée au Service national de santé pour l'importation de tétracycline générique.⁷

Ces conditions d'exclusivité et de différenciation des produits se sont étendues, en dehors des antibiotiques, à tous les médicaments obtenus par des activités de R&D. Ainsi, par exemple, alors que la première génération de stéroïdes avait fait l'objet de nombreuses licences, la deuxième génération a été exclusivement produite par les firmes titulaires du brevet (Temin, 1979).

Dès 1959, l'industrie pharmaceutique a été accusée dans un rapport de la Sous-commission antitrust et antimonopole du Sénat des États-Unis (Commission Kefauver) de réaliser des profits indus en dédoublant les recherches ou en apportant des modifications insignifiantes aux molécules afin de créer de nouveaux produits brevetables mais équivalents sur le plan thérapeutique. Le scepticisme qui s'exprime actuellement dans le débat mondial concernant les bienfaits de la concurrence et le niveau approprié de la rémunération de l'innovation dans le contexte de la

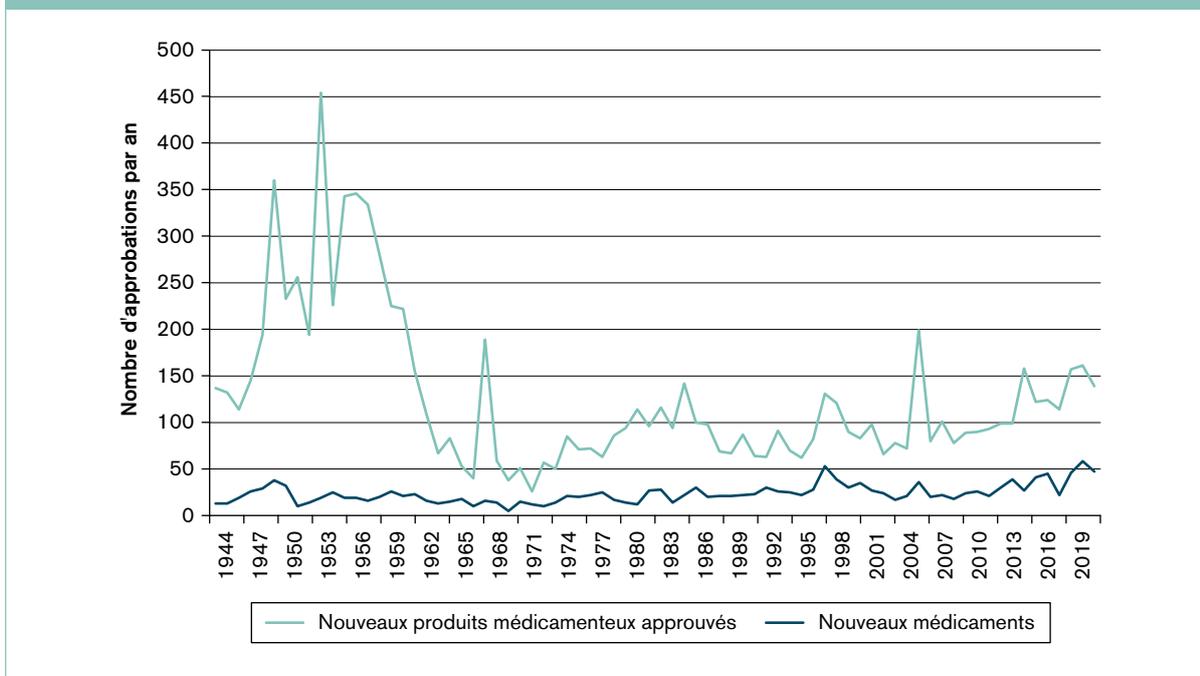
R&D médicale fait écho à certaines de ces anciennes critiques. Le Sénateur Kefauver a indiqué les marges considérables entre les coûts des matières premières et le prix final d'un médicament, et a dénoncé diverses pratiques de commercialisation douteuses lors de ses audiences au Congrès. Il a en outre proposé de rendre obligatoire l'octroi mutuel de licences pour les brevets de médicaments et d'établir des limites de prix et des restrictions en matière de commercialisation afin d'abaisser les prix des médicaments. Ces propositions ne se sont pas concrétisées dans les amendements Kefauver-Harris de 1962 à la Loi fédérale sur les produits alimentaires, les médicaments et les cosmétiques, qui ont habilité la FDA à rejeter les demandes d'approbation de nouveaux médicaments ou à en reporter le traitement. Un certain nombre de pays européens ont à leur tour adopté des législations similaires, visant à assurer la qualité et l'innocuité des médicaments.⁸

5. Tendances de la R&D

La présente section décrit les tendances de la R&D en examinant un certain nombre d'indicateurs, à savoir l'activité en matière de brevets, les investissements dans la R&D et le nombre de médicaments approuvés chaque année, ainsi que les caractéristiques de ces médicaments.

La figure 3.1 montre les tendances des approbations de médicaments par la FDA entre 1943 et 2019. Elle indique les tendances à la fois des approbations de nouveaux produits médicamenteux, qui comprennent tous les médicaments approuvés, y compris les nouvelles formes galéniques et les nouvelles indications de médicaments qui avaient déjà été approuvés auparavant, et des approbations de nouveaux médicaments, c'est-à-dire ceux qui n'avaient jamais été approuvés sous aucune forme. Les nombres d'approbations de nouveaux produits médicamenteux étaient très élevés jusqu'en 1960 environ, ce qui traduit probablement le fait qu'un large éventail de produits qui n'avaient pas besoin d'être approuvés avant l'adoption de la Loi fédérale sur les produits alimentaires, les médicaments et les cosmétiques en 1938 devaient désormais être approuvés pour rester sur le marché. À partir de 1960 environ, le nombre de nouveaux produits approuvés chaque année a sensiblement varié d'une année à l'autre, mais a affiché une tendance globale à la hausse jusqu'en 2019. Il y a beaucoup moins d'approbations de nouveaux médicaments que d'approbations de nouveaux produits. Le nombre d'approbations de nouveaux médicaments a augmenté lentement mais sûrement, depuis les minima de 5 à 23 observés dans les années 1960 au nombre record de 59 enregistré en 2018.

Figure 3.1: Nombre de nouveaux médicaments et produits médicamenteux approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis, 1944–2019



Sources: Food and Drug Administration des États-Unis, Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments (CDER).

Note: On entend par «nouveaux produits médicamenteux» tous les produits approuvés au titre de demandes concernant de nouveaux médicaments et de demandes de licences pour des produits biologiques. On entend par «nouveaux médicaments» les nouvelles entités moléculaires approuvées au titre de demandes concernant de nouveaux médicaments et les nouveaux produits biologiques thérapeutiques approuvés au titre de demandes de licences pour des produits biologiques. Les données proviennent de la Food and Drug Administration des États-Unis.⁹ Les maxima locaux des années 1996 et 2004 sont en partie dus à des changements dans les procédures d'approbation de la FDA et non à des augmentations réelles.¹⁰

La figure 3.2 illustre les tendances parallèles des dépenses de R&D faites par les laboratoires pharmaceutiques de princeps, du nombre de publications selon le PCT et du nombre de nouveaux médicaments approuvés. Les dépenses de R&D mondiales des laboratoires pharmaceutiques de princeps ont sensiblement augmenté, passant d'une valeur estimée de 118 milliards de dollars EU en 2004 à 182 milliards de dollars EU en 2019. Cette augmentation est moins prononcée si elle est comparée avec les ventes, la part des dépenses de R&D dans les ventes passant de 17 pour cent en 1995 à 20 pour cent en 2018 pour un groupe de grands laboratoires pharmaceutiques des États-Unis (voir la figure 3.2). Pendant la même période, le nombre annuel de publications selon le PCT pour des produits pharmaceutiques est passé de 65 000 à 95 000 et le nombre de nouveaux médicaments approuvés par le CDER de la FDA est passé de 36 en 2004 à 48 en 2019. De plus en plus de nouveaux médicaments sont des médicaments orphelins (c'est-à-dire des médicaments qui traitent des maladies rares (voir la section B.6)), leur part passant de 20 pour cent en 1999 à 44 pour cent en 2019 (voir la figure 3.3).

Dans le même temps, d'aucuns ont dit craindre que l'élaboration de nouveaux médicaments ne soit à la traîne, et des préoccupations ont été exprimées quant aux avantages thérapeutiques additionnels offerts par les nouveaux médicaments par rapport aux traitements existants.¹² Les antimicrobiens, en particulier, font l'objet de préoccupations, aucun antibiotique de cette catégorie n'ayant été approuvé au cours des trois dernières décennies (voir la section C.2).

De même, certains ont dit craindre que le rythme de l'innovation ne soit en train de ralentir, même s'il n'y a pas de consensus quant aux raisons de cette tendance. Il se pourrait que «les fruits à portée de main aient été cueillis», ou alors que la structure d'incitation du système d'innovation biomédicale soit défaillante (Bloom *et al.*, 2017). Il a par ailleurs été fait observer que l'adoption de nouvelles technologies médicales était devenue de plus en plus complexe en raison des différents facteurs qui entrent en jeu, tels que les procédures d'approbation réglementaire et les multiples interactions entre diverses parties prenantes, dont les pouvoirs publics, les autorités de réglementation et des acteurs publics et privés de la recherche, tels que les entreprises et les universités (Université Cornell, INSEAD et OMPI, 2019).

La littérature économique confirme en effet un déclin de la productivité de la R&D pharmaceutique, qu'elle définit comme le rapport des produits de la R&D, mesurés par le taux d'introduction de nouvelles entités moléculaires, aux intrants effectifs de la R&D, et donc aux dépenses de R&D pharmaceutique (Griliches, 1994; Pammolli

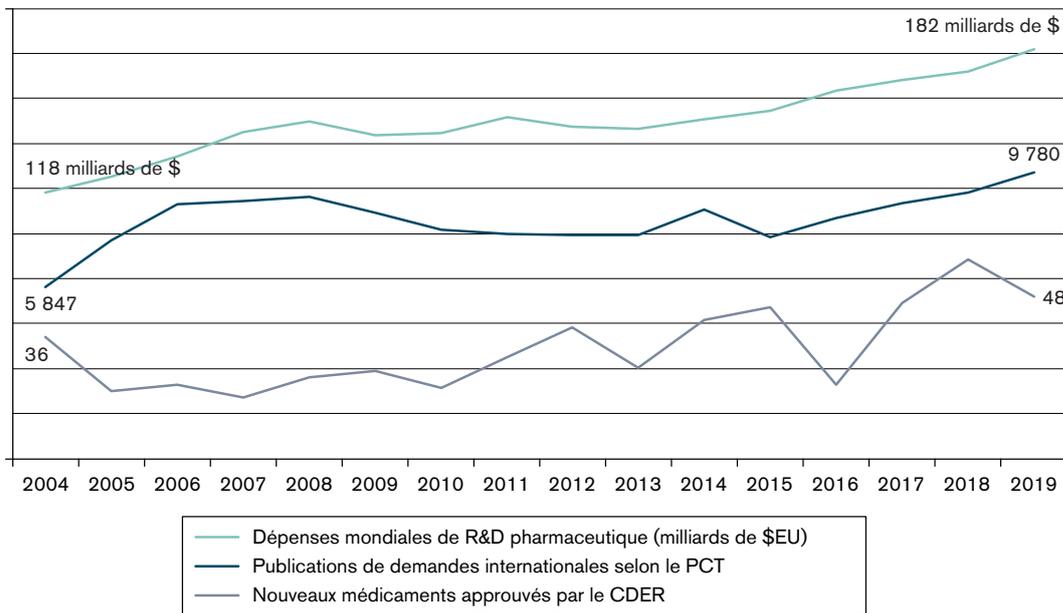
et al., 2011). Une explication pourrait être que les intrants et les produits de la R&D pharmaceutique sont difficiles à mesurer (Pammolli *et al.*, 2011); d'autres auteurs se demandent si les coûts des dépenses de R&D sont surestimés, par exemple parce qu'il ne serait pas tenu compte de l'inflation des coûts des intrants de la R&D (Cockburn, 2006; Griliches, 1994; Pammolli *et al.*, 2011). Outre certaines questions de mesure, il est craint que les rendements décroissants de la R&D pharmaceutique ne découragent l'investissement dans de nouveaux médicaments novateurs dans de futurs domaines importants (Gordon, 2018; Deloitte, 2018).

Certains indicateurs laissent toutefois entrevoir un possible retour à la hausse de la productivité de la R&D médicale (Université Cornell, INSEAD et OMPI, 2019). Par exemple, il y a eu une augmentation notable du nombre d'essais cliniques des phases I et II depuis 2015. Il reste à voir si cette augmentation se traduira par une augmentation correspondante des approbations de nouveaux médicaments.¹³

Le nombre de demandes de brevet dans les domaines pharmaceutique, biotechnologique et des technologies médicales a augmenté au cours des quatre dernières décennies (voir la figure 3.4). Ce nombre a augmenté plus rapidement pour les technologies médicales que pour les produits pharmaceutiques ou les biotechnologies. Les technologies médicales figurent ainsi parmi les cinq domaines technologiques qui affichent la croissance la plus rapide depuis 2016, les quatre autres étant des domaines liés aux TI. Après avoir rapidement rattrapé leur retard, les brevets de technologie médicale sont maintenant aussi nombreux, leur nombre étant d'environ 100 000 dans le monde. Les pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure ont nettement intensifié leur activité en matière de brevets pour les technologies de la santé entre 2005 et 2017.

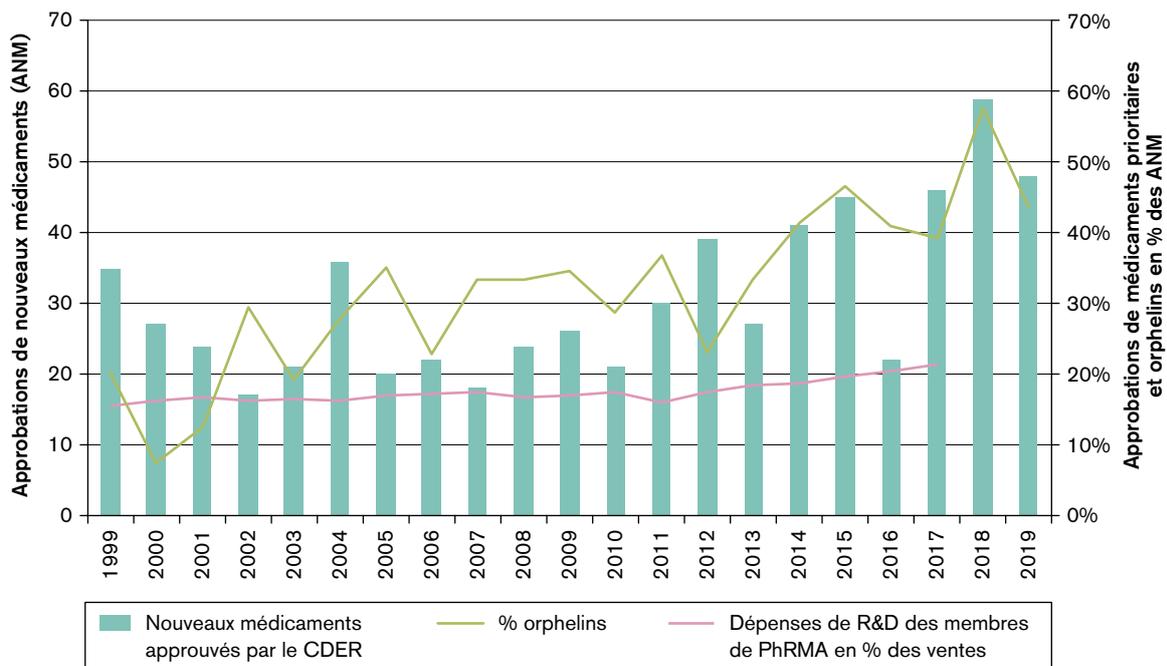
On s'attend à ce qu'à l'avenir, l'innovation biomédicale fasse intervenir et combine un certain nombre de technologies de rupture émergentes, telles que les biotechnologies et les TI. Des avancées biotechnologiques telles que l'analyse de cellule unique et le génie génétique font espérer qu'il sera possible de mieux comprendre les processus biologiques et, ainsi, de soigner des maladies telles que la maladie d'Alzheimer, le cancer et le VIH/sida. Beaucoup estiment que les TI modernes tirant parti de la puissance des mégadonnées permettront des avancées majeures de la recherche pharmaceutique et biomédicale, des technologies médicales et des soins de santé. Pour que ces espoirs se concrétisent, il faudra un cadre de politique, d'innovation et de développement qui soutienne ces efforts, ainsi qu'un accès équitable aux nouvelles technologies.¹⁵

Figure 3.2: Dépenses de R&D mondiales, publications de demandes internationales pour des produits pharmaceutiques selon le PCT et approbations de nouveaux médicaments aux États-Unis, 2004-2019¹¹



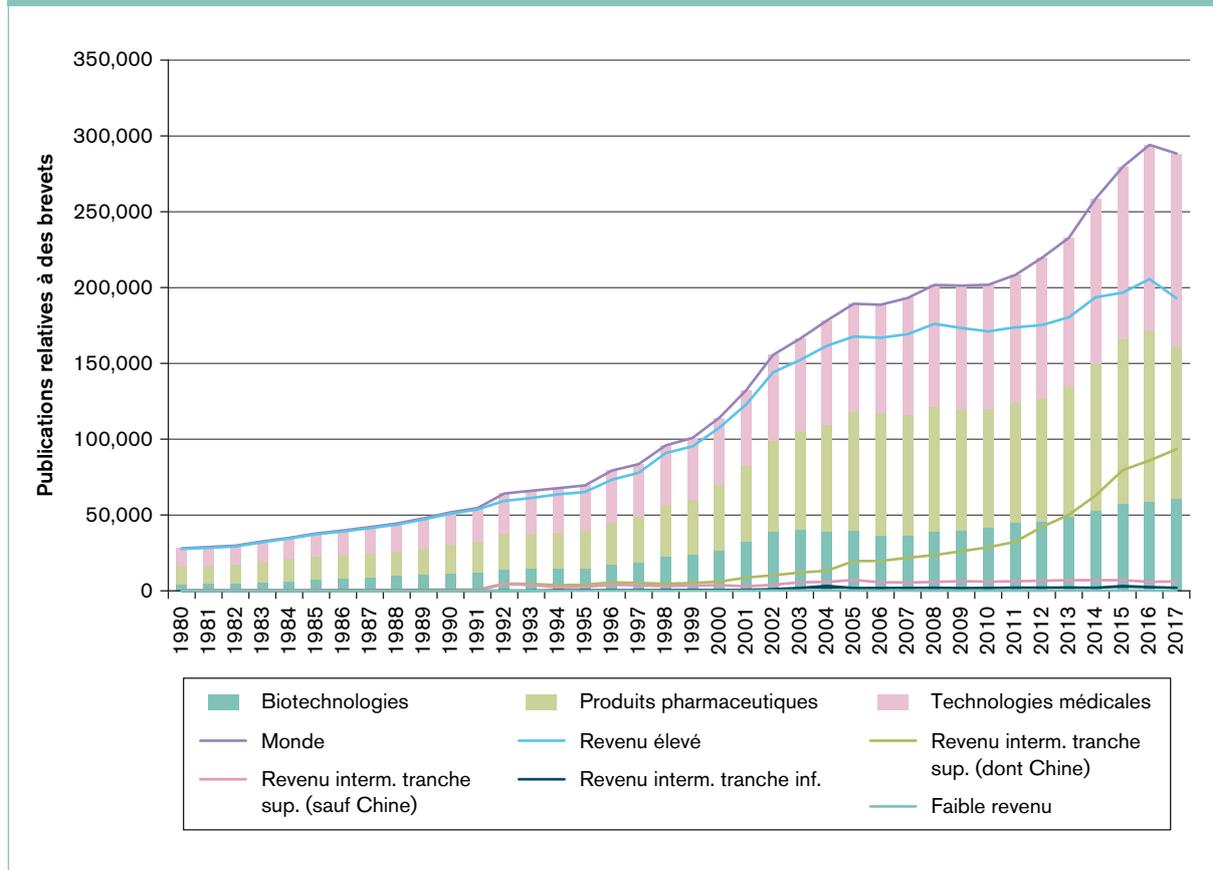
Sources: Estimations d'EvaluatePharma, dans World Preview (2013, 2015, 2017, 2019); Food and Drug Administration des États-Unis, centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments (CDER); Base de données statistiques de l'OMPI.

Figure 3.3: Approbations de nouveaux médicaments, pourcentage de médicaments désignés comme orphelins et dépenses de R&D en pourcentage des ventes, 1999-2019¹⁴



Sources: Estimations d'EvaluatePharma, dans World Preview (2013, 2015, 2017, 2019); Food and Drug Administration des États-Unis, Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments (CDER); Enquête annuelle 2019 auprès des membres de PhRMA; Base de données statistiques de l'OMPI.

Figure 3.4: Publications relatives à des brevets par technologie: résultats par secteur, par tranche de revenus et dans le monde, 1980-2017



Source: Université Cornell, INSEAD et OMPI (2019).

B. Le paysage actuel de la R&D

Points essentiels

- Le modèle classique de l'innovation dans le domaine pharmaceutique conduit à des changements structurels, parmi lesquels un nombre croissant de fusions et acquisitions, l'externalisation d'activités de R&D et davantage de collaborations en la matière, ainsi qu'une plus grande attention accordée à la R&D sur les médicaments anticancéreux et les médicaments orphelins.
- Les prix des médicaments font l'objet d'un débat de plus en plus vaste, déclenché par les prix de nouveaux médicaments, y compris dans les pays à revenu élevé.
- Le secteur public a un impact important sur le cycle de l'innovation à différents stades, en finançant ou en entreprenant des activités de R&D, en aidant à orienter les priorités des sociétés privées en matière de R&D et en influant sur la manière dont les produits de santé sont réglementés, achetés et diffusés.
- L'élaboration de nouveaux produits pharmaceutiques et leur mise sur le marché est un processus généralement long et coûteux. Mais faute de données suffisantes, il est difficile d'avoir une évaluation fiable et indépendante des coûts véritables de la recherche médicale.
- Il existe de multiples mécanismes pour promouvoir l'innovation. Les droits de propriété intellectuelle (DPI) sont un moyen d'incitation utile, mais le système de PI ne peut pas stimuler les inventions dans les domaines où il n'existe pas de marché. Le cycle de l'innovation n'est pas auto-entretenu en ce qui concerne les maladies pour lesquelles les marchés sont restreints et les services de santé sous-financés, comme c'est le cas pour les maladies négligées ou les antimicrobiens.
- Les vaccins se distinguent des médicaments à plusieurs égards. Pour prouver l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin, il faut toujours un dossier réglementaire très complet. On a assisté à une forte progression du développement de nouveaux vaccins et de nouveaux modèles d'innovation, s'accompagnant d'une multiplication du nombre des fabricants de vaccins dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, lesquels se livrent par ailleurs à de plus en plus d'activités de recherche.
- L'accès aux résultats des essais cliniques est dans l'intérêt de la science et de la santé publique et est nécessaire à la prise de décisions fondées sur des données factuelles. L'OMS a établi un réseau mondial de registres des essais cliniques qui facilite l'accès aux informations sur ces essais. Les politiques d'ouverture d'accès aux fins du partage des données sont importantes et doivent être conformes aux prescriptions relatives aux données personnelles et à l'éthique.

Dans la section qui suit, nous examinerons l'environnement dans lequel les entreprises et d'autres entités publiques et privées mènent des recherches, par rapport à l'évolution décrite dans la section précédente.

1. Une époque de défis et de possibilités pour la R&D pharmaceutique

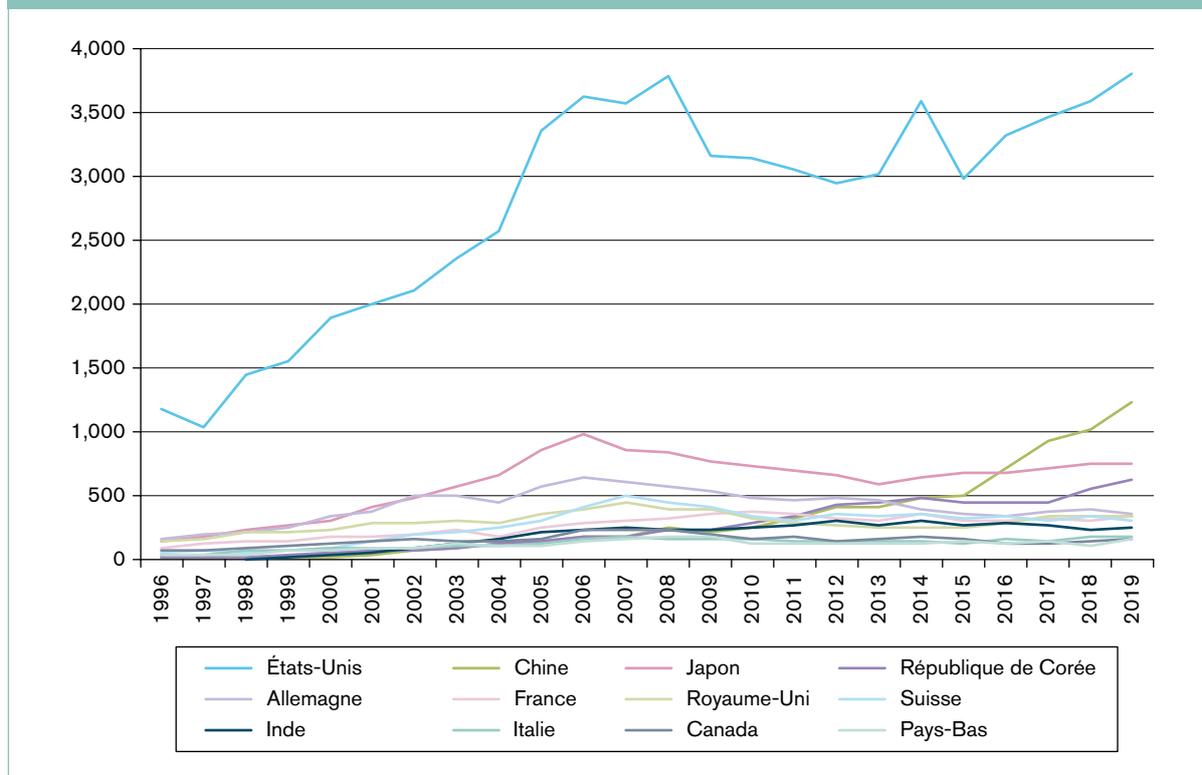
Le marché des produits pharmaceutiques grandit et évolue rapidement, et celui des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance devrait atteindre 1 200 milliards de dollars EU au niveau mondial d'ici à 2024 (EvaluatePharma, 2018). Le marché mondial connaît de nombreuses transformations:

- Dans les pays de l'OCDE, les dépenses pharmaceutiques de détail par habitant ont augmenté de 2,3 pour cent par an en moyenne entre 2003 et

2009, mais ont diminué de 0,5 pour cent par an en moyenne entre 2009 et 2015.¹⁶ Dans le même temps, les dépenses mondiales pour l'achat de médicaments délivrés sur ordonnance ont augmenté, passant de 455 milliards de dollars EU en 2004 à 789 milliards de dollars EU en 2017 et devraient atteindre 1 204 milliards de dollars EU en 2024.¹⁷

- La part des produits biothérapeutiques dans les ventes mondiales de médicaments délivrés sur ordonnance est passée de 17 pour cent en 2010 à 25 pour cent en 2017 (EvaluatePharma, 2018) et devrait atteindre 31 pour cent d'ici à 2024 (voir aussi le chapitre II, section A.6 d)).
- Les prix des médicaments délivrés sur ordonnance sont surveillés de plus en plus étroitement par les responsables politiques, les autorités de réglementation et les acheteurs dans les pays à revenu élevé.
- Une part croissante des ventes mondiales proviendra des pays à revenu faible ou intermédiaire.¹⁸

Figure 3.5: Principaux pays d'origine des publications selon le PCT dans le domaine pharmaceutique, 1996–2019



Source: Base de données statistiques de l'OMPI.

- Les entreprises de plus petite taille deviennent plus importantes dans le domaine de la R&D biomédicale. Les grands laboratoires de R&D pharmaceutique ont perdu l'unique avantage qu'ils avaient, à savoir le criblage à haut rendement, un outil important pour la découverte de médicaments que les petites entreprises utilisent désormais en combinaison avec l'intelligence artificielle (IA), l'apprentissage automatique et le codage par ADN pour accroître la productivité de leur R&D (Brazil, 2018).

Les ventes mondiales de médicaments princeps ont augmenté en termes absolus depuis 2011 (EvaluatePharma, 2018), et l'industrie pharmaceutique de princeps conserve des marges bénéficiaires stables et élevées par rapport à d'autres industries.¹⁹

Le secteur biopharmaceutique demeure l'un des secteurs industriels à plus forte intensité de R&D au niveau mondial (Commission européenne, 2018b). En termes absolus, les États-Unis restent en première place des dépenses de R&D dans le secteur des sciences de la vie, loin devant, par exemple, le Japon, la Suisse et l'Union européenne.²⁰ Les États-Unis sont en outre le premier pays d'origine des demandes internationales déposées en vertu du PCT dans le domaine pharmaceutique entre 1996 et 2019 (voir la figure 3.5).

Le manque d'efficacité de la R&D (coûts de R&D élevés et peu de nouveaux médicaments approuvés), principalement jusqu'en 2015, a conduit de grands laboratoires pharmaceutiques à opérer divers changements dans leur modèle d'activité (Schuhmacher, Gassman et Hinder, 2016), notamment:

- Davantage de collaborations en matière de R&D. La R&D est de plus en plus collaborative; elle fait intervenir des partenariats entre des entreprises du domaine des sciences de la vie, des universités, des organisations à but non lucratif et des entités publiques²¹, ce qui permet aux partenaires de se partager les risques financiers, d'élargir leurs compétences et d'accéder à des gammes de compétences et de technologies élargies.²²
- Une part croissante des activités de R&D consacrée aux traitements anticancéreux. Dans le même temps, les prix de départ des médicaments contre le cancer augmentent, tandis que, parmi les médicaments approuvés récemment, seuls quelques-uns ont des bienfaits cliniques significatifs (voir l'encadré 4.13) (Kim et Prasad, 2015; Davis *et al.*, 2017; Vivot *et al.* 2017; Grössmann *et al.*, 2017).
- Une part plus élevée de produits consacrés à des maladies rares (médicaments orphelins). Les médicaments orphelins, qui représentaient 10 pour cent des ventes mondiales de médicaments livrés sur

ordonnance en 2010, en représentaient 16 pour cent en 2017 et devraient en représenter 22 pour cent d'ici à 2024 (EvaluatePharma, 2018). Les médicaments orphelins sont mis au point pour de petits nombres de patients mais bénéficient de certaines incitations réglementaires et financières et génèrent souvent des recettes élevées (voir la section B.6).

- Des fusions et acquisitions stratégiques. Les laboratoires pharmaceutiques recourent de plus en plus aux fusions et acquisitions pour compenser les pertes de recettes causées par la chute des prix à l'expiration des brevets, accéder à des technologies d'importance stratégique et acquérir des produits prometteurs en cours de R&D (EvaluatePharma 2018).²³ En 2016, il a été estimé que les portefeuilles des laboratoires pharmaceutiques à forte croissance (ceux dont la croissance a été constamment supérieure à celle du marché pendant plus de 12 ans) provenaient à 69 pour cent d'acquisitions ou de licences en 2015 (Albrecht *et al.*, 2016). Les stratégies de fusions et acquisitions sont de plus en plus diverses, les laboratoires pharmaceutiques faisant l'acquisition d'entreprises non traditionnelles, axées sur les technologies (Deloitte, 2018). Les fusions et acquisitions occupent en outre une place importante dans la stratégie de croissance des petites et moyennes entreprises (PME), nombre d'entre elles comptant sur les investissements de laboratoires pharmaceutiques plus grands, voire sur leur acquisition par de tels laboratoires, pour avancer dans le processus coûteux des essais cliniques (Herbert, 2018). Les acquisitions de fabricants de médicaments génériques par des entreprises de R&D et vice-versa ont brouillé les frontières classiques entre les entreprises de R&D et les sociétés de fabrication de génériques. L'intégration horizontale qui s'est faite au moyen des fusions et acquisitions entre grandes entreprises a conduit à une concentration des parts de marché. De plus, les fusions entraînent le plus souvent une baisse de l'activité de R&D car les entreprises fusionnent ou ferment des centres de R&D qu'elles ont acquis (Gilbert, 2019; Comanor et Scherer, 2013) (voir aussi le chapitre II, section B.2 c)).
- Des réductions et externalisations dans le domaine de la R&D. Certains grands laboratoires pharmaceutiques ont réduit la taille de leurs services de R&D pour réduire les coûts et gagner en efficacité (Herbert, 2018). Les réductions internes touchant les activités de R&D se sont accompagnées d'une externalisation accrue de ces activités²⁴, par exemple des activités à forte intensité de capital telles que le criblage à haut rendement, les sociétés pharmaceutiques évitant ainsi d'investir dans leur propre infrastructure (Brazil, 2018).
- Une réduction des activités de recherche antimicrobienne. La plupart des grands laboratoires pharmaceutiques ont mis fin à leurs programmes de

recherche antimicrobienne faute de perspectives de retours sur investissement suffisantes.²⁵

La structure de l'industrie a elle aussi évolué :

- Le secteur de la technologie en général présente à la fois des défis et des possibilités pour l'industrie pharmaceutique. De grandes entreprises technologiques entrent sur le marché pharmaceutique, perturbant les modèles d'activité classiques.²⁶ Dans le même temps, les laboratoires pharmaceutiques entrent de plus en plus en partenariat avec des entreprises technologiques, ou en font l'acquisition, en vue d'accroître leurs capacités numériques (Deloitte, 2018). L'industrie accorde une grande attention à l'utilisation efficace des données, les parties prenantes de la R&D s'attachant à développer leurs capacités internes sur le plan technique et en matière de données, et à identifier de potentielles sources de données externes (Deloitte, 2018).
- Les start-up occupent une place plus importante, en particulier dans la mise au point des thérapies de nouvelle génération. Un rapport de 2019 indique que, si seuls quelques grands laboratoires pharmaceutiques mettent au point des thérapies de nouvelle génération, plus de 250 start-up ont axé leurs activités sur des solutions de thérapie génique.²⁷ L'essor des modèles de R&D collaboratifs (entre laboratoires pharmaceutiques), l'externalisation de services de R&D clés et la croissance des réseaux numériques ont offert aux start-up un accès à des technologies et à des infrastructures technologiques qui étaient peut-être inaccessibles dans le passé (Brazil, 2018).
- Les marchés à revenu intermédiaire sont de plus en plus importants. Le marché des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux de certaines économies à revenu intermédiaire croît rapidement, à la faveur d'une prospérité accrue, de la réforme des systèmes de santé, des incitations des pouvoirs publics locaux et de l'augmentation générale de la demande de soins de santé.²⁸ Si les multinationales sont déjà bien implantées sur ces marchés, les entreprises locales connaissent une forte croissance, attribuée à des coûts de production plus faibles, au succès de produits adaptés aux conditions locales et au soutien des pouvoirs publics.²⁹ Des laboratoires pharmaceutiques de certaines économies à revenu intermédiaire ont multiplié par 26 leur part des recettes mondiales entre 2005 et 2015, leurs recettes passant de 4,5 à 119 milliards de dollars EU pendant cette période.³⁰
- Les fabricants de dispositifs médicaux semblent engagés sur une trajectoire similaire. Par exemple, en Chine, ces entreprises enregistrent déjà une croissance bien plus rapide que leurs homologues américaines.³¹ Si nombre d'entreprises de ces pays se spécialisent dans le «génie frugal» – produisant des versions simplifiées à bas coût de technologies

existantes adaptées aux pays à revenu faible ou intermédiaire – elles investissent de plus en plus dans la mise au point de nouveaux produits.³²

La dernière vague d'innovations dans le domaine pharmaceutique, qui s'est accélérée à partir de 1980 environ, se fonde sur les avancées des biotechnologies et de leurs applications. L'utilisation croissante de la bio-informatique dans la R&D virtuelle pour créer des modèles informatisés d'organes et de cellules offre des possibilités importantes de découverte et de développement de médicaments «sur mesure» (PwC, 2008). Le décodage du génome humain à la fin des années 1990 a fait naître l'espoir d'une nouvelle vague d'innovations dans une médecine personnalisée. Les premières thérapies géniques et cellulaires ont été approuvées dans les années 2010, dont, par exemple, le sipuleucel-T pour le cancer de la prostate en 2010, le tisagenlecleucel pour la leucémie en 2017 et le voretigene neparovec-rzyl pour une cause génétique de cécité en 2017 (les dates indiquées sont celles de l'approbation par la FDA), et d'autres sont en cours d'élaboration (voir les encadrés 2.3 et 2.4).³³ Bien que la capacité de la génomique d'engendrer des outils diagnostiques et des traitements plus précis, parfois appelés «médicaments de précision» (voir l'encadré 4.17), inspire un certain scepticisme (Pray, 2008), on commence à voir des résultats positifs pour certaines maladies, quoique dans quelques pays seulement, en raison de prix élevés et, dans certains cas, d'importants besoins en infrastructure.

Les prix des médicaments nouveaux et innovants ont fait l'objet d'une attention croissante, non seulement dans les pays les plus pauvres, mais aussi, de plus en plus, dans les économies à revenu élevé tels que l'Europe et les États-Unis. Il en a résulté un débat sur les prix des médicaments et sur l'intérêt social des succédanés. Un rapport de 2006 du Bureau du budget du Congrès des États-Unis résumait ainsi la situation:

«Plus le prix d'un médicament reflète véritablement sa valeur pour le consommateur, plus le système du marché permettra d'orienter les investissements de R&D vers de nouveaux médicaments socialement intéressants. Toutefois, les prix ne peuvent jouer ce rôle directeur que s'il existe de bonnes informations sur les qualités comparées des différents médicaments et si les consommateurs et dispensateurs de soins de santé font usage de ces informations.» (USCBO 2006, page 5).

Nonobstant les critiques adressées à l'industrie, il est indubitable que les médicaments et technologies modernes ont contribué à l'allongement de la vie, en particulier dans les pays qui ont accès aux médicaments les plus récents (Lichtenberg, 2012).

