

Vous souhaitez nous soumettre un article pour le prochain numéro ? Adressez-nous simplement un mail à jdsamids@gmail.com

SOMMAIRE

Editorial 3

ALBANE DEGRASSAT-THÉAS & ALICE DARTEVELLE

Interview 4

DOMINIQUE MARTIN

Dossier thématique

Dossier coordonné par
LAURENCE WARIN

L'accès aux médicaments

Séminaire n° 1 : « Is access to medicines a right ? » du 16 février 2022

Access to Medicines and the Right to Health:
A Brief Introduction for Students and Advocates..... 10
ALICIA ELY YAMIN

A philosophical perspective on "Is access to medicines
a right?"15
SRIDHAR VENKATAPURAM

Séminaire n° 2 : « Should we question our current model for encouraging innovation in the pharmaceutical sector? » du 16 mars 2022

Point de vue de.....19
MARIE-PAULE KIENY

Incentives for Pharmaceutical Innovation:
What's Working, What's Lacking24
MARGARET K. KYLE

Should we question our current model for encouraging
innovation in the pharmaceutical sector? 41
SUERIE MOON

Fonds d'impact sanitaire..... 46
THOMAS POGGE

Séminaire n° 3 : « Comment assurer notre indépendance sanitaire en matière d'accès aux médicaments ? » du 13 avril 2022

Stratégie pour une indépendance sanitaire : quelles
recommandations ?62
JACQUES BIOT

Comment assurer ou améliorer notre souveraineté en
matière de produits de santé ?65
RENAUD CATELAND

Séminaire n° 4 : « Quel serait l'impact d'une plus grande transparence de certaines activités de l'industrie pharmaceutique sur l'accès aux médicaments ? » du 11 mai 2022

De la transparence appliquée à l'accès au marché
des médicaments67
ERIC BASEILHAC

Point de vue de 73
FRANCESCA COLOMBO

Point de vue de 75
PAULINE LONDEIX

Point de vue de 77
JEAN-PATRICK SALES

Albane Degrassat-Théas

Pharmacien MCU-PH, Service Évaluations Pharmaceutiques et Bon Usage, Agence Générale des Équipements et des Produits de Santé (AGEPS), AP-HP, Faculté de pharmacie de Paris, Université Paris Cité, membre de l'Institut Droit et Santé, Université Paris Cité, Inserm, F-75006 Paris, France

Alice Dartevelle

Docteur en Pharmacie, Doctorante à l'École de Droit de Sciences Po

Le point de départ de cette série de table-rondes, organisées conjointement par l'Institut Droit et Santé de l'Université Paris Cité et par la Chaire Santé et l'École de Droit de Sciences Po, fut le constat d'une multitude de tensions afférentes à la question de l'accès aux médicaments ayant été brutalement mises sous le feu des projecteurs lors de la pandémie de covid-19.

Cette dernière n'a fait que révéler des limites qui lui précédaient : notre dépendance sanitaire à des pays tiers dans la production de médicaments et les pénuries de médicaments associées ; la compétition internationale qui s'est jouée dans l'accès aux vaccins et la grande disparité d'approvisionnement entre États en ayant résulté, qui ont démontré de manière très concrète certaines limites de notre mécanisme actuel d'incitation à l'innovation ; et enfin l'opacité qui entoure notamment l'origine du financement de l'innovation pharmaceutique et sa prise en compte dans les négociations du prix des médicaments, mise en lumière par les difficultés rencontrées dans la traçabilité du financement des vaccins contre le covid-19 et dans l'accès aux contrats d'approvisionnement négociés par les autorités publiques avec les laboratoires pharmaceutiques.

Cette série de table-rondes organisées entre les mois de janvier et de mai 2022, qui ont eu lieu pour la moitié d'entre elles en langue anglaise et pour l'autre en langue française, a pris la forme d'une série de quatre questions successives auxquelles des intervenants de très grande qualité venant de champs d'expertise et d'origine géographique variés ont été invités à apporter des éléments de réponse. Ont tour à tour été abordées les questions de l'accès aux médicaments en tant que part intégrante de la notion de droit à la santé, de la pertinence de notre modèle actuel d'incitation à l'innovation dans le secteur pharmaceutique, des conditions nécessaires pour assurer notre indépendance sanitaire en matière d'accès aux médicaments et, enfin, de la nécessité ou non de remédier à ce qui a pu être dénoncé comme un manque de transparence de certaines activités de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis des pouvoirs publics et de la société. Universitaires, décideurs publics, acteurs de la société civile et de l'industrie pharmaceutique ont ainsi pu croiser et confronter leurs points de vue respectifs sur ces questions et échanger avec un public venant d'horizons géographiques variés et s'étendant bien au-delà de la seule communauté étudiante des institutions organisatrices.

Le constat de la très grande complexité et de l'interdépendance des questions abordées s'est imposé au fil des table-rondes et des pistes de réflexion ont pu être soulevées, avec comme principale limite la question toujours en suspens de l'échelle géographique d'action pertinente.

Nous espérons que les retranscriptions d'interventions et contributions réunies dans le présent numéro permettront de continuer à nourrir les débats autour de ces enjeux structurels qui conservent une importance majeure bien au-delà de la pandémie de covid-19. Nous vous souhaitons une bonne lecture !

Albane Degrassat-Théas & Alice Dartevelle

L'accès aux médicaments

Dossier coordonné par

Laurence Warin¹

Docteure en droit public de l'Institut Droit et Santé, Université Paris Cité, Inserm, F-75006 Paris, France, ATER au Centre Maurice Hauriou pour la recherche en droit public, Université Paris Cité

1 - Laurence Warin a assuré la retranscription écrite d'une partie de ces échanges et présentations.

Cycle de conférences sur l'accès aux médicaments, Séminaire n° 1 : « Is access to medicines a right ? » du 16 février 2022

Alicia Ely Yamin¹

Conférencière en Droit à Harvard Law School, chercheuse en Santé et Droits mondiaux au Petrie-Flom Center for Health Law Policy, Biotechnology and Bioethics à Harvard Law School, conférencière en Santé mondiale et Population à Harvard TH Chan School of Public Health

Access to Medicines and the Right to Health: A Brief Introduction for Students and Advocates

What do we need to know in order to answer the question posed in this symposium regarding whether there is a right to access to medicines? The answer is not self-evident if we care about what such a right means in practice to embodied human beings who require medical countermeasures, whether in a pandemic or in 'normal' times. In this brief overview, I argue that we should not merely look to positive international law for the answer as to whether there is a right to access medicines. Rather we must understand why health and access to medicines should be treated as a moral right and therefore interpret the right in the context of other judicial and health system infrastructures, as well as normative architectures that shape what a right to access to medicine means. I begin by setting out the implications of understanding health as a moral right. Second, I examine sources of law for answering the question of whether there is a right to health, including medicines, in concrete contexts. Finally, I conclude by raising questions about when focusing on a right to access to medicines might not lead us in the progressive direction.