Des changements se produisent aussi dans la manière dont se déroule l'innovation en matière de dispositifs

médicaux (voir l'encadré 3.2). De plus en plus, les entreprises du secteur privé fabriquant des dispositifs médicaux cherchent à concevoir spécifiquement de nouveaux matériels et de nouveaux modèles de prestation des soins de santé pouvant s'adapter aux besoins des pays à revenu faible ou intermédiaire. Cette démarche correspond à une volonté croissante de la part de ces entreprises de desservir des marchés longtemps négligés; elle reflète aussi leur intérêt accru pour les possibilités commerciales offertes par la satisfaction des besoins de santé des personnes qui se situent aux niveaux intermédiaire et inférieur de la pyramide socioéconomique. Ces entreprises consacrent donc davantage de ressources à l'évaluation des obstacles locaux et régionaux et conçoivent des produits et des services spécialement adaptés pour répondre à des besoins culturels ou géographiques spécifiques. L'un des résultats de cette tendance est la mise au point de dispositifs répondant mieux aux besoins des pays à revenu faible ou intermédiaire. Ces dispositifs sont aussi moins coûteux et donc plus abordables que ceux qui sont destinés aux marchés des pays à revenu élevé. Leur conception peut aussi permettre d'en améliorer l'accessibilité (Université Cornell, INSEAD et OMPI, 2019).

2. Le rôle clé de la recherche menée par le secteur public dans la R&D médicale

L'écosystème de la R&D pharmaceutique a évolué de telle sorte que, d'une manière générale, il existe une «division du travail» entre le secteur public et le secteur privé, selon laquelle le premier se concentre davantage sur la recherche en amont qui génère des connaissances scientifiques fondamentales relatives aux mécanismes des maladies, tandis que le second entreprend des activités de recherche en aval, traduisant la recherche fondamentale en produits médicaux. Le secteur public influe donc de manière importante sur le cycle de l'innovation en déterminant les priorités de la recherche, du moins en ce qui concerne la recherche fondamentale (OMS, 2006a; USCBO, 2006; Université Cornell, INSEAD et OMPI, 2019).

Le secteur public joue aussi un rôle important dans les stades ultérieurs du cycle de l'innovation. Les gouvernements contrôlent par exemple la qualité des produits de santé par le biais de leur cadre réglementaire, qui détermine si un produit va pouvoir être mis sur le marché et, dans l'affirmative, dans quels délais. En outre, le secteur public joue un rôle crucial dans la phase de fourniture des produits de santé du fait que les gouvernements sont généralement les principaux acheteurs de ces produits et qu'ils en organisent souvent la distribution et la fourniture.

Encadré 3.2: Adaptation des dispositifs médicaux aux besoins des pays en développement – l'exemple des électrocardiographes portables

L'électrocardiographie (ECG), qui enregistre l'activité électrique du cœur, est utilisée pour diagnostiquer les maladies cardiaques. Les appareils d'ECG traditionnels sont un outil de diagnostic très utilisé et sont habituellement présents dans les hôpitaux. Toutefois, ils sont encombrants (de la taille d'une mallette), affichent souvent les données en les imprimant sur du papier de format spécial et coûtent relativement cher.

Les appareils d'ECG portables ont été inventés en 2007. Ils ont été conçus pour que les populations rurales des pays à revenu faible ou intermédiaire puissent bénéficier des fonctionnalités des appareils d'ECG classiques, de manière à lutter contre les maladies cardiovasculaires qui faisaient de plus en plus de victimes (GE Healthcare, 2011; Immelt *et al.*, 2009). Ces populations sont particulièrement vulnérables faute d'un accès suffisant à des professionnels de la santé qualifiés, à des dispositifs médicaux et à des médicaments essentiels pour combattre les maladies cardiovasculaires.

Le premier appareil d'ECG portable, mis au point en 2007, coûtait environ 800 dollars EU, tandis que les appareils classiques coûtaient entre 2 000 et 10 000 dollars EU. La génération suivante a été dotée d'écrans intégrés, permettant de visualiser les électrocardiogrammes instantanément et sans les imprimer et de réaliser ainsi des économies d'argent et de papier (GE Healthcare, 2011; Immelt *et al.*, 2009). Elle était également dotée de technologie sans fil, permettant au personnel de santé de réaliser des électrocardiogrammes dans des zones reculées et de transmettre immédiatement les résultats des tests à des médecins à même de les interpréter. Les appareils d'ECG portables sont désormais également utilisés dans les zones rurales de pays à revenu élevé en raison de leur efficacité.

Encadré 3.3: Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont un type de traitement d'immunothérapie largement utilisé dans les domaines de l'oncologie et des maladies auto-immunes, entre autres. Ils revêtent une grande importance aussi bien du point de vue clinique que du point de vue économique, et sont actuellement des traitements clés contre de nombreux cancers et maladies auto-immunes.

Les techniques sur lesquelles reposent la mise au point et la fabrication d'anticorps monoclonaux ont vu le jour au Laboratoire de biologie moléculaire (LMB) du Conseil de la recherche médicale du Royaume-Uni, un institut de recherche public. Les chercheurs du LMB ont reçu un prix Nobel pour leurs travaux précurseurs de mise au point de ces techniques.³⁴

Ils ont mis au point l'un des premiers anticorps monoclonaux thérapeutiques, l'adalimumab, pour traiter l'arthrite rhumatoïde, en menant leurs travaux au sein d'une entreprise dérivée appelée Cambridge Antibody Technology, dans le cadre d'une mission confiée par un fabricant de produits chimiques allemand (Marks, 2015).

Après l'adalimumab, de nombreux médicaments à base d'anticorps monoclonaux ont été mis sur le marché par des laboratoires pharmaceutiques qui ont utilisé la technologie du LMB, par exemple le trastuzumab, traitement contre le cancer du sein, le rituximab, traitement contre la leucémie et les lymphomes, et le bevacizumab, qui sert à traiter à la fois le cancer colorectal et la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, cause fréquente de cécité. Ces trois médicaments sont inscrits sur la LME de l'OMS. Les anticorps monoclonaux sont également utilisés aux fins de nombreux diagnostics importants (Marks, 2015).

Le LMB a reçu des redevances conséquentes pour l'utilisation de technologies liées aux anticorps monoclonaux aux fins de la mise au point d'immunothérapies; ces redevances ont, certaines années, constitué une part importante de son budget.³⁵

L'histoire de la mise au point et de la commercialisation de thérapies à base d'anticorps monoclonaux est un exemple de la manière dont les entreprises des secteurs public et privé peuvent coopérer pour développer de nouveaux médicaments (voir l'encadré 3.3).

Il est estimé que les organismes gouvernementaux du monde entier ont versé environ 42 milliards de dollars EU par an entre 2011 et 2014 pour financer la recherche dans le domaine la santé, dont environ 60 pour cent provenaient des Instituts nationaux de la santé (NIH) des États-Unis (Viergever et Hendriks, 2016). Diverses entités à but non lucratif jouent un rôle important dans le financement de la recherche biomédicale, principalement dans les pays à revenu élevé – l'Institut médical Howard Hughes aux États-Unis et le Wellcome Trust au Royaume-Uni en sont de bons exemples. Les investissements publics peuvent en outre avoir un effet «multiplicateur»; au Royaume-Uni, il a été démontré qu'une augmentation de 1 pour cent des investissements dans la recherche médicale publique était associée à une augmentation de 0,8 pour cent des investissements privés dans la R&D pharmaceutique (Sussex *et al.*, 2016).

De nombreuses analyses ont mis en évidence les importantes contributions de la recherche menée dans le secteur public à la R&D biomédicale (Kneller, 2010). D'après une étude de 2011, les médicaments élaborés dans le secteur public ont eu, en moyenne, un plus grand effet sur l'amélioration de la santé publique que les autres médicaments (Stevens *et al.*, 2011). Les méthodes de ces analyses ne rendent pas compte de la recherche fondamentale, qui sous-tend la découverte de médicaments, par exemple en identifiant les mécanismes moléculaires des maladies que les nouveaux médicaments pourraient cibler. Il est ressorti d'une analyse plus récente incluant la recherche fondamentale que les financements publics avaient contribué à la mise au point de tous les nouveaux médicaments approuvés aux États-Unis entre 2010 et 2016, et que ces financements avaient trait pour plus de 90 pour cent à la recherche fondamentale sur les cibles biologiques de l'action des médicaments plutôt qu'aux médicaments eux-mêmes (Cleary *et al.*, 2018).

Il a été estimé que l'industrie pharmaceutique avait dépensé 177 milliards de dollars EU dans la R&D en 2017.³⁶ Dans bien des cas, les secteurs public et privé peuvent travailler en synergie, le secteur privé s'appuyant sur la recherche fondamentale faite dans le secteur public. Les secteurs public et privé peuvent par ailleurs unir leurs forces dans le cadre de PPP, par exemple l'initiative en matière de médicaments innovants (IMI et IMI2) de l'Union européenne, au sein de laquelle un grand nombre de consortiums publics-privés entreprennent des projets de recherche conjoints, les entités privées complétant les investissements publics par des contributions en nature (par exemple la mise à disposition de personnel).³⁷ Dans certains cas, les bailleurs de fonds de la recherche publique subordonnent leurs financements à des conditions pour

faire en sorte que le public profite des produits résultant de cette recherche (voir aussi le chapitre IV, section C.3 c)). Par exemple, aux États-Unis, les NIH ont élaboré des dispositions exigeant que les titulaires de licences sur de la PI générée par les activités de recherche qu'ils financent montrent comment ils prévoient de satisfaire aux besoins de santé publique concernant le produit (Stevens et Effort, 2008). Des dispositions similaires sont utilisées, par exemple, par le Wellcome Trust³⁸ et CARB-X (voir le chapitre IV, section C.3 c)).

3. Coûts de la R&D médicale

L'un des principaux arguments que l'industrie pharmaceutique avance pour réclamer une protection stricte des DPI est le coût élevé de la R&D pour les nouveaux produits médicaux, cette protection offrant aux entreprises l'assurance qu'elles pourront récupérer les coûts de R&D une fois le produit approuvé. Toutefois, peu de sources de données accessibles au public permettent d'évaluer les coûts véritables de la recherche médicale. Plusieurs estimations quantifiant le coût moyen de la mise sur le marché d'un nouveau médicament ont néanmoins été publiées. Ces coûts dépendent en grande partie du type de médicaments considéré. Il y a d'énormes écarts selon que le médicament est basé sur une nouvelle entité chimique (NEC) jamais utilisée auparavant dans aucun produit pharmaceutique ou qu'il s'agit d'une simple modification d'un médicament existant.

Les coûts de la R&D pharmaceutique peuvent être considérés de plusieurs manières. Les coûts «directs» correspondent aux dépenses de trésorerie effectives de l'entité qui met au point le produit. Ces coûts peuvent être ajustés en fonction des risques pour tenir compte du coût d'un candidat-médicament non retenu. Ils peuvent aussi être «capitalisés»; les coûts capitalisés comprennent les pertes théoriques subies en investissant dans la R&D pharmaceutique au lieu de faire d'autres investissements, qui auraient eu un certain pourcentage de retour dans l'intervalle avant que la R&D n'aboutisse à un produit rentable. Il est ressorti d'une série d'études que le coût direct estimé, ajusté en fonction des risques, de la mise sur le marché d'une NEC était de 114 millions de dollars EU (231 millions de dollars EU capitalisés) en 1987, de 403 millions de dollars EU (802 millions de dollars EU capitalisés) en 2000 et de 1,4 milliard de dollars EU (2,6 milliards de dollars EU capitalisés) en 2013 (DiMasi *et al.*, 1991; DiMasi *et al.*, 2003; DiMasi *et al.*, 2016). Il existe des estimations inférieures comme des estimations supérieures, allant de 100 millions à 5 milliards de dollars EU (DNDi, 2014; Morgan *et al.*, 2011; Herper, 2012; Prasad et Mailankody, 2017). Pour certaines maladies, les retours sur investissement dans la R&D peuvent être très élevés; en oncologie, par exemple, pour les médicaments approuvés entre 1989 et 2017, les ventes des produits finals ont rapporté 14,50 dollars EU pour chaque dollar EU investi dans la R&D (Jay-Teo *et al.*, 2019).

Les longs délais associés au développement de produits pharmaceutiques contribuent eux aussi à rendre les coûts et les risques élevés. Faire passer un produit pharmaceutique du stade du laboratoire à celui de la commercialisation est une entreprise de longue haleine qui suppose en outre de satisfaire à des processus d'approbation réglementaire très stricts, ce qui fait que seul un petit nombre de produits réussissent à percer. Il est ressorti d'une analyse de nouveaux médicaments (nouvelles substances actives) que le délai moyen entre le dépôt de la première demande de brevet et le lancement du médicament aux États-Unis était de 12,8 ans, tandis que le délai moyen entre le lancement et l'expiration du brevet ou d'autres formes d'exclusivité était de 13,5 ans (Aitken et Kleinrock, 2017).

Les estimations des coûts de la R&D pharmaceutique indiqués aux paragraphes précédents concernent les investissements, les pratiques et les résultats des sociétés pharmaceutiques multinationales et reflètent par exemple les maladies pour lesquelles elles choisissent d'investir, les candidats-médicaments qu'elles choisissent de développer, et ainsi de suite. Elles ne s'appliquent donc pas nécessairement au développement de nouveaux médicaments selon d'autres modèles de R&D, par exemple dans le cadre d'un partenariat pour le développement de produits. Par exemple, la *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi), qui a mis au point une NEC et sept traitements améliorés contre des maladies négligées (voir l'encadré 3.12), estime, selon son expérience, que la mise au point d'un traitement amélioré coûte entre 4 millions et 32 millions d'EUR et la mise au point d'une NEC coûte entre 60 millions et 190 millions d'EUR, y compris le coût des échecs (DNDi, 2019).³⁹

Toutes ces estimations se fondent sur de multiples variables telles que le temps moyen estimé de développement des produits, l'ampleur et les coûts moyens des essais cliniques, et les chances de succès, c'est-à-dire la probabilité que les produits puissent finalement être mis sur le marché. En outre, il est difficile de vérifier les données sous-jacentes, dans la mesure où celles-ci ne sont pas divulguées pour les études les plus fréquemment citées. Certaines des estimations des coûts de la R&D pharmaceutique, telles que les chiffres figurant dans les études de DiMasi *et al.* (voir plus haut dans la présente section), ont été largement examinées (par exemple dans Love, 2003; Avorn, 2015). Des doutes ont été exprimés quant à l'utilité de ces estimations dans la mesure où les coûts varient fortement d'une firme à l'autre ainsi qu'entre le secteur privé et le secteur public (voir le chapitre IV, section A.4 f)).

Les coûts de la R&D pour les médicaments orphelins, qui, en 2018, étaient les nouveaux médicaments les plus couramment approuvés aux États-Unis (voir la figure 3.3), peuvent être plus bas que pour les autres médicaments, en raison, par exemple, de l'ampleur moindre des essais

cliniques nécessaires pour obtenir l'approbation. Dans une récente analyse des médicaments approuvés par la FDA entre 2000 et 2015, il a été estimé que les coûts capitalisés des essais cliniques pour les nouvelles entités moléculaires à désignation orpheline étaient 50 pour cent plus bas que pour les médicaments non orphelins (Jayasundara *et al.*, 2019).

Les laboratoires pharmaceutiques de princeps des États-Unis et d'Europe investissent environ 15 à 20 pour cent de leurs recettes dans la R&D, selon la source et l'année. Cette proportion a connu une légère tendance à la hausse au cours des deux dernières décennies, mais devrait diminuer ces prochaines années (EvaluatePharma, 2018). D'après des rapports de l'industrie, environ un cinquième de ce montant (3 à 4 pour cent des recettes) est consacré à la recherche fondamentale (préclinique), par exemple à l'identification de nouvelles cibles pharmacologiques et de nouveaux composés candidats.⁴⁰ Les dépenses de l'industrie consacrées aux activités de commercialisation et de promotion dépassent généralement les coûts de R&D.⁴¹

Bien qu'on ne connaisse pas les coûts exacts, la R&D médicale est très coûteuse et très risquée. De plus, bien souvent, il n'y a pas de retour sur investissement du fait que les produits ne franchissent pas la phase des essais cliniques. Les efforts déployés pour mettre au point un traitement contre la maladie d'Alzheimer – la cause de démence la plus courante – illustrent les risques liés à la mise au point de médicaments. De nombreux candidats-médicaments n'ont pas passé la phase III, malgré une cible mécanique apparemment bien décrite (la bêta-amyloïde) (Mullard, 2019; Makin, 2018; Langreth, 2019). Les échecs à la phase III sont particulièrement coûteux pour les laboratoires, qui, à ce stade, ont déjà investi pour faire passer le candidat-médicament par la phase de mise au point préclinique et le soumettre aux essais des phases I et II (voir le chapitre II, section A.6 b)). Les laboratoires ont néanmoins persisté à travailler dans ce domaine, car on s'attend à ce que le marché soit, à terme, très important.⁴²

Il pourrait être important de connaître les détails des coûts de la R&D pour mettre en place de nouveaux mécanismes de financement dans ce domaine, par exemple en prévoyant les coûts d'un partenariat pour le développement de produits (voir l'encadré 3.12) ou en déterminant comment concevoir les primes liées à de grandes étapes intermédiaires pour couvrir les coûts de la R&D (voir la section C.5 c)).

4. Modèles d'incitation dans le cycle de l'innovation

Dans le *Rapport mondial sur la propriété intellectuelle 2011* (OMPI, 2009b), il est fait observer ce qui suit :

«Les droits de propriété intellectuelle sont utiles lorsque l'incitation à innover va dans le sens des préférences de la société pour de nouvelles technologies. Toutefois, une telle convergence n'est pas toujours présente. De plus, il n'est pas clair que le système de propriété intellectuelle favorise une invention lorsqu'elle est encore loin d'une application sur le marché, comme dans le cas de la recherche fondamentale.»

En replaçant le système de PI dans le contexte plus vaste des politiques d'innovation, le rapport distingue trois mécanismes de promotion de l'innovation:

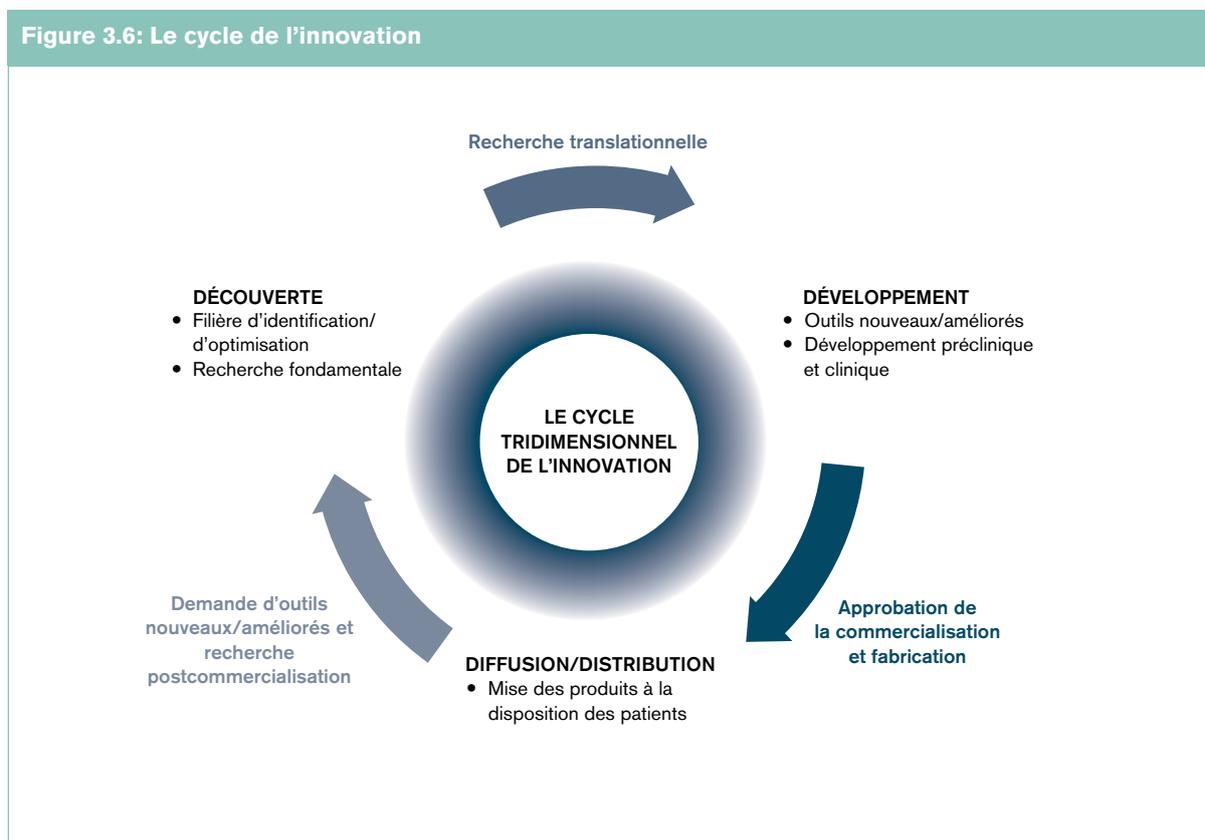
- l'innovation financée sur les deniers publics qui voit le jour dans les établissements universitaires et les organismes publics de recherche;
- les travaux de recherche entrepris par des entreprises privées mais financés par les pouvoirs publics – notamment par le biais de marchés publics, de subventions à la recherche, de prêts assortis de conditions avantageuses, de crédits d'impôts pour la R&D et de primes à l'innovation;
- les travaux de R&D exécutés dans le secteur privé et financés par le marché plutôt que sur les recettes de l'État et stimulés par le système de PI, qui est le seul mécanisme de politique publique à même de promouvoir l'innovation.

a) Le cycle de l'innovation

L'innovation est souvent présentée comme un processus linéaire qui culmine avec le lancement d'un produit, mais l'innovation dans le domaine de la santé peut aussi être vue comme un cycle (voir la figure 3.6). Ce cycle va de la découverte de composés candidats aux essais et à la mise au point de nouveaux produits et à la distribution de ces produits, puis retourne à la R&D de nouveaux produits (ou à l'optimisation des produits existants) via la surveillance postcommercialisation systématique et l'élaboration d'un modèle de plus en plus efficace de la demande fondé sur les besoins de santé.

Lorsqu'on présente les innovations en matière de santé sous la forme d'une boucle, un point crucial saute aux yeux: le cycle actuel de l'innovation fondé sur le marché fonctionne mieux pour les pays à revenu élevé, où la demande effective de produits de santé s'accompagne de la capacité de payer pour ces produits. En revanche, pour les maladies qui affectent principalement des patients de pays à revenu faible ou intermédiaire, il existe un manque criant d'incitations susceptibles de nourrir le cycle de l'innovation classique. Alors qu'il existe un besoin urgent de nouveaux médicaments pour traiter les maladies qui touchent principalement les pays à revenu faible ou intermédiaire, ce marché est caractérisé par un pouvoir d'achat limité, aggravé dans de nombreux pays

Figure 3.6: Le cycle de l'innovation



Source: OMS (2006a), page 23.

par l'absence de systèmes d'assurance maladie. D'une façon similaire, le cycle de l'innovation classique peut ne pas fonctionner pour la mise au point de nouveaux antibiotiques, car le laboratoire de princeps ne peut généralement pas compter sur des volumes de vente élevés pour récupérer son investissement dans la R&D (voir la section C.2 sur l'AMR). Il est par ailleurs important de noter qu'un grand volume de recherche fondamentale, par exemple l'identification des cibles pharmacologiques, soutient le cycle.

b) Absence d'un cycle de l'innovation auto-entretenu dans le cas des petits marchés, des pays à faible revenu ou de faibles volumes de vente

La CIPIH a fait observer dans ce contexte que le système de PI avait besoin d'un certain type d'environnement pour produire les résultats attendus. Dans le cas des maladies qui touchent principalement les populations des pays pauvres, le cycle de l'innovation n'est pas auto-entretenu, du fait que les perspectives de recettes sont faibles, les services de santé insuffisamment financés et la capacité de recherche en amont généralement faible. Il existe une défaillance similaire du marché lorsque les ventes sont susceptibles d'être faibles, par exemple pour les antibiotiques et les traitements ou vaccins contre de nouveaux agents pathogènes (voir le chapitre III, sections B.4 e), C.2 et C.3). Dans ce type d'environnement, le marché et les incitations fondées sur le marché, telles que la protection par brevet, ne peuvent répondre à eux seuls aux besoins sanitaires des pays en développement (OMS, 2006a).⁴³

Ce fossé – entre les besoins sanitaires et les efforts de R&D médicale – a alimenté un débat de politique générale sur la capacité des structures actuelles en matière d'innovation médicale de répondre aux besoins sanitaires, notamment aux besoins sanitaires particuliers des pays à revenu faible ou intermédiaire. La nécessité urgente de combler ce fossé a aussi donné lieu au cours de la dernière décennie à toute une série d'initiatives visant à trouver de nouveaux moyens de combiner les divers intrants, infrastructures et ressources qui sont nécessaires pour développer de nouveaux produits. Dans le cadre de ces initiatives, on a exploré de nouvelles manières d'intégrer ces différents intrants et d'amener les produits candidats à travers les différentes phases du processus d'innovation pour aboutir à la mise au point de nouvelles technologies sûres et efficaces. Cette approche s'est généralement appuyée sur des structures plus collaboratives, sur une plus grande variété de modèles de concession de licences de technologie non exclusives et segmentées et sur le développement de plates-formes technologiques préconcurrentielles ainsi que sur des «partenariats pour le développement de produits» (PDP) qui mobilisent les capacités du secteur

privé pour atteindre des objectifs de santé publique dans une optique non lucrative. Ce type d'initiatives pratiques s'inscrit dans la dynamique de l'innovation médicale actuelle et contribue aussi à l'influencer en rendant accessibles de nouvelles technologies et en illustrant dans la pratique les possibilités offertes par le recours à un plus large éventail de modèles d'innovation.⁴⁴

Même s'il est important de stimuler l'innovation nécessaire pour les maladies négligées, il faut aussi veiller à ce que les nouvelles technologies médicales issues de ces initiatives soient d'un coût abordable pour les populations qui en ont besoin. Dans l'écosystème existant de l'innovation stimulée par les brevets, les retours sur investissement sont généralement tributaires du prix auquel sont vendus les produits de nouvelle génération. À l'inverse, les nouveaux mécanismes et initiatives de financement innovants cherchent à faire financer le coût de la R&D autrement que par le prix des produits finals, dissociant ainsi le coût de la recherche et le prix du produit.⁴⁵ Ils sont examinés plus avant dans la section C, «R&D en matière de produits médicaux: pallier les défaillances du marché».

Il y a eu quelques exemples de réussite en matière d'innovation «sur mesure» visant à répondre à des besoins médicaux spécifiques, comme dans le cas du vaccin contre la méningite mis au point pour l'Afrique (voir l'encadré 3.4).

c) Créer des réseaux d'innovation

La CIPIH a souligné que la création de «réseaux efficaces, aux niveaux national et international, entre institutions de pays en développement et de pays développés, sur le plan formel et informel, est un élément important de la mise en place d'une capacité d'innovation» (OMS, 2006a). Parmi les initiatives visant à créer de tels réseaux de collaboration, on peut citer le Partenariat sur les essais cliniques entre pays européens et pays en développement⁴⁶, qui finance des activités de recherche pour la prévention et le traitement de maladies infectieuses en Afrique subsaharienne.

d) Aperçu général des structures d'innovation

Des structures d'innovation très diverses sont utilisées pour développer de nouvelles technologies médicales. Ces structures se caractérisent par deux facteurs – le niveau d'incitation fourni par le marché, et la mesure dans laquelle une certaine mainmise ou exclusivité est exercée sur la technologie. Souvent, les processus d'innovation ne se situent ni dans un contexte entièrement «non commercial», sans aucune mainmise exercée sur les technologies, ni dans un cadre rigide, fortement exclusif et entièrement privé de développement technologique.

Encadré 3.4: Mise en pratique de nouveaux modèles d'innovation: conception d'un vaccin contre la méningite spécialement adapté à l'Afrique

Le succès du lancement du vaccin MenAfriVac en 2010 met en lumière le rôle joué par les nouvelles approches de l'innovation et du développement de produits pour répondre aux besoins sanitaires des pays en développement. Auparavant, il existait des vaccins pour différentes souches de méningite, mais ils étaient trop coûteux pour les sujets à risque vivant dans ce que l'on appelle la ceinture africaine de la méningite. En outre, ils n'offraient pas de solution appropriée là où les ressources manquent. Face aux épidémies récurrentes et aux taux de mortalité croissants, les parties prenantes étaient confrontées à un défi de taille: mettre au point un vaccin qui serait à la fois adapté sur le plan clinique et pérenne et d'un coût abordable. Le projet Vaccins méningite, un consortium dirigé par l'OMS et le Programme PATH (Programme for Appropriate Technology in Health), une organisation à but non lucratif spécialisée dans les technologies sanitaires, s'est mis en devoir de produire un vaccin contre la méningite à méningocoque A qui ne coûterait pas plus de 0,50 dollar EU la dose. Après examen des différentes options, il a été décidé de lancer un processus de production et de transférer la technologie pertinente à un producteur à bas coût d'un pays en développement, plutôt que de subventionner un fabricant de vaccins d'un pays industrialisé pour qu'il se charge du développement et de la production. Un modèle innovant a été établi pour le développement du vaccin et les matières premières essentielles ont été obtenues en Inde et aux Pays-Bas. La technologie mise au point par le Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques de la Food and Drug Administration des États-Unis ainsi que le savoir-faire ont été transférés au Serum Institute of India Ltd pour qu'il produise d'abord les vaccins destinés aux essais cliniques puis, à terme, qu'il se charge de la production à grande échelle. Ce modèle de développement aurait coûté environ un dixième du coût estimatif de production d'un nouveau vaccin selon le processus classique. Le développement et l'introduction de ce nouveau vaccin constituent un grand pas en avant vers l'élimination de la méningite épidémique en Afrique subsaharienne.⁴⁹

Les instruments juridiques à eux seuls, en particulier au niveau international, ne déterminent généralement pas où une stratégie d'innovation particulière pour une nouvelle technologie spécifique se situe ou devrait se situer sur cette échelle, et d'autres facteurs guident habituellement les choix concernant le dosage d'intrants publics et privés et la gestion de la technologie.

Toutefois, l'une des caractéristiques principales du paysage de l'innovation est la ligne de démarcation entre les intrants «préconcurrentiels» utilisés pour l'innovation et ceux qui sont soumis aux pressions concurrentielles. Des projets de recherche phares tels que le projet Génome humain⁴⁷ et l'International HapMap Project⁴⁸ ont visé à mettre en place un corpus de données préconcurrentielles en libre accès pouvant être largement utilisées pour la recherche et le développement d'intrants à un stade précoce de la filière de développement des produits – de manière à fournir aux entreprises une plate-forme commune leur permettant ensuite de se faire concurrence pour la mise au point des produits finis. À un stade plus avancé de la filière de R&D, un certain degré de concurrence et de différenciation entre les entreprises peut favoriser une plus grande diversité des technologies disponibles (Olson et Berger, 2011).

e) Les vaccins: un défi particulier pour l'innovation

La mise au point de vaccins se distingue du développement de petites molécules servant à la fabrication de produits

pharmaceutiques de synthèse. Les vaccins sont des entités biologiques complexes et il n'existe pas de vaccins «génériques». Pour prouver l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin, même s'il s'agit de la «copie» d'un vaccin existant, il faut un dossier réglementaire complet contenant des données sur les essais précliniques et cliniques. Cela se traduit par des années de travail supplémentaires et ajoute à la complexité du processus de fabrication – même pour copier des vaccins existants. Les vaccins sont généralement administrés à des personnes en bonne santé et en particulier à des nourrissons en bonne santé à titre de mesure prophylactique contre une infection pouvant survenir par la suite. L'innocuité est donc d'une importance capitale et tout soupçon de risque même lointain pour le patient peut entraîner un retrait ou une non-autorisation du vaccin.

Les coûts d'établissement des installations de fabrication et d'obtention des autorisations réglementaires expliquent en partie qu'un nombre limité de fabricants travaillent dans le domaine des vaccins et qu'un nombre relativement faible de produits et de producteurs obtiennent l'agrément. Parmi les autres raisons, on peut citer le manque de savoir-faire en matière de production, qui peut être un réel obstacle à la reproduction viable des technologies vaccinales. Les vaccins requièrent aussi souvent des infrastructures coûteuses pour le maintien de la chaîne du froid et il ne faut qu'un assez petit nombre de doses pour parvenir à l'immunisation, ce qui fait que les marges bénéficiaires peuvent être relativement faibles par rapport à celles qui sont réalisées avec la fabrication d'autres produits pharmaceutiques.

Encadré 3.5: Les garanties de marché en matière de vaccins

Les vaccins sont parmi les interventions de santé publique les plus efficaces, mais rares sont ceux qui sont ciblés sur les maladies affectant principalement les pays en développement. Dans le passé, les nouveaux vaccins ne parvenaient généralement aux pays à faible revenu que des dizaines d'années après leur lancement dans les pays développés. Un projet pilote de garantie de marché (Advance Market Commitment, AMC) pour les vaccins antipneumocoques a été lancé en 2007 grâce à des fonds du Canada, de la Fédération de Russie, de l'Italie, de la Norvège, du Royaume-Uni et de la Fondation Bill & Melinda Gates. Les infections à pneumocoques sont visées par ce projet car elles sont responsables de 1,5 million de décès chaque année, principalement parmi les enfants en Asie et en Afrique.

L'AMC garantit un marché aux fabricants de vaccins antipneumocoques nouveaux et efficaces, avec un prix de lancement élevé de 7,00 dollars EU par dose. Ce prix est garanti pour environ 20 pour cent des doses que les fabricants s'engagent à vendre, et il est fixé de manière à les aider à récupérer le coût de la mise en place de moyens de production. En contrepartie, les fabricants ont accepté de fournir des doses supplémentaires à un prix de départ de 3,50 dollars EU pendant au moins 10 ans.

Sous la supervision de la Banque mondiale et de Gavi, l'Alliance du vaccin, un premier appel d'offres a été lancé en septembre 2009 dans le cadre de l'AMC, conjointement avec l'UNICEF. En 2018, 149 millions de doses de vaccin conjugué antipneumocoque (PCV) ont été achetées dans le cadre de l'AMC.

En décembre 2010, le Nicaragua a été le premier pays à vacciner les enfants avec ce nouveau vaccin. Au mois de décembre 2019, 59 pays avaient ajouté le vaccin acheté dans le cadre de l'AMC à leurs programmes de vaccination nationaux (Gavi, 2018).

Tous ces facteurs font que les fabricants privés ont pendant longtemps manqué des incitations nécessaires pour investir dans le domaine des vaccins, en particulier ceux qui visent à répondre aux besoins spécifiques des pays en développement. Presque tous les vaccins importants et innovants introduits depuis les années 1980 étaient le fruit de découvertes faites initialement par des instituts de recherche du secteur public (Stevens *et al.*, 2011).

i) La mise au point de nouveaux vaccins au XXI^e siècle

Au cours de la première décennie du XXI^e siècle, on a vu apparaître un nombre record de nouveaux vaccins, y compris des vaccins contre la méningite à méningocoques et contre les rotavirus, les infections à pneumocoques et le cancer du col de l'utérus causé par le papillomavirus humain. Parallèlement, le marché de vaccins s'est développé de manière spectaculaire puisqu'il a plus que quintuplé depuis 2000, atteignant plus de 31 milliards de dollars EU à l'échelle mondiale en 2016.⁵⁰

Cette accélération dans le développement de nouveaux vaccins est due à un certain nombre de facteurs clés: l'apparition de nouvelles technologies innovantes, la meilleure compréhension des mécanismes immunitaires, les investissements réalisés par des PDP tels que Gavi, l'Alliance du vaccin⁵¹, et, plus récemment, la mise en place de nouvelles sources de financement et de nouveaux mécanismes tels que les garanties de marché (AMC), qui contribuent au financement public du développement des vaccins (voir l'encadré 3.5). Ces changements continuent

de façonner l'environnement dans lequel les vaccins sont fabriqués.

ii) Le rôle des fabricants des pays en développement

L'industrie des vaccins a connu des changements majeurs.

En 2017, les pays à revenu faible ou intermédiaire représentaient 20 pour cent du marché mondial des vaccins en valeur, mais 79 pour cent en volume (Pagliusi *et al.*, 2018).

Le marché des vaccins ne compte que quelques fabricants de pays à revenu élevé. En valeur, les vaccins vendus au niveau mondial viennent à 80 pour cent de cinq grandes sociétés multinationales de pays à revenu élevé issues de diverses fusions et acquisitions de laboratoires pharmaceutiques qui ont eu lieu ces dernières décennies.⁵² Toutefois, en volume, ce sont les fabricants de vaccins de pays en développement qui détiennent la plus grande part, soit plus de 65 pour cent dans chaque région de l'OMS à l'exception de la région européenne (OMS, MI4A and V3P, 2018).

Ces fabricants se livrent aussi de plus en plus à des activités de recherche. Ainsi par exemple, le Serum Institute of India, en collaboration avec l'OMS et le Programme PATH, a mis au point un vaccin contre la méningite à méningocoques A destiné à l'Afrique subsaharienne. Il a également mis au point un vaccin

antirougeoleux administré par aérosol, qui s'est finalement révélé trop peu efficace lors des essais.⁵³ Cuba a un secteur de recherche en biotechnologie très dynamique qui a mis au point un certain nombre de vaccins innovants, dont un vaccin contre la méningite à méningocoques B, un vaccin de synthèse contre l'*haemophilus influenzae*, type B, et un vaccin thérapeutique contre certains types de cancer du poumon.⁵⁴ De nombreux produits innovants y sont aussi en phase de développement. En 2019, des laboratoires chinois mettaient au point des vaccins contre l'hépatite E et le papillomavirus humain.⁵⁵ Au Brésil, la même année, la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz), par l'intermédiaire de son Institut de technologie en immunobiologie (Bio-Manguinhos), avait 27 projets en phase de développement, dont 15 portaient sur des vaccins antibactériens ou antiviraux.⁵⁶ Au Brésil également, le Butantan Institute a mis au point un nouvel adjuvant dérivé d'un sous-produit de la production du vaccin antioquelucheux.⁵⁷

5. Les défis de la R&D en matière de médicaments anticancéreux

L'oncologie représente une grande proportion de la R&D mondiale. En 2017, 43 pour cent des essais cliniques enregistrés portaient sur le cancer, et ce domaine comptait davantage d'essais que les quatre catégories de maladies suivantes prises ensemble (Long, 2017). Toutefois, la recherche de traitements progresse lentement pour de nombreux types de cancers (OMS, 2018g). Des données montrent qu'il y a souvent répétition de travaux de R&D identiques concernant le cancer, de nombreux essais cliniques similaires étant réalisés pour des composés expérimentaux similaires, sans que les résultats soient communiqués (Workman *et al.*, 2017). Dans le même temps, le marché des médicaments est très concentré en oncologie, trois sociétés représentant environ 50 pour cent des ventes sur le marché mondial en valeur.⁵⁸

Une grande proportion de médicaments anticancéreux n'ont que des bienfaits cliniques limités. Les nouveaux médicaments pour lesquels les données ne montrent pas clairement d'avantages thérapeutiques, ou font état d'avantages minimes, posent des défis aux décideurs, aux régulateurs et aux cliniciens, par exemple, pour ce qui est de choisir quels médicaments rembourser, approuver ou prescrire. Ces défis ont conduit l'OMS, entre autres, à rechercher des définitions plus claires de ce qui constitue des améliorations significatives par rapport aux thérapies antérieures dans les nouveaux médicaments anticancéreux (OMS, 2018i). Il est ressorti d'une étude portant sur les médicaments anticancéreux approuvés par l'EMA entre 2009 et 2013 que la plupart des médicaments entraient sur le marché sans qu'il soit prouvé qu'ils amélioraient les chances de survie ou la qualité de vie. Plus tard, 3,3 ans après avoir été approuvés (laps de temps médian), il était constaté

que 51 pour cent de ces médicaments amélioraient concrètement les chances globales de survie et la qualité de vie et il était estimé que 48 pour cent avaient des bienfaits cliniques significatifs (Davis *et al.*, 2017). Dans le cadre d'une autre étude, portant sur les médicaments contre les tumeurs solides approuvés par la FDA entre 2002 et 2014, il a été constaté que ces médicaments offraient un gain de survie global moyen de 2,1 mois (Fojo *et al.*, 2014). Dans le même temps, une étude a constaté que les médicaments anticancéreux contre les tumeurs solides approuvés par la FDA entre 2000 et 2010 donnaient lieu à des taux de mortalité plus élevés que le niveau de soin avec lequel ils étaient comparés lors des essais, en raison de leur toxicité (Niraula *et al.*, 2012). Cela étant, les retours sur investissement moyens de la R&D sur le cancer sont élevés; d'après une étude, le retour sur investissement était par exemple de 14,50 dollars EU pour chaque dollar EU investi dans la R&D sur les médicaments anticancéreux, et les coûts de la R&D ajustés en fonction des risques étaient récupérés après un laps de temps médian de trois ans suivant le lancement des médicaments (Tay-Teo *et al.*, 2019).

6. Les médicaments orphelins et les indications orphelines

L'expression «médicaments orphelins» désigne les médicaments servant à traiter des maladies rares, y compris les sous-types rares de maladies fréquentes (Gammie *et al.*, 2015). Le seuil utilisé pour déterminer ce qui est considéré comme «rare» varie d'un pays à un autre et est généralement fondé sur le taux d'incidence d'une maladie dans la juridiction réglementaire considérée.⁵⁹

En réponse aux craintes que le marché commercial de ces médicaments ne soit trop petit pour attirer les investissements dans la R&D, certains pays ont adopté une législation visant à compenser la taille restreinte des marchés et à stimuler le développement de médicaments contre les maladies rares. Ainsi, des législations sur les médicaments orphelins ont été introduites aux États-Unis en 1983 (Orphan Drug Act – Loi sur les médicaments orphelins), au Japon en 1993 et dans l'Union européenne en 2000 (EvaluatePharma, 2018). Les incitations utilisées sont notamment des crédits d'impôt destinés à compenser une partie des dépenses liées aux essais cliniques, l'exonération de redevances réglementaires, une procédure d'approbation accélérée et une exclusivité commerciale additionnelle (les modalités varient selon la juridiction). Par exemple, les médicaments orphelins peuvent bénéficier d'une exclusivité commerciale de 7 ans aux États-Unis (voir l'encadré 2.5) et de 10 ans dans l'Union européenne, avec une prorogation de 2 ans si un plan d'investigation pédiatrique est approuvé (voir aussi le chapitre II, section A.6 f) en ce qui concerne les exclusivités réglementaires en général).⁶⁰

Sous l'effet de cette législation, le nombre de médicaments recevant la désignation orpheline aux États-Unis et dans l'Union européenne a rapidement augmenté depuis le début du siècle: alors que moins d'une dizaine de médicaments orphelins avaient été approuvés par la FDA au cours de la décennie ayant précédé l'adoption de la Loi sur les médicaments orphelins (Giannuzzi *et al.*, 2017), 34 ont été approuvés par le CDER de la FDA en 2018, soit 58 pour cent du total des nouveaux médicaments approuvés (voir la figure 3.3).⁶¹ Les médicaments orphelins devraient représenter près du quart des ventes de médicaments livrés sur ordonnance dans le monde à l'horizon 2024, et leurs ventes devraient connaître une croissance deux fois plus forte que celle du marché pharmaceutique dans son ensemble (EvaluatePharma, 2018). Pour certaines maladies, la plupart des médicaments nouvellement approuvés sont des médicaments orphelins; par exemple, deux tiers des médicaments anticancéreux approuvés par la FDA entre 2011 et 2015 ont obtenu le statut de médicaments orphelins (Amanam *et al.*, 2016). Ainsi, les activités de R&D du secteur pharmaceutique ont sensiblement changé d'orientation, ce qu'il convient de prendre en considération dans le débat sur l'établissement des priorités de la recherche en matière de santé au niveau mondial (OMS, 2012).

Dans le même temps, les prix des médicaments orphelins sont fixés à des niveaux bien plus élevés que ceux des autres médicaments princeps, et ils augmentent de surcroît. Le prix annuel moyen d'un médicament orphelin aux États-Unis était de 147 000 dollars EU en 2017 (EvaluatePharma, 2018), et un certain nombre de ces médicaments ont battu des records de prix. Par exemple, le prix d'une thérapie génique à base de médicament orphelin approuvée pour le traitement d'une cause héréditaire de cécité aurait été de 425 000 dollars EU par œil (Scutti, 2018; Miller, 2018).

Il a été fait valoir que, dans certains cas, les entreprises divisaient des maladies (non orphelines) plus vastes en plusieurs sous-types nouvellement définis et concernant moins de patients afin de pouvoir, pour chaque indication, bénéficier des incitations prévues par la législation sur les médicaments orphelins et demander plus facilement des prix élevés (Daniel *et al.*, 2016). Une législation visant à empêcher de telles pratiques commerciales a été adoptée au Japon et proposée, mais pas adoptée, aux États-Unis (Daniel *et al.*, 2016; Commission européenne, 2018a). De plus, une importante proportion des approbations de nouveaux médicaments orphelins concernent en fait de nouvelles indications (de nouveaux usages thérapeutiques) de médicaments déjà approuvés auparavant: c'est le cas de 39 pour cent des approbations de médicaments orphelins par la FDA entre 1983 et 2017 (Miller et Lanthier, 2018).

Le seuil que les régulateurs utilisent pour déterminer si un médicament doit être considéré comme orphelin étant

généralement fondé sur le taux d'incidence de la maladie ciblée dans leur pays, dans certains cas, un traitement peut recevoir la désignation orpheline dans un pays alors que la maladie qu'il cible est répandue au niveau mondial.

Certains médicaments ayant la désignation orpheline revêtent de l'importance dans le contexte sanitaire mondial; nombre des médicaments ajoutés ces dernières années à la LME de l'OMS ont initialement été approuvés en tant que médicaments orphelins par les organismes de réglementation de pays à revenu élevé, comme l'imatinib contre la leucémie myéloïde chronique, ou encore la bédaquiline et le delamanid (tous deux ajoutés à la liste de l'OMS en 2015), qui sont des traitements contre la tuberculose, la maladie infectieuse la plus mortelle au niveau mondial. La FDA et l'EMA leur ont toutefois donné la désignation orpheline compte tenu de la faible prévalence de cette maladie aux États-Unis et dans l'Union européenne.

7. Enregistrement des essais cliniques dans la mise au point de produits pharmaceutiques

L'enregistrement des essais cliniques s'entend de la mise à la disposition du public, au moyen d'un registre, d'informations convenues sur la conception, la conduite et l'administration des essais cliniques.⁶² Un registre des essais cliniques est une base de données accessible au public, qui contient ces informations. La publication des résultats des essais cliniques est tout aussi importante pour la santé publique que l'enregistrement de ces essais. Les patients qui prennent part à des essais cliniques le font par altruisme, dans l'espoir de contribuer aux progrès de la médecine. Ils s'attendent à ce que les résultats soient utilisés pour faire avancer la recherche scientifique. Bien souvent, les commanditaires d'essais cliniques ne veulent pas fournir de renseignements sur les essais qui ont échoué, alors que ces renseignements seraient précieux et permettraient de ne pas reproduire ces essais et, donc, de ne pas exposer les patients à des risques inutiles. Il serait dans l'intérêt de la santé publique de rendre publics les détails de tous les essais cliniques et de permettre aux parties intéressées de vérifier les données.

En 2017, des bailleurs de fonds pour la recherche ont signé la «Déclaration commune sur la communication des résultats des essais cliniques au public»; les signataires étaient notamment la Commission européenne (pour le Défi de société 2020: Santé, évolution démographique et bien-être), le Conseil de la recherche médicale du Royaume-Uni, le Conseil indien de la recherche médicale, le Conseil norvégien de la recherche, la Fondation Bill & Melinda Gates et le Wellcome Trust. Dans cette déclaration, les signataires se sont engagés à élaborer

et à appliquer une politique assortie de délais bien précis pour l'enregistrement prospectif et la communication au public des résultats des essais cliniques qu'ils financent, cofinancent, parrainent ou soutiennent. Ils sont en outre convenus de surveiller le respect des politiques et de communiquer au public les résultats de cette surveillance.⁶³

L'OMS gère le Système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP).⁶⁴ Le portail de recherche de l'ICTRP (560 000 enregistrements au troisième trimestre de 2019) donne accès à une base de données consultable, qui contient les données d'enregistrement d'essais. Ces ensembles de données constituent des normes internationales pour l'enregistrement des essais cliniques. Le système est par ailleurs le seul capable de relier entre eux les enregistrements effectués dans différents pays (essais multipays). En 2019, la base de données de l'ICTRP recevait plus de 4 500 nouveaux enregistrements d'essais cliniques chaque mois; le nombre de nouveaux essais cliniques dans le monde continue d'augmenter.

L'OMS estime que l'enregistrement de tous les essais cliniques interventionnels est une responsabilité scientifique et éthique. L'ICTRP est fondé sur les considérations suivantes:

- Les décisions en matière de soins de santé doivent s'appuyer sur toutes les données existantes.
- Elles sont difficiles à prendre en raison du biais de publication et du caractère sélectif des renseignements communiqués.
- Une meilleure connaissance des essais identiques ou similaires permet aux chercheurs et aux bailleurs de fonds d'éviter toute duplication inutile.
- La description des essais cliniques en cours peut faciliter l'identification des lacunes dans les recherches basées sur des essais cliniques et la définition des priorités de la recherche.
- Le fait que les chercheurs et les participants potentiels ont accès à des informations sur les essais peut faciliter le recrutement et accroître la participation active des patients aux essais cliniques.
- La collaboration entre les chercheurs peut être plus efficace si les chercheurs et les praticiens de santé ont la possibilité d'identifier les essais qui les intéressent. Cette collaboration peut comprendre une méta-analyse prospective.
- Le fait que le processus d'enregistrement prévoit la vérification des données fournies peut améliorer la qualité des essais cliniques en permettant d'identifier les problèmes potentiels dès les premières phases de la recherche.

Dans sa Déclaration d'Helsinki, l'Association médicale mondiale dit: «[t]oute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche» et «[l]es chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches [...] Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen.» (AMM, 2013). Outre l'enjeu éthique, des décisions fondées sur un sous-ensemble seulement des essais cliniques achevés peuvent entraîner une mauvaise affectation des ressources pour la mise au point de produits et le financement d'interventions possibles ainsi que des recommandations sous-optimales en matière de réglementation et de santé publique.

Pourtant, 30 à 50 pour cent des essais cliniques ne sont toujours pas communiqués; il s'agit d'essais de différentes ampleurs portant sur différentes catégories de produits (Schmucker *et al.*, 2014; Goldacre *et al.*, 2018). L'OMS considère que l'enregistrement prospectif et la communication au public en temps utile des résultats de tous les essais cliniques revêtent une importance scientifique et éthique cruciale. La communication en temps utile des résultats réduit le gaspillage en matière de recherche, rend l'utilisation des fonds plus utile et efficace et réduit le biais de déclaration, ce qui devrait permettre une meilleure prise de décisions dans le domaine de la santé (OMS, 2015f).

Les politiques d'ouverture d'accès⁶⁵ sont importantes pour une communication efficace des résultats des essais cliniques et des données individuelles des participants aux essais, par exemple, aux fins de méta-analyses (voir le chapitre II, section B.1 c) iv)). Les essais étant enregistrés, ces politiques jettent les bases d'une communication accrue des données individuelles des participants. Il faut des cadres juridiques qui régissent les aspects personnels et éthiques de la collecte et de l'utilisation de données, y compris du CPCC des personnes concernées, et qui permettent l'élaboration de règles et de normes internationales applicables à la communication des données individuelles des participants aux essais cliniques.

Depuis 2010, l'EMA donne accès aux données des essais cliniques et permet aux parties intéressées de les vérifier (voir l'encadré 3.6).⁶⁶

Encadré 3.6: L'Agence européenne des médicaments donne accès aux données des essais cliniques

Après avoir adopté sa nouvelle politique en matière de publication des données cliniques pour les médicaments à usage humain en octobre 2014⁶⁷, l'EMA a commencé à offrir à un accès ouvert aux données que les laboratoires pharmaceutiques présentaient à l'appui de leurs demandes réglementaires (dossiers) en octobre 2016⁶⁸; elle était la première autorité de réglementation au monde à le faire. Cette politique a pour objectif d'éviter la duplication des essais cliniques, d'encourager l'innovation pour l'élaboration de nouveaux médicaments et de permettre aux universitaires et aux chercheurs de réexaminer les données d'essais cliniques.

De plus, l'Union européenne a adopté, en 2014, un règlement exigeant l'établissement d'un portail et d'une base de données des essais cliniques à l'échelle de l'Union.⁶⁹ Le portail, qui doit être un «point d'entrée unique» pour la communication de données conformément au Règlement, pour la rationalisation et l'harmonisation de la procédure d'examen réglementaire et pour l'accès aux données d'essais cliniques, devrait être accessible à partir de 2020.⁷⁰ Les informations relatives aux essais cliniques seront accessibles au public, sauf s'il convient d'en préserver la confidentialité pour différents motifs. Un résumé des résultats de l'essai clinique et un résumé à destination des personnes profanes seront transmis à la base de données dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique dans tous les États membres, quelle qu'en soit l'issue. En outre, le rapport d'étude clinique complet doit être transmis dans un délai de 30 jours après la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament a été accordée, la procédure a été achevée ou la demande d'autorisation de mise sur le marché a été retirée.

Les conditions d'utilisation du site Web de l'EMA consacré à la publication des données cliniques précisent que les rapports cliniques sont protégés par le droit d'auteur ou d'autres DPI (voir le chapitre II; section B.1 e)) et peuvent être considérés comme ayant une valeur commerciale lorsqu'ils sont utilisés à des fins commerciales et réglementaires. Par conséquent, ils ne peuvent être visualisés que sur l'écran utilisant l'interface mise à disposition par l'EMA et ne peuvent pas être utilisés pour présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché ni une demande de prorogation ou de modification d'une telle autorisation où que ce soit dans le monde, et l'utilisateur ne doit pas faire une quelconque utilisation commerciale déloyale des rapports (voir le chapitre II, section B.1 c)).⁷¹

C. R&D en matière de produits médicaux: pallier les défaillances du marché

Points essentiels

- Les mécanismes du marché, tels que les droits de propriété intellectuelle (DPI), ne fonctionnent pas pour ce qui est d'encourager la R&D médicale pour les maladies qui touchent de façon disproportionnée les populations des pays en développement. Pour les maladies négligées, les principales raisons en sont la faiblesse du pouvoir d'achat des gouvernements et des patients dans les pays où ces maladies prédominent, et un manque chronique d'investissement dans la R&D.
- Bien qu'un déficit très important de recherche sur les maladies négligées persiste, le paysage de la R&D en santé et la répartition de la charge de morbidité mondiale ont évolué depuis 1990 et le financement de la R&D pour les maladies négligées a augmenté, principalement de la part du secteur public.
- La gestion, l'innovation et l'accès sont les trois objectifs essentiels pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. La filière actuelle de développement d'antimicrobiens est insuffisante pour lutter contre la résistance croissante des agents pathogènes prioritaires. Le manque d'investissement dans la R&D pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens a fait l'objet de discussions dans de nombreuses instances politiques, et un certain nombre de rapports ont analysé le problème et suggéré des solutions.
- Le Schéma directeur de l'OMS en matière de R&D est une stratégie et un plan de préparation au niveau mondial qui visent à assurer qu'une R&D ciblée renforce l'action d'urgence en apportant des technologies médicales aux populations et aux patients pendant les épidémies.
- En 2012, le Groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement (CEWG) a formulé des recommandations en vue de la constitution de nouveaux modèles innovants pour le financement de la R&D, y compris la mise en place d'un instrument mondial contraignant pour la R&D et l'innovation en matière de santé.
- De nouveaux mécanismes et modèles d'innovation visant à intensifier la R&D pour trouver des traitements efficaces contre les maladies négligées ont été examinés et mis en œuvre aux niveaux international et national. C'est le cas, par exemple, de l'*initiative* Médicaments contre les maladies négligées. Le projet WIPO Re:Search – Mettre les innovations en commun pour lutter contre les maladies tropicales négligées – est un modèle innovant issu de la coopération entre plusieurs parties prenantes.
- Les partenariats pour le développement de produits ont notablement augmenté le nombre de produits en cours de développement pour le traitement des maladies qui touchent principalement les pays en développement.

Dans le modèle traditionnel dominant de financement de la R&D pharmaceutique, les investissements privés dans la R&D sont encouragés par la perspective de retirer des bénéfices lorsqu'un produit est mis sur le marché. Cette perspective repose sur l'espoir de pouvoir facturer des prix relativement élevés aux acheteurs pendant la durée de protection des DPI et/ou des programmes d'exclusivité réglementaires. Des défaillances du marché peuvent apparaître, par exemple, si la population de patients cibles et/ou les acheteurs concernés ne sont pas en mesure de payer, ou si le marché est restreint pour d'autres raisons. La présente section donne des exemples de ce type de défaillances et présente les initiatives actuellement mises en œuvre pour trouver des solutions à ces défaillances. Le débat sur les défaillances du marché dans le domaine de la R&D biomédicale est en grande partie axé sur les maladies négligées et, depuis le début des années 2010, sur la résistance aux antimicrobiens et les agents pathogènes à potentiel épidémique, tels que

la maladie à virus Ebola. De nombreuses propositions visant à encourager la R&D ont été faites, y compris des mécanismes d'incitation alternatifs et complémentaires aux DPI, ainsi que de nouveaux modèles de financement de la R&D.⁷²

1. Maladies touchant de façon disproportionnée les populations des pays en développement

Encourager la R&D médicale pour les maladies qui touchent de façon disproportionnée les populations des pays en développement pose un problème particulier car les mécanismes du marché, tels que les DPI, ne fonctionnent pas dans ce cas. La faiblesse du pouvoir d'achat des gouvernements et des patients dans les pays où ces maladies prédominent est un facteur clé. La mise au point de médicaments pour le traitement de ces

maladies n'a pas de retombées positives, à la différence des médicaments destinés aux marchés plus riches. La présente section traite des difficultés de l'innovation médicale en rapport avec les maladies qui touchent de façon disproportionnée les populations des pays en développement.

Le CIPIH (OMS, 2006a) et la GSPA-PHI s'intéressent aux maladies qui touchent de façon disproportionnée les populations des pays en développement. Cette notion recouvre les trois types de maladies identifiés par la Commission macroéconomie et santé (OMS, 2001a):

- Les maladies de type I, qui sont observées dans les pays riches comme dans les pays pauvres et qui touchent dans les deux cas un grand nombre de personnes vulnérables. Il s'agit de maladies transmissibles, comme la rougeole, l'hépatite B et l'*haemophilus influenzae* de type B, et de MNT, comme le diabète, les maladies cardiovasculaires et les affections liées au tabagisme.
- Les maladies de type II, qui touchent les pays riches comme les pays pauvres, mais avec une forte proportion de cas dans les pays pauvres. Il s'agit, par exemple, du VIH/sida et de la tuberculose. Ces deux maladies sont présentes dans les pays riches et dans les pays pauvres, mais plus de 90 pour cent des cas surviennent dans les pays pauvres.
- Les maladies de type III, qui touchent essentiellement ou exclusivement les pays en développement. Il s'agit, par exemple, de la maladie du sommeil (ou trypanosomiase africaine) et de la cécité des rivières (ou onchocercose).

Les maladies de type II et de type III sont souvent qualifiées de maladies négligées. Elles comprennent les maladies tropicales négligées, qui reçoivent une attention particulière dans les travaux de l'OMS et qui touchent plus d'un milliard d'individus, ainsi que des aspects négligés de maladies qui touchent les pays à revenu élevé, par exemple la recherche sur les vaccins contre le VIH et contre certains génotypes d'hépatite C.⁷³

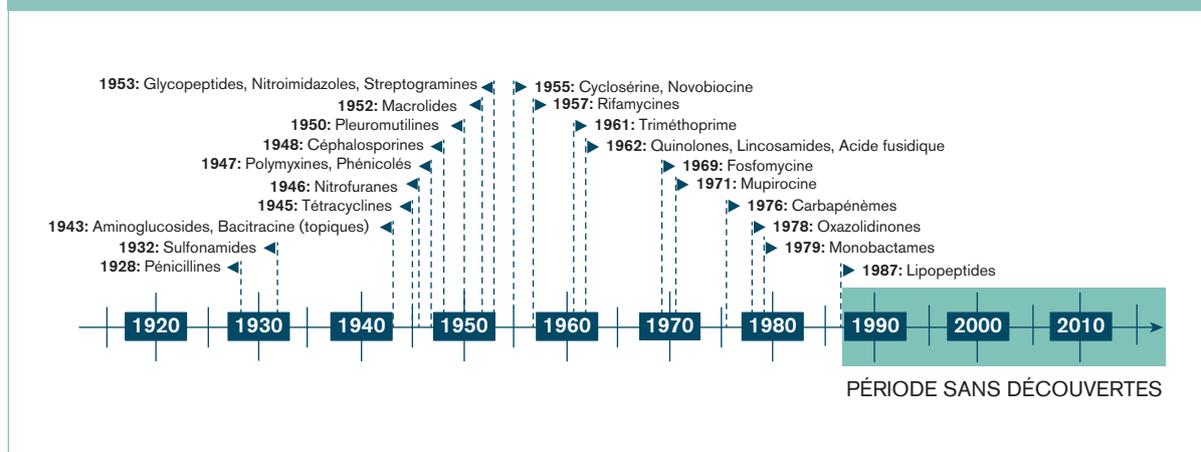
La localisation des maladies tropicales négligées dépend du climat et en particulier de son effet sur la répartition des vecteurs et des hôtes réservoirs. Dans la plupart des cas, le risque de transmission au-delà des tropiques semble faible. À la différence de la grippe, du VIH/sida, du paludisme et, dans une moindre mesure, de la tuberculose, la plupart des maladies tropicales négligées représentent une faible menace pour les habitants des pays à revenu élevé et suscitent de ce fait peu d'attention. Elles sont quelque peu délaissées par la recherche pharmaceutique, alors que celle-ci est nécessaire pour mettre au point de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques et pour rendre accessibles les interventions permettant de prévenir, de traiter et de gérer les complications de ces maladies.

La situation est caractérisée par un manque chronique d'investissements dans la R&D pour trouver des traitements efficaces contre ces maladies. L'effort d'innovation est nettement insuffisant par rapport au défi de santé publique qu'elles représentent.

En 1990, la Commission de la recherche médicale au service du développement a estimé que, sur les 30 milliards de dollars EU investis dans la recherche médicale au niveau mondial en 1986, seulement 5 pour cent, soit 1,6 milliard de dollars EU, avaient été spécifiquement consacrés aux problèmes sanitaires des pays en développement, alors que ces pays supportaient environ 93 pour cent de la charge mondiale de mortalité évitable.⁷⁴ Sur la base de ces données, le Forum mondial pour la recherche en santé a forgé plus tard l'expression «écart 10/90» pour souligner l'écart entre la part de la charge de morbidité mondiale et les ressources dépensées pour y remédier. Une analyse de 2015 a montré que les maladies négligées liées à la pauvreté représentaient 14 pour cent de la charge de morbidité mondiale, mais n'attiraient que 1,3 pour cent des dépenses mondiales de R&D (von Philipsborn *et al.*, 2015).

Bien qu'il existe encore un énorme déficit de recherche sur les maladies négligées, le paysage de la recherche en santé et la répartition de la charge de morbidité mondiale ont évolué de manière positive depuis 1990. Selon l'enquête de G-FINDER, le financement de la R&D pour les maladies négligées a dépassé 3 milliards de dollars EU en 2017, ce qui représentait la première (modeste) augmentation en glissement annuel depuis 2012. Soixante-dix pour cent du financement ont été consacrés aux trois principales maladies, à savoir le VIH/sida, la tuberculose et le paludisme, et seulement 30 pour cent du financement restaient disponibles pour la recherche sur toutes les autres maladies négligées (Chapman *et al.*, 2017). Beaucoup plus d'argent est dépensé pour la mise au point de nouveaux médicaments que pour les vaccins. Seule une faible proportion des dépenses de R&D dans le domaine des maladies négligées (moins de 10 pour cent pour la plupart des catégories de maladies) est consacrée aux diagnostics. Le financement vient surtout du secteur public. En 2016, celui-ci a fourni près des deux tiers du financement mondial (2,0 milliards de dollars EU, soit 64 pour cent), dont 96 pour cent provenaient des pays à revenu élevé. Les organismes philanthropiques ont apporté une contribution de 671 millions de dollars EU (21 pour cent), tandis que le secteur privé a investi 497 millions de dollars EU (16 pour cent) (Chapman *et al.*, 2017). Une enquête de 2017 a fait état de 685 produits candidats pour les maladies négligées, dont 57 pour cent visaient le VIH, la tuberculose ou le paludisme. Le type de traitement le plus couramment développé était les vaccins (Young *et al.*, 2018).

Figure 3.7: Chronologie des découvertes de différentes catégories d'antibiotiques utilisées en clinique



Source: ReAct, disponible à l'adresse suivante: <https://www.reactgroup.org/antibiotic-resistance/course-antibiotic-resistance-the-silent-tsunami/part-3/nearly-empty-pipeline/>.

Les stratégies de l'OMS dans ce domaine sont notamment la feuille de route pour les maladies tropicales négligées 2021–2030, la Stratégie Halte à la tuberculose et la Stratégie technique mondiale contre le paludisme 2016–2030.

2. Antimicrobiens et résistance aux antimicrobiens

Bien qu'il soit difficile de donner des chiffres concrets⁷⁵, il est de plus en plus évident que la charge de morbidité causée par la résistance aux antimicrobiens est élevée et augmente régulièrement tant dans les pays à revenu élevé que dans les pays à revenu faible ou intermédiaire:

- Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) estime que les infections par des bactéries résistantes dans l'Union européenne et dans l'Espace économique européen ont été responsables de 33 110 décès et de 874 541 DALY en 2016, ce qui est comparable à la somme des charges de morbidité de la grippe, de la tuberculose et du VIH/sida.⁷⁶
- Les Centres de prévention et de lutte contre les maladies des États-Unis évaluent à au moins 2 millions le nombre de personnes atteintes d'une infection résistante aux antibiotiques chaque année aux États-Unis, à l'origine de plus de 35 000 décès.⁷⁷

Les infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques touchent tous les groupes d'âge, mais les personnes âgées et les nourrissons sont touchés de manière disproportionnée et sont victimes d'une charge de morbidité nettement plus élevée. D'après une étude, chaque année dans le monde, 214 000 décès par septicémie néonatale sont imputables à des pathogènes résistants, dont une grande majorité dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (Laxminarayan *et al.*, 2016).

En Europe, les infections nosocomiales prédominent; elles représentent environ 63,5 pour cent de la charge de morbidité totale des infections résistantes aux antimicrobiens (Cassini *et al.*, 2019).

Bon nombre de ces infections pourraient être évitées par le renforcement des mesures de prévention et de lutte contre les infections, l'utilisation des outils disponibles et la garantie de l'accès à l'eau salubre, à l'assainissement et à l'hygiène dans les installations sanitaires (pratiques WASH (eau, assainissement et hygiène)).

La filière actuelle de développement d'antimicrobiens est insuffisante pour lutter contre la résistance croissante des agents pathogènes prioritaires. Après une période riche en découvertes de nouveaux antibiotiques au milieu du XX^e siècle, des difficultés scientifiques et un manque d'investissement ont abouti à une réduction considérable de l'élaboration de nouvelles catégories d'antibiotiques. Aucune des catégories d'antibiotiques approuvées n'a été découverte au cours des trois dernières décennies (voir la figure 3.7). Pour les bactéries à Gram négatif, qui correspondent globalement à la catégorie la plus dangereuse, toutes les catégories d'antibiotiques approuvées ont été découvertes avant 1965 (Deak *et al.*, 2016).

Les entreprises pharmaceutiques du secteur privé se sont progressivement désinvesties de la R&D dans le domaine des antimicrobiens; en 2019, seules trois grandes entreprises pharmaceutiques étaient toujours actives dans ce domaine, tandis que 23 l'ont abandonné depuis 1980.⁷⁸ Moins de 5 pour cent des investissements en capital-risque dans le secteur de la R&D pharmaceutique entre 2003 et 2013 ont été investis dans la recherche sur les antimicrobiens, et les investissements ont diminué au cours de cette période.⁷⁹ En septembre 2019, 32 nouveaux antibiotiques à but thérapeutique et 4 composés ciblant des agents pathogènes considérés comme

prioritaires par l'OMS étaient en cours de développement (OMS, 2019a). Toutefois, la plupart des travaux du secteur privé restent principalement orientés vers les catégories existantes d'antibiotiques, pour lesquelles le risque d'échec est sensiblement plus faible (Jenner *et al.*, 2017). En outre, un groupe d'experts a identifié 36 antibiotiques plus anciens «oubliés» – c'est-à-dire des antibiotiques qui ne sont plus fabriqués – qui pourraient être utiles s'ils étaient à nouveau commercialisés (Pulcini *et al.*, 2016).

Les investissements privés sont insuffisants pour combler les lacunes actuelles en matière de R&D, même si le potentiel du marché est très variable selon qu'il s'agisse de nouveaux antibiotiques, d'antibiotiques de qualité supérieure ou de succédanés. Le fait que les nouveaux antibiotiques soient en concurrence avec les traitements génériques existants et qu'il convienne de les utiliser avec modération pour ralentir le développement de la résistance restreint leur potentiel sur le marché.⁸⁰ En outre, le modèle de R&D axé sur le marché n'oriente pas les investissements vers les besoins de santé publique les plus urgents, tels que la lutte contre les agents pathogènes multirésistants, qui touche un nombre de patients encore relativement restreint. Outre les nouveaux antimicrobiens, de nouveaux diagnostics abordables aux points d'accès aux soins sont aussi nécessaires de toute urgence pour favoriser une utilisation responsable et prudente des antimicrobiens.

Le manque d'investissement dans la R&D pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens a fait l'objet de discussions dans de nombreuses instances politiques, et un certain nombre de rapports ont analysé le problème et suggéré des solutions. On peut citer par exemple la revue du Royaume-Uni sur la résistance aux antimicrobiens et le rapport de DRIVE-AB.⁸¹ Le Groupe de coordination interinstitutions pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens a suggéré d'optimiser le financement de la R&D dans ce domaine et d'en accroître l'impact au moyen de mécanismes de «dissociation» (voir la section C.5).⁸²

L'association de stratégies d'incitation en amont (par exemple: financement direct, bourses de recherche, laboratoires publics ou crédits d'impôt), qui soutiennent les intrants de la recherche, et en aval (par exemple: primes intermédiaires, nouveaux modèles de remboursement ou primes d'entrée sur le marché), qui récompensent les résultats de la recherche, stimulerait l'investissement et le développement de nouveaux produits. L'importance de la dissociation a été soulignée dans la Déclaration politique issue de la réunion de haut niveau de l'Assemblée générale sur la résistance aux agents antimicrobiens en 2016. Les pays ne sont pas parvenus à un consensus sur la manière de financer durablement les nouveaux mécanismes d'incitation en aval et les mécanismes d'incitation en amont existants, mais au cours des dernières années, plusieurs initiatives régionales et mondiales ont été mises en place (voir l'encadré 3.7).

Outre le développement de produits, il est également essentiel de favoriser la recherche appliquée et interventionnelle concernant la prévention du développement et de la propagation de la résistance aux antimicrobiens, la promotion d'une utilisation appropriée et prudente, l'amélioration des pratiques d'élevage, la prévention des infections nosocomiales et la collecte de données supplémentaires concernant les résidus antimicrobiens dans l'environnement et leur impact. Dans de nombreux cas, l'amélioration des mesures de prévention et de lutte contre les infections est plus financièrement avantageuse que l'élaboration de nouvelles solutions en matière de technologies de santé, et permet de trouver une solution plus rapidement.

3. Schéma directeur de l'OMS en matière de recherche-développement sur la prévention des épidémies

En 2014 et 2015, le monde a connu la plus vaste et la plus longue épidémie d'Ebola de l'histoire. L'épidémie a montré qu'il fallait de nouveaux modèles pour coordonner et financer la R&D afin de prévenir et de traiter les agents pathogènes à potentiel épidémique tels que le virus Ebola, entre autres (voir l'encadré 3.12). L'OMS a élaboré le Schéma directeur en matière de recherche-développement en réponse à ce besoin.

Il s'agit d'une stratégie et d'un plan de préparation à l'échelle mondiale visant à faire en sorte qu'une R&D ciblée renforce l'action d'urgence en apportant des technologies médicales aux populations et aux patients lors d'épidémies.⁸⁸ Dans le cadre de ce schéma directeur, l'OMS suit une approche systématique pour faire en sorte que les vaccins, les traitements et les diagnostics manquants pour chaque agent pathogène concerné soient développés au moins jusqu'à la phase clinique II afin d'assurer une meilleure préparation en cas de flambée importante. Cette démarche se fonde sur une liste, régulièrement mise à jour, d'agents pathogènes prioritaires à potentiel pandémique, qui sont, selon l'OMS, les menaces les plus importantes (voir l'encadré 3.8). Pour chaque agent pathogène, l'OMS passe systématiquement en revue tous les traitements qui sont sur le marché (le cas échéant) et en cours de développement, et identifie les lacunes. En fonction du virus dont il s'agit et de l'état de la recherche, l'OMS, en collaboration avec toutes les parties prenantes, définit les priorités de recherche pour combler les lacunes restantes, qui peuvent être la mise à disposition d'un vaccin, d'un traitement ou de diagnostics, selon les besoins médicaux. À partir de là, l'OMS établit des profils de produits cibles pour les produits manquants, et en définit les caractéristiques. Les profils de produits cibles orientent les chercheurs et les bailleurs de fonds tels que la coalition pour les innovations en matière de

Encadré 3.7: Initiatives visant à redynamiser la filière des antimicrobiens**La liste des agents pathogènes prioritaires de l'OMS et l'analyse de la filière des antibactériens**

Dans le cadre de la mise en œuvre du Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, l'OMS a établi une liste d'agents pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques (liste d'agents pathogènes prioritaires).⁸³ L'OMS réalise aussi des analyses de la filière actuelle de développement clinique d'agents antibactériens, afin d'évaluer dans quelle mesure elle contribue à lutter contre les agents pathogènes prioritaires.

Ces analyses sont destinées à orienter les efforts de R&D, en identifiant les domaines sur lesquels les activités de R&D devraient être axées et ceux dans lesquelles la recherche fait défaut.

L'accélérateur biopharmaceutique de lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques (CARB-X)

CARB-X est un partenariat mondial basé à l'Université de Boston, lancé en 2016.

Il apporte un soutien financier, scientifique et commercial afin d'accélérer la R&D sur les nouveaux agents pathogènes pour lutter contre ceux qui ont été identifiés comme prioritaires par l'OMS et par les Centres de prévention et de lutte contre les maladies des États-Unis. L'objectif de CARB-X est de soutenir les projets de R&D au cours des stades préclinique et de phase I, de sorte qu'ils puissent attirer davantage d'investissements publics ou privés provenant d'autres sources pour les stades de développement ultérieurs.⁸⁴

Le Partenariat mondial sur la recherche-développement en matière d'antibiotiques (GARDP)

Le GARDP est un développeur de médicaments à but non lucratif qui répond à des besoins mondiaux en matière de santé publique en élaborant des traitements antibiotiques nouveaux ou améliorés à des prix abordables. Il a été créé en 2016 par l'OMS et l'*initiative* Médicaments contre les maladies négligées (DNDi; voir l'encadré 3.12). C'est un élément important du Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, qui préconise la création de nouveaux PPP pour encourager la R&D sur les nouveaux agents antimicrobiens et les diagnostics.