The Implications of Treating Health as a Right

We lack a normative consensus on how to set specific health priorities when we cannot meet everyone's needs. Therefore, claims for access to specific medicines are invariably stronger if we understand why treating that access - and more broadly health (public health preconditions as well as health care) - as a right matters. As Sridhar Venkatapuram did today, together with other capabilities theorists have suggested², health is inextricably linked to the ability to exercise 'capabilities' and 'functionings' that we value in life. In rights language, health is intimately linked to dignity and preservation of opportunities to carry out our life plans and participate fully in our communities and societies³.

1 - Lecturer on Law at Harvard Law School, Senior Fellow in Global Health and Rights at the Petrie-Flom Center for Health Law Policy, Biotechnology and Bioethics, Harvard Law School; and Adjunct Senior Lecturer on Health Policy and Management at the Harvard TH Chan School of Public Health.

2 - Venkatapuram S., "Health, Vital Goals, and Central Human Capabilities," *Bioethics*. 2013 Jun; 27 (5): 271-9; Sen, Amartya, *The Idea of Justice* (Belknap Press of Harvard University Press, 2009).

3 - Norman Daniels, *Just Health: Meeting Health Needs Fairly* (New York: Cambridge University Press, 2008).

As discussed below, the legal right to health has been recognized across a wide array of countries with democratic or social states of law. However, if we hold this moral view of why health matters as a right, it is not peripheral to the traditional liberal state of law either. For example, Robin West and others have asserted that if rights in the liberal state of law are to protect life from being nasty, brutish, and short, then, health care including medicines - is absolutely central to that endeavor⁴.

Conceptualizing health in terms of rights changes how we understand both causality and health conditions - implicitly embedding the individual in a broader social and institutional context. In 1946, the WHO's definition of health dramatically opened the biomedical conception of health as the absence of infirmity and disease, defining health as "a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity"⁵. Sixty years before the WHO Commission on Social Determinants of Health, the WHO preamble had recognized that patterns of health conditions are inherently linked to social, and power, relations. If we take COVID-19 in the United States, for example, racial discrimination is associated with disproportionate co-morbidities in people of color that present high risk for severe disease; it is also associated with household wealth/income and neighborhoods, as well as employment opportunities (e.g., jobs with good insurance coverage; roles as 'essential workers'), which created disparate exposures to the virus and affected access to care. Beyond the pandemic, people's wellbeing is inexorably shaped by legal, institutional, and social dynamics - gendered, racial, caste, class and the like - and the need for medicines and other care cannot be understood in a vacuum. Reframing causality in health to include social and legal determinants that convert ill-health from misfortune to injustice is crucial for asserting state responsibility for providing access to medicines, and broader access to health care, in specific cases⁶.

The Right to Health in International law.

There is *no right to be healthy*, nor can a right to health call for equalizing all health outcomes. First, enforceability of the right to health would then become both practicably impossible and legally indeterminate. Second, and equally important, the goal of advancing health rights, including access to medicines, does not just relate to improving end-states; it calls for advancing lives of dignity which require multiple rights - and democratic institutional arrangements that allow people to have a say in their lives and well-being. For example, the right to access medicines also implies the right to refuse medication. In short, the right to health is more helpfully conceptualized as a tool or building block - one among many rights - to enable diverse people to live a life of dignity by freeing them from coercion as well as allowing them to carry out their life plans.

The right to health, including access to medicines, is well enshrined across international and regional human rights treaties. Every country in the world has ratified at least one treaty that contains aspects of a right to health⁷. The core formulation is set out in Article 12 of the International Covenant on Economic, social and Cultural Rights (ICESCR), which includes both preconditions and underlying determinants of health (e.g. water, sanitation, occupational and environmental hygiene), and care, including medicines⁸. Other international treaties also recognize that people enjoy health rights within specific legal, social and political contexts, and have different needs. For example, the Convention on the Elimination of Racial Discrimination imposes obligations to eradicate "discrimination in relation to rights to "public health, medical care, social security and social services"⁹. The Convention on the Elimination of Discrimination Against Women (CEDAW) mandates that states "take all appropriate measures to eliminate discrimination against women in the field of health care in order to ensure, on a basis of equality of men and women, access to health care services, including those related to

4 - West, Robin, and Charles Fried. "Introduction: Taking Freedom Seriously' in The Supreme Court," 1989 Term, *Harvard Law Review*, vol. 104, n°. 1, 85.

5 - See World Health Organization (WHO), Constitution of the World Health Organization (July 22, 1946), Preamble; WHO and UNICEF, "Declaration of Alma-Ata", in *Primary Health Care: Report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, Sept. 6-12, 1978* (Geneva: World Health Organization, 1978). Art. 1.

6 - See Alicia Ely Yamin, *When Misfortune becomes Injustice: Evolving Human Rights Struggles for Health and Social Equality* (Palo Alto, CA: Stanford University Press, 2020).

7 - "The Right to Health: Fact Sheet No. 31", WHO and OHCHR, <https://www.ohchr.org/Documents/Publications/Factsheet31.pdf>.

8 - UN General Assembly, Resolution 2200A (XXI), International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights (ICESCR), A/RES/21/2200A (Dec. 16, 1966), art. 12.

9 - UN General Assembly, Resolution 2106(XX), International Convention on the Elimination of All Forms of Racial Discrimination, GA/Res/2106(XX) (Dec. 21, 1965), Art. 5(d)(IV).

family planning"¹⁰. The Convention on the Rights of Persons with Disabilities likewise calls for "highest attainable standard of health without discrimination on the basis of disability"¹¹. Both CRPD and CEDAW however also recognize that women, and in some cases, specific populations (such as rural women), or persons with disabilities will require additional measures to achieve effective enjoyment of rights. Think, for instance, of reproductive health care needs, including contraceptives and other medications.

With respect to non-allopathic medicines and indigenous health practices, ILO Convention 169 calls for autonomous provision of health care that "take into account their economic, geographic, social and cultural conditions as well as their traditional preventive care, healing practices and medicines"¹². Language throughout international law reinforces the imperative of cultural, as well as ethical and scientific, appropriateness.

At the regional level, the European Social Charter, the Additional Protocol to the American Convention of Economic, Social and Cultural Rights (Protocol of San Salvador), and the additional protocol to the African Charter on Human and Peoples' Rights (Banjul Charter) all address health rights¹³. Regional treaties also address related issues, such as violence against women, which is perhaps the archetypical illustration of social structures and relations driving health impacts¹⁴.

Constitutional and statutory law

Examining international law is only the beginning of the inquiry when seeking to understand what the content of the right to health, including access to medicines, entails--and what it means to people who need those medicines in practice. The right to health is particularly open-textured as a norm due to continually changing empirical conditions (e.g. a new coronavirus) and innovations (COVID-19 vaccines, therapeutics and diagnostics), as well as a lack of normative consensus on what the right to health requires.

At the constitutional level, sometimes the right to health (including access to medicines) is enforced through the right to life with dignity, as in India and Costa Rica. This trend was extended throughout the world in the 1990's when effective anti-retroviral therapy medication meant the difference between life and death¹⁵.

However, we also see the right to health itself enshrined across a wide array of constitutions, sometimes as a directive principle and at others as a fundamental right, across countries in different regions. There was also a sweeping shift in constitutional law whereby countries adopted transformative constitutions, as in South Africa or in what are called new "social constitutions" in Latin America. Beginning in the late 1980's and continuing through the recently proposed constitutional text in Chile (2022) social contracts in such democratic or social states of law have included robust enumerations of economic and social rights, including health¹⁶.

In some cases, constitutions incorporate international human rights into domestic constitutional law through what are called "constitutional blocs". However, when international human rights law is incorporated directly into domestic constitutions, it does not call for mechanical application. Rather, constitutional and high courts exercise treaty-based as well as constitutional review to harmonize interpretation of specific norms, including health.

Even when not incorporated into the constitution, a right to health can be effectively enshrined in statute¹⁷. In such cases, judiciaries generally adopt an administrative standard of review, as for example in cases where exclusions of

10 - See UN General Assembly, Convention on the Elimination of Discrimination Against Women, Resolution 34/180, UNGA/Res/34/180 (Dec. 18, 2979).

11 - UN General Assembly, Resolution 61/106, Convention on the Rights of Persons with Disabilities (CRPD), A/RES/61/106 (Dec. 13, 2006).

12 - International Labour Organization (ILO), *Indigenous and Tribal Peoples Convention, C169*, 27 June 1989, C169.

13 - Council of Europe, European Social Charter, 18 October 1961, ETS 35; Organization of American States (OAS), Additional Protocol to the American Convention on Human Rights in the Area of Economic, Social and Cultural Rights ("Protocol of San Salvador"), 16 November 1999, A-52; Organization of African Unity (OAU), African Charter on Human and Peoples' Rights ("Banjul Charter"), 27 June 1981, CAB/LEG/67/3 rev. 5, 21 I.L.M. 58 (1982).

14 - Organization of American States (OAS), Inter-American Convention on the Prevention, Punishment and Eradication of Violence against Women ("Convention of Belem do Para"), 9 June 1994; Council of Europe, The Council of Europe Convention on Preventing and Combating Violence against Women and Domestic Violence (Istanbul Convention), November 2014.

15 - See generally: Yamin, & Gloppen, S., "Litigating health rights : can courts bring more justice to health", Human Rights Program at Harvard Law School (Harvard University Press, 2011).

16 - Karl Klare in Hübner Mendes, Gargarella, R., & Guidi, S. (eds), *The Oxford Handbook of Constitutional Law in Latin America* (1st ed.). (Oxford University Press, 2022).

17 - Newdick, C., "Can Judges Ration with Compassion? A Priority-Setting Rights Matrix", *Health and Human Rights* (2018), 20(1), 107-120.

treatments by the British National Health Service have been challenged.

The meaning of the right to health, including legal claims for medications, also depends on structures within the judicial system. For example, in Latin America, there are protection writs (*tutelas, amparos*) to claim individual entitlements to healthcare or medications, and most (but by no means all) of these cases are *intra-partes* cases that apply to individuals but do not necessarily establish precedent. In other countries, enforcement of health rights by courts is done through enforcement of universally applicable policies, such as access to PMTCT, prisoners' access to HIV medications; or dialysis in cases decided by the South African Constitutional Court¹⁸.

The contours of the right to health, and what access to medications entails, also depends very significantly on the way the health system is organized. Indeed, it is valuable to see the health system as itself being a social determinant, not a mechanical apparatus for the delivery of goods and services. Consider for example the complexities in obtaining medication abortion in a post-*Roe v Wade* United States, depending upon what state a pregnant person resides and whether federal regulations on telemedicine, for example, are determined to preempt a given state's laws in practice. In all instances, the question of access to different kinds of medicines in the health system is very much a factor of how health systems are financed and organized and how priority setting is institutionalized and executed¹⁹.

The importance of national legislation and regulation of the health system in (un)fairly defining the contours of a right to health, including access to medicines, cannot be overstated. For instance, when rich people and poor people have the same access, the health system is fairer, as is the overall society. Likewise, when there are mechanisms for marginalized groups (e.g., persons with psycho-social disabilities, trans persons, persons with rare and costly diseases) to have voice in what medicines are available to them as an entitlement of citizenship, the health system communicates norms of inclusiveness and respect for diversity in a plural society. That does not mean that all medications will be available to everyone; it does mean that the decision-making processes should systematically include diverse perspectives through evidence-informed deliberative processes.

In situations of significant political and/or regulatory dysfunction, where the health technology assessment institutions are non-existent or do not function fairly, a universal access to medicines can become dramatically skewed to the detriment of certain populations, as well as favoring rent-seeking interests (such as pharmaceutical companies). Judicial enforcement of health rights under these situations can either exacerbate or mitigate these inequities.

Judge-made law

After constitutionalization of health and other social rights, Daniel Brinks, Varun Gauri, and Kyle Shen argue that the socio-legal translation process Sally Merry had termed "vernacularization," "selectively translates apparently universal aspirations into a much more localized version deeply grounded in local social and political realities" (emphasis added). They argue that the universality or particularity of health, and other social rights "is a function of this process of vernacularization" in which courts play a fundamental role²⁰.

In many instances, the right to access specific medicines during a pandemic and in normal times, is defined through judicialization of specific issues. Judicial enforcement, as noted above, is very much a factor of what kind of legal systems and health systems exist. Judicial enforcement is rarely just limited to 'essential medicines', as defined by the WHO or national checklists. In Latin America, some litigation relates to high-cost medications that are not included in the social insurance scheme; litigated medications may be experimental or of unproven clinical effectiveness²¹. A growing literature exists examining whether a right to access medicines reinforces inequities in health systems in the region by allowing the

18 - Minister of Health v Treatment Action Campaign (TAC) (2002) 5 SA 721 (CC); Love v. Westville Correctional Center, 103 F.3d 558 (1996), United States Court of Appeals for the Seventh Circuit, No. 95-3679; Soobramoney v Minister of Health (Kwazulu-Natal), Constitutional Court of South Africa, ZACC 17, 1998 (1) SA 765 (CC), 1997 (12) BCLR 1696 (CC). See also Young, & Lemaitre, J., "The comparative fortunes of the right to health: two tales of justiciability in Colombia and South Africa", Harvard Human Rights Journal (2013), 26, 179; Lamprea Montealegre, *Local maladies, global remedies: reclaiming the right to health in Latin America* (Edward Elgar, 2022).

19 - Flood, C.M., & Gross, A., "The right to health at the public/private divide: a global comparative study", *Political Science, Medicine* (2014).

20 - Daniel M. Brinks, Varun Gauri, and Kyle Shen, "Social Rights Constitutionalism: Negotiating the Tension between the Universal and the Particular", *Annual Review of Law and Social Science* 11 (2015): 290-91.

21 - Norheim, & Wilson, B. M., "Health Rights Litigation and Access to Medicines: Priority Classification of Successful Cases from Costa Rica's Constitutional Chamber of the Supreme Court", *Health and Human Rights* (2014), 16(2), 47-61.

better off to access such expensive medicines, or whether the health system can universalize such access to all²².