La stratégie de R&D du GARDP est fondée sur les priorités sanitaires mondiales, les profils de produits cibles et les feuilles de route pour la R&D. Le GARDP a pour but de fournir quatre nouveaux traitements d'ici à 2023, et mène actuellement quatre programmes de R&D, axés sur les infections sexuellement transmissibles, la septicémie néonatale, les antibiotiques pédiatriques et le recouvrement des connaissances sur les antimicrobiens (en reprenant des projets de recherche précédemment abandonnés). Le GARDP prévoit de mettre en œuvre le principe de dissociation des coûts de la R&D et des recettes tirées des produits, afin de garantir que les produits soient abordables et durables en termes de qualité.⁸⁵

Le Pôle mondial de recherche-développement sur la résistance aux antimicrobiens (Global AMR R&D Hub)

Le Global AMR R&D Hub⁸⁶, créé en mai 2018 sous l'égide du gouvernement fédéral allemand, est ouvert aux pays et aux observateurs et vise à améliorer la coordination de la R&D contre la résistance aux antimicrobiens et à accroître les investissements dans cette R&D. D'ici à décembre 2019, le Global AMR R&D Hub prévoit de lancer un tableau de bord dynamique en ligne qui présentera tous les investissements dans la R&D contre la résistance aux antimicrobiens à l'échelle mondiale, y compris des données relatives à la santé des personnes et des animaux, ainsi qu'à la préservation des végétaux et de l'environnement.

Le Centre international pour la recherche de solutions à la résistance aux antimicrobiens (ICARS)

Créé par le gouvernement du Danemark en 2018, ICARS est un partenariat international de partage de connaissances et de recherche appliquée fondé sur le principe «une seule santé», qui s'engage à travailler en étroite collaboration avec des pays à revenu faible ou intermédiaire afin de soutenir la recherche en matière d'intervention et de mise en œuvre pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens.⁸⁷ Il a pour but de traduire certains aspects des politiques et des plans d'action nationaux en pratiques fondées sur des données factuelles sur le terrain, tout en renforçant les capacités et les compétences à l'intérieur des pays.

Encadré 3.8: Schéma directeur de l'OMS en matière de recherche-développement sur la prévention des épidémies: liste prioritaire de février 2018⁹⁰

- Fièvre hémorragique de Crimée-Congo
- Maladies à virus Ebola et Marburg
- Fièvre de Lassa
- Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)
- Maladies à virus Nipah et Henipavirus
- Fièvre de la vallée du Rift
- Maladie à virus Zika
- Maladie X

Note: Il est fait mention d'une «maladie X» pour tenir compte du fait qu'une épidémie internationale grave pourrait être causée par un agent pathogène qui n'est actuellement pas connu pour causer des maladies humaines; ainsi, le Schéma directeur en matière de R&D vise expressément à permettre une préparation transversale en matière de R&D qui soit également pertinente, dans la mesure du possible, pour une «maladie X» inconnue.

préparation aux épidémies (CEPI) et la Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R), qui investissent et mettent au point les outils manquants.⁸⁹

4. Groupes de travail d'experts de l'OMS sur le financement de la R&D

Le Groupe de travail consultatif d'experts de l'OMS sur le financement et la coordination de la recherche-développement (CEWG) a examiné le financement et la coordination de la R&D ainsi que des propositions de nouveaux modèles innovants pour le financement de la R&D. Son rapport a été publié en 2012.

Les critères d'évaluation des propositions comprenaient: l'impact sur la santé publique; le rapport coût/efficacité; la faisabilité technique et financière et la facilité de mise en œuvre; le rôle de la PI, la dissociation, l'accès, la gouvernance et la responsabilisation, et les possibilités de renforcement des capacités.⁹¹ Une présentation et une analyse détaillées de chacune de ces propositions sont exposées à l'annexe 3 du rapport du CEWG de 2012 (OMS, 2012) (voir l'encadré 3.9).

Le CEWG a également élaboré des principes qui devraient orienter le financement de la R&D en santé d'une manière plus générale, selon lesquels, en particulier, la R&D en santé devrait être axée sur les besoins, s'appuyer sur des bases factuelles et être guidée par les principes fondamentaux d'accessibilité financière, d'efficacité, d'efficience et d'équité.⁹²

5. Approches innovantes de la R&D biomédicale

La présente section donne des exemples d'initiatives qui explorent des modèles innovants de R&D biomédicale. Elle fournit des renseignements sur les éléments nouveaux apportés par l'OMS. Elle examine aussi le rôle des partenariats pour le développement de produits (PDP) et les efforts de recherche des sociétés pharmaceutiques s'agissant de lutter contre les maladies négligées.

Il existe une volonté manifeste de trouver des moyens alternatifs et innovants de mener des activités de recherche axées sur les besoins. De nouvelles initiatives ont été lancées pour intensifier la R&D afin de mettre au point des traitements efficaces contre les maladies négligées avec différents acteurs, et un grand nombre de partenariats. Un exemple de modèle innovant issu de la coopération entre plusieurs parties prenantes est le projet WIPO Re:Search (voir la section C.8).

Un concept important est ressorti de ces discussions: celui de la dissociation du prix des médicaments et du coût de la R&D. Actuellement, les brevets permettent aux développeurs de recouvrer les coûts et de réaliser des bénéfices en fixant un prix supérieur aux coûts de production. Ce mode de financement de la R&D est considéré comme un obstacle à l'accès aux médicaments lorsqu'il fait que les produits sont trop chers pour le système de santé ou pour les patients qui paient de leur poche. L'idée de la dissociation part du principe qu'il faut compenser les coûts et les risques associés à la R&D et encourager cette activité au moyen d'incitations autres que les prix. Cette dissociation est particulièrement préconisée lorsqu'il s'agit de financer la R&D contre les maladies négligées et en faveur de nouveaux antibiotiques.⁹⁴

Elle peut être facilitée par des mécanismes d'incitation en amont ou en aval. Les mécanismes d'incitation en amont consistent à apporter des fonds pour initier un projet de R&D, par exemple, par le biais de subventions ou de crédits d'impôts pour l'investissement dans la R&D. Les mécanismes d'incitation en aval consistent à offrir des récompenses pour certains résultats au cours du processus de R&D, comme des primes intermédiaires (octroyées par exemple au début des essais de phase I, II ou III) ou des primes pour le produit final. La section suivante, qui n'est pas exhaustive, décrit certaines de ces méthodes. Une évaluation de nombreuses propositions à ce sujet figure dans les rapports du Groupe de travail d'experts de l'OMS sur le financement et la coordination de la recherche-développement et du CEWG.

Encadré 3.9: Rapport de 2012 du CEWG: principales recommandations

Approches de la R&D:

- Innovations fondées sur le libre accès au savoir, plates-formes de R&D préconcurrentielles, systèmes fondés sur le libre accès et utilisation de primes, en particulier de primes intermédiaires.
- Régime de licences équitable et communautés de brevets.

Mécanismes de financement:

- Chaque pays devrait s'engager à consacrer au moins 0,01 pour cent de son PIB à la R&D financée par le secteur public pour répondre aux besoins de santé des pays en développement concernant la conception de produits.

Mise en commun des ressources:

- Entre 20 pour cent et 50 pour cent des fonds recueillis pour la R&D liée à la santé et axée sur les besoins des pays en développement devraient être distribués au moyen d'un mécanisme commun.

Renforcement des capacités de R&D et transfert de technologie:

- Prise en compte des besoins des établissements universitaires et des instituts de recherche publics des pays en développement en matière de capacités.
- Utilisation de subventions directes aux entreprises dans les pays en développement.

Coordination:

- Création, sous les auspices de l'OMS, d'un observatoire mondial de la R&D en santé et de mécanismes consultatifs appropriés.

Mise en œuvre au moyen d'un instrument mondial contraignant pour la R&D et l'innovation en matière de santé:

- Engager des négociations formelles sur une convention internationale sur la R&D en santé au niveau mondial.⁹³

a) Suivi de la R&D en santé

Améliorer la disponibilité des renseignements sur les flux financiers liés à la R&D en santé et l'état de la filière de R&D peut aider à l'adoption de politiques permettant de combler les lacunes dans le domaine de la recherche. Suivant les recommandations du CEWG (voir l'encadré 3.9), l'Observatoire mondial de la recherche-développement en santé a été mis en place au sein du secrétariat de l'OMS afin d'assurer le suivi et l'analyse des renseignements pertinents sur la R&D en santé au sujet des maladies négligées. L'Observatoire mondial de la recherche-développement en santé est une initiative mondiale qui a pour but d'aider à identifier les priorités en matière de R&D en santé en fonction des besoins de santé publique; pour cela, il regroupe des renseignements pertinents relatifs aux besoins des pays en développement en matière de R&D en santé et en assure le suivi et l'analyse, en s'appuyant sur les mécanismes de collecte de données existants et en soutenant des actions coordonnées en matière de R&D en santé.⁹⁵

Plusieurs autres initiatives contribuent également à une meilleure compréhension des flux financiers et de la filière de la R&D en santé; c'est le cas de G-FINDER, qui publie des données sur le financement de la R&D dans le domaine des maladies négligées⁹⁶, des analyses de la filière des médicaments antibactériens réalisées par l'OMS⁹⁷ et des rapports du Treatment Action Group sur

la filière des médicaments contre le VIH, la tuberculose et l'hépatite C.⁹⁸

b) Subventions

Les subventions sont couramment employées pour financer la recherche dans le secteur public. Une subvention peut permettre à une PME d'entreprendre, par exemple, la recherche initiale d'un médicament contre une maladie négligée et de réaliser des essais de phase I sur un nouveau médicament potentiel, stade auquel il est possible d'attirer un financement commercial.

Il est vrai que les subventions peuvent servir à stimuler la R&D, mais elles ne garantissent pas la mise au point d'un médicament viable. En effet, elles sont versées indépendamment des résultats obtenus.

Unitaid (voir l'encadré 3.10) et CARB-X (voir l'encadré 3.7) font partie des mécanismes de financement innovants qui prévoient un financement incitatif en amont.

c) Primes

Les primes constituent un mécanisme d'incitation en aval en faveur de la R&D car elles récompensent la réussite,

Encadré 3.10: Unitaid⁹⁹

Créée en 2006, Unitaid est une organisation internationale, hébergée par l'OMS, qui investit dans des innovations pour la santé mondiale. Le travail d'Unitaid soutient l'accès aux produits qui permettent de prévenir, de diagnostiquer et de soigner des maladies plus rapidement, à un coût plus abordable et de manière plus efficace.

Unitaid recherche et identifie de nouvelles solutions sanitaires susceptibles d'alléger la charge de morbidité du VIH/sida, de la tuberculose et du paludisme, ainsi que des infections associées au VIH, comme l'hépatite C et le papillomavirus humain. Au moyen d'appels à propositions, Unitaid trouve les partenaires les mieux qualifiés pour mettre en pratique les innovations clés. Ces partenaires reçoivent une aide financière d'Unitaid pour accélérer l'accès à des médicaments, technologies et systèmes plus efficaces et pour en réduire les coûts. Ainsi, les investissements d'Unitaid rendent viables les innovations en santé, et permettent aux organisations partenaires de les rendre largement disponibles.

En ce qui concerne les DPI, le projet phare d'Unitaid est le Medicines Patent Pool (Communauté de brevets pour les médicaments), qui négocie des licences volontaires avec des laboratoires de princeps (voir l'encadré 4.24).

Depuis sa création, Unitaid a reçu des dons à hauteur d'environ 3 milliards de dollars EU, les principaux donateurs étant la France, le Royaume-Uni, le Brésil, la Fondation Bill & Melinda Gates, la Norvège, la République de Corée, le Chili et l'Espagne. L'innovation est au cœur d'Unitaid, et le financement innovant est une source essentielle de revenus, en particulier le prélèvement sur les billets d'avion mis en œuvre par le Chili, la France et la République de Corée. À ce jour, Unitaid a reçu près de 2 milliards de dollars EU de ces mécanismes de financement innovants, soit les deux tiers du total des contributions.

rendant ainsi l'investissement plus attractif, ce qui accroît les chances d'obtenir un produit particulier (voir l'encadré 3.11). Il existe deux catégories de primes incitatives pour l'innovation: la première est accordée pour l'atteinte d'un résultat intermédiaire spécifié dans le processus de R&D; la seconde récompense l'obtention d'un résultat final précis (par exemple un produit diagnostique, un vaccin ou un médicament nouveau ayant un profil déterminé en termes d'effets, de coût et d'efficacité ou d'autres caractéristiques importantes). Ces primes prédéfinissent certaines caractéristiques du produit (c'est-à-dire des profils de produits cibles) que le lauréat, il est à espérer, développera en fin de compte. D'autres primes peuvent récompenser des innovations qui apportent des avantages substantiels à la société sans viser l'obtention d'un produit prédéterminé.

L'octroi de primes incitatives encourage la mise au point de médicaments, mais il vise aussi à dissocier le coût de la R&D du prix des médicaments. L'effet des primes sur l'innovation et sur l'accès dépend dans une large mesure de l'importance financière de la prime, de l'application et de la conception des produits mis au point et de la manière dont la recherche répond aux priorités sanitaires, mais leur objectif est aussi de faciliter l'accès aux médicaments en maintenant les prix bas.

Les primes peuvent avoir un effet favorable sur la mise au point de produits de santé et sur l'accès à ces produits. Par exemple, certaines exigences concernant la gestion de la PI peuvent être imposées au bénéficiaire d'une prime, y compris celle de permettre le libre usage de la technologie par le secteur public ou par les pays en développement, de manière à promouvoir la concurrence

au niveau de l'offre. Certains systèmes de primes incluent ce type d'exigences (par exemple le Life Prize), tandis que d'autres ne le font pas (par exemple le programme de brevets pour l'humanité) (voir l'encadré 3.11). Lorsque la gestion de la PI n'est pas intégrée dans le mécanisme des primes, l'accès à la technologie mise au point n'est pas influencé par l'organisme qui octroie la prime et dépend de la stratégie commerciale du titulaire du brevet.

d) Garanties de marché et engagements d'achats anticipés

Les accords de garantie de marché (AMC) visent à encourager davantage la R&D pour un produit donné en créant un marché ou en réduisant les risques. Il s'agit en quelque sorte d'un contrat entre un acheteur (généralement un État ou un organisme de financement international) et des fournisseurs. Le contrat contient en général une forme de garantie convenue en matière de prix ou de volume. La garantie effective d'un marché incite les sociétés pharmaceutiques à entreprendre des activités de R&D.¹⁰³ L'encadré 3.5 donne un exemple montrant comment les garanties de marché peuvent être mises en œuvre.

e) Titres d'examen prioritaire

Un titre d'examen prioritaire (PRV) est un instrument visant à récompenser les entreprises qui développent des produits de santé destinés à de petits marchés ou à des groupes de patients limités, comme dans le cas

Encadré 3.11: Exemples de systèmes de primes**Le Longitude Prize**

Le Longitude Prize récompense la mise au point d'un test abordable, exact, rapide et facile à utiliser pour les infections bactériennes, qui permette aux professionnels de santé partout dans le monde d'administrer le bon antibiotique au bon moment.¹⁰⁰

Le Life Prize

Le Life Prize (auparavant nommé «3P Project»), lancé par Médecins sans frontières et géré par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires, est une initiative qui a été proposée, entre autres choses, dans le but d'encourager l'élaboration de nouveaux traitements contre la tuberculose en offrant des primes intermédiaires pour des produits correspondant à des profils de produits cibles (Brigden *et al.*, 2017).

La prime de l'UE pour une technologie de vaccin innovante

La Commission européenne a offert une «prime d'incitation» de 2 millions d'EUR à une équipe de chercheurs proposant des solutions innovantes pour améliorer la thermostabilité des vaccins, car la réfrigération des vaccins représente un défi majeur dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire. Quarante-neuf concurrents ont soumis une candidature; la prime a été décernée à une société allemande (Commission européenne, 2014a).

La prime Horizon 2020 pour un meilleur usage des antibiotiques

La Commission européenne a offert une prime de 1 million d'EUR pour un test rapide utilisable sur le lieu d'intervention permettant d'identifier les infections des voies respiratoires supérieures pouvant être traitées sans antibiotiques. Ce type de test pourrait contribuer à réduire l'utilisation non nécessaire d'antibiotiques, l'une des principales causes de résistance aux antimicrobiens.¹⁰¹

Programme des brevets pour l'humanité de l'Office des brevets et des marques des États-Unis

Le programme des brevets pour l'humanité de l'Office des brevets et des marques des États-Unis (USPTO) décerne des primes aux candidats qui mettent au point des innovations visant à répondre à des besoins mondiaux urgents.¹⁰² Les lauréats reçoivent un certificat permettant d'accélérer l'examen de leurs demandes de brevet auprès de l'USPTO, ainsi que certaines procédures de réexamen ou d'appel. Le programme a récompensé des innovations dans le domaine des dispositifs médicaux adaptés aux environnements difficiles: l'un des lauréats de 2018 a mis au point un appareil de dialyse rénale portable et à faible consommation d'eau, destiné à être utilisé dans les zones dépourvues des infrastructures nécessaires pour la dialyse classique. À la différence des autres exemples cités plus haut, le programme des brevets pour l'humanité n'établit pas de profils de produits cibles spécifiques.

des maladies négligées. Le PRV donne à une entreprise le droit de bénéficier d'un examen prioritaire (c'est-à-dire d'un examen plus rapide par l'autorité réglementaire responsable) pour de nouveaux produits de santé qui, sans cela, ne pourraient pas en bénéficier. Ainsi, un laboratoire peut avancer la date de mise sur le marché d'un médicament susceptible d'être un produit vedette, ce qui lui permet d'en tirer plus rapidement des recettes importantes.

Un système de PRV a été mis en place aux États-Unis en 2007. Les laboratoires qui obtiennent de la FDA l'autorisation de mettre sur le marché un produit destiné au traitement ou à la prévention d'une des 16 maladies tropicales négligées peuvent bénéficier d'un PRV. En 2012, les conditions d'admissibilité ont été élargies pour inclure les maladies pédiatriques rares¹⁰⁴, et, en 2016, elles ont été étendues aux «contre-mesures médicales» (produits de santé susceptibles d'être utilisés pour

des situations d'urgence en matière de santé publique découlant d'une attaque terroriste ou d'une maladie «émergente» naturelle).¹⁰⁵ À ce jour, les PRV ont plus souvent été délivrés pour des maladies pédiatriques rares que pour des maladies négligées (voir le tableau 3.1).¹⁰⁶ Un bénéficiaire peut utiliser son PRV pour l'enregistrement de tout produit futur, ou le vendre à une autre entreprise à un prix déterminé par le marché: des PRV ont été vendus à de nombreuses occasions, pour des montants allant de 67,5 millions à 350 millions de dollars EU (voir la figure 3.8; Ridley et Régnier, 2016).

Un certain nombre de PRV ont été délivrés depuis l'introduction de ce système aux États-Unis (voir le tableau 3.1). Le premier a été délivré en avril 2009 pour la mise au point d'un médicament antipaludique et le deuxième en décembre 2012 pour la bédaquiline, premier médicament antituberculeux produit depuis 40 ans (voir le chapitre IV, section B.3).

Tableau 3.1: PRV délivrés, 2009-2019

Année d'attribution	Maladie	Catégorie	Produit
2009	Paludisme	MN	artéméter/luméfantrine
2012	Tuberculose	MN	bédaquiline
2014	Syndrome de Morquio de type A	MPR	élosulfase alfa
2014	Leishmaniose	MN	miltéfosine
2015	Neuroblastome de haut risque	MPR	dinutuximab
2015	Anomalies rare de la synthèse des acides biliaires	MPR	acide cholique
2015	Acidurie orotique héréditaire	MPR	triacétate d'uridine
2015	Hypophosphatasie	MPR	asfotase alfa
2015	Déficit en lipase acide lysosomale (LAL)	MPR	sébélipase alfa
2016	Choléra	MN	vaccin anticholérique oral vivant à dose unique
2016	Dystrophie musculaire de Duchenne	MPR	étéplirsén
2016	Amyotrophie spinale	MPR	nusinersén
2017	Dystrophie musculaire de Duchenne	MPR	déflazacort
2017	Maladie de Batten	MPR	cerliponase alfa
2017	Maladie de Chagas	MN	benznidazole
2017	Leucémie aigüe lymphoblastique à précurseur B	MPR	tisagenlecleucel
2017	Mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII)	MPR	vestronidase alfa
2017	Dystrophie rétinienne résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65	MPR	vorétigène néparavec-rzyl
2018	Hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH)	MPR	burosumab-twza
2018	Onchocercose (cécité des rivières)	MN	moxidectine
2018	Syndrome de Lennox-Gastaut ou Syndrome de Dravet	MPR	cannabidiol
2018	Variole	CMMI	técovirimat
2018	Paludisme	MN	tafénoquine
2018	Déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase	MPR	élapégadémase-lvr
2018	Lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire	MPR	émapalumab-lzsg
2019	Fasciolose	MN	triclabendazole
2019	Fibrose kystique	MPR	tezacaftor/ivacaftor
2019	Dengue	MN	vaccin tétravalent contre la dengue
2019	Amyotrophie spinale	MPR	onasemnogène abéparavec-xioi

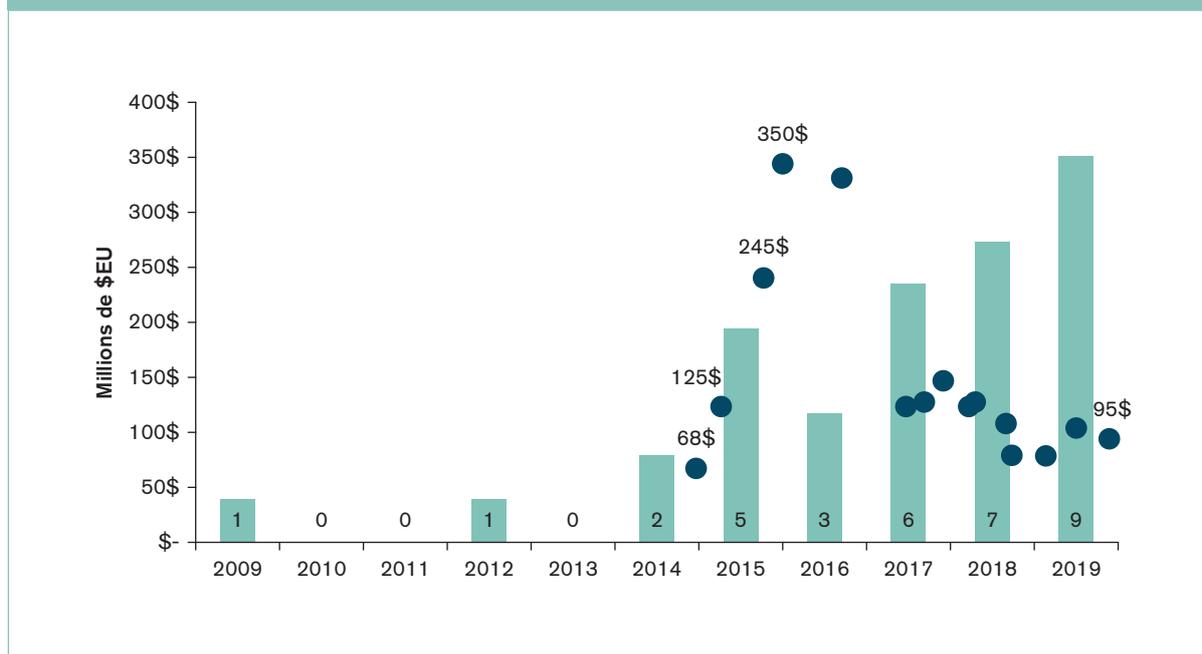
Source: Adapté du site Web www.priorityreviewvoucher.org, tenu à jour par David Ridley, l'un des auteurs du PRV.

Notes: MN = maladie négligée; MPR = maladie pédiatrique rare; CMMI = contremesure médicale en cas de menace importante.¹⁰⁷

Certains pensent que la valeur du titre d'examen est trop faible pour véritablement influencer l'affectation de ressources à la R&D par les grandes entreprises pharmaceutiques. Un titre peut être intéressant pour les entreprises plus petites, mais celles-ci ont moins de chances de faire avancer un produit de santé jusqu'à

la phase de développement, en raison du coût élevé de cette dernière. En fait, la valeur d'un titre d'examen est incertaine car le titre ne garantit pas qu'un nouveau produit de l'entreprise sera homologué par l'autorité de réglementation, ni que le temps gagné avec un examen prioritaire dépassera un an. Il a été fait valoir que la valeur

Figure 3.8: Nombre et valeur des ventes de PRV



Source: <http://priorityreviewvoucher.org>.

des PRV avait diminué car ceux-ci étaient trop souvent accordés (Ridley et Régnier, 2016).

Le mécanisme des PRV peut aussi être utilisé pour financer des initiatives de développement de médicaments à but non lucratif. Le Programme spécial de l'OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) est entré en partenariat avec une entreprise pharmaceutique à but non lucratif afin de développer la moxidectine pour le traitement d'une maladie tropicale négligée appelée onchocercose. La perspective d'obtenir un PRV a permis à la société pharmaceutique à but non lucratif d'obtenir 13 millions de dollars EU d'un fonds d'investissement à impact social pour élaborer la moxidectine, car les recettes attendues de la vente du PRV sont importantes (voir la figure 3.8) et elles seraient réinvesties dans le secteur des maladies tropicales négligées, offrant au bailleur de fonds un effet «multiplicateur». En 2018, la FDA a approuvé la moxidectine et a attribué un PRV pour ce médicament (Olliaro *et al.*, 2018).

f) Allègements fiscaux pour les entreprises

De nombreux pays accordent des crédits d'impôt pour les dépenses de R&D, ce qui permet aux entreprises de déduire ces dépenses de l'impôt. Au Royaume-Uni, des crédits d'impôt ont été introduits dans le but exprès d'encourager la recherche sur les vaccins contre le VIH/sida, la tuberculose et le paludisme, mais il y a été mis fin en 2017 en raison d'une faible utilisation (Rao, 2011; HM Revenue & Customs, 2016). Des crédits d'impôt sont également accordés pour des produits destinés à

des maladies orphelines (rares) dans certains pays (voir la section B.6).

Les crédits d'impôt ne peuvent pas à eux seuls pallier l'absence d'incitations commerciales pour les maladies négligées. Tant qu'une entreprise doit récupérer une grande partie des fonds investis dans la R&D pour un médicament par le biais des recettes tirées de ses ventes, les crédits d'impôt ne peuvent pas être un moyen efficace d'encourager l'innovation pour des produits pour lesquels il n'existe pas de demande. Certains commentateurs ont remis en question l'application de crédits d'impôt pour les produits rentables (Bagley, 2018; Hughes et Poletti-Hughes, 2016).

Les crédits d'impôt n'ont aucune utilité quand les entreprises travaillent à perte, ce qui est le cas de certaines sociétés de biotechnologie en phase de démarrage, lorsqu'elles n'ont encore lancé aucun produit approuvé sur le marché. Un autre inconvénient des allègements fiscaux tient au fait qu'ils peuvent simplement subventionner des travaux de R&D qu'une entreprise aurait réalisés de toute façon.

g) Communautés de brevets

Une communauté de brevets est un accord par lequel deux ou plusieurs détenteurs de brevets mettent en commun leurs droits de brevet pour une technologie particulière, et concèdent l'un à l'autre, et à des tiers, le droit d'exploiter ces brevets, sous certaines conditions, comme le paiement de redevances. La mise

en commun des brevets nécessaires pour utiliser une technologie ou fabriquer des produits en aval permet aux preneurs de licences de souscrire un seul accord de licence avec une personne morale et est préconisée dans le domaine de la R&D concernant les maladies négligées. Les communautés de brevets sont utilisées depuis le XIX^e siècle dans divers secteurs industriels. Les premières, qui avaient pour but de fixer les prix et d'exclure les concurrents du marché, étaient contraires au droit de la concurrence. Aujourd'hui, la plupart des communautés de brevets visent à permettre l'accès à de nouvelles technologies et à stimuler la concurrence en aval. En réduisant les coûts de transaction pour les preneurs de licences, elles facilitent l'accès à toutes les technologies brevetées nécessaires pour fabriquer des produits standardisés. L'industrie audiovisuelle, par exemple, a adopté ce mécanisme pour faciliter la cession de licences pour des technologies standard et a mis en place avec succès un certain nombre de communautés de brevets.¹⁰⁸ Le succès des communautés de brevets dépend de deux facteurs principaux: i) la participation des titulaires des principaux brevets, étant donné que, sans leur participation, la communauté de brevets peut être otage de titulaires de brevets externes; et ii) le fait de veiller à ce que les coûts administratifs de la communauté de brevets soient maintenus à un niveau bas (Merges et Mattioli, 2017). Les communautés de brevets peuvent par ailleurs donner lieu à des problèmes de concurrence, en raison des comportements anticoncurrentiels qu'elles pourraient éventuellement occasionner. Il est donc important de veiller à ce que les conditions de délivrance des licences soient établies au niveau mondial et qu'elles soient non exclusives; il convient en outre que toute analyse examine si la mise en commun des brevets encourage les pratiques collusoires (OMPI, 2014b). Les problèmes de concurrence que peuvent poser les communautés de brevets sont illustrés par l'enquête visant un accord de communauté de brevets relatif aux tests prénatals non invasifs que la Commission européenne a menée en 2014 sur la base de l'exemption par catégorie qu'elle prévoit dans le cas des accords de transfert de technologie¹⁰⁹ et sur ses lignes directrices concernant ces accords.¹¹⁰

Dans le domaine des inventions pharmaceutiques, le Medicines Patent Pool (MPP – Communauté de brevets pour les médicaments) a été créé avec un financement d'Unitaid pour mettre en commun les brevets sur les antirétroviraux et a, depuis lors, élargi le cadre de ses travaux (voir le chapitre IV, section C.3 b)). Les licences volontaires du MPP donnent la liberté d'élaborer de nouveaux traitements, tels que des combinaisons à dose fixe (comprimés uniques composés de plusieurs médicaments) et des formules spéciales pour les enfants.

Le Broad Institute du MIT et l'Université d'Harvard ont engagé des discussions au sujet d'une éventuelle mise en commun de brevets afin d'étendre l'accès à la technologie d'édition génomique CRISPR (voir l'encadré

2.3) en simplifiant la procédure d'octroi de licences non exclusives et en limitant la durée des licences pour la recherche à des fins commerciales visant à mettre au point des produits thérapeutiques à usage humain.¹¹¹ Toutefois, l'incertitude concernant le statut des brevets en rapport avec des questions de titularité¹¹², et l'incertitude relative à la portée des brevets en question (Jewell et Balakrishnan, 2017) ont rendu difficile la mise en commun des brevets. Cela souligne la nécessité de disposer de renseignements sur les brevets, y compris dans le cadre de rapports sur la situation des brevets, pour soutenir les initiatives de mise en commun de brevets (voir le chapitre II, section B.1 viii)).

La mise en commun de brevets a également été envisagée comme une solution possible au problème du maquis de brevets pour faciliter la lutte contre le SRAS.¹¹³

h) Découverte et mise au point de médicaments de source ouverte

La découverte et la mise au point de médicaments de source ouverte reposent sur deux principes empruntés au développement de logiciels libres. Premièrement, la découverte de médicaments de source ouverte est fondée sur l'idée de collaboration, c'est-à-dire sur l'organisation et la motivation de groupes de chercheurs indépendants pour qu'ils contribuent à des projets de recherche. Deuxièmement, elle est fondée sur une approche ouverte de la PI qui rend les résultats de la recherche accessibles à tous, soit en les mettant dans le domaine public, soit par le biais de licences personnalisées (Maurer, 2007; Masum et Harris, 2011).

Le succès des modèles de source ouverte dans les secteurs des technologies de l'information (par exemple la technologie Internet et le système d'exploitation Linux) et des biotechnologies (séquençage du génome humain) montre qu'il est nécessaire et possible d'établir un modèle analogue dans le domaine des soins de santé, par exemple pour la découverte de médicaments. Plusieurs projets de ce genre sont en cours.¹¹⁴ La plupart sont financés par des fonds publics ou par des sources philanthropiques. Les fonds servent à couvrir les dépenses administratives et, le cas échéant, à financer l'accès aux laboratoires, ainsi que le matériel informatique et la rémunération des chercheurs. De même, des exemples de plates-formes de données de source ouverte sont en train d'apparaître, y compris la TB-Platform for Aggregation of Clinical TB Studies¹¹⁵, le WorldWide Antimalarial Resistance Network¹¹⁶ et l'Infectious Disease Data Observatory pour Ebola.¹¹⁷ Ces plates-formes peuvent être particulièrement utiles pour affecter des médicaments à un nouvel usage, lorsqu'un médicament existant peut être utilisé pour traiter une autre maladie et lorsqu'il existe déjà suffisamment de données précliniques et cliniques (Balasegaram *et al.*, 2017).

Toutefois, les résultats des initiatives de source ouverte restent à ce jour limités. Les initiatives menées à ce jour ont été relativement modestes, y compris en termes de financement. Elles semblent convenir parfaitement pour promouvoir la recherche préconcurrentielle, mais le modèle devrait certainement être combiné avec des modèles de financement pour couvrir les phases de développement coûteuses. Les entreprises biopharmaceutiques ont eu recours à différents modes d'organisation (accords de licence, alliances non participatives, achat et fourniture de services techniques et scientifiques) pour établir des relations avec différents types de partenaires, dans le but d'acquérir ou d'exploiter commercialement des technologies et des connaissances. Ces relations peuvent être établies avec de grandes sociétés pharmaceutiques, des fabricants de produits biotechnologiques, des plateformes biotechnologiques et des universités.

i) *Un cadre mondial contraignant pour la R&D et un fonds commun pour la R&D*

En adoptant la GSPA-PHI, l'Assemblée mondiale de la Santé (WHA) a demandé «la poursuite des discussions préparatoires sur l'utilité d'éventuels instruments ou mécanismes pour la recherche-développement sanitaire et biomédicale essentielle, y compris, entre autres, un traité sur ce type de recherche».¹¹⁸ Le CEWG a recommandé que les États membres de l'OMS négocient une convention ou un traité mondial au titre de l'article 19 de la Constitution de l'OMS, qui aurait pour but de mettre en place des mécanismes de financement et de coordination efficaces pour promouvoir la R&D. Entre autres choses, les pays investiraient 0,01 pour cent de leur PIB dans la R&D pour les maladies de type II et de type III et dans la R&D axée sur les besoins spécifiques des pays en développement en rapport avec les maladies de type I. Une partie de ces contributions serait versée à un fonds commun au niveau mondial (OMS, 2012).

Les États membres de l'OMS sont convenus d'étudier, d'évaluer et d'assurer de manière indépendante le suivi des mécanismes existants susceptibles de contribuer à la R&D en santé pour ces maladies et, si nécessaire, d'élaborer une proposition de mécanismes efficaces, y compris des mécanismes de mise en commun des ressources et de contributions volontaires.¹¹⁹ Le TDR de l'OMS a étudié la possibilité de mise en œuvre d'un fonds commun, et a publié des propositions concrètes pour la mise en place d'un fonds volontaire destiné à financer la recherche sur les maladies négligées.¹²⁰ Six «projets de démonstration» ont été sélectionnés en tant que précurseurs de ce fonds, mais les États membres de l'OMS ont finalement abandonné le concept. Les projets de démonstration n'ont pas reçu de financement suffisant (OMS, 2017d).

6. Partenariats pour le développement de produits

L'expression «partenariat public-privé» (PPP) désigne habituellement un partenariat entre un État et au moins une entreprise du secteur privé. Aujourd'hui, ces partenariats gèrent une grande partie des projets de mise au point de médicaments contre les maladies négligées dans le monde entier. Les PPP ont plusieurs caractéristiques communes:

- ils intègrent les approches des secteurs public et privé et utilisent généralement les pratiques de l'industrie dans leurs activités de R&D;
- ils gèrent des portefeuilles de R&D concernant les maladies négligées et ciblent une ou plusieurs de ces maladies;
- ils sont créés pour poursuivre des objectifs de santé publique et non à des fins commerciales, et aussi pour fournir des fonds afin de combler les lacunes de la recherche;
- ils veillent à ce que les produits mis au point soient abordables (OMS, 2006a).

Il est cependant difficile d'identifier le dénominateur commun de toutes les initiatives qualifiées de PPP. Certains partenariats ne sont pas véritablement «public-privé» dans la mesure où il n'y a pas nécessairement de partenaires de ces deux secteurs (Moran *et al.*, 2005). C'est le cas des partenariats pour le développement de produits (PDP), qui ne peuvent pas être considérés comme des PPP au sens strict. Cette catégorie plus large comprend donc des organisations à but non lucratif axées sur la santé publique, qui utilisent les méthodes du secteur privé pour développer de nouveaux produits avec des partenaires extérieurs. Dans la présente étude, on parle de PDP, et non de PPP, car cela décrit mieux les nouvelles structures de l'innovation médicale.

L'apparition, depuis la fin des années 1990, de PDP réunissant des acteurs publics et privés a été une avancée majeure dans les efforts faits pour orienter la R&D vers les maladies qui touchent de façon disproportionnée les pays à revenu faible ou intermédiaire. Ces nouveaux partenariats ont été constitués de diverses manières, mais généralement avec le concours d'organisations à but non lucratif, de fondations et d'entreprises. Auparavant, la majeure partie des fonds destinés aux PDP provenait du secteur philanthropique, mais en 2017, le financement public a dépassé celui des institutions philanthropiques.¹³⁰ Grâce à ces partenariats, le nombre de produits en cours de développement destinés aux maladies et affections qui touchent principalement les pays en développement a considérablement augmenté. Les PDP jouent un rôle important dans l'identification des voies de la recherche concernant les maladies négligées et dans l'élimination des obstacles auxquels elle se heurte.

Encadré 3.12: Exemples de partenariats réussis pour le développement de produits**La DNDi**

La DNDi est une initiative de R&D collaborative à but non lucratif, axée sur les besoins des patients, dont le but est de combler les lacunes de la R&D sur les médicaments essentiels contre les maladies négligées. Depuis sa création en 2003, la DNDi a élaboré plusieurs nouveaux traitements pour des maladies négligées, y compris une NEC, deux nouvelles combinaisons à dose fixe, trois protocoles de traitement améliorés et deux nouvelles formules pédiatriques.¹²¹ Elle a actuellement plus de 30 projets en cours.¹²² Conjointement avec l'OMS, la DNDi a lancé le GARDP, une organisation de recherche-développement à but non lucratif qui élabore et distribue des traitements antibiotiques nouveaux ou améliorés (voir l'encadré 3.7).