We should however be cautious about making sweeping generalizations regarding the impacts of litigation for access to medicines at any one time, in isolation from policymaking regarding pharmaceutical regulation and priority-setting processes. It is unfortunately common for there to be regulatory or compliance gaps regarding a right to access a given medication in a specific context, which drive judicialization²³. For example, if a person has an entitlement to a certain medication, it may nevertheless not be possible to access the medication past the original 30-day or 90-day prescription period, even if it is something that she must take on a daily basis, such as for HIV or blood pressure²⁴. Much of judicial enforcement in Latin America and elsewhere relates to these grey areas, and involves asserting rights against private providers and insurance companies (e.g. when they attempt to rescind coverage) as well as the government itself²⁵.

Litigation itself is shaped by how medicalized health systems are and how much is invested in broad public health measures, such as water, sanitation, and environmental health, which serve the common good, as opposed to private health commodities. In general, although certainly not always, the fact that the bulk of judicial enforcement of health rights relates to access to medicines can be seen as a factor of evolving political economies of health, where private actors drive both supply and demand for pharmaceutical countermeasures.

Concluding Remarks

I have suggested that interrogating why treating a right to access to medicines matters, as well as the implications of doing so, is critical for effective access to medicines advocacy and theorization. In addition to how health rights are framed under international law, whether a right to access medications exists for a person on the proverbial ground in a given country is really determined by the way that right is interpreted in the constitution and relevant legislation and regulations, as well as the way the health system is financed and organized.

It is equally essential to take account of the global context. In many low- and lower-middle income countries, resources for health (including medicines) are shackled by debt, austerity, and intellectual property rules, among other factors. Thus, taking access to medicines seriously as a matter of global health equity requires understanding the overall political economy in which we live, and in which are advocating access to medicines as a right.

If we accept that the right to access to medicines exists without questioning intellectual property law, we may be reinforcing pharmaceutical companies' profits more than promoting equitable health systems. In a number of countries, there have been judicial decisions that challenge intellectual property rules, including regarding compulsory licensing during COVID-19 pandemic as well as previously in relation to HIV/AIDS²⁶. These are important but invariably piecemeal efforts, which cannot change the rules of the game with respect to access to medicines more generally, much less the colonialist global governance for health.

In short, using a rights framework to advance access to medicines, and health more broadly, as part of a more egalitarian social order calls for far more than mechanical application of international norms. It calls for political lawyering that challenges the 'rules of the game' within specific contexts as well as in international law and global governance for health.

Alicia Ely Yamin

22 - See, e.g., Ferraz, Octavio L. M., *Health as a Human Right : The Politics and Judicialisation of Health in Brazil* (Cambridge University Press, 2021). But see João Biehl et al., «Between the Court and the Clinic: Lawsuits for Medicines and the Right to Health in Brazil», 14 *Health & Human Rights* 36-52 (2012).

23 - Pehudoff, Katrina. "Universal access to essential medicines as part of the right to health: a cross-national comparison of national laws, medicines policies, and health system indicators." *Global Health Action* 13, n° 1 (2020); Katrina Pehudoff et al., «Essential medicines in universal health coverage: a scoping review of public health law interventions and how they are measured in five middle-income countries.» *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, n° 24 (2020).

24 - García, & Reissing, F., Reseña de la obra *Tratado de derecho a la salud* Clérico, Laura; Aldao, Martín; Ronconi, Liliana (coords.). *Tratado de derecho a la salud*, Buenos Aires: Abeledo Perrot, 2013. Tres tomos. ISBN: 978-950-20-2501-8. *Revista de Derecho Público*, 32, 1-20.

25 - Courtis, Christian. «El derecho a un recurso rápido, sencillo y efectivo frente a afectaciones colectivas de derechos humanos.» *Revista Iberoamericana de Derecho Procesal Constitucional* 5 (2006): 33-65; see generally Clerico, Rondon and Aldao, eds., *Tratado del Derecho de la Salud* (Abeledo Perrot, 2013).

26 - Castro de Figueiredo, Roberto. "Brazilian Senate Approves Bill on the Compulsory Licensing of COVID-19 Vaccines' Patents" *Wolters Kluwer Patent Blog* (May 12, 2021) <http://patentblog.kluweriplaw.com/2021/05/12/brazilian-senate-approves-bill-on-the-compulsory-licensing-of-covid-19-vaccines-patents/>.

L'accès aux médicaments

Sridhar Venkatapuram

MSc MPhil PhD FRSA Hon FFPH, King's College London, Associate Professor, Global Health & Philosophy, Deputy Director, King's Global Health Institute

A philosophical perspective on “Is access to medicines a right?”

By the date this essay is published and read, it will be at some distance from the context and ethos of February 2022 when the seminar discussion was held on the question, “Is there a right to medicines?” Some initial information may provide some context to future readers and counter the historical revisionism likely to be taking place. The question of access to medicines, particularly Covid vaccines, dominated the global health and regular news headlines throughout 2021. This was because the world's few richest countries had managed successfully to duplicitously support a single global coordinated effort - the Access to Covid Tools Accelerator (ACT-A) - aimed to finance research, produce, and distribute diverse resources (diagnostics, personal protective equipment (PPE), treatments and vaccines) in response to the Covid-19 pandemic while they also secretly funded and purchased existing and future stocks of diverse Covid-19 vaccines directly from pharmaceutical companies. While ACT-A and poor countries were left at the back of the queue, the few richest countries managed to procure enough doses to vaccinate their citizens multiple times, and hoarded still even more. There was never any clear statement from these governments as to why they were hoarding so many vaccine doses. However, some did publicly state that they were committed to ensuring that poor countries would benefit from their generous donations of vaccines. The unfairness in the way vaccines were procured and hoarded by the few rich countries, despite the pandemic affecting and producing disease, deaths, and other harms worldwide raised the question, is there a right to medicines?

This essay is not about the initial government financing of the Covid-19 vaccine research and development, or the prices and market manipulation of the pharmaceutical companies, the role of their business advisors and global champions such as Bill Gates, or trade treaty negotiations. Instead, the focus here is on philosophy and conceptual analysis, and a particular way to conceptualize a right to medicines as part of a broader moral right to health.

For many health activists of a certain age, the global Covid vaccine inequity looked similar to the inequitable access to medicines for treating AIDS. After 1994, when a certain combination of medicines were announced to be effective in controlling AIDS and related mortality in individuals, there were efforts world-wide to make those drugs accessible to people in low and middle income countries (LMICs). The central story at that time was one of pharmaceutical company intellectual property rights and business models, and international trade agreements, versus public health emergencies and affordable access to needed medicines for dying people in poor countries. A deal was brokered by the then US President, Bill Clinton, largely due to prodding by activists and notable people like Nelson Mandela. As a result, third-party companies could produce generic versions of the effective AIDS drugs and sell them at affordable prices in LMICs. Access to such drugs has no doubt saved millions of people in poor countries from premature death.