Pour assurer l'accès au produit final, la DNDi utilise des licences non exclusives et des engagements contractuels qu'elle obtient de partenaires industriels pour que les produits soient vendus au prix coûtant majoré. En négociant des engagements d'accès au tout début du processus de R&D, la DNDi dissocie les coûts de R&D (financés par ses soins) et le prix final du produit (maintenu au plus bas niveau durable possible par le partenaire industriel).

L'exemple de la nouvelle combinaison à dose fixe d'artésunate et d'amodiaquine (ASAO), pour le traitement du paludisme, illustre cette approche. La DNDi a élaboré l'ASAO avec divers partenaires publics et privés, tout en conservant la propriété intellectuelle du produit. Elle a ensuite concédé une licence à une entreprise pharmaceutique pour la production industrielle, l'enregistrement et la distribution de l'ASAO en Afrique et dans d'autres pays en développement, à un prix défini «sans pertes ni profits». En outre, le médicament peut être produit et distribué librement par toute autre entreprise pharmaceutique dans le monde. Un exemple plus récent est celui du féxinidazole, première NEC élaborée par la DNDi, en collaboration avec Sanofi. Le féxinidazole a été redécouvert par la DNDi lorsqu'elle recherchait des composés ayant une action antiparasitaire parmi ceux dont le développement avait été abandonné pour des raisons stratégiques dans les années 1980. Dans le cadre de leur collaboration, la DNDi était responsable du développement préclinique, clinique et pharmaceutique, et Sanofi du développement industriel, de l'enregistrement, de la production et de la distribution du médicament. En décembre 2017, Sanofi a soumis le dossier du féxinidazole à l'EMA, qui a émis un avis favorable à la fin de 2018. La République démocratique du Congo a approuvé le médicament au début de 2019.

Efforts de R&D sur les vaccins pour lutter contre la menace du virus Ebola

Au cours de la période 2013-2016, une épidémie sans précédent de maladie à virus Ebola a sévi en Afrique de l'Ouest, entraînant une vague d'intérêt et de financement pour la R&D en faveur des vaccins contre ce virus. Parmi les initiatives créées en partie pour répondre à l'épidémie, on compte le Schéma directeur de l'OMS en matière de recherche-développement sur la prévention des épidémies et la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (voir la section C.3).

Au moment de l'épidémie, plusieurs vaccins candidats étaient en cours d'élaboration mais bloqués à différents stades de développement faute de financements (Reardon, 2014). Le vaccin candidat le plus avancé, le rVSV-ZEBOV, a initialement été mis au point par l'Agence de la santé publique du Canada, puis cédé sous licence à NewLink Genetics, qui a ensuite vendu les droits exclusifs au laboratoire MSD (nom d'usage de Merck and Co. Inc. en dehors des États-Unis et du Canada).¹²³ Les essais cliniques de phase I ont été entrepris en 2014 par une vaste coalition de partenaires publics et privés, afin que les essais de phase II puissent avoir lieu pendant l'épidémie d'Ebola. En 2016, Gavi, l'Alliance du vaccin, a signé un accord avec Merck pour utiliser le vaccin lors de futures épidémies de virus Ebola. Ayant fait preuve d'un haut niveau d'efficacité lors d'un essai de phase III (Henaou-Restrepo *et al.*, 2017; Cross *et al.*, 2018), le rVSV-ZEBOV a été soumis pour examen à la FDA en 2018.¹²⁴

D'autres vaccins candidats sont eux aussi en cours d'élaboration avec le concours de multiples partenaires publics et privés.¹²⁵

TB Alliance

TB Alliance est un partenariat pour le développement de produits à but non lucratif consacré à la découverte, au développement et à la fourniture de médicaments antituberculeux abordables, de meilleure qualité et ayant une action plus rapide. TB Alliance a été créée en 2000, lorsqu'il n'y avait pas d'antituberculeux en phase de développement clinique.¹²⁶

(suite ci-après)

(suite de l'encadré 3.12)

TB Alliance gère la plus vaste filière de médicaments antituberculeux de l'histoire, qui comprend des médicaments candidats à toutes les phases de développement clinique et visant différents aspects de l'épidémie de tuberculose, y compris les traitements contre la tuberculose sensible aux médicaments et la tuberculose résistante aux médicaments, et les préparations pédiatriques améliorées pour les traitements antituberculeux de première intention.¹²⁷

Dans le cadre d'un accord de collaboration avec Janssen, TB Alliance a géré des éléments clés du dernier stade de développement clinique de la bédaquiline, nouveau traitement contre la tuberculose résistante aux médicaments (voir le chapitre IV, section B.3).¹²⁸ TB Alliance a par ailleurs récemment reçu l'approbation de la FDA pour le prétonamid, autre traitement contre la tuberculose résistante aux médicaments.¹²⁹

En 2017, les fonds alloués aux PDP participant à la recherche sur les maladies négligées se sont élevés à 508 millions de dollars EU, soit 14% du financement global de la recherche concernant ces maladies. Quatre PDP – le Programme de technologie appropriée en santé (PATH), l'Opération médicaments antipaludiques (MMV), l'Initiative internationale pour les vaccins contre le sida (IAVI) et l'initiative Médicaments pour les maladies négligées (DNDi) – représentaient plus de la moitié du financement total de ces partenariats.¹³¹

Les PDP forment des alliances avec des parties prenantes des secteurs public et privé car chacune de ces entités peut tirer profit des possibilités offertes par les autres. Les PDP servent à intégrer les intrants fournis par les différentes branches d'une industrie très diverse. Leurs coûts de recherche semblent en outre inférieurs à ceux des entreprises de recherche pharmaceutique, pour plusieurs raisons. Les PDP ont des coûts d'investissement plus faibles, grâce à leur capacité d'obtenir des intrants en nature. Ils tirent aussi avantage du fait qu'ils n'ont pas à financer un programme de développement dans son intégralité, puisqu'ils sélectionnent leurs projets parmi ceux qui existent dans les domaines public et privé. Cela étant, on peut s'attendre à une augmentation notable de leurs coûts à mesure que les projets parviennent au stade des essais à grande échelle de phase III. Dans ce cas, le rapport coût/efficacité des PDP changera probablement car les échecs sont plus coûteux en phase finale que dans les phases initiales (Moran *et al.*, 2005). La DNDi et les initiatives qui ont vu le jour en réponse à l'épidémie d'Ebola de 2014-2016 sont des exemples de collaboration public-privé et de PDP. Lors de crises dans le domaine de la santé publique, comme dans le cas de l'épidémie à virus Ebola, les PDP nécessitent impérativement une collaboration forte et efficace aux niveaux mondial et local – même si l'urgence est souvent définie et vécue au niveau local, la préparation et l'action requièrent une coopération mondiale.¹³² Des exemples de partenariats déterminés par les besoins sont présentés dans l'encadré 3.12.

7. La recherche concernant les maladies négligées: le rôle des laboratoires pharmaceutiques

Les entreprises de recherche pharmaceutique s'engagent de plus en plus dans la recherche à caractère philanthropique. En 2017, elles sont devenues le deuxième bailleur de fonds de la recherche concernant les maladies négligées, après les NIH des États-Unis et devant la Fondation Bill & Melinda Gates.¹³³ Plusieurs entreprises ont créé des instituts de recherche spécialisés chargés de mettre au point de nouveaux produits ciblant des maladies qui touchent de manière disproportionnée les pays en développement, ou de participer à des projets de coopération et à des PDP, partageant ainsi leurs ressources et leurs connaissances. Le tableau 3.2 donne des précisions sur certains centres de R&D soutenus par l'industrie et spécialisés dans les maladies négligées. En 2017, les laboratoires pharmaceutiques participaient, d'après les données communiquées, à 109 projets visant à développer de nouveaux médicaments et de nouveaux vaccins contre les maladies qualifiées de prioritaires par le TDR de l'OMS. Parmi ces projets, 90 pour cent sont collaboratifs et impliquent plus de 50 universités, ONG et autres institutions publiques et privées.¹³⁴

La couverture des traitements contre les maladies tropicales négligées a augmenté de 76 pour cent entre 2008 et 2015. Le traitement des maladies tropicales négligées dans le monde dépend fortement des dons de traitements provenant de quelques entreprises pharmaceutiques; le nombre de comprimés donnés a quadruplé, passant de 353 millions en 2009 à plus de 1,5 milliard en 2015.¹³⁵ Le nombre de projets de R&D du secteur privé dont il a été rendu compte a diminué, passant de 132 en 2012 à 109 en 2017 (IFPMA, 2013, 2017), mais, dans l'ensemble, les investissements du secteur privé dans la R&D concernant les maladies tropicales négligées a augmenté de manière significative, passant de 345 millions de dollars EU en 2008 à 554 millions de dollars EU en 2017 (bien que cette augmentation soit due, en partie, au nombre plus élevé d'entreprises communiquant des données).¹³⁶

Tableau 3.2: Centres de l'industrie pharmaceutique consacrés à la R&D concernant les maladies tropicales négligées

Entreprise	Centre de R&D	Lieu	En activité depuis
AbbVie	AbbVie	North Chicago, Illinois, États-Unis	2009
AstraZeneca	Cambridge Biomedical Campus (CBC)	Cambridge (Royaume-Uni)	2015
Celgene	Celgene Global Health	Summit, New Jersey, États-Unis	2009
GSK	Diseases of the Developing World Center	Tres Cantos, Espagne	2002
Merck	Plate-forme d'innovation translationnelle en matière de R&D «Global Health»	Genève, Suisse	2014
Merck & Co. Inc. (appelée MSD en dehors des États-Unis et du Canada)	Laboratoires MSD Wellcome Trust Hilleman	New Delhi, Inde	2009
Novartis	Institut Novartis pour les maladies tropicales (NITD)	Emeryville, Californie, États-Unis	2002
	Instituts Novartis pour la recherche biomédicale (NIBR)	Emeryville, Californie, États-Unis	2016
	Institut de génomique de la Fondation Novartis pour la recherche (GNF)	La Jolla, Californie, États-Unis	2010
Eisai	Institut de recherche d'Andover, Eisai Inc.	Andover, Massachusetts, États-Unis	1987
	Eisai Pharmaceuticals India Pvt. Ltd.	Visakhapatnam, Inde	2007
	Laboratoires de recherche de Tsukuba	Tsukuba, préfecture d'Ibaraki, Japon	1982
Sanofi	Site de recherche-développement de Marcy-l'Étoile	Lyon, France	Vaccins (Dengue) depuis les années 1990, médicaments depuis 2015

Source: Renseignements communiqués par la Fédération internationale de l'industrie du médicament.

8. WIPO Re:Search: mettre la propriété intellectuelle au service de la santé mondiale

Le consortium public-privé WIPO Re:Search¹³⁷, dirigé par l'OMPI en partenariat avec l'ONG BIO Ventures for Global Health (BVGH), qui a son siège à Seattle, accélère la découverte et le développement de médicaments, de vaccins et de diagnostics pour les maladies tropicales négligées, le paludisme et la tuberculose en favorisant le partage d'actifs de PI, de composés, de données, d'échantillons cliniques, de technologie et de compétences à des conditions favorables entre les membres. L'OMS soutient le projet WIPO Re:Search en fournissant des avis techniques.

WIPO Re:Search allie le savoir-faire scientifique et la réflexion créative de chercheurs des milieux universitaires, d'organismes à but non lucratif et d'instituts publics, les connaissances directes sur les maladies des chercheurs

des pays d'endémie ainsi que les actifs corporels et l'expérience en matière de R&D des entreprises pharmaceutiques mondiales, pour stimuler l'innovation et le développement de produits pour les populations les plus pauvres du monde. En janvier 2020, WIPO Re:Search comptait 146 membres dans 42 pays (y compris 35 organisations africaines) et avait facilité 156 collaborations de recherche. Dix collaborations en cours ont atteint des étapes clés du développement de produits (telles que des résultats positifs ou une action contre des agents pathogènes ou des cibles pharmacologiques étudiées).

Le partage des ressources et la participation à des collaborations sont facultatifs. Les conditions et modalités de chaque collaboration sont régies par des accords de licence et par d'autres accords négociés individuellement par les organismes participants. Ces accords doivent être compatibles avec les Principes directeurs de WIPO Re:Search,¹³⁸ auxquels les organisations sont convenues

de se conformer comme condition d'appartenance à ce consortium. Les Principes directeurs comprennent les dispositions suivantes:

- Toutes les licences accordées pour la R&D et la fabrication, partout dans le monde, doivent être concédées sans redevances.
- Pour tous les produits élaborés au titre d'un accord de collaboration du consortium WIPO Re:Search, les fournisseurs de la PI pertinente doivent concéder des licences sans redevances pour l'utilisation et la vente des produits dans tous les PMA. Les fournisseurs doivent aussi examiner de bonne foi la question de l'accès aux produits pour tous les pays en développement, y compris ceux qui ne peuvent être définis comme étant des PMA.

Structure du consortium

- La plate-forme de ressources de WIPO Re:Search¹³⁹, gérée par l'OMPI, est un outil en ligne interactif conçu pour faciliter le partage de renseignements et stimuler les collaborations. Elle permet aux utilisateurs de consulter et d'extraire des renseignements sur les membres et les collaborations de WIPO Re:Search, ainsi que sur ses actifs de PI, tels que les composés pouvant être cédés sous licence par son biais. Toutes les données sont accessibles au public.
- Le centre de partenariat de WIPO Re:Search, géré par BVGH, organise les activités de développement et de gestion de la collaboration. Il permet d'identifier les chercheurs et les entreprises ayant des capacités et des besoins complémentaires, puis il met en lien

ces parties afin de déterminer si elles ont un intérêt réciproque à collaborer. Si tel est le cas, le centre de partenariat facilite la communication entre les partenaires pour définir des étapes communes et se mettre d'accord sur les délais et les responsabilités. Une fois que des accords juridiques sont conclus entre les organismes participants, le centre de partenariat leur fournit un soutien pour gérer l'alliance afin de les aider à atteindre des résultats positifs. Selon les besoins spécifiques de la collaboration, ce soutien comprend la coordination d'appels réguliers lors desquels les partenaires font le point, le recrutement de partenaires supplémentaires disposant des compétences nécessaires et une assistance pour identifier des possibilités pertinentes de primes de grande valeur.

Programme de bourses de WIPO Re:Search

Entre 2013 et 2019, le gouvernement australien a octroyé des fonds fiduciaires au projet WIPO Re:Search pour soutenir, entre autres choses, la recherche et la formation de scientifiques d'Afrique et de la région indo-pacifique. Ces fonds ont été utilisés pour créer des bourses de recherche et de formation ciblées, axées sur les maladies tropicales négligées, le paludisme et la tuberculose. Ce programme a permis d'organiser 20 bourses pour que des scientifiques issus de pays à revenu faible ou intermédiaire puissent intégrer des laboratoires de pointe en Amérique du Nord, en Europe et en Australie. Ces bourses ont favorisé le partage d'éléments de PI, de connaissances et d'expériences entre les hôtes et les boursiers, et ont créé des relations et des réseaux professionnels durables.

D. Les droits de propriété intellectuelle dans le cycle de l'innovation

Points essentiels

- Les normes juridiques internationales peuvent avoir une incidence majeure sur les systèmes d'innovation. Les choix opérés aux niveaux régional et national dans le cadre juridique international sont déterminants. De même, la gestion de la propriété intellectuelle (PI) – souvent influencée par les structures globales de l'innovation – peut avoir un impact direct sur les résultats de la R&D et l'accès à ceux-ci.
- Le droit des brevets n'est qu'un élément du processus d'innovation. Le rôle du droit des brevets dans le développement de nouvelles technologies médicales dépend de sa conception juridique et administrative mais aussi des décisions prises par chaque partie au cours du processus de développement. Les brevets n'ont pas la même importance pour tous les secteurs d'activité.
- Les questions antérieures à la délivrance des brevets qui sont particulièrement pertinentes dans le contexte de l'innovation sont notamment le brevetage de substances présentes dans la nature, le brevetage d'innovations incrémentales et de certaines stratégies de dépôt de brevets appelées perpétuation des brevets (evergreening), et l'octroi d'une protection par brevet sur un produit connu pour lequel une nouvelle indication médicale a été identifiée.
- L'innovation incrémentale peut améliorer la sécurité, l'effet thérapeutique ou le mode de délivrance d'un médicament ou d'un vaccin existant. La question de savoir si ces inventions méritent d'être brevetées est décidée au cas par cas.
- Les questions postérieures à la délivrance des brevets ayant une incidence sur la R&D dans le domaine des technologies de santé qui ont été examinées dans l'étude sont notamment le brevetage des outils de recherche dans le secteur biopharmaceutique, l'existence d'une exception pour la recherche dans les législations nationales sur les brevets, les licences en tant que moyens de renforcer les partenariats, la coopération et le transfert de technologie, et l'analyse de la liberté d'exploitation (FTO) comme base des décisions de gestion des risques en rapport avec la R&D, le lancement d'un produit et la commercialisation.

Après l'exposé sur les DPI qui figure au chapitre II, section B.1, la présente section examine l'impact des DPI sur l'innovation dans le secteur pharmaceutique, en mettant l'accent sur les questions relatives aux brevets. Elle étudie d'abord l'interdépendance des cadres internationaux, régionaux et nationaux et l'importance des choix en matière de gestion des DPI, puis elle analyse les questions de brevetabilité qui se posent avant l'octroi d'un brevet et les questions relatives à l'exploitation des brevets après l'octroi. Pour conclure, elle donne un aperçu des questions concernant la liberté d'exploitation.

1. La gestion de la PI dans le cadre juridique et politique plus large aux niveaux national et international

Si la dimension juridique internationale des DPI revêt une importance capitale pour l'écosystème de l'innovation médicale – et suscite une grande attention dans le débat de politique publique –, il est essentiel d'examiner les différentes strates du droit et de la politique de la PI qui influencent les orientations de la recherche. Les dispositions de l'Accord sur les ADPIC, par exemple,

peuvent être considérées comme un élément de l'interaction entre le droit international, le droit national et les politiques. Les mesures qui ont une incidence sur les technologies médicales vont des stratégies des projets aux normes du droit international. Elles comprennent :

- les politiques générales et les stratégies en matière de gestion de la PI au niveau institutionnel ou au niveau des projets dans le secteur privé, le secteur public ou le secteur philanthropique, y compris les choix pratiques tels que la décision de déposer ou non une demande de brevet, le choix du lieu de dépôt et le choix de la manière d'exercer les droits conférés;
- le cadre national de la politique d'innovation, y compris les mesures d'incitation ciblées, et la politique de gestion de la recherche médicale financée sur fonds publics;
- le cadre législatif national, notamment les lois sur la PI et leur interaction avec d'autres éléments du régime réglementaire, comme la politique de la concurrence et la réglementation des médicaments;
- la coopération internationale en matière de santé publique et les initiatives internationales spécifiques,

Tableau 3.3: Questions de PI qui peuvent se poser à chaque stade du processus de développement de produits

Planification de l'innovation pour des résultats en matière de santé	Début des recherches sur les besoins non satisfaits en matière de santé publique	Premiers choix concernant la présence et l'absence de protection de la PI	Au-delà de la recherche initiale: validité du concept et mise à l'échelle	Essais cliniques et approbation réglementaire	Fabrication et distribution	Phase de distribution et de commercialisation
<ul style="list-style-type: none"> - Définition de politiques et de stratégies en matière de PI, y compris clarification des considérations de titularité, d'accès et de contrôle sur les résultats de la recherche. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incitations – fondées ou non sur la PI – à l'investissement privé dans la recherche et autres contributions (y compris moyens financiers et autres, technologie sous-jacente, infrastructures, compétences de gestion scientifique et technologique, gestion des procédures réglementaires, exposition au risque et coût d'opportunité). 	<ul style="list-style-type: none"> - Après l'obtention et la mise à profit des premiers résultats de la recherche, décision au niveau de l'institution ou de l'entreprise de demander ou non la protection de la PI sur telle ou telle innovation et détermination des juridictions de dépôt des demandes, conformément à une stratégie globale de mise au point, de commercialisation et de diffusion des produits. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositions en matière de PI dans le cadre des négociations concernant le financement et la conduite des essais cliniques et de la recherche de nouveaux investissements, de soutien philanthropique ou d'affectation de ressources publiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositions relatives à la génération et à la protection des données d'essais cliniques, ainsi qu'à l'accès à ces données; incitations à l'investissement dans ce processus, lois et orientations régissant ces aspects; mécanismes visant à faciliter l'approbation réglementaire ou à en réduire le coût, tels que les incitations par impulsion ou par attraction, par exemple garanties de marché. 	<ul style="list-style-type: none"> - Accès aux facilités de production nécessaires, aux excipients et adjuvants, à la délivrance du médicament et aux technologies de base. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle et application des garanties d'accès, telles que les dispositions relatives aux licences prévoyant l'accès effectif de certains groupes de patients et les prescriptions relatives à l'introduction en temps voulu de médicaments dans certains marchés.
<ul style="list-style-type: none"> - Études de la technologie existante en tant que base de recherche et modèles de titularité (selon le détenteur du brevet et l'effet territorial des brevets en vigueur), de manière à identifier les partenaires et les obstacles éventuels et définir des pistes pour de nouvelles activités de recherche fructueuses. 	<ul style="list-style-type: none"> - Négociation des modalités et conditions couvrant la R&D, notamment en s'appuyant sur la PI lors de la négociation des garanties de mise au point et d'accès au produit fini; négociation ou mise en œuvre des mesures de protection de l'intérêt public afin de garantir un accès adéquat aux résultats des recherches. 	<ul style="list-style-type: none"> - Décisions aux niveaux national et régional concernant la brevetabilité du résultat de la recherche, conformément aux critères d'octroi du brevet. 	<ul style="list-style-type: none"> - D'autres incitations déclenchent l'innovation dans certains domaines, par exemple par le biais de dispositifs concernant les «maladies orphelines». 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspects liés à la PI de certaines questions telles que la reconnaissance réciproque d'approbations réglementaires, l'échange de données, la négociation – ou la garantie sous une autre forme – de l'accès aux données d'essais cliniques et de l'utilisation de ces données. 	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégies de gestion de la PI pour une meilleure efficacité au plan mondial (y compris modification de la titularité selon le marché ou la juridiction; méthodes différentes de contrôle ou de cession sous licence des DPI dans les pays riches et les pays pauvres; rôle de la PI dans la tarification graduée; droits d'intervention et autres formes de garanties financées par des fonds publics ou d'origine philanthropique). 	<ul style="list-style-type: none"> - Gestion de la PI pouvant concerner les améliorations et les nouvelles indications, et approbation réglementaire; respect des engagements en matière d'accès.
<ul style="list-style-type: none"> - Étude de liberté d'exploitation, situation de la technologie existante, en plus des perspectives de partenariat technologique et des options de mise en commun. 	<ul style="list-style-type: none"> - Définition et mise en œuvre des politiques de publication et de gestion de la PI à l'intention des chercheurs. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gestion du savoir-faire, des renseignements confidentiels et des autres formes de protection de la PI. 	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation des répercussions sur la PI qu'aurait le fait de passer de la recherche pure aux étapes préliminaires de la mise au point d'un médicament. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prescriptions des politiques nationales de la concurrence. 	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation des implications des règlements régissant l'utilisation de la PI sur le marché (par exemple mesures contre les pratiques anticoncurrentielles). 	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation des implications des règlements régissant l'utilisation de la PI sur le marché (par exemple mesures contre les pratiques anticoncurrentielles).



notamment dans le domaine de la recherche sur les maladies négligées;

- le cadre juridique international, comprenant des instruments et des normes contraignants et non contraignants portant sur le commerce et l'investissement, la PI, la santé publique, les droits de l'homme, la bioéthique et les domaines associés.

En conséquence, si les normes juridiques internationales peuvent avoir une incidence importante sur les systèmes d'innovation (en exigeant, par exemple, que les inventions pharmaceutiques soient brevetables), les choix effectués aux niveaux régional et national dans le cadre du droit international sont déterminants (par exemple en définissant et en appliquant des critères de brevetabilité spécifiques dans le cadre de la législation nationale). De même, les choix faits par un organisme de recherche public ou par une entreprise privée en ce qui concerne la gestion de la PI peuvent avoir un impact direct sur les résultats de la R&D et l'accès à ceux-ci. Ces choix concernant la gestion de la PI sont souvent influencés par les structures globales de l'innovation, comme celles qui sont examinées plus haut dans la section B.4.

2. La propriété intellectuelle et le processus de développement de produits

Un aperçu des questions de PI qui se posent à chaque stade du processus de développement de produits peut aider à clarifier les liens entre, d'une part, les questions et les choix spécifiques dans le contexte opérationnel plus étroit et, d'autre part, l'objectif général d'amélioration de la santé publique (voir le tableau 3.3). Il ne s'agit pas de questions étroitement « techniques » qui peuvent être analysées isolément. Au contraire, le développement et la diffusion réussis d'une nouvelle technologie dépendent de l'effet combiné des choix faits à chacune de ces étapes.

Le débat sur l'utilité et l'incidence pratique du système de brevets, notamment pour la fourniture des technologies médicales nécessaires, a fait ressortir deux points essentiels:

- Le droit des brevets n'est pas un système d'innovation autonome. C'est seulement un élément du processus d'innovation, qui peut être utilisé différemment dans différents scénarios d'innovation. Le droit des brevets a peu d'influence sur les nombreux autres facteurs qui déterminent le développement réussi d'une technologie, tels que la nature et l'étendue de la demande, les avantages commerciaux procurés par la commercialisation, les services auxiliaires et le soutien, la viabilité commerciale et technique du processus de production et le respect des prescriptions réglementaires, notamment grâce à une gestion efficace des données d'essais cliniques.

- Le rôle du système de brevets dans le développement d'une nouvelle technologie médicale dépend non seulement du cadre législatif et réglementaire, mais aussi des choix effectués par les individus à différents stades du processus de développement s'agissant de demander ou non des droits de brevet, du moment auquel les demander et de la manière de les exercer. Ils peuvent reposer sur des exclusivités commerciales ou s'appuyer sur des structures de licences non exclusives et ouvertes, sur l'abandon de droits et sur des engagements spécifiques à ne pas faire valoir les droits (voir le chapitre IV, section C.3 c)). Il faut souligner que, dans le cas des initiatives de santé publique à but non lucratif, ces approches visent non pas nécessairement à obtenir des avantages financiers, mais plutôt à tirer parti de l'accès aux technologies.

Les brevets n'ont pas la même importance pour tous les secteurs d'activité. En outre, ils ont des impacts assez différents sur les marchés, comme le montre la comparaison entre l'industrie des dispositifs médicaux et l'industrie pharmaceutique (voir le tableau 3.4).

3. Stratégies de dépôt de brevets dans les secteurs public et privé, et exercice des droits de brevet

Indépendamment des dispositions du droit national et international et de leur interprétation par les tribunaux, les stratégies des demandeurs de brevet peuvent avoir un effet déterminant sur l'innovation et l'imitation dans le domaine des technologies médicales. Le dépôt d'une demande de brevet implique une série de décisions concernant l'invention pour laquelle un brevet est demandé, y compris l'objectif pratique de la demande, la juridiction dans laquelle elle est déposée, au nom de qui elle est déposée, avec quels fonds et à quel moment.

Les facteurs déterminant la décision de déposer ou non une demande de brevet ont trait notamment à la question de savoir si la technologie est une meilleure solution que toute autre option disponible, à la taille du marché potentiel de cette technologie et à la concurrence probable. Pour les chercheurs du secteur public, notamment dans le domaine de la santé, il s'agit surtout de savoir si la décision de breveter ou non la technologie contribuerait aux objectifs institutionnels ou politiques de leur établissement de recherche, et si un brevet aiderait à trouver des partenaires appropriés pour le développement du produit en aval. Lors de la détermination des stratégies en matière de brevets, les capitaux requis pour poursuivre le développement de la technologie jusqu'à l'obtention d'un produit médical doivent être pris en considération, de même que la nécessité d'obtenir une licence pour toute autre technologie propriétaire, le coût du respect des prescriptions réglementaires, et la possibilité d'attirer

Tableau 3.4: Le rôle différent des brevets dans l'industrie des dispositifs médicaux et dans l'industrie pharmaceutique¹⁴⁵

Industrie des dispositifs médicaux	Industrie pharmaceutique
<i>Caractéristiques:</i> les dispositifs médicaux reposent essentiellement sur la technologie mécanique/électrique, les technologies de l'information et l'ingénierie des systèmes. Le déclencheur de l'innovation réside généralement dans la pratique des cliniciens.	<i>Caractéristiques:</i> les produits pharmaceutiques reposent sur la chimie, la biotechnologie et la génétique. La recherche fondamentale et la recherche appliquée, y compris celle qui s'appuie sur les savoirs traditionnels, sont les bases de l'innovation.
<i>Brevets:</i> du fait de l'interaction entre de nombreux domaines techniques, les dispositifs techniquement complexes peuvent être protégés par des centaines de brevets portant sur la structure, la fonction et/ou la méthode d'utilisation du dispositif.	<i>Brevets:</i> les principes actifs/les composés chimiques sont généralement couverts par un petit nombre de brevets, des brevets supplémentaires couvrant les variations de ces substances, telles que les sels et esters, les polymorphes, les modes de délivrance ou les formules.
<i>Conception et contournement:</i> dans le domaine des dispositifs médicaux, il est assez courant de choisir un modèle non protégé et donc de contourner les brevets, car des solutions techniques alternatives peuvent être trouvées. Cela permet de stimuler la concurrence avec la mise sur le marché d'autres types de dispositifs, faisant l'objet de variations et d'améliorations itératives continues de la part d'autres entreprises pendant la durée des brevets. La concurrence et la nécessité constante d'innover conduisent à des cycles de vie commerciale relativement courts d'environ 18 à 24 mois, très inférieurs à la durée théorique d'un brevet, qui est de 20 ans. Toutefois, bien que le produit soit susceptible de changer fréquemment, la technologie peut continuer à être utilisée sur les produits suivants.	<i>Conception et contournement:</i> dans le domaine pharmaceutique, le contournement des brevets est souvent plus difficile. Les brevets portant sur les composés chimiques peuvent empêcher les concurrents de fabriquer des produits comparables pendant toute la durée du brevet. En général, s'ils sont efficaces et sûrs, les produits pharmaceutiques peuvent avoir un long cycle de vie commerciale de 10 à 20 ans ou plus, sans modifications importantes. De ce fait, les brevets sont exploités jusqu'à la fin de leur période de validité.

des investisseurs ou des partenaires pour financer ou codévelopper le produit si ces exigences ne peuvent pas être satisfaites en interne.

Du point de vue de l'inventeur, il se peut que la protection par un brevet ne soit pas la meilleure stratégie si, sans elle, le secret peut être maintenu et la technologie ne peut pas faire l'objet d'une ingénierie inverse. De même, le brevetage n'est pas la meilleure stratégie si les concurrents peuvent facilement développer des alternatives qui ne sont pas couvertes par les revendications du brevet (autrement dit, s'ils peuvent contourner le brevet) ou s'il est difficile de vérifier s'ils utilisent la technologie sans autorisation.

Les stratégies de dépôt de demandes de brevet déterminent aussi les pays ou territoires où la protection sera demandée. Des redevances doivent être payées pour l'octroi et le maintien en vigueur de chaque brevet dans chaque pays ou territoire, ce qui peut être coûteux et ne pas être justifié sur des marchés où le brevet ne sera probablement pas exploité. Le Traité de coopération en matière de brevets (PCT) permet de déposer une seule demande de brevet valable pour tous les États parties au traité (voir le chapitre II, section B.1 b) ii) et l'encadré 2.8). Dans la mesure où l'examen d'une demande au niveau national n'a lieu qu'au cours de la phase nationale ultérieure, les demandeurs de brevet peuvent mettre à profit la phase internationale pour déterminer dans quels pays parties au PCT ils demanderont la protection par brevet.

Les stratégies de dépôt de brevets peuvent être offensives ou défensives. Une stratégie offensive vise à obtenir des droits exclusifs sur une technologie afin de tirer des bénéfices économiques de l'utilisation exclusive

de la technologie brevetée, ou d'accords de licence. Une stratégie défensive vise uniquement à protéger la liberté d'exploitation de l'inventeur ou du titulaire du brevet utilisant sa propre technologie, en évitant qu'un concurrent obtienne des droits exclusifs sur cette technologie. De même, les détenteurs de brevets peuvent renoncer à leurs droits, ou accorder une licence libre de redevances, ou encore déclarer qu'ils ne feront pas valoir les droits conférés par certains brevets obtenus sur certains territoires, pour certains usages ou en général.

Il existe des différences entre les stratégies de brevetage du secteur privé et du secteur public. Les entités privées – qui sont pour la plupart des sociétés cotées en bourse ou des entreprises à capitaux privés – cherchent à générer un retour sur l'investissement de leurs actionnaires. En revanche, les entités publiques ou d'intérêt public se consacrent généralement à la recherche pour servir un intérêt public général ou spécifique, et ne fabriquent pas des produits commerciaux. Elles possèdent un portefeuille de brevets plus petit, contenant généralement des revendications plus larges sur des résultats essentiels de la recherche en amont. Ces brevets peuvent être cédés sous licence à des entreprises privées ayant la capacité de poursuivre la R&D, ce qui peut aboutir à la fourniture de nouveaux produits au public et peut aussi générer des recettes pour les entités publiques.

Certains pays ont adopté des politiques visant à encourager les instituts de recherche et les universités à obtenir des brevets sur des inventions issues de la recherche financée par des fonds publics. L'exemple le plus connu de ce type de politiques est la Loi Bayh-Dole de 1980 des États-Unis.¹⁴⁰ Des mesures analogues ont été adoptées dans d'autres pays, comme en Afrique du Sud, la Loi de 2008 sur les droits de

propriété intellectuelle provenant de la recherche et du développement financés par des fonds publics et, aux Philippines, la Loi de 2009 sur le transfert de technologie. Ces politiques, conjuguées à une tendance générale à la gestion plus active des technologies créées grâce à la recherche financée par des fonds publics, conduisent à l'accumulation progressive de portefeuilles de brevets détenus par le secteur public, notamment sur des technologies d'amont essentielles, qui servent de base à nombre de nouvelles technologies médicales.

Les partenariats pour le développement de produits (PDP) axés sur la R&D de nouveaux produits destinés à répondre aux besoins de santé négligés peuvent également adopter des stratégies différentes en matière de dépôt de brevets et de gestion de la PI (voir la section C.6).

4. Questions antérieures à la délivrance des brevets: questions de brevetabilité

Cette section examine certains aspects du droit des brevets qui présentent un intérêt particulier pour l'innovation dans le domaine des technologies médicales.¹⁴¹

a) Brevetage de substances présentes dans la nature

S'il est vrai que la biotechnologie moderne joue un rôle de plus en plus important dans la R&D et la production pharmaceutiques, des brevets sont octroyés pour des inventions biotechnologiques depuis le XIX^e siècle.¹⁴² Par exemple, le brevet allemand DE 336051 a été accordé en 1911 à Friedrich Franz Friedmann pour un vaccin contre la tuberculose à base de bacilles paratuberculeux provenant de tortues.

Le développement du génie génétique, notamment l'essor des techniques d'édition génomique telles que CRISPR, a suscité un vif débat public sur l'opportunité d'appliquer le droit des brevets à la biotechnologie moderne. Des dispositions législatives et administratives importantes ont été prises pour clarifier certaines de ces questions, telles que la Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques¹⁴³ et les Lignes directrices pour déterminer l'utilité des inventions liées aux gènes du 5 janvier 2001 de l'USPTO (USPTO, 2001). Certaines juridictions exigent que la fonction d'un gène soit clairement définie et rattachée à la partie de la séquence génique pour laquelle un brevet est demandé.¹⁴⁴

Une étude publiée par l'OMPI en 2001¹⁵² donne des renseignements sur la législation des États membres concernant la protection des inventions

biotechnologiques dans le cadre des systèmes de brevets et/ou de protection des obtentions végétales, notamment des renseignements sur les pays qui pourraient admettre le brevetage de gènes, de cellules ou d'obtentions végétales. Une étude publiée par l'OMPI en 2010 a examiné la manière dont les pays avaient instauré des exclusions de la brevetabilité, ainsi que des exceptions et des limitations aux droits conférés par les brevets liés aux inventions biotechnologiques.¹⁵³ L'OMPI recueille des renseignements sur les exclusions de la brevetabilité prévues dans les lois nationales et régionales sur les brevets dans une base de données hébergée par le Comité permanent du droit des brevets.¹⁵⁴

Une question particulière concernant le droit des brevets biotechnologiques qui est importante pour la production pharmaceutique est celle de la brevetabilité des substances présentes dans la nature ou des composés chimiques de synthèse ou obtenus par extraction existant dans la nature. Une distinction est faite entre les composés qui existent dans la nature et les composés extraits et isolés artificiellement. Ces derniers sont considérés comme de nouvelles entités qui sont brevetables dans certaines juridictions¹⁵⁵.