The Covid-19 vaccine inequity might seem like the same story being repeated of pharmaceutical company commercial rights and greed versus the health and deaths of millions of poor people in poor countries. But it is a serious mistake to think that it is the same story being repeated. It is true that in both cases, access to medicines is possible largely for those in the richest countries. What is also the same is the mistake to focus wholly on pharmaceuticals as the key to containing or ending pandemics. What was true during the height of the AIDS pandemic, and also now during Covid, is that by far the more important thing for preventing enormous deaths and suffering is addressing the broader national and global social conditions driving infections and deaths in populations. Treating people who have AIDS with medicines in order to save them from dying is profoundly important, but it not the same as preventing the spread of new infections of HIV. The

move away from prevention and addressing structural drivers has resulted in the persistence of HIV, particularly in socially marginalized sub-populations, as well as in younger people, particularly women. The conceptual error, partly sustained by advocacy efforts needing concrete goals, is that the specific issue of the lack of universal access to medicines is incorrectly understood to be the general cause or explanation for the causation and distribution of disease and death.

Importantly, treating the global inequities regarding Covid vaccines and HIV medications as being similar misses a crucial dimension of the Covid pandemic and contemporary global health inequities. Unlike during the height of the HIV/AIDS pandemic, during the first two years of the Covid-19 pandemic, the richest governments acted in ways that directly undermined access to medicines, and more generally, the human right to health of billions of people in LMICs. Some countries were hoarding ventilators, masks, diagnostics, and other supplies as well as their leaders undermining scientific expertise and global health organizations such as the WHO. In contrast, for much of the 1980s and 1990s, most governments across the economic spectrum ignored the spread of HIV/AIDS in their countries or thought it was an issue affecting only a small percentage of their population. The affected groups were also often socially stigmatized, and were not significant or powerful political groups. It was only in 2000, when the UN General Assembly held a special session on HIV/AIDS - the first time ever regarding a health issue - and HIV/AIDS was framed as a national security issue, that it became a programme priority for many governments. Moreover, the Clinton administration's brokering of affordable prices and generic drug manufacturing for LMIC countries was a government interceding in the conflict between pharmaceutical companies and patients, affected communities, and health advocacy organizations. This role of governments as an intermediary in responding to HIV/AIDS is very different from their role in the current Covid situation.

The few richest governments in the world have actively produced what is being called "vaccine apartheid." Their active and contributory role in producing the inequity complicates and multiplies the problematic actions of pharmaceutical companies during this health crises. Covid vaccines are not just expensive medicines, but also commodities that could alter the power relations between nation-states through their impact on national economies and security. The important thing to recognize is that the richest and most powerful governments were ambivalent about interfering into pharmaceutical company actions during the access to HIV/AIDS drugs agitations. This time these same governments actively invested billions of dollars, pounds, and euros in developing and securing access to vaccines for their own populations. These governments enabled and worked hand-in-hand with the major pharmaceutical companies producing vaccines, and in the globally inequitable distribution of vaccines.

Against this background, asking the question during an ongoing pandemic of whether there is a right to medicines sounds peculiar from the perspective of philosophy. The question would be odd if it was implicitly focused on vaccines though that is where all the public attention has been focused. Less public attention has been focused on various drugs, including oxygen, that are being used to treat Covid. There is as much global inequity in access to these drugs and oxygen. There is also global inequity in access to diagnostics and PPE, which are not medicines, but important in the prevention and care of Covid. So the focus on medicines, and the right to medicines, in the context of global pandemic as well as during non-pandemic times, may be misdiagnosing the problem. If we care of about health, health equity, and health justice, we need to be looking at a higher-order level of analysis.

Given the constraints of time and space here, I shall proceed from the view that we are talking about a 'moral right' to medicines in contrast to legal rights, whether domestic, regional or international. For some, if there is no legal right that is justiciable, there is no right to something. And for others, even when there is a legal right to something, if it is not justiciable then it is not really a right. In this present context of Covid-19, there is clearly no international law that states that every individual or entity such as a group or nation-state has a right to medicines to prevent or treat Covid-19. Some may seek to argue that existing law, jurisprudence, or other sources do, in fact, produce a legal right to Covid-19 medicines. While I defer to legal scholars on the positive law perspective of the right to medicines, philosophy can offer various other approaches to this question, particularly regarding a moral right.

Anglo-American philosophical literature has only relatively recently been considering the moral right to medicines, and more broadly, the right to healthcare. The standard philosophical approach has been that rights must be produced through philosophical reasoning, particularly through ethical or social justice theories. Once particular things are identified as morally important goods, then reasoning is offered for individuals having moral rights to these goods. These goods can range from utilities, resources, liberties, basic needs, capabilities, and so forth. Advocates of these different approaches have then identified particular kinds of rights or claims to healthcare. More recently, in light of the growing understanding

of the profound role of social conditions on health and health inequalities ("social determinants of health"), the focus has expanded to rights or claims to health, not just healthcare.

It has been my argument that a capabilities approach to social justice does better than other social justice theories regarding health and health equity. It can produce both a moral right to medicines, as well as a broader moral right to the capability to be healthy. An easy way to understand this argument is to think of health as a form of freedom. In liberal societies, we value human freedom enormously and consider it to be a foundational social value, very much like equal moral worth of every individual. And rather than one freedom, we recognize freedoms of various kinds - of thought, speech, movement, religious beliefs, and so forth. We also recognize that certain freedoms require support and development such as through education. Health, understood minimally as being able to physically and mentally function or more broadly as having the abilities to pursue a decent life, is a kind of freedom. It is from this perspective that people would have a moral right to medicines, to healthcare, to social protections from a pandemic threat, and broader supportive conditions for the capability to be healthy.

There will be some, particularly health economists and policy makers, who will point out that such a view is untenable pointing to the enormous resources it would take to realize the right to health in this particular way. What this objection misses is that engendering the supportive conditions to protect health capabilities, like we did through social lockdowns in rich countries, is cheaper than the social devastation and long-term harm of not doing so. Moreover, this approach does not ignore the important role of medicines or healthcare. It does, however, bring to attention the fact that treating individuals and one disease at a time, is more costly to society than engendering people's capabilities to be healthy over the life course. There will undoubtedly be the necessity to negotiate conflicts between the health capability needs of various individuals and groups. But framing such conflicts in terms of freedoms would substantively alter the current conversations in health resource priority setting, or advocacy for rights to various health commodities. We are constantly negotiating the limits to individual freedoms, whether through public discourse or legal courts. What is important is that health seen from the perspective of freedom to be and do certain things ensures that every individual's claim is taken seriously because of the foundational value of freedom. Inequity in a particular kind of freedom has more moral salience than health understood as inequalities in disease impacts or bodily functioning.

A second important aspect of this approach is that it is a cosmopolitan theory. It is not just individuals in our own society have a claim to health capability, but every human being has such a moral claim. Global justice philosophy literature for the past two decades has largely and unhelpfully framed the discussions as "what do we rich country citizens owe those poor people over there." What the pandemic has made visible to almost every person on the planet is that rich countries have not only caused harm during the pandemic, but they have produced a global governance system that is geared to largely benefit them. And that the reason why many poor countries have been so vulnerable to deaths and disease during and consequent to the pandemic is because of historical legacies of imperialism and colonialism, driven by the same richest countries. A conception of a moral right to health, or health freedom, as something that every individual anywhere has, is better attuned this history and current state of global governance, than a social justice theory that only considers justice as something relevant within their own society, such as within a social contract.

A third aspect of this approach to a right to health is that it is better able to recognize the global interconnectedness, interdependencies, and inequities. A right to medicines approach narrows the focus, and public understanding, to individuals and the medicines they need at a particular time. In contrast, a right to health capabilities brings into scope the varying determinants, from the local to the global, that are affecting health of particular individuals, communities, and societies. This can include their access to medicines to prevent or treat certain diseases, but a focus only on medicines obfuscates both the empirical causal chain of health and disease, as well as the moral evaluation of the diverse actors involved. Many scholars and advocates were pointing out the transnational institutions, processes, and actors affecting the causes and distribution of disease within and across societies before the pandemic. Now, almost every individual on the planet is aware that their health can become threatened by an event or processes on the other side of the world. They are also aware that their abilities to protect themselves, their families, and communities depends on their social position and surrounding conditions in their society. It would be a profound loss to public discourse and to scholarship if we constrain our discussions about health to access to medicines at this point in time. This is not only because it belittles what the pandemic has made visible to people around the world, but also because of the continued threats of other epidemics and pandemics, growing anti-microbial resistance, growing non-communicable disease, and health harms from climate heating.

In sum, the question of is there a right to access to medicines is understandable and relevant in light of the specific issue of global vaccine inequity during the Covid pandemic. Yet, from a philosophical perspective, it is too narrow and misses the broader concern for the right of every person to health itself during a health crises, and the moral failures in persistent and growing health inequalities. Vaccines are profoundly important in responding to an epidemic or pandemic, and they do save individuals from dying or suffering disease. But vaccines are not sufficient to contain or eradicate viruses and other harmful organisms, or contain the consequent follow-on harms from such health crises. This can also be said of medicines, whether preventative or curative, during non-pandemic times. They work at the individual level, at a particular time and place. However, a right to health capability would be a better framework to understand the causation and distribution of health as well as be the right target for moral claims. As Amartya Sen has often made clear, it is not commodities but capabilities that should be the target of conceptual and ethical analysis.

Sridhar Venkatapuram

L'accès aux médicaments

Cycle de conférences sur l'accès aux médicaments, Séminaire n° 2 : « Should we question our current model for encouraging innovation in the pharmaceutical sector? » du 16 mars 2022

Marie-Paule Kieny

Director of Research at Inserm, Chair of the Board of Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi), Chair of the Governance Board of Medicines Patent Pool Foundation (MPPF)

My aim today is to present two remarkable initiatives that have shown that it is possible to change the dominant R&D paradigm; to innovate differently; to ensure access to innovative medicines for resource-limited countries; and all this in order to reduce inequity in access to healthcare worldwide. These are not generic solutions, but rather examples of progress that can be made and of elements that can be considered when we want to build a more comprehensive system that would cater more effectively to the needs of many.

Let me first talk about DNDI. DNDI is the “Drug for Neglected Diseases initiative”. DNDI was created in response to a frustration of physicians who didn't have effective drugs to cater for diseases of the poorest of the world, as well as in response to the desperation of patients faced with medicines that were ineffective, unsafe, unavailable, unaffordable or all of that. This was especially the case for what was called drugs for neglected tropical diseases and that we now call drugs which are needed for neglected populations. Only 1.1 % of the new drugs developed between 1975 and 2000 were for neglected diseases, while those diseases represent 12 % of the global disease burden. More than 1 in 5 people worldwide are affected by diseases you may never have heard of. So, this desperation, and the funding by MSF, who has received - by that time - a Nobel Prize, allow the set-up of DNDI as a foundation under Swiss law located in Geneva.

There are three pillars to our mission. First, it is to innovate, to save lives, to discover and develop urgently needed treatment for neglected patients. The second is to foster inclusive and sustainable solutions. Finally, it is to advocate for change. We want not only to provide an example of what can be done, we want more changes to take place in a more systemic way in order to change the paradigm and to have the right drugs developed for people who need them.

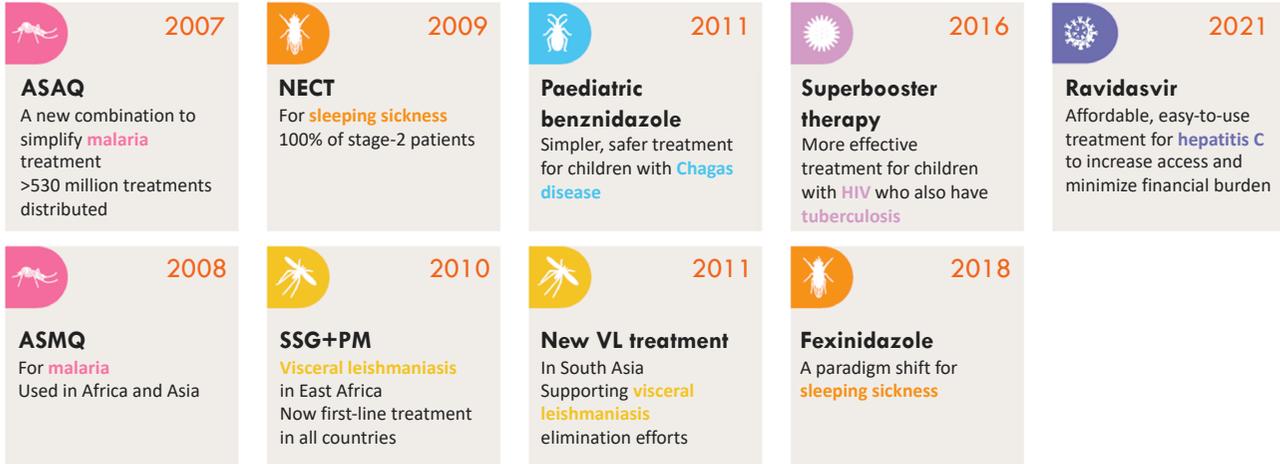
We create value for partnerships, working with and through academic and public health research institutes, identifying the needs, setting priorities, and supporting execution of discovery science.

In parallel, we work with partners who focus on diagnosis – such as FIND, another Geneva based product development partnership – because we increasingly understand the need to go for “test and treat” strategies. We also partner for access because once a drug is developed, we need partners who are able to deliver this drug, and partners who are able to pay for it. Moreover, we partner with local scientists through disease-specific networks in low and middle-income countries. Last but not least, we also partner with major pharmaceutical companies in high-income countries and more recently in middle-income countries, because DNDI, as a virtual organization, needs to partner with industry to actually produce these drugs.

So far, we have developed 9 new treatments in order to save millions of lives of patients affected with deadly diseases.

9 NEW TREATMENTS DEVELOPED FOR 6 DEADLY DISEASES, SAVING MILLIONS OF LIVES

EASY-TO-USE ▶ AFFORDABLE ▶ FIELD-ADAPTED ▶ NON-PATENTED



The two first were for malaria: ASAQ and ASMQ. In 2009 we developed a treatment for sleeping sickness, but this was quite an intensive treatment, which led us more recently to develop a very innovative drug called Fexinidazole, which is a complete change of paradigm for the treatment of sleeping sickness.. We also developed a treatment for visceral leishmaniasis and one for Chagas disease, as well as a superbooster therapy for HIV in children; especially for children who also suffer from tuberculosis. Our latest drug is Ravidasvir, which is part of a novel easy-to-use treatment for Hepatitis C.