En 1911, le Japon a accordé un brevet (n° 20785) pour une substance isolée présente dans la nature, l'acide abérique (aujourd'hui appelé thiamine ou vitamine B1) extrait du son de riz, qui permet de prévenir le bériberi, maladie causée par une carence en vitamine B1. La même année, un tribunal des États-Unis a confirmé un brevet accordé à un inventeur qui avait isolé l'adrénaline de la glande surrénale de l'homme, l'avait purifiée et avait découvert qu'elle pouvait être utilisée dans le traitement des maladies cardiaques.¹⁵⁶

L'invention biotechnologique est entrée dans le domaine de la génétique. Des brevets ont été déposés, et accordés dans certains cas, pour des technologies qui modifient génétiquement le code génétique. Par exemple, une société dérivée détient le brevet pour les systèmes d'expression génique utilisant l'épissage alternatif chez les insectes, une technique qui a été utilisée pour créer des souches génétiquement modifiées de moustiques transmettant la dengue. Bien que, dans bien des cas, les spécialistes du droit des brevets et les tribunaux appliquent les critères de brevetabilité existants pour déterminer la brevetabilité des inventions biotechnologiques, le brevetage de substances présentes dans la nature est sujet à controverse, de même que l'application de la technologie en tant que telle. Des préoccupations ont été exprimées au sujet de la biosécurité et des conséquences imprévisibles qu'il peut y avoir.¹⁵⁷ Une affaire portée devant les tribunaux des États-Unis montre bien que la controverse s'étend aussi au brevetage des gènes humains (voir l'encadré 3.13). Alors que la technologie évolue, par exemple, avec des outils d'édition de l'ADN qui pourraient réécrire l'ADN de spermatozoïdes, d'ovules ou d'embryons destinés à être utilisés aux fins de naissances vivantes, les décideurs

Encadré 3.13: Brevetage de produits de la nature – l'«affaire Myriad»

BRCA-1 et BRCA-2 sont deux gènes associés à la susceptibilité au cancer du sein et de l'ovaire. La présence de certaines mutations dans l'un ou l'autre de ces gènes augmente le risque de maladie. Il est, par conséquent, important pour le diagnostic et le suivi des femmes à risque de pouvoir détecter ces mutations. La société Myriad Genetics, en collaboration avec d'autres entités, a obtenu des brevets de produits sur la séquence ADN isolée codant deux gènes, BRCA-1 et BRCA-2, sur une méthode de dépistage connexe et sur des méthodes de comparaison ou d'analyse des séquences de BRCA. Étant donné que le brevet de produit protège non seulement les fonctions divulguées dans le brevet mais aussi toutes les autres applications thérapeutiques possibles du gène, il a été avancé que les brevets détenus par Myriad Genetics risquaient de dissuader la poursuite de la recherche sur les fonctions possibles de ces gènes et l'élaboration de méthodes de diagnostic, et d'avoir une incidence sur l'accès aux tests. Les procédures d'opposition engagées devant l'Office européen des brevets (OEB) ont abouti à la révocation et à la restriction des brevets européens respectifs en 2004 (Von der Ropp et Taubman, 2006). Là où les brevets étaient en vigueur, Myriad Genetics a adopté une politique de licences restrictive lui réservant, dans la pratique, le droit d'effectuer une analyse de séquence génique complète dans ses laboratoires aux États-Unis (Matthijs et Van Ommen, 2009). Du point de vue de la santé publique, il était problématique de n'avoir qu'une source d'épreuves diagnostiques.

En 2013, la Cour suprême des États-Unis a décidé que Myriad ne créait ni ne modifiait aucune des informations génétiques codées dans les gènes BRCA-1 et BRCA-2 ou dans leur ADN.¹⁴⁶ La Cour a estimé qu'un segment d'ADN existant naturellement était un produit de la nature et n'était pas brevetable pour la simple raison qu'il avait été isolé.¹⁴⁷ En conséquence, elle a rejeté les revendications de brevets de Myriad sur les gènes BRCA-1 et BRCA-2. En revanche, la Cour a estimé que les revendications relatives à l'«ADN complémentaire» (ADNc), qui était synthétisé en laboratoire à partir d'ARN messager (ARNm) existant naturellement, *étaient* recevables. En particulier, la Cour suprême n'a examiné la brevetabilité d'aucune des méthodes visées par des revendications de Myriad.

Depuis la décision de 2013, le nombre de tests BRCA proposés par des laboratoires aux États-Unis a considérablement augmenté, bien que la mesure dans laquelle les tests évaluent les gènes BRCA pour détecter les mutations soit variable (Toland *et al.*, 2018).

En 2015, la brevetabilité du gène BRCA-1 a également été examinée par la Haute Cour d'Australie.¹⁴⁸ À l'instar de la Cour suprême des États-Unis, la Haute Cour d'Australie a constaté que le BRCA-1 était un phénomène naturel et que l'isolement de l'acide nucléique correspondant au gène ne présentait pas l'inventivité nécessaire pour faire l'objet d'un brevet.¹⁴⁹ La Cour a également noté l'effet dissuasif que les revendications pertinentes, si elles étaient acceptées, auraient sur l'utilisation de tout processus d'isolement en rapport avec le gène BRCA-1.¹⁵⁰

En 2018, l'USPTO a publié des directives sur l'admissibilité des objets de brevet afin d'aider les examinateurs de brevets à examiner les revendications relatives à des produits existant naturellement à la suite de la décision concernant *Myriad*. Des recherches ont révélé que cette décision avait également été invoquée pour rejeter des revendications de brevet pour des produits non-ADN (Aboy *et al.*, 2018). Certains ont fait valoir que, grâce à la décision concernant *Myriad*, davantage de temps et d'argent étaient consacrés aux demandes de brevet, car, par exemple, de nombreuses demandes nécessitaient un deuxième processus d'examen (Aboy *et al.*, 2018). Une étude a indiqué que les entreprises pouvaient conserver des renseignements sur les phénomènes naturels et leurs corrélations en tant que secrets commerciaux plutôt que de compter sur la protection conférée par un brevet pour obtenir un retour sur investissement, ce qui pourrait avoir une incidence négative sur la recherche et les soins aux patients (Dreyfuss *et al.*, 2018). Par exemple, une plainte administrative a été déposée contre Myriad parce qu'elle n'avait pas fourni les données génomiques qui avaient été compilées sur certains individus¹⁵¹ et qu'elle traitait sa base de données comme un secret commercial (Conley *et al.*, 2014). En fin de compte, cependant, la nouvelle génération de méthodes de recherche et de diagnostic génétiques n'exige pas toujours l'isolement des gènes et ne porte donc généralement pas atteinte aux revendications relatives à des séquences isolées (Holman, 2014).

pourraient avoir un rôle accru à jouer. Des appels ont déjà été lancés en faveur de l'adoption d'un moratoire sur l'édition du génome héréditaire.¹⁵⁸ En 2018, l'OMS a créé un groupe d'experts chargé d'examiner les difficultés liées à l'édition génomique. Ce groupe est chargé de formuler des recommandations sur les mécanismes d'encadrement appropriés pour l'édition du génome humain.¹⁵⁹

b) Innovation incrémentale et perpétuation des brevets

L'innovation incrémentale peut améliorer la sécurité, l'effet thérapeutique et le mode d'administration d'un médicament ou d'un vaccin existant, ou l'efficacité du processus de fabrication, avec des résultats positifs pour la santé publique. Les innovations incrémentales peuvent faire l'objet de brevets si elles satisfont aux critères de brevetabilité. Ainsi, l'application du critère de l'activité inventive/de la non-évidence¹⁶⁰ a également des implications pour l'innovation incrémentale.¹⁶¹ Le Comité permanent du droit des brevets a publié une étude dans laquelle il évalue l'application de l'activité inventive dans le domaine de la chimie, y compris dans le secteur pharmaceutique.¹⁶²

i) Exemples d'innovation incrémentale

Bien souvent, la première approbation d'un médicament est suivie de modifications de la formule ou du mode d'administration qui améliorent l'efficacité du traitement. Ces innovations incrémentales comprennent par exemple:

- Les nouvelles formes galéniques qui améliorent l'observance: les formules à libération contrôlée, qui permettent une administration moins fréquente (par exemple une seule prise par jour plutôt que deux) et peuvent améliorer l'observance du traitement, accroître la stabilité de la concentration du médicament et réduire les effets secondaires; les formules à libération prolongée ou les comprimés sublinguaux ou à dispersion rapide, qui sont plus faciles à prendre que les gélules et qui ont un effet plus rapide.
- Les nouvelles formes galéniques ayant une meilleure efficacité: l'ajout d'un excipient ou d'un deuxième principe actif (combinaison à dose fixe) peut souvent améliorer l'efficacité d'un médicament et/ou la commodité d'utilisation. Il y a de nombreux exemples de nouvelles formes galéniques plus efficaces, comme l'association de corticostéroïdes à des antiviraux et la coformulation de médicaments antirétroviraux.
- Les nouvelles formules ayant de meilleures caractéristiques de conservation: de nombreux médicaments perdent leur efficacité s'ils ne sont pas conservés dans la chaîne du froid, ce qui limite l'accès à ces médicaments. Des produits ayant une meilleure stabilité thermique (ou nécessitant moins de

volume de stockage) sont plus faciles à transporter et à stocker et sont donc accessibles dans les régions pauvres en ressources. C'est notamment le cas des vaccins qui peuvent être conservés dans un réfrigérateur au lieu d'un congélateur (vaccin antipoliomyélique oral, vaccin nasal contre la grippe) et des médicaments oraux qui peuvent être stockés à température ambiante.

- Les nouvelles voies d'administration: de nombreux médicaments sont initialement approuvés pour être administrés par injection, ce qui limite l'accès. Des formules permettant d'autres voies d'administration (voie orale ou nasale, timbre topique, par exemple) peuvent simplifier l'administration et/ou améliorer l'efficacité. Les antibiotiques administrés par voie orale et les vaccins nasaux en sont des exemples.
- Les dispositifs améliorés d'administration de médicaments: les produits tels que les inhalateurs ou les stylos injecteurs combinent un médicament et un dispositif d'administration. Les dispositifs combinant un médicament et un dispositif d'administration peuvent être mis à jour et brevetés après chaque mise à jour si les critères de brevetabilité sont remplis pour chaque innovation incrémentale (voir l'encadré 3.14) (Beall et Kesselheim, 2018). Ces améliorations des dispositifs n'étendent pas la protection conférée par le brevet au médicament. Il se peut toutefois que le dispositif amélioré soit le moyen le plus efficace d'administrer le médicament. Les brevets peuvent être perçus comme un obstacle à l'accès au médicament qui doit être délivré par le dispositif dans les cas où le dispositif ne peut pas être facilement contourné au moyen d'autres inventions. La protection de cette innovation incrémentale par des brevets ou des régimes réglementaires pourrait entraîner une augmentation des prix et une absence prolongée de concurrents génériques.

D'autres innovations incrémentales concernant un médicament connu et approuvé peuvent avoir un effet notable sur l'efficacité. Par exemple, l'amélioration des procédés de production peut réduire le coût de fabrication, et l'amélioration des procédés de purification peut réduire la contamination du médicament par des substances résiduelles potentiellement toxiques.

ii) Perpétuation des brevets

Certains ont dit craindre que le brevetage de nouvelles formes ou de variations mineures d'un produit existant n'ayant pas d'effet thérapeutique supplémentaire et peu de caractère inventif puisse servir à prolonger de manière inappropriée la protection par brevet, ce qui aurait un effet négatif sur l'accès aux médicaments et sur l'innovation ultérieure – stratégie dite de perpétuation des brevets (evergreening). D'après la définition de la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la

Encadré 3.14: Exemples de dispositifs médicaux combinés

L'exemple de l'EpiPen permet d'illustrer les complexités que pose la protection des dispositifs d'administration de médicaments. L'épinéphrine (adrénaline) par auto-injecteur est le traitement de première ligne de l'anaphylaxie, une réaction allergique sévère pouvant entraîner la mort. L'auto-injecteur EpiPen permet à un patient de s'auto-administrer de l'épinéphrine, un médicament synthétisé pour la première fois il y a plus de 100 ans (Bennett, 1999). L'EpiPen fournit une dose d'adrénaline grâce à une aiguille à ressort qui peut pénétrer la peau à travers les vêtements, permettant une administration rapide en cas d'anaphylaxie. Le premier auto-injecteur hypodermique a été breveté en 1977. Bien que l'EpiPen sous sa forme actuelle ait été approuvé pour la première fois en 1987, il est protégé par cinq brevets sur le dispositif d'administration de médicament qui portent de façon incrémentale sur l'auto-injecteur et le capuchon de l'aiguille. Les droits de commercialisation de l'EpiPen ont été acquis par une société en 2007. Les prix ont augmenté: aux États-Unis, le prix d'une boîte de deux EpiPen a été fixé à 608 dollars EU en 2017, soit une augmentation de 500 pour cent par rapport au prix de 2009.¹⁶³ La concurrence a été faible dans le domaine des auto-injecteurs. L'EpiPen est constitué de plusieurs pièces et il est difficile de concevoir un dispositif fiable et suffisamment différent qui ne porte pas atteinte aux brevets existants, en particulier étant donné que les règles de la FDA ont normalisé le fonctionnement de ces dispositifs pour réduire le risque que le dispositif modifié ne réponde pas aux besoins cliniques et de sécurité. Cependant, en 2018, la FDA a publié un projet de lignes directrices visant à simplifier l'approbation des dispositifs lorsque les différences de conception n'affectent pas l'effet clinique ou le profil de sécurité.¹⁶⁴ La première version générique de l'EpiPen a été approuvée par la FDA en 2018.¹⁶⁵

Un autre exemple est celui des inhalateurs-doseurs utilisés dans le traitement de l'asthme. En 2008, une nouvelle réglementation des États-Unis a exigé que les inhalateurs-doseurs contenant des propulseurs à base de chlorofluorocarbones (CFC) soient interdits en raison de l'effet des CFC sur la couche d'ozone. Avant cette interdiction, de nouveaux dispositifs utilisant des propulseurs à base d'hydrofluoroalcanes (HFA) ont été mis au point, approuvés et protégés par des brevets. Les nouveaux inhalateurs-doseurs à base d'HFA sont entrés sur le marché des États-Unis à des prix nettement plus élevés que les anciens inhalateurs-doseurs à base de CFC, et les coûts moyens ont augmenté (Gross, 2007; Jena *et al.*, 2015).

Une analyse de l'effet des brevets de dispositifs a montré que, pour les dispositifs médicaux combinés dans lesquels le dispositif était indissociable de l'administration du médicament, la protection additionnelle conférée au médicament par le brevet de dispositif, indépendamment des brevets sur le médicament, était d'une durée médiane de 4,7 ans pour les produits pour lesquels des brevets de dispositifs et de médicaments étaient inscrits dans le Livre orange de la FDA, et d'une durée médiane de neuf ans pour les produits pour lesquels seuls des brevets de dispositifs étaient inscrits dans ce registre (Beall *et al.*, 2016).

Enfin, les dispositifs utilisés pour administrer la naloxone, un traitement d'urgence des surdoses d'opioïdes, sont de plus en plus demandés en raison de l'épidémie d'abus d'opioïdes. Il existe deux dispositifs: un auto-injecteur (semblable à l'EpiPen) et un spray nasal. Ces deux dispositifs sont des produits princeps qui sont protégés par de nombreux brevets et pour lesquels il n'existe pas d'alternative sur le marché des États-Unis.¹⁶⁶ Compte tenu des préoccupations relatives à l'accès, en 2018, un département de la santé municipal, conjointement avec un groupe de la société civile, a demandé au gouvernement des États-Unis d'autoriser la production de versions génériques de ces produits sans l'autorisation du détenteur des droits en vertu du titre 28 du Code des États-Unis, paragraphe 1498 a).¹⁶⁷

santé publique (CIPHI), la perpétuation des brevets est une expression couramment utilisée pour désigner les stratégies de brevetage par lesquelles, «en l'absence de nouveau bénéfice thérapeutique apparent, les titulaires de brevets utilisent différentes stratégies pour prolonger la durée de leur exclusivité au-delà des 20 années de validité du brevet» (OMS, 2006a).

En examinant la question de la perpétuation des brevets, la CIPHI a fait l'observation suivante: «faire le départ entre les innovations incrémentales qui débouchent sur de véritables améliorations cliniques, des avantages thérapeutiques ou des progrès sur le plan de la fabrication et celles qui n'apportent aucun véritable bénéfice thérapeutique n'est pas chose facile.

Mais cela est capital pour éviter que les brevets ne soient utilisés pour faire obstacle à une concurrence légitime». Elle a recommandé que les gouvernements prennent «des mesures pour éviter que ne soient élevés des obstacles à la concurrence légitime en étudiant la possibilité d'élaborer des principes directeurs à l'intention des examinateurs de brevet sur la manière d'appliquer correctement les critères de la brevetabilité et, le cas échéant, en envisageant de modifier leur législation nationale en matière de brevets».¹⁶⁸

La question centrale est de savoir à quel moment l'adaptation ou la modification d'une première invention brevetée devient elle-même brevetable. À cet égard, il est important de juger chaque invention revendiquée dans

un brevet en fonction de ses spécificités. Le simple fait qu'une innovation est incrémentale n'est pas une raison pour refuser le brevet. En fait, l'innovation est presque toujours incrémentale par nature car la technologie évolue généralement par étapes. Pour distinguer les inventions qui satisfont au critère de l'activité inventive/de la non-évidence de celles qui n'y satisfont pas, le droit et la pratique en matière de brevets ont établi des critères de brevetabilité auxquels est subordonnée la délivrance d'un brevet.

Certains décideurs dans le domaine de la santé estiment que l'efficacité thérapeutique devrait être un critère supplémentaire pour empêcher la perpétuation des brevets et faire en sorte que la protection des innovations incrémentales ne soit accordée que si l'invention apporte suffisamment d'avantages thérapeutiques additionnels. Bien que, dans la plupart des juridictions, la valeur thérapeutique d'un produit ne soit pas en soi un critère de brevetabilité, les avantages thérapeutiques apportés par rapport à l'état de la technique¹⁶⁹ peuvent être pris en compte pour déterminer le degré d'inventivité. Par ailleurs, l'intention du brevet – par exemple multiplier les brevets pour se défendre contre la concurrence – n'est pas un critère pertinent dans la procédure de délivrance. Des mesures peuvent être prises *a posteriori*, notamment des exceptions et des limitations relatives aux droits de brevet, ou la réglementation des pratiques de licences, pour faire face aux effets indésirables de brevets valablement accordés. Par conséquent, un brevet doit être accordé si les critères de brevetabilité que sont la nouveauté, l'activité inventive et l'applicabilité industrielle, entre autres, sont remplis.

Dans le contexte d'un système de brevets, et dans la mesure où le débat sur la perpétuation concerne l'octroi de brevets (et non la manière dont les détenteurs de brevets exercent leurs droits), la question peut être abordée sous deux angles:

- Comment les critères de brevetabilité sont-ils définis par la législation nationale et comment sont-ils interprétés par la jurisprudence et la pratique? De nombreux pays ont révisé leur législation et adopté différents types de mesures. La section 3 d) de la Loi de 1970 sur les brevets de l'Inde (voir l'encadré 3.15) et la section 26.2 du Code de la propriété intellectuelle des Philippines sont deux exemples d'une définition étroite des critères de brevetabilité. Les pays ont cependant des approches différentes, et il existe différentes définitions et pratiques en ce qui concerne l'octroi de brevets pour les inventions pharmaceutiques (inventions revendiquées pour une deuxième utilisation médicale, posologies, etc.). En 2001, le Brésil a mis en place un système de «consentement préalable», en vertu duquel l'Institut national de la propriété industrielle (INPI) pouvait uniquement délivrer des brevets pour des produits et procédés pharmaceutiques sur autorisation de

l'Agence nationale de surveillance sanitaire (ANVISA) du Ministère de la santé.¹⁷⁰ L'ANVISA a élaboré des lignes directrices limitant les brevets secondaires. Toutefois, une résolution de 2017 (faisant suite à des décisions judiciaires selon lesquelles l'ANVISA n'est pas habilitée à examiner les conditions de brevetabilité) limite désormais l'évaluation que doit effectuer l'ANVISA à l'analyse des risques pour la santé publique, notamment en ce qui concerne les substances interdites.¹⁷¹ Dans certains cas, les critères de brevetabilité appliqués par un pays peuvent refléter ses obligations internationales au titre d'accords de libre-échange (ALE). Par exemple, dans le cadre de l'ALE Australie-États-Unis (AUSFTA), les parties confirment que des brevets seront conférés dans leurs juridictions respectives pour toute «nouvelle utilisation ou méthode d'utilisation d'un produit connu».¹⁷²

- Comment les critères de brevetabilité sont-ils appliqués par les examinateurs? Certains offices des brevets ont adopté des directives pour la recherche et l'examen afin de faciliter le travail des examinateurs et d'assurer la qualité des brevets délivrés. Ces directives doivent être revues et mises à jour régulièrement. L'OMPI a publié une série de liens permettant d'accéder rapidement aux directives établies par différents offices des brevets.¹⁷³ De nombreux offices des brevets, par exemple ceux de l'Allemagne, du Brésil, de la Chine, des États-Unis et du Royaume-Uni, ainsi que l'OEB, ont établi des directives pour l'examen des inventions pharmaceutiques.¹⁷⁴ Des directives à l'intention des examinateurs de brevets semblables à celles de l'article 3 d) de la Loi indienne de 1970 sur les brevets ont été adoptées par l'Argentine en mai 2012¹⁷⁵ et par la Communauté andine en 2004.¹⁷⁶ En outre, les offices des brevets doivent former les examinateurs régulièrement et maintenir une infrastructure d'appui (par exemple des bases de données sur l'état de la technique).

L'impact des politiques visant les brevets secondaires a été évalué dans deux études distinctes, dont l'une a conclu à une augmentation des rejets de demandes de brevet en Inde sur la base de l'article 3 d) de la Loi de 1970 suite à la décision rendue par la Cour suprême en 2017 (Ali *et al.*, 2017). Une autre étude a montré qu'en Inde, exemple de pays dont les critères d'octroi de brevets secondaires sont plus restrictifs, il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'octroi de brevets primaires et secondaires, par rapport à ce que font par exemple les États-Unis, le Japon ou l'OEB, qui délivrent nettement moins de brevets secondaires que de brevets primaires. Selon l'auteur de cette étude, les restrictions sur les brevets secondaires n'ont donc eu que peu d'effet direct sur les résultats de l'examen des brevets.¹⁷⁷

Une question qui a été soulevée est de savoir si la tâche consistant à vérifier si une innovation incrémentale,

Encadré 3.15: Comment l'Inde définit et applique les critères de brevetabilité

Lorsqu'elle a révisé sa législation sur les brevets pour se conformer à la prescription de l'Accord sur les ADPIC selon laquelle les produits pharmaceutiques doivent être brevetables, l'Inde a adopté des critères spécifiques de brevetabilité pour les produits chimiques en ajoutant l'article 3 d) à sa Loi sur les brevets (Loi de 2005 portant modification de la Loi sur les brevets). Cet article indique que «la simple découverte d'une nouvelle forme d'une substance connue qui ne se traduit pas par une amélioration de l'efficacité connue de cette substance ou la simple découverte d'une propriété nouvelle, ou d'une nouvelle utilisation d'une substance connue, ou la simple utilisation d'un procédé, d'une machine ou d'un dispositif connus, à moins que cette dernière ne débouche sur un nouveau produit ou n'emploie au moins un nouveau réactif» n'est pas une invention. L'article fournit aussi l'explication suivante: «Aux fins de la présente clause, les sels, esters, éthers, polymorphes, métabolites, formes pures, tailles de particules, isomères, mélanges d'isomères, complexes, associations ou autres dérivés d'une substance connue sont réputés être la même substance, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de l'efficacité».

En 2007, l'Office indien des brevets, suite à l'opposition exprimée par une organisation de malades, a refusé un brevet à un laboratoire pharmaceutique pour son médicament anticancéreux mésylate d'imatinib en se fondant sur l'article 3 d). En 2013, la Cour suprême indienne a rejeté un appel contre cette décision.¹⁷⁸ Elle a estimé que, même si l'article 3 d) n'interdisait pas la protection par brevet pour toutes les inventions incrémentales, l'invention, pour être brevetable, devait satisfaire au critère de l'amélioration de l'efficacité prévu dans cet article, lu conjointement avec son explication. La forme cristalline bêta du mésylate d'imatinib était une nouvelle forme d'une substance connue, l'imatinib, et ne répondait pas au critère de l'amélioration de l'efficacité prévu à l'article 3 d). La Cour suprême a décidé que l'«efficacité» au sens de l'article 3 d) de la Loi indienne sur les brevets correspondait à l'«efficacité thérapeutique» et a déclaré que ce terme devait être interprété «strictement et étroitement». Comme aucun élément de preuve n'a été présenté pour indiquer que le mésylate d'imatinib produirait une amélioration de l'efficacité thérapeutique par rapport à l'imatinib, l'appel contre le rejet de la demande de brevet n'a pas abouti¹⁷⁹.

En 2015, la Haute Cour de Delhi a indiqué que l'article 3 d) avait pour objet d'encourager l'innovation incrémentale dans le secteur pharmaceutique. L'article 3 d) établissait un seuil pour déterminer ce qui était considéré comme la même substance et ce qui était considéré comme une nouvelle invention au sens de l'article 2 j) de la Loi sur les brevets. Lorsqu'un produit dérivé est considéré comme «[e] même» qu'une substance connue au sens de l'article 3 d), il est, bien entendu, protégé par le brevet existant pour cette substance connue.¹⁸⁰

qui satisfait par ailleurs aux critères de brevetabilité, apporte des avantages thérapeutiques ou empêche la concurrence doit incomber à l'office des brevets ou devrait plutôt être confiée aux autorités de la concurrence ou aux autorités sanitaires (Yamane, 2011).

Laissant de côté la question de la brevetabilité, il faut noter que l'octroi d'un brevet sur une amélioration incrémentale d'un produit pharmaceutique est indépendant du brevet délivré pour le produit d'origine. Plus précisément, il ne prolonge pas la durée de validité du premier brevet. Le nouveau brevet couvrira la forme améliorée du médicament, mais la protection de la version d'origine prendra fin à l'expiration du premier brevet.

Toutefois, même lorsque le brevet sur la version d'origine est arrivé à expiration et qu'une version générique pourrait être commercialisée du simple point de vue du brevet, il ne sera peut-être toujours pas possible de mettre un générique sur le marché pour des raisons réglementaires, y compris lorsque des exclusivités réglementaires s'appliquent (voir chapitre II, section A.6 f)).

Enfin, des recherches menées en Australie pour déterminer qui étaient les titulaires de brevets sur des innovations ultérieures ont montré qu'une part importante

des activités de brevetage était réalisée par des sociétés autres que le fabricant du princeps, y compris des fabricants de génériques, et que ces tierces parties détenaient jusqu'aux trois quarts des brevets secondaires (Christie *et al.*, 2013; Lloyd, 2013).

c) Revendications portant sur une indication médicale

L'article 27.3 a) de l'Accord sur les ADPIC permet aux pays d'exclure de la brevetabilité les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales pour le traitement des personnes ou des animaux. Dans certains pays qui ont transposé cette exclusion dans leur législation, des revendications portant sur une indication médicale ont vu le jour dans la pratique. Ces revendications ne peuvent pas porter sur la méthode de traitement, mais peuvent concerner une nouvelle utilisation médicale d'un produit déjà connu.

Lorsqu'une substance connue, utilisée à des fins non médicales déterminées, se révèle plus tard efficace dans le traitement d'une maladie, une demande de brevet peut être déposée pour revendiquer cette substance spécifiquement en vue de son utilisation

pour la «première indication médicale» (aussi appelée «utilisation secondaire» ou «nouvelle utilisation») du produit connu.¹⁸¹ Si la première indication ou l'utilisation antérieure de la substance connue était déjà d'ordre médical, les revendications de produits nouvellement déposées au sujet de cette substance pour une autre utilisation médicale sont qualifiées de «deuxième indication médicale». Ces revendications, si elles sont acceptées du fait que tous les critères de brevetabilité prévus par les dispositions législatives applicables ont été remplis, protègent un produit déjà connu pour l'utilisation médicale spécifiée. L'Accord sur les ADPIC ne traite pas expressément de cette question. Les législations sur les brevets diffèrent sur ce point.

Certaines excluent expressément le brevetage des inventions de première ou de deuxième indication médicale. Par exemple, la Décision 486 de la Communauté andine – législation commune des États membres de la Communauté andine en matière de propriété intellectuelle – dispose ce qui suit à l'article 21: «Les produits ou procédés déjà brevetés, compris dans l'état de la technique ..., ne peuvent pas faire l'objet d'un nouveau brevet du seul fait qu'ils sont destinés à un usage autre que celui couvert par le brevet initial».¹⁸² L'article 3 d) de la Loi indienne sur les brevets (2005) dispose que la «nouvelle utilisation d'une substance connue» n'est pas une invention, à moins qu'il n'y ait une amélioration de l'efficacité thérapeutique.¹⁸³ Selon les Directives de 2012 sur les brevets de l'Argentine, les méthodes de traitement thérapeutique n'étaient pas considérées comme étant d'application industrielle; les revendications portant sur une indication médicale n'étaient pas considérées comme satisfaisant au critère de la nouveauté; et les revendications médicales de type suisse (voir plus loin dans la présente section) seraient équivalentes à une méthode de traitement médical. Par conséquent, ces inventions n'étaient pas brevetables.¹⁸⁴ Les Directives des Philippines sur les brevets¹⁸⁵, qui donnent des indications sur les articles 22 et 26 du Code de la propriété intellectuelle, acceptent les revendications de première ou deuxième utilisation médicale ou d'utilisation médicale ultérieure, en précisant que «ce nouvel effet technique d'une substance connue doit déboucher sur une application thérapeutique véritablement nouvelle, qui est le traitement d'une pathologie différente». Les Directives prescrivent que les revendications de deuxième utilisation médicale ou d'utilisation médicale ultérieure doivent prendre la forme d'une revendication de type suisse. Les Directives précisent que l'OEB a abandonné cette forme de revendication. L'Office philippin de la propriété intellectuelle a néanmoins décidé de continuer à accepter les revendications d'utilisation médicale ultérieure revêtant la forme de revendications de type suisse, le but étant également d'aider les examinateurs à faire la distinction entre les revendications d'utilisation médicale ultérieure et les revendications de première utilisation médicale.

Certaines juridictions autorisent les revendications de première ou deuxième indication médicale ou d'indication médicale ultérieure. C'est le cas, par exemple, de l'article 54 4) et 5) de la Convention sur le brevet européen (CBE) révisée en 2000 (CBE 2000).¹⁸⁶ En substance, ces dispositions indiquent que la prescription relative à la nouveauté n'exclut pas la brevetabilité d'une substance connue utilisée pour une nouvelle méthode de traitement ou de diagnostic.¹⁸⁷ La Grande Chambre de recours de l'OEB a précisé que, «lorsque l'utilisation d'un médicament pour traiter une maladie est déjà connue, l'article 54 5) CBE n'exclut pas que ce médicament soit breveté pour son utilisation dans un traitement thérapeutique différent de la même maladie».¹⁸⁸ Il faut noter que tous les autres critères de brevetabilité énoncés dans la CBE doivent être respectés pour qu'un brevet soit délivré pour une nouvelle utilisation médicale d'une substance connue. Toutefois, ce brevet n'étend pas la protection par brevet de l'utilisation thérapeutique déjà connue.

Avant la révision de 2000, la CBE autorisait les revendications de brevet sur une première indication médicale, mais pas sur des indications médicales ultérieures. En 1984¹⁸⁹, la Grande Chambre de recours de l'OEB a accepté, pour l'OEB, la pratique suisse consistant à accepter des revendications sous la forme suivante: «l'utilisation du composé X dans la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'indication Y». Ces revendications étaient appelées revendications médicales de type suisse. Il s'agissait de revendications de procédé couvrant le processus de fabrication d'un médicament connu pour une nouvelle indication médicale. Ces revendications ne portaient pas sur des méthodes de traitement du corps humain ou animal, qui sont exclues de la brevetabilité en vertu de l'article 53 c) de la CBE. Avec l'adoption de la CBE 2000, qui a autorisé les revendications sur des indications médicales ultérieures au titre du nouvel article 54 5), les revendications de type suisse sont devenues obsolètes en Europe, et la Grande Chambre de recours a décidé que ces revendications ne seraient plus acceptées pour les demandes dont la date de dépôt ou la date de priorité était le 29 janvier 2011 ou une date ultérieure.¹⁹⁰

Comme l'illustre le cas de la fluoxétine (voir l'encadré 3.16), les prix d'un même principe actif peuvent varier considérablement lorsqu'il est vendu sous la forme d'un produit différent pour traiter une affection différente.

Une décision rendue par la Cour suprême du Royaume-Uni en 2018 pourrait illustrer les implications des brevets d'indication médicale pour l'industrie des génériques.¹⁹¹ L'affaire concerne la fabrication par des fabricants de génériques de produits dits «skinny label», qui sont destinés au traitement d'une indication non brevetée, mais prescrits par des médecins, vendus par des pharmaciens et utilisés par des patients pour l'indication qui est encore protégée par un brevet, et la question de savoir si les fabricants de génériques portent atteinte au brevet. La

Encadré 3.16: Brevets de seconde utilisation: le cas de la fluoxétine

La fluoxétine (plus connue sous le nom de «Prozac») a été mise sur le marché aux États-Unis en 1987 pour le traitement de la dépression, et le brevet américain a expiré 14 ans plus tard, en 2001. Mais entre-temps, on a découvert que la fluoxétine permettait aussi de traiter une autre indication: le trouble dysphorique prémenstruel. En 1990, une firme pharmaceutique a obtenu un brevet pour cette seconde utilisation (brevet américain n° 4,971,998) et, en 2000, elle a obtenu une approbation réglementaire pour cette indication sous le nom de Sarafem. Bien que les deux médicaments contiennent le même principe actif (le chlorhydrate de fluoxétine) à une dose identique (20 mg), leurs prix sont très différents aux États-Unis: dans une pharmacie, le prix d'un comprimé de Prozac était de 0,83 dollar EU alors que celui d'un comprimé de Sarafem était de 9,26 dollars EU.

décision laisse entendre que, pour qu'il y ait atteinte au brevet, le fabricant doit pouvoir raisonnablement prévoir l'utilisation du médicament pour l'objectif protégé et souhaiter cette utilisation. En conséquence, les produits de type «skinny label» ne porteraient pas atteinte au brevet lorsque le fabricant n'a pas l'intention subjective de le faire. Dans ce cas particulier, aucune atteinte n'a été constatée, en partie parce que le défendeur avait clairement indiqué qu'il n'avait pas l'intention de porter atteinte au brevet en demandant une autorisation de mise sur le marché excluant explicitement les indications brevetées et en adressant des avertissements aux pharmacies et aux institutions apparentées pour qu'elles ne prescrivent pas ni ne vendent le médicament pour les indications protégées par le brevet.

La brevetabilité de premières ou deuxième indications médicales ou d'indications médicales ultérieures est sujette à débat et illustre bien la difficulté, en droit des brevets, de trouver un équilibre entre l'accès aux médicaments et l'innovation. D'une part, les opposants aux brevets d'indication médicale soutiennent que ces brevets limitent l'accès aux médicaments, récompensent des activités non inventives et prolongent inutilement la protection par un brevet de certaines substances thérapeutiques. D'autre part, les défenseurs de ces brevets sont d'avis qu'une utilisation médicale supplémentaire peut être en soi une invention et que la mise au point et l'essai clinique d'une seconde utilisation ont tout autant besoin d'incitations, cette seconde utilisation pouvant même avoir, dans certains cas, des effets thérapeutiques plus importants que la première.

5. Questions postérieures à la délivrance des brevets: questions relatives à l'exploitation des brevets

Une fois qu'un brevet a été délivré, certaines considérations d'ordre juridique et pratique déterminent l'influence et l'impact qu'il aura sur le développement et la diffusion de la technologie brevetée. Il s'agit notamment des possibilités qui existent s'agissant de déterminer la portée juridique des droits conférés par le brevet, et des méthodes de cession de ces droits. Cette section présente les considérations les plus pertinentes pour le développement de produits.

a) Exception pour la recherche

Une exception pour la recherche ou pour l'utilisation expérimentale est l'une des «exceptions limitées» les plus courantes aux lois nationales sur les brevets, conformément à l'article 30 de l'Accord sur les ADPIC. Un groupe spécial de l'OMC chargé du règlement d'un différend l'a définie comme étant «l'exception en vertu de laquelle l'utilisation du produit breveté à des fins d'expérimentation scientifique, pendant la durée du brevet et sans le consentement du titulaire, n'est pas une contrefaçon».¹⁹² Cette exception permet aux chercheurs d'examiner les inventions brevetées et de chercher des améliorations sans craindre de porter atteinte au brevet.

De nombreux pays prévoient différents niveaux d'exception pour des actes effectués à des fins expérimentales ou pour la recherche scientifique. En général, la portée de l'exception peut être définie par le but visé par la recherche ou l'expérimentation, le point de savoir si la recherche ou l'expérimentation à des fins commerciales sont autorisées, et/ou la manière dont l'acte expérimental se rapporte à l'invention brevetée (autrement dit, si l'acte autorisé est la recherche *avec* ou *sur* l'invention brevetée).¹⁹³

Certains pays limitent l'exception aux actes accomplis sans but lucratif ou commercial. Ainsi, aux États-Unis, la Cour d'appel du circuit fédéral a soutenu, dans l'affaire *Madey contre Duke University*¹⁹⁴, que l'utilisation d'un brevet sans le consentement de son titulaire pour servir «les intérêts commerciaux légitimes du contrevenant» devait être considérée comme une atteinte à un brevet.

Certains pays n'appliquent l'exception pour la recherche qu'aux actes qui consistent à examiner le fonctionnement de l'invention ou cherchent à améliorer celle-ci, ce que l'on appelle souvent la «recherche sur l'invention».¹⁹⁵ Dans ces pays, l'utilisation de l'invention brevetée pour effectuer des recherches sur un sujet différent, également appelé «recherche avec l'invention», n'est pas couverte

par l'exception pour la recherche. Cette distinction est particulièrement pertinente pour la discussion sur les outils de recherche (voir la sous-section b) ci-dessous).