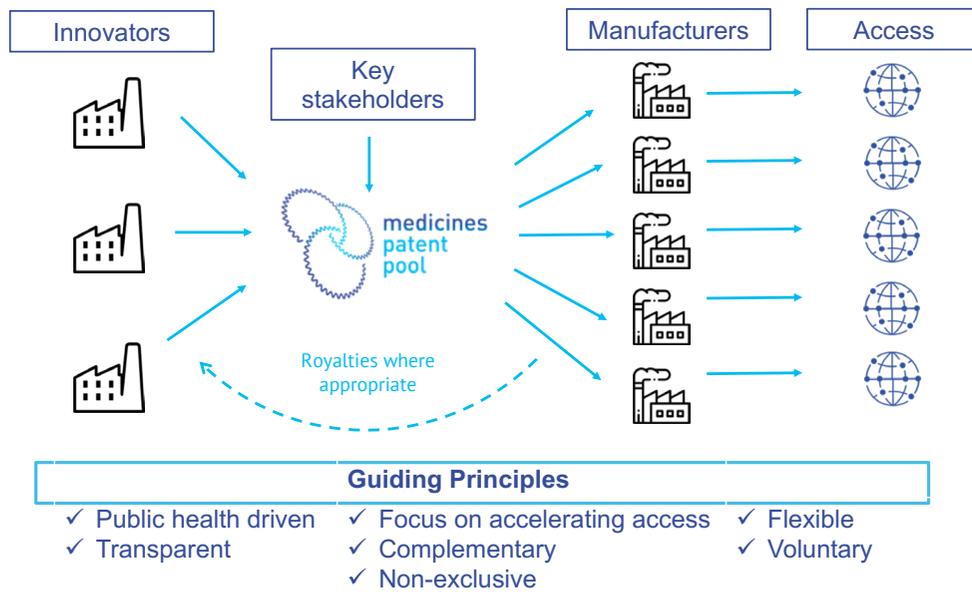
We advocate for change and we want to promote public responsibility and advocate for a change in public policies. Indeed, we believe that the public sector should take the lead of a partnership with the private sector to ensure that the right drugs are developed and made available to those who need them at an affordable price. We want to enable a global biomedical R&D system, which is needs-driven, open and transparent. We want the system to be inclusive, equitable, sustainable, and to be both collaborative and coordinated. And only with this can we ensure that innovation is reaching those who need it and that access is equitable for all.

I also wanted to introduce you to Medicines Patent Pool (MPP). Like DNDi, MPP is a Foundation under Swiss law, located in Geneva. Its aim is to increase access to health technologies (developed by large pharmaceutical firms) in low and middle-income countries. MPP is a public health organization which was established in 2010 by UNITAID in order to accelerate access to new HIV medicines in low and middle-income countries, and to facilitate the development of new formulations needed in these countries. It operates through voluntary licenses to facilitate early entry of generic manufacturers in low and middle-income countries. The affordability of these medicines is ensured by the fact that there is competition between generic manufacturers. We have extended the work of MPP from HIV to also include hepatitis C, tuberculosis, essential drugs for non-transmissible diseases and covid-19.

How does it work? Innovators, mainly from the big pharma, take advantage of innovation or discovery coming from academics or small biotechs in order to bring these medicines to the market.



Public Health Licensing via MPP



MPP negotiates a license to the needed intellectual property acquired by innovators and sub-licenses these licenses to generic manufacturers in low and middle-income countries mainly. These can then produce these new drugs and introduce them on the markets corresponding to the original license. At there will be competition between the generic manufacturers, affordable prices will facilitate access in these countries. We do, indeed, have a possibility to offer royalties to innovators, when appropriate, but it has never been the case for HIV for example.

Our guiding principles are as follows.:

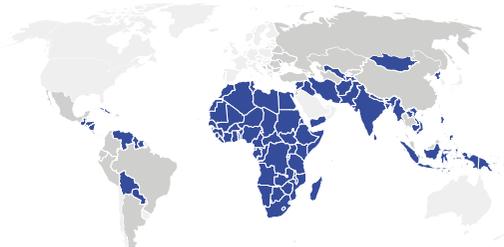
- We are public health driven, all our licenses are transparent, they are available to review on the MPP website.
- We focus on accelerating access. Our action is complementary to other access programs.
- Our license is always non-exclusive, and we work in a flexible manner, through a voluntary licensing process.

I will now give you some examples of what we have recently done on COVID-19. We have licensed two main active antivirals: Molnupiravir from Merck, and Nirmatrelvir from Pfizer.

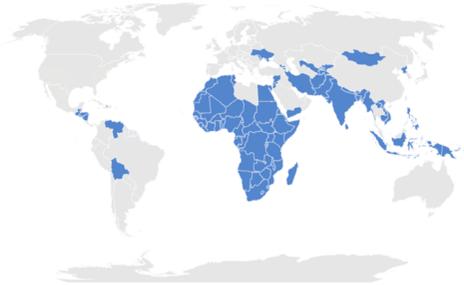


Molnupiravir Licence Territory

- Licences allow MPP to grant sub-licences
- Include confidential know-how
- Royalty-free during the WHO PHEIC
- Licensees can supply 105 or 95 countries respectively (approx. 4.1 billion people covered)
- Supply possible outside the territory if no patent infringement, including when a country issues a compulsory licence
- Require approval by WHO PQ or emergency use authorization
- Licences are fully transparent, available on MPP website



Nirmatrelvir Licence Territory



Both licenses do not cover the whole world, but these were the only territories that we could license so far. Importantly, there is a possibility to supply outside the territory if there is no patent infringement, and we will seek to extend these territories in the future.

Our COVID-19-related include confidential know-how, and are royalty-free as long as COVID-19 is a WHO Public health emergency of international concern (PHEIC). We request the generic manufacturer to go for WHO prequalification or emergency use authorization. These licenses can supply 105 or 95 countries respectively, which covers slightly above 4 billion people so, we can argue that this is certainly worthwhile.

As regards diagnosis, we have also negotiated a license on an invention that was made by CSIC, a public organization in Spain. We obtained this license through the WHO C-TAP. This license allows us to grant sub-licenses to manufacturers anywhere in the world. The license is royalty-free for low and middle-income countries and entails only 15 % royalties for high-income countries. We have not found generic manufacturers interested in this license, but we will certainly look out if anybody is willing to take this on.

Finally, for COVID-19 we have been working on vaccines, which we had never done before. Together with WHO we have helped set up a hub for technology transfer for mRNA COVID-19 vaccine in South Africa. On this project, we work with global partners and WHO: WHO has the scientific and technical coordination, and the overall leadership on the project. We provide assistance on IP, on drafting agreements, on monitoring and implementation of a project. The hub has three main elements:

1) The hub itself is a biotech company called Afrigen, located in Cape Town, South Africa. They will receive technology from various academics in order to make mRNA vaccines for COVID-19. We mainly intend to replicate the Moderna vaccine, based on publicly available information.