Certains pays considèrent que les actes, tels que les études, qui visent l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de technologies médicales relèvent de l'exception pour la recherche (voir chapitre IV, section C.3 a i)).¹⁹⁶

Dans les juridictions où l'exception pour la recherche n'est pas suffisamment large pour permettre la recherche d'un produit ultérieur, par exemple avec un outil de recherche breveté (voir la sous-section b) ci-dessous), le chercheur doit obtenir une licence à des conditions qui doivent être convenues d'un commun accord. Il se peut que le régime de licences obligatoires permette cette recherche en aval, sous réserve du respect des prescriptions de la législation nationale.¹⁹⁷

Selon le Comité permanent du droit des brevets, 113 pays prévoient des exceptions pour la recherche.¹⁹⁸ Les réponses à un questionnaire des États membres et des bureaux régionaux de l'OMPI fournissent des renseignements sur diverses pratiques nationales concernant les exceptions pour l'utilisation expérimentale et la recherche scientifique.¹⁹⁹

b) Outils de recherche

Dans le passé, la discussion sur les exceptions pour la recherche a essentiellement porté sur les outils de recherche en biotechnologie. Les inventions biotechnologiques brevetables ne sont pas nécessairement des produits finals tels que de nouveaux médicaments, mais peuvent être des outils de recherche «en amont» indispensables pour le développement de produits pharmaceutiques «en aval». Ces outils de recherche sont des ressources que les scientifiques utilisent pour faciliter une expérience ou produire un résultat. Il peut s'agir de techniques de recherche (par exemple des outils d'édition génomique telles que CRISPR-Cas et des techniques d'amplification de l'ADN), de consommables de recherche (par exemple des enzymes ou des réactifs) ou de cibles de recherche (par exemple le matériel génétique utilisé pour de nouveaux médicaments ou vaccins). Lorsque les technologies comprennent des séquences d'ADN, les chercheurs en génétique n'ont souvent aucun moyen de les contourner. Par exemple, les étiquettes de séquences exprimées sont de petits fragments de gène qui peuvent servir à identifier des gènes inconnus et à localiser leur emplacement dans un génome. L'amplification en chaîne par polymérase est un outil ou une technique de recherche bien connu qui sert à amplifier de petits segments d'ADN. Un brevetage large de ces types d'inventions peut désavantager ceux qui souhaitent s'en servir pour développer d'autres

produits, tandis que des revendications plus étroites peuvent permettre leur utilisation en aval.

Lorsqu'il existe une exception pour la recherche (voir la sous-section a) ci-dessus), elle ne s'applique pas nécessairement à l'utilisation d'outils de recherche brevetés dans toutes les circonstances. Dans un certain nombre de pays, l'exception pour la recherche est limitée aux actes expérimentaux qui sont liés à l'objet de l'invention brevetée ou aux actes expérimentaux *sur*²⁰⁰ l'invention brevetée, et la recherche avec l'outil protégé n'est pas exclue.²⁰¹ En Belgique, le texte de la disposition relative à l'exception pour la recherche dispose que cette exception s'applique aux «actes accomplis à des fins scientifiques sur et/ou avec l'objet de l'invention brevetée».²⁰² La Suisse a institué un droit de licence non exclusive pour l'utilisation des outils de recherche, par exemple pour la prolifération cellulaire dans le domaine de la biotechnologie.²⁰³ L'appendice du document SCP/29/3 de l'OMPI contient diverses dispositions juridiques relatives à l'exception pour la recherche.²⁰⁴

Lorsque la liberté d'utiliser des outils de recherche n'est pas assurée par des exceptions aux droits de brevet, l'octroi de licences est essentiel pour permettre l'accès aux technologies concernées. Bien que les titulaires de brevets aient le droit de fixer les conditions de la licence, la portée de ces conditions peut parfois être restrictive.

Aux États-Unis, les NIH cherchent à la fois à garantir un large accès aux outils de recherche développés grâce à des fonds publics et à préserver les possibilités de mise au point de nouveaux produits. À cette fin, ils encouragent des politiques en matière de licences qui permettent à la communauté scientifique de mettre au point des produits et d'avoir accès à de nouveaux outils de recherche.²⁰⁵ En outre, la législation des États-Unis prévoit qu'un organisme fédéral ne peut accorder une licence exclusive ou partielle sur une invention appartenant à l'Administration fédérale que si «l'octroi de la licence bénéficiera au public, d'après ce qu'indiquent les intentions et les projets du demandeur et sa capacité de mettre l'invention en pratique ou d'en promouvoir d'une autre manière l'utilisation par le public, et si la portée de l'exclusivité proposée n'est pas plus grande que ce qui est raisonnablement nécessaire pour inciter à mettre l'invention en pratique, comme le propose le demandeur, ou pour promouvoir l'utilisation de l'invention par le public».²⁰⁶

Dans le cas de CRISPR, chacun des principaux titulaires de brevets (dont certains bénéficient d'un financement public) a concédé ses droits sous licence à des sociétés dérivées qui peuvent ensuite concéder à des partenaires commerciaux des licences exclusives pour la technologie dans des domaines spécifiques, y compris la thérapie humaine et la thérapie CAR-T. En conséquence, bien que CRISPR soit librement accessible en tant qu'outil pour la

recherche universitaire, les sociétés dérivées accordent des licences exclusives étendues à d'autres titulaires de licences, notamment des sociétés biopharmaceutiques. Cependant, ces sociétés n'ont pas toujours la capacité de travailler sur toute la gamme des cibles génétiques couvertes par ces licences exclusives étendues. Cela peut avoir une incidence négative sur la concurrence et créer des obstacles en matière d'innovation pour la découverte et le développement de médicaments (Contreras et Sherkow, 2017).

c) Licences et cession de brevets dans le contexte de l'innovation

Le détenteur d'un brevet peut ne pas disposer des ressources nécessaires pour exploiter une invention et pour passer du stade de la recherche en laboratoire à celui de la mise sur le marché d'un produit. Pour développer un produit, il faut posséder les compétences, les installations et les capitaux nécessaires pour poursuivre la recherche; il faut effectuer des tests et des essais et organiser la production; il faut ensuite obtenir une approbation réglementaire et, enfin, il faut fabriquer, commercialiser et distribuer le produit final. L'ingéniosité d'une invention et l'avantage concurrentiel qu'elle procure ne suffisent pas à garantir le succès. Dans ce cas, le titulaire du brevet – qu'il appartienne au secteur public ou au secteur privé – doit examiner s'il est dans son intérêt de céder la technologie ou de concéder une licence à une autre partie à même de la développer. Chaque option offre différents degrés de contrôle sur la technologie et peut assurer différents niveaux de rentabilité et différents avantages sanitaires.

La cession d'un brevet peut consister en une vente ou en un transfert sans compensation, à un PDP par exemple. Elle implique une perte de contrôle sur la technologie. En général, la cession lors des premières étapes de la R&D est moins rentable qu'à un stade ultérieur, car le cessionnaire assume alors plus d'incertitude et de risque. Le cédant peut être obligé de fournir des conseils techniques pendant une certaine période.

Les licences de brevet ont une portée variable. Une licence exclusive garantit au preneur de licence qu'il ne sera pas exposé à la concurrence au cours de la production et de la distribution du produit, pas même de la part du donneur de licence. Les licences peuvent être limitées à un territoire particulier et elles peuvent aussi autoriser ou interdire les sous-licences. Une licence non exclusive permet au donneur d'accorder des licences à d'autres parties sur le territoire contractuel. Les licences peuvent également être limitées à certains domaines d'utilisation. Cela permet de céder une licence pour le même brevet ou des brevets connexes à différentes parties dans différents domaines. Les brevets portant sur des technologies médicales se prêtent souvent à des licences limitées à

un domaine d'utilisation, parce que ces technologies ont souvent des usages multiples. Par exemple, une même technologie peut être utilisée à des fins diagnostiques ou thérapeutiques pour la même maladie ou pour différentes maladies. La licence limitée à un certain domaine laisse au titulaire du brevet plus de liberté pour céder le brevet à d'autres parties pour d'autres domaines d'utilisation et en tirer plus de profit. Les licences peuvent aussi prévoir la commercialisation de composés supplémentaires ou l'utilisation dans d'autres domaines, ce qui permet au preneur de licence de développer d'autres produits. La rémunération que le donneur de licence obtient du preneur dépend de l'objectif poursuivi par chacun d'eux, du degré d'exclusivité, de l'étendue du territoire contractuel, des restrictions d'utilisation, des options prévues dans la licence et de sa durée, ainsi que de la valeur de la technologie elle-même. Il est possible en outre de partager volontairement la technologie sans contrat de licence formel.

La stratégie d'une entité en matière de licences porte à la fois sur ses apports et sur ses résultats dans le processus de développement d'un produit. Elle consiste à déterminer, conformément aux objectifs globaux de l'entité, quels modèles de licences appliquer, et dans quel but. La gestion de la propriété intellectuelle dans l'intérêt général peut stimuler l'innovation par l'octroi de licences non exclusives ou, si une licence exclusive est nécessaire pour encourager la poursuite du développement, elle peut restreindre le domaine d'utilisation de la licence afin de réserver les autres domaines de la recherche pouvant utiliser la même technologie.²⁰⁷

d) Les brevets dans les accords de R&D et les autres formes de collaboration

Le développement des technologies médicales passe par diverses formes de collaboration qui ont des implications pour l'accès à ces technologies après la délivrance des brevets. À une extrémité, la recherche publique traditionnelle place tous les résultats dans le domaine public, où ils peuvent être utilisés librement par tous ceux qui participent à la mise au point de produits. À l'autre extrémité, il y a le modèle conventionnel de l'entreprise privée verticalement intégrée, qui procède à la R&D en interne en exerçant des droits d'exclusivité pour empêcher l'utilisation des résultats par des tiers, de manière à défendre les intérêts commerciaux de l'entreprise. Rares sont les entreprises pharmaceutiques qui ont encore la capacité d'opérer de façon pleinement intégrée et exclusive.

Entre ces deux extrêmes, il y a de nouvelles formes de collaboration commerciale qui combinent différents intrants pour fournir un produit complexe, comme un nouveau médicament ou un nouveau vaccin. Dans le domaine de la biotechnologie, il est fréquent que

plusieurs donneurs de licences et autres titulaires de droits interviennent avant la mise sur le marché du produit final. Les droits de brevet peuvent également être exploités par d'autres moyens non conventionnels, par exemple en permettant l'accès aux améliorations et aux développements de technologies sous licence, par le biais du libre accès et de communautés de brevets pour la santé publique, ou de communautés de brevets commerciaux qui permettent aux concurrents de développer des produits sur la base de plates-formes technologiques préconcurrentielles (voir l'analyse des structures de l'innovation dans la section B.4).

Les partenariats de recherche collaborative permettent souvent de réduire le fossé entre les secteurs public et privé, la recherche étant entreprise dans le cadre de PPP collaboratifs auxquels participent l'industrie et les universités. De plus en plus, ces collaborations de recherche dépassent les frontières et la gestion de la propriété intellectuelle peut devenir plus complexe lorsque plusieurs juridictions sont concernées. Au Royaume-Uni, des accords types ont été mis au point pour soutenir ces formes de collaboration.²⁰⁸ Un accord type de procédure accélérée a également été élaboré par Public Health England afin d'évaluer les possibilités de traitement des maladies à virus Ebola et Zika et de partager les résultats avec les parties prenantes en vue d'une réponse mondiale coordonnée.²⁰⁹

e) Grappes de brevets et maquis de brevets

Il n'existe pas de définition communément admise de l'expression «maquis de brevets». Selon un auteur, elle désigne «un réseau dense de droits de propriété intellectuelle enchevêtrés à travers lequel une entreprise doit se frayer un chemin pour pouvoir commercialiser une nouvelle technologie» (Shapiro, 2001). Dans cette situation, la multiplicité des droits de brevet détenus par différentes parties doit être prise en compte par les concurrents et par les nouveaux arrivants sur un marché dans un domaine technologique donné. Cela peut les obliger à négocier des accords de licence multiples, ce qui peut soulever des difficultés et entraver la mise en œuvre d'un projet. La Commission européenne a déterminé que la création de «grappes de brevets» par le dépôt de nombreux brevets pour le même médicament était une stratégie courante des laboratoires pharmaceutiques (Commission européenne, 2009). Ceux-ci déposeraient un grand nombre de brevets additionnels sur des variations du même produit, en particulier pour des médicaments vedettes, très tard dans le cycle de vie du médicament, quand la validité du brevet principal est près d'expirer.²¹⁰ La Commission a estimé qu'en raison de ces grappes de brevets, il était plus difficile pour les fabricants de génériques de déterminer s'ils pouvaient développer une

version générique du médicament originel sans porter atteinte à l'un des nombreux brevets déposés sur ce médicament. Le nombre de brevets accroît en outre le risque de litiges coûteux pour les fabricants de génériques.

Il existe un maquis de brevets pour des technologies complexes, comme les technologies de l'information et de la communication (TIC) et les produits pharmaceutiques. Le phénomène peut se produire dans les domaines techniques où plusieurs entreprises entrent en concurrence sur le même segment et où il se produit une fragmentation de la titularité des brevets. Les maquis de brevets soulèvent un certain nombre de problèmes, notamment le risque que la forte densité des brevets fasse obstacle à la R&D; les coûts élevés, voire excessifs, des licences; le refus des titulaires de brevets d'accorder une licence; et les difficultés liées au contournement des brevets (IPO, 2011).²¹¹

Une solution proposée consiste en accords de licence croisés. Mais certains ont fait valoir que cette mesure risquait d'aggraver le problème car elle pourrait amener les entreprises concurrentes à demander un plus grand nombre de brevets pour renforcer leur pouvoir de négociation. Les communautés de brevets ont également été suggérées comme un moyen de réduire les coûts de transaction.²¹²

Les études empiriques sur les maquis de brevets donnent des résultats très variés. D'après l'une d'elles, 3 pour cent des chercheurs universitaires travaillant dans le domaine biomédical avaient abandonné un projet au cours des trois années précédentes en raison du trop grand nombre de brevets portant sur leur domaine de recherche. Cette étude a révélé que l'accès à l'investissement matériel en recherche était plus problématique, 20 pour cent des demandes intra-universitaires étant refusées.²¹³ D'après une autre étude, 40 pour cent des chercheurs interrogés – dont 76 pour cent des chercheurs en biosciences ayant répondu à l'enquête – considéraient que leurs travaux souffraient de difficultés d'accès aux technologies brevetées. Parmi ces chercheurs, 58 pour cent ont signalé des retards et 50 pour cent des modifications de leurs projets de recherche, et 28 pour cent ont dit avoir abandonné leurs travaux de recherche. Le plus souvent, la modification ou l'abandon d'un projet de recherche était dû à la trop grande complexité de la négociation de contrats de licence (58 pour cent), suivie par le niveau élevé des redevances individuelles (49 pour cent).²¹⁴

f) Questions relatives à la liberté d'exploitation

Cette sous-section analyse brièvement les questions soulevées dans une analyse de la liberté d'exploitation (FTO).²¹⁵

i) Définition de la liberté d'exploitation

L'évaluation FTO est importante pour décider de lancer ou de poursuivre des projets de R&D et d'utiliser ou de commercialiser de nouveaux produits. Cette évaluation repose sur un avis juridique sur le point de savoir si la fabrication, l'utilisation, la vente ou l'importation d'un produit donné n'est pas susceptible de porter atteinte aux droits de PI ou aux droits de propriété matérielle de tierces parties. Les décideurs utilisent une analyse FTO pour prendre des décisions en matière de gestion des risques concernant la R&D, ainsi que le lancement et la commercialisation d'un produit. Toutefois, la FTO ne signifie pas qu'il n'y a aucun risque d'atteinte aux DPI d'une autre partie. Il s'agit d'une évaluation relative fondée sur l'analyse et la connaissance de la cartographie de la PI pour un produit donné, dans une juridiction donnée et à un moment donné.

ii) Stratégies en matière de liberté d'exploitation

La décision d'entreprendre une analyse FTO et de demander un avis en la matière à un avocat ou à un conseil en brevets est fondée sur une évaluation préliminaire des risques. Les considérations relatives à la liberté d'exploitation sont pertinentes à tous les stades du cycle de développement d'un produit. Mais dans la pratique, il serait difficile d'effectuer une analyse FTO détaillée et d'obtenir un avis juridique en la matière pour chaque produit ou procédé lors des premières phases du processus. En effet, les caractéristiques détaillées du produit ne peuvent pas être connues de manière suffisamment détaillée et avec assez de certitude à ce stade. Par ailleurs, si une licence est demandée à un stade avancé du processus, on risque de ne pas l'obtenir, ou de devoir négocier dans des conditions défavorables et avec une marge de manœuvre réduite. De plus, on court le risque d'être impliqué dans une procédure pour atteinte à la propriété intellectuelle.

La négociation d'une licence est une façon simple d'obtenir le consentement du titulaire d'un droit en vue d'une activité commerciale. Cette approche peut présenter l'avantage de privilégier les intérêts mutuels dans une affaire, d'une manière bénéfique pour toutes les parties. Les licences peuvent contenir des renseignements supplémentaires, notamment du savoir-faire, des données réglementaires, des secrets commerciaux et des marques de fabrique ou de commerce. Les accords peuvent prévoir des versements initiaux, des paiements d'étape, des redevances ou une combinaison des trois; ils peuvent aussi consister en accords de licence croisée, dans le cadre desquels les preneurs et les donneurs de licence s'accordent mutuellement certains droits. Les licences peuvent aussi prévoir – cela est même fréquent – une obligation de rétrocession pour les améliorations, des options sur les nouvelles inventions et le partage des nouvelles données.

Ces options peuvent être particulièrement utiles si une collaboration à long terme est envisagée et si la poursuite de la recherche peut conduire à des améliorations de la technologie sous licence ou protégée.

Cependant, la négociation d'une licence n'aboutit pas toujours à l'accord souhaité, même si le preneur de licence potentiel a fait des efforts raisonnables pour obtenir la licence. Dans des situations de ce genre, une licence obligatoire est une voie à explorer.²¹⁶

Au lieu de chercher à obtenir un accord de licence ou une licence obligatoire, on peut chercher à faire invalider le brevet «bloquant». Ce brevet peut en effet avoir été accordé à tort, auquel cas il peut être contesté et invalidé. Mais une action en justice peut être coûteuse et longue, et le résultat est souvent incertain.

Une autre option est de demander un pacte de non-revendication en vertu duquel un détenteur de droits confirme dans une déclaration publique que les droits ne seront pas exercés dans certaines circonstances, dans certains domaines ou dans certains lieux. Un tel accord peut être particulièrement adapté dans le cas de licences «humanitaires» visant à répondre à des besoins socioéconomiques. Il présente en outre l'avantage de simplifier les questions de responsabilité du fait des produits (Krattiger, 2007b).

Au lieu d'utiliser les moyens juridiques disponibles, la société peut adapter le projet à la situation sur le plan de la PI. Une option peut être de modifier le produit de telle sorte qu'il ne soit pas nécessaire d'obtenir une licence. Cette stratégie fonctionne s'il existe des variantes du produit et si les différentes options sont analysées au début du processus de R&D (c'est-à-dire à un moment où il est plus facile de modifier le produit). L'absence d'autres options peut stimuler la recherche pour trouver une nouvelle solution pour le projet. Le contournement peut retarder le développement du produit mais peut aussi conduire à de nouvelles inventions – et même à de meilleurs produits – ce qui peut aboutir à un nouvel objet de PI pouvant faire l'objet d'une licence croisée. Par contre, le contournement d'un brevet peut augmenter les coûts.

L'examen des différentes options juridiques, financières et en matière de recherche peut amener à décider d'abandonner un projet. En revanche, la décision de ne pas tenir compte des brevets existants et d'attendre que le titulaire fasse valoir ou non ses droits peut entraîner des pertes financières supplémentaires – en particulier si une plainte en contrefaçon aboutit au paiement de dommages-intérêts.

Enfin, les problèmes de liberté d'exploitation peuvent être résolus par la fusion-acquisition des entreprises concurrentes.

Pour trouver une bonne stratégie afin de garantir la liberté d'exploitation, il faut examiner toutes les options et évaluer les risques liés à chaque option, compte tenu du contexte institutionnel, du type de produit et de la dynamique du marché. Dans la pratique, plusieurs options sont envisagées simultanément.

Un avis concernant la liberté d'exploitation donne seulement une image instantanée de la PI pour un produit à un moment donné. La cartographie des brevets se modifie à mesure que des brevets sont demandés, délivrés, arrivent à expiration ou sont invalidés. De ce fait, les stratégies doivent être revues régulièrement et les tactiques doivent être adaptées en fonction des circonstances.

E. Échange de virus grippaux, accès aux vaccins et autres avantages

Points essentiels

- Le Cadre de préparation de l'OMS en cas de grippe pandémique pour l'échange des virus grippaux et l'accès aux vaccins et autres avantages (PIP) définit une approche mondiale de l'échange de virus grippaux à potentiel pandémique. Il permet de partager les avantages dérivés de ces virus, y compris la gestion de la propriété intellectuelle s'y rapportant.
- Les accords types sur le transfert de matériels (SMTA) conclus au titre du Cadre PIP stipulent que les laboratoires participants ne doivent pas chercher à obtenir des droits de propriété intellectuelle (DPI) sur le matériel biologique PIP. Ces accords prévoient en outre plusieurs options pour que les bénéficiaires de matériel biologique, tels que les fabricants de vaccins antigrippaux, concluent des accords de partage des avantages.

Le Cadre PIP, qui est en soi une avancée très importante du fait de son rôle essentiel dans la préparation à une éventuelle pandémie, illustre à bien des égards ce qui a été dit dans les sections précédentes du présent chapitre en ce qui concerne le rôle des institutions et des réseaux du secteur public, le renforcement des capacités en matière d'innovation médicale, le partage des fruits de l'innovation, et le traitement de la propriété intellectuelle dans le contexte de la santé publique.

1. Le Système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte

Le Système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS) (auparavant appelé Réseau mondial de surveillance de la grippe) a été créé en 1952 pour conseiller les États membres de l'OMS sur les mesures de lutte contre la grippe. Ce système suit l'évolution des virus de la grippe saisonnière et d'autres sous-types de virus grippaux qui provoquent sporadiquement des infections humaines. Parmi ses nombreuses fonctions, le GISRS sélectionne et cultive des virus grippaux candidats pour la mise au point et la production de vaccins contre les virus grippaux saisonniers et autres, y compris de vaccins antipandémiques. Le GISRS est aussi un dispositif mondial d'alerte en cas d'apparition de virus grippaux à potentiel pandémique (IVPP). Ses activités ont largement contribué à faire comprendre l'épidémiologie de la grippe et ont permis des ripostes efficaces, coordonnées au niveau international, aux flambées de sous-types de virus de la grippe saisonnière, des virus H5N1 et H7N9 et d'autres sous-types d'IVPP.

Le GISRS est composé de différentes catégories de laboratoires; les centres nationaux de la grippe (CNG)²¹⁷ sont l'épine dorsale du système. Dans le cadre de leur

mandat, ils doivent régulièrement envoyer des échantillons cliniques représentatifs ou des isolats de virus aux centres collaborateurs de l'OMS²¹⁸ pour qu'ils effectuent des analyses antigéniques et génétiques approfondies. Pour que le GISRS joue son rôle de dispositif d'alerte mondial en cas d'apparition d'IVPP, ses membres doivent échanger rapidement les virus en question.

La réapparition en 2003 du virus de la grippe aviaire A(H5N1) hautement pathogène a attiré l'attention sur le risque de pandémie de grippe. L'incapacité des pays en développement d'avoir un accès sûr aux vaccins antipandémiques à un prix abordable a été soulignée par l'insuffisance de la capacité de production de vaccins antigrippaux à l'échelle mondiale. Au début de 2007, cette situation a amené un pays à annoncer qu'il ne partagerait plus ses virus A(H5N1) avec le GISRS tant que celui-ci:

- n'améliorerait pas la transparence de ses activités; et
- n'assurerait pas aux pays en développement un plus large accès aux avantages découlant de l'utilisation de ces virus, notamment aux vaccins.

Cela a amené l'Assemblée mondiale de la Santé à adopter, en mai 2007, une résolution (WHA60.28) qui a servi de base à la négociation d'un cadre de référence pour l'échange des virus grippaux et autres avantages.²¹⁹ Deux questions ont été au centre des débats:

- l'amélioration de la transparence des activités du GISRS; et
- l'accès plus juste et plus équitable aux vaccins antigrippaux et aux autres avantages découlant des travaux des laboratoires participant au système de l'OMS.

Encadré 3.17: Rapport de recherche de l'OMPI sur les brevets et les demandes de brevets en rapport avec le Cadre PIP

Le rapport de recherche sur les brevets met en lumière plusieurs points critiques:

- Dans l'ensemble des renseignements sur les brevets collectés et analysés dans le rapport, aucun document de brevet ne contient des revendications comportant comme élément unique et/ou exclusif un virion natif complet, une souche virale native, un génome viral natif entier, ou un échantillonnage assemblé complet de protéines virales natives provenant d'un virus particulier.
- Le rapport analyse en détail certaines familles de brevets, représentées par des demandes de brevet dont les revendications ont une vaste portée et pourraient être interprétées comme concernant des séquences virales, des procédés ou des compositions de matière déjà connus. Il est bien établi que les brevets délivrés ont souvent une portée plus limitée que les revendications figurant dans la demande correspondante. En conséquence, la portée des revendications figurant dans les demandes de brevet répertoriées et analysées dans cette étude peut très bien se voir réduite lors du processus d'examen des demandes et de délivrance des brevets.
- S'il est vrai que certaines demandes de brevet émanant de membres du Réseau mondial OMS de surveillance de la grippe sont identifiées comme entrant dans le champ de la recherche, le rapport n'analyse pas la mesure dans laquelle des collaborations, l'octroi de licences ou des transferts de technologie ont lieu entre ces entités et d'autres, notamment entre pays développés et pays en développement et parmi ces pays.
- Un certain nombre de demandes de brevet émanaient d'entreprises de pays industrialisés qui sont maintenant détenues en partie par des entreprises de pays en développement. Cela constitue d'une certaine manière une forme de transfert de technologie, qui devrait être considérée à la lumière des modèles émergents qui facilitent l'accès des pays en développement aux nouvelles technologies, y compris dans le domaine de la santé.²²⁰

2. Les droits de propriété intellectuelle dans le contexte des négociations sur le Cadre PIP

Le rôle des brevets et, plus précisément, les règles régissant ce que les laboratoires participant au GISRS devraient ou ne devraient pas faire s'agissant de demander une protection par brevet des inventions mises au point avec les virus fournis au GISRS ont été au centre du processus de négociation. D'après une étude technique établie par l'OMS à la demande des États membres, «Les brevets ne constituent pas des obstacles importants à la fabrication des vaccins antigrippaux de tout type actuellement sur le marché. Certains brevets protègent des produits ou procédés de fabrication particuliers mais, pour chaque type de vaccin commercialisé, il y a une latitude d'exploitation suffisante pour permettre aux fabricants de pays en développement et de pays émergents de produire le vaccin de leur choix. Dans le cas des vaccins futurs utilisant de nouvelles technologies, les questions de propriété intellectuelle constituent des obstacles potentiels, mais on ignore lesquelles de ces technologies permettraient, le cas échéant, de développer des vaccins commercialisables pouvant être produits durablement.»²²¹

En 2007, afin de fournir de plus amples renseignements sur l'activité de brevetage concernant les IVPP et conformément à la Résolution WHA60.28, l'OMS a demandé à l'OMPI d'établir un document de travail sur les problèmes de brevets liés aux virus grippaux et à leurs gènes.²²² En 2011, à la demande des États membres de

l'OMS, l'OMPI a présenté un rapport de recherche sur les brevets en rapport avec la préparation en cas de grippe pandémique au Groupe de travail à composition non limitée des États membres de l'OMS sur la préparation en cas de grippe pandémique: échange des virus grippaux, accès aux vaccins et autres avantages (voir l'encadré 3.17).

3. Le Cadre de préparation en cas de grippe pandémique

Le Cadre de préparation en cas de grippe pandémique (Cadre PIP) a été établi en 2011²²³ afin de proposer une approche mondiale pour l'échange d'IVPP pour l'évaluation des risques et la riposte, y compris la mise au point de vaccins, et pour le partage des avantages découlant de ces virus. Le Cadre porte uniquement sur les IVPP et non sur les gripes saisonnières, quoique l'opportunité d'en étendre la portée à ces virus fait actuellement l'objet de discussions (OMS, 2018a). Les matériels biologiques concernés sont appelés «matériels biologiques PIP», ce qui signifie, en résumé, les échantillons d'IVPP, les IVPP modifiés par les laboratoires du GISRS, les échantillons cliniques humains et certains matériels génétiques d'IVPP.²²⁴

Le Cadre PIP repose sur deux accords types sur le transfert de matériels (SMTA):

- Le SMTA 1 régit l'échange de matériels biologiques PIP au sein du GISRS, c'est-à-dire entre les CNG

Tableau 3.5: Résumé des options de partage des avantages dans le cadre du SMTA 2

CATÉGORIE A (En choisir 2/6)	CATÉGORIE B (En choisir 1/6)	CATÉGORIE C (À envisager)
1 Donner à l'OMS un pourcentage de la production de vaccin en temps réel	Donner à l'OMS des kits de diagnostic	Envisager de contribuer aux mesures énumérées ci-dessous, le cas échéant:
2 Réserver à l'OMS un pourcentage de la production de vaccin en temps réel à un prix abordable	Réserver à l'OMS des kits de diagnostic à des prix abordables	<ul style="list-style-type: none"> • Dons de vaccins • Dons de vaccins pré-pandémiques • Dons d'antiviraux • Dons de dispositifs médicaux • Dons de kits de diagnostic
3 Donner des antiviraux à l'OMS	Soutenir le renforcement des capacités de laboratoire et de surveillance	<ul style="list-style-type: none"> • Fixation de prix abordables pour les produits nécessaires en cas de pandémie • Transfert de technologie et de processus • Octroi de sous-licences à l'OMS • Renforcement de la capacité en matière de laboratoires et de surveillance.
4 Réserver à l'OMS des antiviraux à des prix abordables	Soutenir le transfert de technologie, de savoir-faire et/ou de processus	
5 Accorder aux fabricants de pays en développement, à des conditions équitables convenues d'un commun accord, des licences sur les technologies, le savoir-faire, les processus ou les produits nécessaires à la production de vaccins antigrippaux, d'antiviraux ou d'adjuvants	Accorder aux fabricants de pays en développement, à des conditions équitables convenues d'un commun accord, des licences sur les technologies, le savoir-faire, les processus ou les produits nécessaires à la production de vaccins antigrippaux, d'antiviraux ou d'adjuvants	
6 Accorder aux fabricants de pays en développement ou à l'OMS des licences libres de redevances pour la production de vaccins antigrippaux, d'antiviraux ou d'adjuvants	Accorder aux fabricants de pays en développement ou à l'OMS des licences libres de redevances pour la production de vaccins antigrippaux, d'antiviraux ou d'adjuvants	

Source: OMS, disponible à l'adresse suivante: www.who.int/influenza/pip/benefit_sharing/SMTA2BenefitSharingOptions.pdf?ua=1.

et les centres collaborateurs de l'OMS. Il précise les modalités et les conditions du transfert de virus à l'intérieur du GISRS et autorise les transferts ultérieurs de matériels biologiques PIP uniquement si le bénéficiaire potentiel extérieur au GISRS a conclu un SMTA 2 avec l'OMS. L'article 6.1 du SMTA 1 exige que ni le fournisseur ni le bénéficiaire ne cherchent à obtenir de quelconques DPI sur les matériels biologiques PIP.

- Le SMTA 2 régit le transfert de matériels à des bénéficiaires extérieurs au GISRS. Un SMTA 2 est conclu entre l'OMS et le bénéficiaire potentiel et définit les droits et obligations des parties au SMTA 2. Par exemple, il autorise les bénéficiaires de matériels biologiques PIP à effectuer un transfert ultérieur de ces matériels à un tiers uniquement si ce tiers a lui aussi conclu un SMTA 2 avec l'OMS.²²⁵ L'article 4.1 du SMTA 2 dresse une liste d'options pour le partage des avantages et exige que le bénéficiaire s'engage à en respecter au moins deux (voir le tableau 3.5).²²⁶ Ainsi, le Cadre permet aux titulaires de propriété intellectuelle de partager la propriété intellectuelle liée à la préparation ou à la riposte aux pandémies de grippe, sans toutefois les y obliger.

Conformément à la section 6.14.3 du Cadre PIP, les fabricants qui utilisent le GISRS doivent verser à l'OMS des contributions annuelles de partenariat en espèces. Le secrétariat du Cadre PIP utilise un ensemble de procédures types pour identifier les fabricants qui utilisent le GISRS et répartir le versement des contributions de partenariat entre les entreprises.²²⁷

Au mois de décembre 2019, la mise en œuvre du Cadre avait permis à l'OMS d'obtenir plus de 400 millions de doses de vaccins antipandémiques dans le cadre du mécanisme de partage des avantages au titre du SMTA 2, et de recueillir plus de 198 millions de dollars EU par le biais de contributions de partenariat²²⁸, qui ont servi à renforcer les capacités de riposte aux pandémies, y compris en matière de laboratoires, de surveillance, de réglementation et de communication sur les risques.²²⁹

La Décision WHA 70(10) a réaffirmé l'importance du Cadre PIP pour faire face aux menaces présentes ou imminentes que constituent pour la santé humaine les virus grippaux susceptibles de donner lieu à une pandémie, et a souligné sa fonction essentielle en tant qu'instrument international spécialisé qui facilite l'accès rapide aux virus grippaux susceptibles de donner lieu à une pandémie humaine, l'analyse des risques et le partage rapide, juste et équitable des vaccins et autres avantages.²³⁰ Il est question d'un «instrument international spécial» à l'article 4.4 du Protocole de Nagoya²³¹ (voir le chapitre II, section D.4 et encadré 2.21). Cette disposition prévoit que, lorsqu'un instrument international spécial sur l'accès et le partage des avantages s'applique, est conforme aux objectifs de la CDB et du Protocole de Nagoya et ne va pas à l'encontre de ces objectifs, le Protocole ne s'applique pas pour la ou les parties à cet instrument spécial en ce qui concerne la ressource génétique spécifique couverte par ledit instrument et pour les besoins de celui-ci. En novembre 2019, les parties au Protocole de Nagoya examinaient toujours des critères possibles pour l'identification d'un instrument international spécial sur l'accès et le partage des avantages et un

processus de reconnaissance d'un tel instrument.²³² D'après le Règlement de l'Union européenne sur les mesures de conformité pour les utilisateurs du Protocole de Nagoya, le Cadre PIP «constitue un instrument international spécial sur l'accès et le partage des avantages qui est conforme au protocole de Nagoya, et qui ne devrait pas être affecté par les règles mettant en œuvre ledit protocole».²³³

4. Le Cadre PIP et les données sur les séquences génétiques

Le rôle des données sur les séquences génétiques dans le Cadre PIP est une question qui fait actuellement l'objet d'un débat parmi les États membres de l'OMS.²³⁴ Ces données peuvent servir à analyser ou à synthétiser du matériel physique pour mettre au point des produits antigrippaux. Dans l'avenir, avec le développement des technologies utilisées pour fabriquer les vaccins, il devrait être de plus en plus possible de mettre au point et de fabriquer des vaccins sur la base des seules données sur les séquences génétiques, c'est-à-dire sans qu'il soit nécessaire d'accéder à du matériel biologique (OMS, 2018a).

Les données sur les séquences génétiques ne sont pas comprises dans la définition du matériel génétique PIP.²³⁵ Par conséquent, les fabricants utilisant des données sur les séquences génétiques qui ont été produites par le GISRS ou fournies par son intermédiaire ne sont pas tenus de signer un SMTA 2. En revanche, le Cadre PIP lui-même exige le versement de la contribution de partenariat pour toute utilisation des informations, y compris des données sur les séquences génétiques, fournies par l'intermédiaire du GISRS. Par conséquent, les fabricants qui ont reçu du GISRS des données sur les séquences génétiques mais pas de matériels biologiques PIP doivent verser la contribution de partenariat, mais ne sont pas obligés de partager les avantages, par exemple, de partager un nouveau produit avec l'OMS en cas de pandémie (OMS, 2018a). Le développement de technologies qui permettent la mise au point et la fabrication de vaccins sur la base des seules données sur les séquences génétiques pourrait donc présenter une possibilité de contourner le Cadre PIP. Des discussions sont en cours sur l'opportunité et la manière d'apporter des modifications au Cadre eu égard à ces considérations (OMS, 2018a).

Notes finales

- 1 Gaudillière, 2008; Bud, 2008; Cassier et Sinding, 2008; Mowery et Sampat, 2001a; Mowery et Sampat, 2001b.
- 2 OMPI, 2015c, page 74.
- 3 *Ibid.*, page 75.
- 4 Sampat, 2015, page 19.
- 5 Cette section s'inspire dans une large mesure de Temin, 1979.
- 6 La streptomycine a été mise sur le marché en 1946 sous un brevet accordé en 1948. Toutefois, les chercheurs de l'Université Rutgers qui ont contribué à la découverte de la streptomycine ont convaincu le laboratoire d'origine de la céder sous licence sans restriction avec une redevance de 2,5 pour cent et de céder les brevets à la Rutgers Research Foundation. Aux États-Unis, la concurrence a fait baisser le prix du produit de 4 000 dollars EU la livre à 282 dollars EU la livre en 1950
- 7 Voir *Pfizer Corporation c. Ministry of Health, Reports of Patent, Design and Trade Mark Cases 1965*, 82(8), 12 August: 261–321.
- 8 Voir <https://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325social.html>.
- 9 Les chiffres du graphique sont tirés de: US Food & Drug Administration, Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the present, disponible à l'adresse suivante: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/summary-nda-approvals-receipts-1938-present>; US Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2019), *Advancing Health Through Innovation: 2018 New Drug Therapy Approvals*, disponible à l'adresse suivante: <https://www.fda.gov/media/121483/download>; calculs des auteurs d'après des données mensuelles publiées dans US Food & Drug Administration, Original New Drug Application (NDA and BLA) Approvals, disponible à l'adresse suivante: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=reportsSearch.process&rptName=2&reportSelectMonth=12&reportSelectYear=2017&nav#n> avigation.
- 10 Voir LaMattina (2015); Schwieterman (2006); Relias Media (2005).
- 11 Les rapports d'EvaluatePharma donnent généralement des estimations des dépenses mondiales historiques (et futures) de R&D pharmaceutique pour une période de 10 ans précédant leur publication. Dans certains cas, les estimations historiques sont révisées dans des rapports ultérieurs. Pour toutes les années indiquées, c'est l'estimation publiée le plus récemment qui a été utilisée (le rapport de 2013 pour la période 2004-2005, le rapport de 2015 pour la période 2006-2007, le rapport de 2017 pour la période 2008-2009, le rapport de 2019 pour la période 2010-2019). Les rapports sont disponibles aux adresses suivantes: https://info.evaluategroup.com/worldpreview2018_fp_lp.html; <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp15.pdf>; <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP17.pdf>; https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf. Les données relatives aux approbations de la FDA sont tirées de US Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2020), *Advancing Health Through Innovation 2019 New Drug Therapy Approvals*, disponible à l'adresse suivante: <https://www.fda.gov/media/134493/> download. Ces chiffres ne concernent que le CDER et n'englobent pas le petit nombre de thérapies approuvées chaque année par le CBER qui pourraient être considérées comme des «médicaments», telles que les thérapies géniques. La base de données statistiques de l'OMPI est disponible à l'adresse suivante: <https://www3.wipo.int/ipstats/?lang=fr&tab=null>.
- 12 Voir, par exemple, Université de Cornell, INSEAD et OMPI (2019); Wieseler, McGauran et Kaiser (2019); van Luijn *et al.* (2010); Lexchin (2012); Vitry *et al.* (2013).
- 13 Université Cornell, INSEAD et OMPI, 2019; *Pharmaprojects (2019)*, *Pharmaceutical R&D Annual Review 2019*, Londres: Pharma Intelligence.
- 14 Les rapports d'EvaluatePharma donnent généralement des estimations des dépenses mondiales historiques (et futures) de R&D pharmaceutique pour une période de 10 ans précédant leur publication. Dans certains cas, les estimations historiques sont révisées dans des rapports ultérieurs. Pour toutes les années indiquées, c'est l'estimation publiée le plus récemment qui a été utilisée (le rapport de 2013 pour la période 2004-2005, le rapport de 2015 pour la période 2006-2007, le rapport de 2017 pour la période 2008-2009, le rapport de 2019 pour la période 2010-2019). Les rapports sont disponibles aux adresses suivantes: https://info.evaluategroup.com/worldpreview2018_fp_lp.html; <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp15.pdf>; <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP17.pdf>; https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf; US Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2020), *Advancing Health Through Innovation 2019 New Drug Therapy Approvals*, disponible à l'adresse suivante: <https://www.fda.gov/media/134493/download>; US Food & Drug Administration, Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the present, disponible à l'adresse suivante: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/summary-nda-approvals-receipts-1938-present>. Il convient de noter que ces chiffres ne concernent que le CDER de la FDA et, avant 2009, n'incluent que les nouvelles entités moléculaires; 2019 PhRMA Annual Membership Survey, disponible à l'adresse suivante: https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/P-R/PhRMA_2019_membership_survey_Final.pdf.
- 15 Université Cornell, INSEAD et OMPI, 2019, chapitre 4, Ten Opportunities for biomedical innovation over the next ten years. Voir aussi Technologies médicales de pointe: Possibilités et défis, Symposium technique conjoint de l'OMS, de l'OMPI et de l'OMC, Genève, 31 octobre 2019.
- 16 OCDE, 2017a, graphique 10.3, page 193.
- 17 EvaluatePharma, *World Preview 2013, Outlook to 2018: Returning to Growth*, disponible à l'adresse suivante: https://info.evaluategroup.com/worldpreview2018_fp_lp.html; EvaluatePharma, *World Preview 2018, Outlook to 2024*, disponible à l'adresse suivante: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024#download>.
- 18 Institut IQVIA. 2018 and Beyond: Outlook and Turning Points, disponible à l'adresse suivante: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/2018-and-beyond-outlook-and-turning-points>.

- 19 Voir les graphiques 4 et 5 du rapport de la Cour de comptes de États-Unis (2017).
- 20 Voir <https://www.abpi.org.uk/facts-and-figures/science-and-innovation/worldwide-pharmaceutical-company-rd-expenditure-by-country/>.
- 21 Deloitte, 2018; voir aussi Lesser et Hefner, 2017.
- 22 Schuhmacher, Gassman et Hinder, 2016; voir aussi West, Villasenor et Schneider, 2017.
- 23 Schuhmacher, Gassman et Hinder, 2016; voir aussi West, Villasenor et Schneider, 2017; Gapper, 2019.
- 24 Schuhmacher, Gassman, McCracken et Hinder, 2018; Deloitte, 2018.
- 25 Voir Megget (2018).
- 26 Mongan, 2018; 2015 CMR International Pharmaceutical R&D Factbook – Executive Summary, Thomson Reuters (août 2015).
- 27 Deloitte, 2019; voir aussi Gapper (2019).
- 28 Voir Dora, Khanna, Luo, Poon et Schweizer (2017); voir aussi van den Heuvel *et al.* (2018).
- 29 Voir Dora, Khanna, Luo, Poon et Schweizer (2017).
- 30 *Ibid.*
- 31 *Ibid.*
- 32 *Ibid.*
- 33 Voir FDA (2017a, 2017b); Cheever et Higano (2011).
- 34 Voir de Chadarevian (2011); MRC Laboratory of Molecular Biology (1984); Marks (2015).
- 35 Voir de Chadarevian (2011); Ward (2015).
- 36 Voir EvaluatePharma (2018b).
- 37 Voir <https://www.imi.europa.eu/>.
- 38 Voir <https://wellcome.ac.uk/welcomes-approach-equitable-access-healthcare-interventions>.
- 39 DNDi, 2014, page 21.
- 40 PhRMA Annual Membership Survey 2018, disponible à l'adresse suivante: <https://heatinformatics.com/posts/2018-phrma-annual-membership-survey>; EFPIA, 2017.
- 41 Voir Anderson (2014); Commission européenne (2009a), page 9.
- 42 Voir Crow (2017).
- 43 Assemblée mondiale de la Santé, Résolution WHA61.21: Stratégie et plan d'action mondiaux pour la santé publique, l'innovation et la propriété intellectuelle, paragraphe 7.
- 44 Pour plus de renseignements, voir le chapitre III, section C.
- 45 *Ibid.*
- 46 Pour plus de renseignements, voir <https://www.edctp.org/>.
- 47 Voir https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml.
- 48 Voir <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>.
- 49 Source: www.meningvax.org.
- 50 Voir <https://www.alliedmarketresearch.com/vaccines-market>
- 51 Pour plus de renseignements, voir l'encadré 4.16.
- 52 OMS, Vaccine market, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/global_supply/en/; Batson, 2016.
- 53 Voir Kulkarni *et al.* (2015); OMS (2013b).
- 54 Voir Commission européenne *et al.* (2015); Rodriguez *et al.* (2010).
- 55 Voir OMS (2014c); UNICEF (2019).
- 56 Voir Bio-Manguinhos. Inovação (2019), disponible à l'adresse suivante: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/inovacao-bio>.
- 57 Voir Quintilio *et al.* (2009).
- 58 Voir OMS (2018g).
- 59 Les seuils pour la désignation orpheline sont une prévalence de moins de 200 000 aux États-Unis, de moins de 5 pour 10 000 habitants dans l'UE, et de moins de 50 000 au Japon, voir Electronic Code of Federal Regulations. Subpart C—Designation of an Orphan Drug, disponible à l'adresse suivante: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=718f6fcbc20f2755bd1f5a980eb5eed&mc=true&n=sp21.5.316.c&r=SUBPART&ty=HTML#se21.5.316_120; Agence européenne des médicaments. Orphan designation: Overview, disponible à l'adresse suivante: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation>; Nitta, A. Current Status and Challenges of Development for Orphan Drugs in Japan, disponible à l'adresse suivante: <https://www.pmda.go.jp/files/000205954.pdf>.
- 60 Voir Agence européenne des médicaments. Orphan incentives, disponible à l'adresse suivante: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>; Food and Drug Administration des États-Unis. Frequently Asked Questions on Patents and Exclusivity, disponible à l'adresse suivante: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/frequently-asked-questions-patents-and-exclusivity>.
- 61 Voir FDA (2019a).
- 62 Le contexte juridique de la protection juridique des données d'essais pharmaceutiques et les questions de politique y relatives sont examinés dans le chapitre II, section B.1 c).
- 63 Voir ICTRP, Joint statement on public disclosure of results from clinical trials, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/ictrp/results/ICTRP_JointStatement_2017.pdf?ua=1.
- 64 Assemblée mondiale de la Santé, Résolution WHA58.34: Sommet ministériel sur la recherche en santé, disponible à l'adresse suivante: <http://apps.who.int/trialsearch/>.
- 65 Voir <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai15-1>.
- 66 Voir les rapports d'examen de la politique commerciale de l'UE élaborés par le Secrétariat de l'OMC, documents de l'OMC WT/TPR/S/284/Rev.2, paragraphes 3.296 et 3.297; WT/TPR/S/317/Rev.1, paragraphes 3.301 à 3.303; et WT/TPR/S/357/Rev.1, paragraphes 3.331 à 3.334.
- 67 Agence européenne des médicaments. Background to clinical data publication policy, disponible à l'adresse suivante: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/clinical-data-publication/background-clinical-data-publication-policy>.

- 68 Agence européenne des médicaments, «Opening up clinical data on new medicines», communiqué de presse, 20 octobre 2016, disponible à l'adresse suivante: <https://www.ema.europa.eu/en/news/opening-clinical-data-new-medicines>.
- 69 Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, Journal officiel de l'Union européenne L 158/1, 27 mai 2014.
- 70 Voir https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_fr.
- 71 Voir <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/termsfuse>.
- 72 Voir, par exemple, CEWG; Organisation mondiale de la propriété intellectuelle. Comité du développement et de la propriété intellectuelle (CDIP). Quatorzième session. Autres moyens d'appui à la recherche-développement existant en dehors du système des brevets, y compris les mécanismes d'incitation et d'attraction, en accordant une attention particulière aux prix décernés à titre d'encouragement à l'innovation et aux modèles de développement en libre accès. Document CDIP/14/INF/12, disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/mdocs/fr/cdip_14/cdip_14_inf_12.pdf.
- 73 Voir, par exemple, Policy Cures. G-FINDER 2015. Neglected Disease Research and Development: The Ebola Effect, disponible à l'adresse suivante: <http://policycures.org/downloads/Y8%20GFINDEr%20full%20report%20web.pdf>; https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/.
- 74 Commission de la recherche médicale au service du développement, 1990, chapitre 3.
- 75 Voir, par exemple, de Kraker *et al.* (2016).
- 76 Voir <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/33000-people-die-every-year-due-infections-antibiotic-resistant-bacteria>; Cassini *et al.* (2019).
- 77 Voir: Antibiotic Resistance Threats in the United States. CDC, 2019, disponible à l'adresse suivante: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.
- 78 Voir <https://www.economist.com/business/2019/05/04/antibiotics-biotech-firms-are-struggling>.
- 79 Voir Renwick *et al.* (2016).
- 80 Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access, document de travail de l'IACG, juin 2018, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_AMR_Invest_innovation_research_boost_RD_and_access_110618.pdf?ua=1; Antimicrobial resistance – a global epidemic, Background paper for the Technical Symposium on Antimicrobial Resistance: How to Foster Innovation, Access and Appropriate Use of Antibiotics? Document élaboré par les Secrétariats de l'OMS, de l'OMPI et de l'OMC, 2016, disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/mdocs/en/wipo_who_wto_ip_ge_16/wipo_who_wto_ip_ge_16_inf_2.pdf.
- 81 Voir O'Neill (2016); Ardal, *et al.* (2018).
- 82 Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access. Document de travail du groupe IACG. Juin 2018.
- 83 Voir OMS, Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics, disponible à l'adresse suivante: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>; OMS, 2017a.
- 84 Voir <https://carb-x.org/>.
- 85 Voir <https://www.gardp.org/>.
- 86 Voir <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/en/GlobalAMRHub.php>.
- 87 Voir <https://ufm.dk/en/newsroom/news/2018/denmark-to-host-new-international-research-center-for-global-solutions-on-antimicrobial-resistance>.
- 88 Organisation mondiale de la Santé, mai 2016. An R&D Blueprint for Action to Prevent Epidemics: Plan of Action, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/blueprint/about/r_d_blueprint_plan_of_action.pdf.
- 89 Voir <https://cepi.net/> et <https://www.glopid-r.org/>.
- 90 Voir <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/en/>.
- 91 Une présentation et une analyse détaillées de chacune de ces propositions sont exposées à l'annexe 3 du rapport du CEWG de 2012 (OMS, 2012).
- 92 Voir Assemblée mondiale de la Santé, Résolution 66.22, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/phi/resolution_WHA-66.22.pdf; OMS, 2012.
- 93 Source: Røttingen *et al.* (2012); voir aussi OMS (2012).
- 94 Voir le document de travail de l'IACG, Antimicrobial Resistance: Invest in Innovation and Research, and Boost R&D and Access, juin 2018, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_AMR_Invest_innovation_research_boost_RD_and_access_110618.pdf?ua=1.
- 95 Voir <https://www.who.int/research-observatory/en/>.
- 96 Voir <http://gfinder.policycuresresearch.org/>.
- 97 OMS, Antibacterial Agents in Clinical Development: An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/antibacterial_agents_clinical_development/en/.
- 98 Treatment Action Group, Pipeline Report, 2019, disponible à l'adresse suivante: <http://www.treatmentactiongroup.org/pipeline-report>.
- 99 Voir <https://unitaid.org/#fr>.
- 100 Voir <https://longitudeprize.org/challenge>.
- 101 Commission européenne, Better Use of Antibiotics, disponible à l'adresse suivante: <https://ec.europa.eu/research/horizonprize/index.cfm?prize=better-use-antibiotics>.
- 102 Voir <https://www.uspto.gov/about-us/news-updates/uspto-announces-2018-patents-humanity-winners>.
- 103 En ce qui concerne l'utilisation des garanties de marché dans le domaine des vaccins, voir l'encadré 3.5.
- 104 Loi sur la sécurité et l'innovation de l'Agence des médicaments et des produits alimentaires des États-Unis, article 529 b), disponible à l'adresse suivante: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf>.
- 105 Congrès des États-Unis, H.R.34 – Loi sur les traitements médicaux du XXI^e siècle, article 565A b), disponible à l'adresse suivante: <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34/text#toc-HD3FDBC6ABEB6480085141F7C11463C3B>.

- 106 Voir <https://www.priorityreviewvoucher.org/>.
- 107 L'attribution des PRV dépend: dans le cas des maladies négligées, d'une liste de maladies établie par le Congrès des États-Unis; dans le cas des maladies pédiatriques rares, d'une détermination *ad hoc* par la FDA; et dans le cas des contremesures médicales en cas de menace importante, d'une liste de «menaces importantes» établie par le Département de la sécurité intérieure en consultation avec le Secrétaire à la santé et aux services sociaux. Voir <https://www.fda.gov/media/72569/download>; <https://www.fda.gov/media/90014/download>; et <https://www.fda.gov/media/110193/download>.
- 108 Pour des exemples, voir <https://www.mpegla.com/>, <http://www.via-corp.com/us/en/index.html> et www.sisvel.com.
- 109 Règlement (UE) n° 316/2014 de la Commission du 21 mars 2014 relatif à l'application de l'article 101, paragraphe 3, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne à des catégories d'accords de transfert de technologie (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), disponible à l'adresse suivante: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0316&from=EN>.
- 110 Communication de la Commission, Lignes directrices concernant l'application de l'article 101 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne à des catégories d'accords de transfert de technologie, disponible à l'adresse suivante: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XC0328\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XC0328(01)&from=EN).
- 111 Voir <https://www.broadinstitute.org/news/broad-institute-mit-and-harvard-joins-discussions-create-worldwide-crispr-cas9-licensing-pool>.
- 112 Voir <https://www.the-scientist.com/news-opinion/uspto-restarts-crispr-patent-dispute-between-broad-and-uc-66050>.
- 113 Levy, E., Marden, E., Warren, B., Hartell, D. et Filaté, I. «Patent pools and genomics: Navigating a course to open science?» *Journal of Science and Technology Law de l'Université de Boston* n° 16 1), hiver 2010, disponible à l'adresse suivante: http://www.bu.edu/jostl/files/2015/02/Marden_WEB_161.pdf.
- 114 Todd, 2010; Projet Open Source Drug Discovery du CSIR de l'Inde, voir: www.osdd.net/; Communication du Groupe de travail d'experts: «Open Source Drug Discovery», disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/phi/public_hearings/second/contributions/ZakirThomasCouncilofScientificIndustrialResearch.pdf; <http://sagebionetworks.org/>.
- 115 Voir <http://www.cprinitiative.org/tag/tb-pacts/>.
- 116 Voir <https://www.wwarn.org/fr/propos-de-nous>.
- 117 Voir <https://www.iddo.org/data-sharing>.
- 118 Assemblée mondiale de la Santé, Résolution WHA62.16: Stratégie et plan d'action mondiaux pour la santé publique, l'innovation et la propriété intellectuelle, annexe 4, page 69, disponible à l'adresse suivante: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/WHA62_REC1-fr.pdf; Élément 2.3 c) du GSPA-PHI.
- 119 Assemblée mondiale de la Santé, Résolution WHA66.22. Suivi du rapport du Groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement, disponible à l'adresse suivante: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66-REC1/A66_REC1-fr.pdf#page=25, https://apps.who.int/gb/cewg/pdf_files/A_RDMCF_2-fr.pdf.
- 120 Voir https://apps.who.int/gb/cewg/pdf_files/A_RDMCF_2-fr.pdf.
- 121 Voir <https://dndi.org/research-and-development/treatments-delivered/>.
- 122 Voir <https://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/>.
- 123 Voir Coller *et al.* (2017); Sagonoswky (2018).
- 124 Voir Sagonowsky (2018).
- 125 *Ibid.*
- 126 TB Alliance, Our Mission, disponible à l'adresse suivante: <https://www.tballiance.org/about/mission>.
- 127 TB Alliance, Our Pipeline, disponible à l'adresse suivante: <https://www.tballiance.org/portfolio>.
- 128 TB Alliance, Bedaquiline, disponible à l'adresse suivante: <https://www.tballiance.org/portfolio/compound/bedaquiline>.
- 129 TB Alliance, FDA Approves New Treatment for Highly Drug-Resistant Forms of Tuberculosis, disponible à l'adresse suivante: <https://www.tballiance.org/news/fda-approves-new-treatment-highly-drug-resistant-forms-tuberculosis>.
- 130 Voir Policy Cures Research, G-FINDER 2018, Neglected Disease Research and Development: Reaching New Heights, disponible à l'adresse suivante: <https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/policy-cures-website-assets/app/uploads/2020/01/09162040/2018-G-FINDER-report.pdf>.
- 131 D'après des données provenant de G-FINDER, disponibles à l'adresse suivante: <https://gfinder.policycuresresearch.org/PublicSearchTool/>.
- 132 Séminaire sur les défis mondiaux concernant les innovations urgentes: politiques et pratiques à suivre pour répondre efficacement aux crises sanitaires mondiales, https://www.wipo.int/meetings/fr/details.jsp?meeting_id=51766.
- 133 Voir Policy Cures Research, G-FINDER 2018, Neglected Disease Research and Development: Reaching New Heights, disponible à l'adresse suivante: <https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/policy-cures-website-assets/app/uploads/2020/01/09162040/2018-G-FINDER-report.pdf>.
- 134 Voir <https://www.ifpma.org/resource-centre/progress-report-on-biopharmaceutical-industry-contributions-to-the-global-fight-against-neglected-tropical-diseases-ntds/>.
- 135 OMS, 2017d, pages 9 à 15.
- 136 Policy Cures Research, G-FINDER 2018, Neglected Disease Research and Development: Reaching New Heights, disponible à l'adresse suivante: <https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/policy-cures-website-assets/app/uploads/2020/01/09162040/2018-G-FINDER-report.pdf>.
- 137 Voir <https://www.wipo.int/research/en/>.
- 138 Principes directeurs de WIPO Re:Search, disponibles à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/export/sites/www/research/docs/fr/guiding_principles.pdf.
- 139 Voir <https://research.wipo.int/>.
- 140 Voir les considérations relatives à la Loi Bayh-Dole dans la procédure de règlement des différends de l'OMC *États-Unis – Aéronefs civils gros porteurs (2^{ème} plainte)*, rapport du Groupe spécial figurant dans le document WT/DS353/R du 31 mars 2011, et *États-Unis – Aéronefs civils gros porteurs (2^{ème} plainte) (article 21:5 – UE)*, rapport du Groupe spécial figurant dans le document WT/DS353/RW du 9 juin 2017.

- 141 L'atelier technique conjoint OMS-OMPI-OMC sur les critères de brevetabilité du 27 octobre 2015 a donné aux participants un aperçu concret de la manière dont les principaux critères techniques de brevetabilité sont appliqués dans la pratique au niveau des pays et de l'incidence que les différences de définition et d'interprétation peuvent avoir sur la santé publique. Les exposés présentés sont disponibles sur le site Web de l'atelier à l'adresse suivante: https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/trilat_workshop15_f.htm.
- 142 La question des objets brevetables est traitée au chapitre II, section B.1 b) iii).
- 143 *Journal officiel des Communautés européennes* L 213/3 du 30 juillet 1998. La Directive a été examinée par un groupe d'experts créé par la Commission européenne en 2012, qui a publié son rapport final sur l'évolution et les implications du droit des brevets dans le domaine de la biotechnologie et du génie génétique en mai 2016, lequel est disponible à l'adresse suivante: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/18604/attachments/1/translations/>. Certains articles de la Directive 98/44/CE ont été clarifiés par la jurisprudence de la CJUE et par un Avis de la Commission du 3 novembre 2016; voir J.O. UE C411/3 du 8 novembre 2016, et document de l'OMC WT/TPR/S/357/Rev.1, paragraphes 3.275 à 3.278.
- 144 Par exemple, la section 1a de la Loi fédérale allemande sur les brevets dispose ce qui suit: «3) L'application industrielle d'une séquence ou d'une séquence partielle de gène doit être décrite dans la demande, en indiquant la fonction remplie par la séquence ou la séquence partielle. 4) Si l'invention concerne une séquence ou une séquence partielle d'un gène dont la structure correspond à celle d'une séquence naturelle ou d'une séquence partielle d'un gène humain, la revendication de brevet doit mentionner l'utilisation pour laquelle l'application industrielle est décrite conformément à l'alinéa 3.» Les dispositions sont disponibles en anglais à l'adresse suivante: http://www.gesetze-im-internet.de/englisch_patg/englisch_patg.html#p0023. S'agissant des séquences géniques, la loi suisse sur les brevets limite les droits d'exclusivité résultant du brevet aux parties de la séquence génique qui sont strictement nécessaires pour remplir les fonctions décrites dans le brevet (article 8c de la Loi fédérale sur les brevets d'invention).
- 145 Voir http://www.globalmedicaltechnologyalliance.org/papers/GMTA_Patents_for_Medical_Devices_and_Pharmaceuticals_Rev_FINAL_19_Mar_2012.pdf.
- 146 *Association for Molecular Pathology c. Myriad Genetics, Inc.*, 569 U.S. 576, paragraphe 2116.
- 147 *Ibid.*, paragraphe 2111.
- 148 Voir *D'Arcy v Myriad Genetics Inc.* [2015] HCA 35.
- 149 *Ibid.*, paragraphes 139 et 161.
- 150 *Ibid.*, paragraphe 8.
- 151 Voir <https://www.aclu.org/legal-document/aclu-hipaa-complaint>.
- 152 Document de l'OMPI WIPO/GRTKF/IC/1/6.
- 153 Document de l'OMPI SCP/15/3, Annexe III, disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/en/scp_15/scp_15_3-annex3.pdf.
- 154 OMC, Annexe II révisée du document SCP/12/3 Rev.2: Rapport sur le système international des brevets, disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/export/sites/www/scp/fr/national_laws/exclusions.pdf.
- 155 La question des objets brevetables est traitée au chapitre II, section B.1 b) iii).
- 156 *Parke, Davis & Co. c. H. K. Mulford Co.* 189 F. 95 (S.D.N.Y. 1911).
- 157 PNUE, 2019, page 18.
- 158 Voir <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00726-5>.
- 159 Voir <https://www.who.int/ethics/topics/human-genome-editing/GenomeEditing-FirstMeetingReport-FINAL.pdf?ua=1>.
- 160 La question de l'activité inventive/la non-évidence est traitée au chapitre II, section B.1 b) iii).
- 161 Pour plus de renseignements sur l'innovation incrémentale et la propriété intellectuelle, y compris des exemples concrets, voir le document intitulé «Follow-on Innovation and Intellectual Property» présenté par l'OMPI à la Commission de l'OMS sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique (CIPiH) le 20 mai 2005, à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/export/sites/www/policy/en/global_health/pdf/who_wipo.pdf.
- 162 Document de l'OMPI SCP/30/4.
- 163 Voir <https://baltimore.cbslocal.com/2016/08/18/cost-jumps-nearly-500-percent-for-life-saving-epipens/>.
- 164 Voir <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-safety-reporting-combination-products>.
- 165 Voir FDA (2018).
- 166 Gupta *et al.* 2016; voir les entrées «Narcan» et «Evzio» dans le «Livre orange» de la FDA, consultable à l'adresse suivante: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
- 167 Lettre adressée par Baltimore City Health Department et Public Citizen au conseiller du Président des États-Unis. 3 mai 2018, disponible à l'adresse suivante: <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/naloxone-product-government-use-request.pdf>.
- 168 Voir le rapport de la CIPiH, recommandation 4.27, disponible à l'adresse suivante: <https://www.who.int/intellectualproperty/fr/>.
- 169 Pour plus de renseignements sur l'état de la technique, voir le chapitre II, section B.1 b) iv) et le document de l'OMPI SCP/12/3 Rev.2, paragraphe 210.
- 170 Loi n° 10 196 de février 2001.
- 171 http://www.lex.com.br/legis_27485981_RESOLUCAO_N_168_DE_8_DE_AGOSTO_DE_2017.aspx (en portugais).
- 172 Voir AUSFTA, article 17.9 1). <https://dfat.gov.au/about-us/publications/trade-investment/australia-united-states-free-trade-agreement/Pages/chapter-seventeen-intellectual-property-rights.aspx>; <https://dfat.gov.au/about-us/publications/trade-investment/australia-united-states-free-trade-agreement-guide-to-the-agreement/Pages/ausfta-guide.aspx>.
- 173 Voir <https://www.wipo.int/patents/en/guidelines.html>.
- 174 Voir le document de l'OMPI SCP/30/4 intitulé «Nouvelle étude sur l'activité inventive (partie III)», disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/fr/scp_30/scp_30_4.pdf.

- 175 Résolutions conjointes 118/2012, 546/2012 et 107/2012 (Ministère de l'industrie, Ministère de la santé et Institut national de la propriété industrielle) du 5 mai 2012, publiées au Journal officiel du 8 mai 2012.
- 176 Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, élaboré par la Communauté andine, l'OEB et l'OMPI en 2004 et disponible à l'adresse suivante: http://www.comunidadandina.org/StaticFiles/201166165925libro_patentes.pdf, et auprès des offices de la propriété industrielle de la Bolivie, de la Colombie, de l'Équateur, du Pérou et du Venezuela; voir: https://www.wipo.int/wipo_magazine/en/2005/02/article_0008.html.
- 177 Sampat et Shadlen, 2016; voir aussi Shadlen (2018).
- 178 *Novartis AG c. Union of India & Ors* (2013) 6 SCC 1, 1^{er} avril 2013.
- 179 *Ibid.*, paragraphes 180 et 187 à 190.
- 180 *F. Hoffmann-La Roche Ltd & Anr c. CIPLA Ltd*, RFA(OS) 92/2012 et *CIPLA Ltd c. F.Hoffmann-La Roche Ltd & Anr*, RFA(OS) 103/2012, paragraphes 71 à 74.
- 181 La question de la nouveauté est traitée au chapitre II, section B.1 b) iii).
- 182 Voir <https://wipolex.wipo.int/fr/legislation/details/9451>.
- 183 L'article 3 d) de la Loi sur les brevets (2005) telle que modifiée exclut de la définition du terme «invention» la «simple découverte d'une nouvelle forme d'une substance connue qui ne se traduit pas par une amélioration de l'efficacité connue de cette substance ou la simple découverte d'une propriété nouvelle, ou d'une nouvelle utilisation d'une substance connue, ou la simple utilisation d'un procédé, d'une machine ou d'un dispositif connus, à moins que cette dernière ne débouche sur un nouveau produit ou n'emploie au moins un nouveau réactif».
- 184 De nouvelles directives pour l'examen des demandes de brevet chimique et pharmaceutique, entrées en vigueur le 9 mai 2012 et applicables à toutes les demandes de brevet en attente et aux nouvelles demandes, ont été publiées en Argentine (Résolution conjointe n° 118/2012, 546/2012 et 107/2012 prise le 2 mai 2012 par l'Office argentin des brevets conjointement avec les Ministères de l'industrie et de la santé et publiée au Journal officiel du 8 mai 2012). Elles sont disponibles à l'adresse suivante: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/69099/20120508>. Voir Anexo 4) – Considerando características farmacotécnicas (xii) – Segunda indicación médica (Nuevos usos médicos).
- 185 Directives révisées sur l'examen des demandes de brevet pharmaceutique portant sur des substances connues, disponibles à l'adresse suivante: <https://www.ipophil.gov.ph/services/patent/patent-examination-guidelines/>.
- 186 Voir https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/epc_fr.html.
- 187 Certaines indications concernant la délivrance de brevets par l'OEB pour la première utilisation médicale ou l'utilisation médicale ultérieure de produits connus peuvent être obtenues dans les directives de l'OEB relatives à l'examen des brevets, disponibles à l'adresse suivante: https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/ff_g_vi_7.htm.
- 188 G 0002/08 (Posologie/ABBOTT RESPIRATORY) du 19 février 2010.
- 189 Grande Chambre de recours de l'OEB, 5 décembre 1984, G 0005/83 (Deuxième indication médicale), disponible à l'adresse suivante: <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g830005fp1.html>.
- 190 Voir Communiqué de l'Office européen des brevets, en date du 20 septembre 2010, relatif à la non-acceptation des revendications de type suisse portant sur une deuxième utilisation médicale ou toute utilisation médicale ultérieure faisant suite à la décision G 2/08 de la Grande Chambre de recours, disponible à l'adresse suivante: https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/official-journal/2016/etc/se4/p258_fr.html.
- 191 *Warner-Lambert Company LLC c. Generics (UK) Ltd t/a Mylan and another* (2018) UKSC 56, disponible à l'adresse suivante: <https://www.supremecourt.uk/cases/uksc-2016-0197.html>.
- 192 Voir *Canada – Brevets pour les produits pharmaceutiques* (DS114).
- 193 Document de l'OMPI SCP/29/3: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/fr/scp_29/scp_29_3.pdf, annexe II, page 10.
- 194 *Madey c. Duke University*, 307 F.3d 1351 (Fed.Cir. 2002).
- 195 Voir le document de l'OMPI SCP/20/4, paragraphes 36 à 40, disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/patent_policy/fr/scp_20/scp_20_4.pdf.
- 196 Document de l'OMPI CDIP/5/4, annexe II.
- 197 Voir le chapitre IV, section C.3 a) ii) et iii).
- 198 Document de l'OMPI SCP/29/3, paragraphe 17.
- 199 Voir www.wipo.int/scp/en/exceptions.
- 200 Voir la sous-section a) ci-dessus pour plus d'explications sur la distinction entre «recherche sur» et «recherche avec» une invention brevetée.
- 201 Les pays ci-après considèrent que les exceptions pour la recherche ne s'appliquent qu'à la recherche «sur» ou liée à l'invention brevetée: Albanie; Allemagne; Fédération de Russie; Hong Kong, Chine; Norvège; Pays-Bas; République dominicaine; République kirghize; Suisse et Tadjikistan. Voir le document WIPO SCP/29/3, disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/fr/scp_29/scp_29_3.pdf.
- 202 Loi belge du 19 avril 2014, article XI.34. § 1^{er}.
- 203 Loi fédérale sur les brevets d'invention, article 40b <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19540108/index.html>.
- 204 Document WIPO SCP/29/3, appendice, disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/fr/scp_29/scp_29_3.pdf.
- 205 Voir Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Principles and Guidelines for Recipients of NIH Research Grants and Contracts and Obtaining and Disseminating Biomedical Research Resources: Final Note (1999), page 72093, disponible à l'adresse suivante: https://grants.nih.gov/grants/intell-property_64FR72090.pdf.
- 206 35 U.S. Code §209 – Licensing federally owned inventions, disponible à l'adresse suivante: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/35/209>.
- 207 Le Comité permanent du droit des brevets de l'OMPI a organisé des séances d'échange d'informations sur les questions de licences. À la trentième session du Comité,

- le Secrétariat de l'OMPI et un certain nombre d'institutions concernées ont partagé leurs expériences sur les activités de renforcement des capacités relatives à la négociation d'accords de licence. Le rapport sur la séance d'échange d'informations du 24 juin 2019 est disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/meetings/fr/doc_details.jsp?doc_id=455117; toutes les présentations sont disponibles à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/meetings/fr/details.jsp?meeting_id=50419. Lors de la trente-deuxième session du Comité, une séance d'échange d'informations a permis d'examiner les défis et les possibilités liés aux types de dispositions relatives aux licences de brevet dans le domaine des technologies de la santé. Des informations sur le Comité permanent du droit des brevets de l'OMPI sont disponibles à l'adresse suivante: <https://www.wipo.int/policy/fr/scpl/>.
- 208 Voir <https://www.gov.uk/guidance/model-agreements-for-collaborative-research>.
- 209 Voir <https://www.gov.uk/guidance/university-and-business-collaboration-agreements-lambert-toolkit#fast-track-model-agreement>.
- 210 Voir http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication_fr.pdf.
- 211 Document de l'OMPI SCP/12/3 Rev.2.
- 212 *Ibid.*
- 213 Voir Reaping the Benefits of Genomic and Proteomic Research, National Academy of Science, cité dans le document de l'OMPI SCP/12/3 Rev.2 disponible à l'adresse suivante: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/fr/scp_12/scp_12_3_rev_2.pdf.
- 214 *Ibid.*
- 215 Cette section est un résumé de Krattiger (2007a).
- 216 Pour plus d'explications sur les licences obligatoires, voir le chapitre IV, section C.3 a) ii) et iii).
- 217 D'après la section 4.3 du Cadre PIP, «CNG» s'entend des laboratoires de la grippe désignés et autorisés par un État membre et ultérieurement reconnus par l'OMS pour exercer certaines fonctions.
- 218 D'après la section 4.3 du Cadre PIP, «Centres collaborateurs de l'OMS pour la grippe» s'entend des laboratoires de la grippe désignés par l'OMS et appuyés par les autorités nationales pour accomplir certaines tâches déterminées au sein du GISRS de l'OMS.
- 219 Assemblée mondiale de la Santé, Résolution WHA60.28: Préparation en cas de grippe pandémique: échange des virus grippaux et accès aux vaccins et autres avantages.
- 220 Source: OMPI (2011a).
- 221 Voir https://www.who.int/influenza/resources/technical_studies_under_resolution_wha63_1_fr.pdf. Voir aussi www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/Mapping_Intellectual_Property_Pandemic_Influenza_Vaccines.pdf.
- 222 Voir https://www.who.int/influenza/resources/documents/wipo_ipdoc/en/.
- 223 Assemblée mondiale de la Santé, Résolution WHA64.5: Cadre de préparation en cas de grippe pandémique pour l'échange des virus grippaux et l'accès aux vaccins et autres avantages, disponible à l'adresse suivante: https://apps.who.int/gb/pip/pdf_files/pandemic-influenza-preparedness-fr.pdf.
- 224 Dans sa section 4.1, le Cadre PIP définit les matériels biologiques PIP comme comprenant: «les échantillons cliniques humains, les isollements du virus humain H5N1 et d'autres virus grippaux de type sauvage susceptibles de donner lieu à une pandémie; et les virus modifiés à partir du virus H5N1 et/ou d'autres virus grippaux susceptibles de donner lieu à une pandémie mis au point par les laboratoires du GISRS de l'OMS, ceux-ci étant des virus vaccins expérimentaux obtenus par génétique inverse et/ou des virus réassortis à forte capacité de croissance. Les «matériels biologiques PIP» comprennent également l'ARN dérivé du virus H5N1 et d'autres virus grippaux de type sauvage susceptibles de donner lieu à une pandémie et l'ADNc englobant toute la région codante d'un ou plusieurs gènes viraux.»
- 225 Voir OMS, Standard Material Transfer Agreement 2, Article 4.4, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/influenza/pip/smta2_eng.pdf?ua=1.
- 226 Voir OMS, Standard Material Transfer Agreements 2 (SMTA2), disponible à l'adresse suivante: <https://www.who.int/influenza/pip/smta2/en/>.
- 227 Voir OMS, Partnership Contribution Collection, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/influenza/pip/benefit_sharing/pc_collection/en/.
- 228 Voir OMS, PIP Partnership Contributions, as of 30 December 2019, disponible à l'adresse suivante: https://www.who.int/influenza/pip/benefit_sharing/pc_total_contributions.pdf?ua=1.
- 229 Voir, par exemple, OMS, 2019d.
- 230 Document WHA70/2017/REC/1, disponible à l'adresse suivante: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70-REC1/A70_2017_REC1-fr.pdf#page=64.
- 231 Le texte du Protocole de Nagoya sur l'accès aux ressources génétiques et le partage juste et équitable des avantages découlant de leur utilisation relatif à la Convention sur la diversité biologique est disponible à l'adresse suivante: <https://www.cbd.int/abs/text/>.
- 232 Voir la décision adoptée par les parties au Protocole de Nagoya sur l'accès et le partage des avantages, document CBD/NP/MOP/DEC/3/14, disponible à l'adresse suivante: <https://www.cbd.int/conferences/2018/np-mop-03/documents>; OMS 2018a.
- 233 Considérant 16 du Règlement (UE) n° 511/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux mesures concernant le respect par les utilisateurs dans l'Union du Protocole de Nagoya sur l'accès aux ressources génétiques et le partage juste et équitable des avantages découlant de leur utilisation, disponible à l'adresse suivante: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0511>; OMS, 2018a.
- 234 L'expression «données sur les séquences génétiques» est employée dans le Cadre PIP, tandis que, dans les discussions tenues à ce jour dans le cadre du Protocole de Nagoya, il a été question d'«informations de séquençage numérique». Les parties à la CDB et au Protocole de Nagoya ne se sont pas encore mises d'accord sur une définition de l'expression «informations de séquençage numérique». Toutefois, celle-ci désigne généralement des informations associées au séquençage génétique. Les deux expressions sont parfois employées de façon interchangeable. OMS, 2018a. L'Analyse explique que les parties à la CDB et au Protocole de Nagoya emploient aussi l'expression «informations de séquençage numérique» pour désigner les informations associées au séquençage génétique; voir la note de bas de page 71 de cette analyse.
- 235 OMS, 2011c, article 4.1.