2) The first "spoke" is Biovac, the national South-African vaccine manufacturer. It will receive tech transfer from Afrigen, after the technology has been validated. We hope that this will start taking place in the second half of 2022.

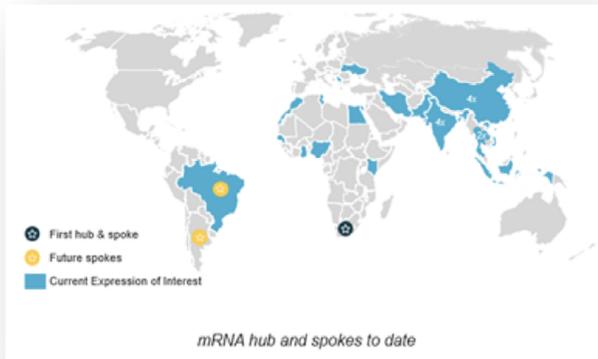
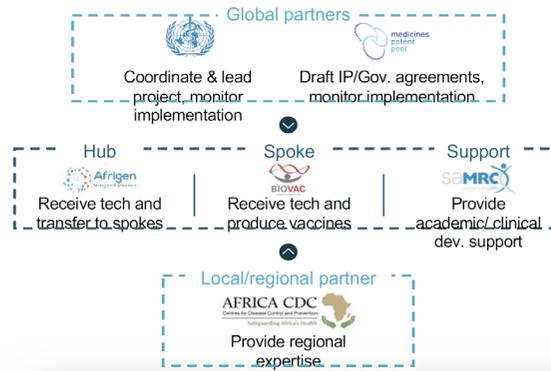
3) The third partner in the hub is the South African MRC, which provides academic and clinical development support and will be building a pipeline of mRNA vaccine for South Africa and the rest of the world.

We are working on this project with Africa CDC and with the ministry of Science & Innovation in South Africa. WHO has recently announced who will be the additional spokes beyond South Africa: these future spokes are located in countries on the African continent and beyond.

Classified as Internal

South African consortium set up to build tech transfer hub & spokes network with local/regional partners

The mRNA Technology Transfer Hub



We hope that we will be able to bring to the market a new technology, free of rights for most countries in the world.

While I am not pretending that DNDi and MPP, the two examples I gave you will resolve all the systemic problems, at least they are moving the needle, which is something very positive, and will increase equity for the most vulnerable people in the world.

Marie-Paule Kieny

L'accès aux médicaments

Margaret K. Kyle¹

Professor of Economics at Mines ParisTech and PSL Research University

Incentives for Pharmaceutical Innovation: What's Working, What's Lacking²

Abstract

This article provides an overview of the performance of innovation policies in the pharmaceutical sector. It discusses the conditions under which various policies are most likely to result in socially valuable R&D. Interactions between different domestic policies, as well as the importance of considering strategic interactions between governments, are also highlighted.

Keywords

Innovation, pharmaceuticals, health, COVID

1. Introduction

The COVID pandemic has brought increased attention to the pharmaceutical sector, and in particular to the development and distribution of vaccines and treatments. Health care's increasing share of OECD economies and the growth in health care spending driven by patented pharmaceutical treatments has long been a concern to policymakers.

Much of the increased life expectancy realized during the 20th and 21st centuries can be credited to pharmaceutical interventions. Pharmaceuticals are easily transported and adopted around the world, and usually simple to deliver to patients: that is, the diffusion of innovation is broader and faster than is the case for many other medical breakthroughs, such as surgical treatments. Production costs, while higher for biologics and vaccines than for small molecule drugs, are generally low. The burden of infectious diseases has fallen dramatically. In the last 20 years, for example, a recent study in the United Kingdom found that the introduction of new vaccines for human papillomavirus "has successfully almost eliminated cervical cancer" (Falcaro, 2021)³; the World Health Assembly has targeted the elimination of viral hepatitis due to the availability of oral direct-acting antiviral treatments (World Health Organization, 2016)⁴; and CFTR modulators are expected to have dramatic effects on life expectancy for those with cystic fibrosis (Balfour- Lynn & King, 2020)⁵. Pharmaceuticals are used to manage HIV, diabetes, and many chronic cardiovascular conditions. The rapid development of vaccines for COVID is credited with preventing the deaths of almost half a million lives for people over 60 in Europe alone, less than one year after their introduction.

1 - margaret.kyle@mines-paristech.fr

2 - This paper was previously printed in the International Journal of Industrial Organization, which gave their approval for this republication.

3 - Falcaro, M. e. a. (2021). The effects of the national HPV vaccination programme in england, uk, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet*, 398 (10316), 2084–2092.

4 - World Health Organization (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. towards ending viral hepatitis. Technical documents.

5 - Balfour-Lynn, I. M., & King, J. A. (2020). Cfr modulator therapies - effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* .

However, in addition to concerns about inequitable access to pharmaceutical innovations and their affordability, policymakers worry that current innovation policies provide insufficient incentives to develop, e.g., novel antibiotics or treatments for diseases that primarily affect less developed countries. Some argue that pharmaceutical firms produce too many “me-too” drugs, offering little clinical benefit over existing treatments. These concerns and others have led various stakeholders to call for changes to innovation policy. One prominent recent example is the proposed patent waiver for COVID vaccines, now being considered by the World Trade Organization. Others have gone further, arguing that research and development should be “delinked” from prices (Love, 2011)⁶, or that pharmaceutical production should be nationalized (Mazzucato et al., 2020)⁷. Others push for expansion of existing policies, such as more public financial support for medical research. US President Biden’s proposed budget for 2022 includes an increase of 10% and 25% on basic and applied research, respectively, for the Department of Health and Human Services⁸. The US Trade Representative has maintained its position on the importance of intellectual property (IP), and the implementation and enforcement of IP laws by trading partners⁹.

In this paper, I provide an overview of the successes and failures of innovation policy in pharmaceuticals. I focus on the underlying conditions necessary for different innovation policies to be effective at directing innovative effort towards targets where the social return is high.

2. Innovation policies in pharma

Innovation policy plays an especially important role in pharmaceuticals due to the nature of drug development. Because the process of identifying and testing a potential treatment is long and expensive, with high failure rates and easy imitation ex-post, the private sector has little incentive to invest in the absence of policy interventions. These can either “pull” innovation in from the private sector by increasing expected profits, or “push” innovation out from the public sector by underwriting the costs. The former include patents and other forms of exclusivity as well as prizes and advance market commitments. Grants, subsidies, and tax credits are examples of push approaches. Both play important roles in pharmaceutical innovation and have different champions.

2.1. Push versus pull

A key difference between push and pull is how information is aggregated. Pull policies rely on “the market” to a greater extent, in order to identify where demand or need is highest and what firms or researchers are best positioned to pursue an innovation. In contrast, most push policies rely on elected officials and expert committees to determine how much funding should be allocated, to what diseases, and to which researchers. Information asymmetries around the value of a particular project and whether money is spent effectively introduce a number of agency issues for either shareholders or government funders. The relative performance of various innovation policies, not surprisingly, depends on whether downstream product markets for the output – pharmaceutical treatments – are efficient, or whether government funders are efficient in aggregating information and allocating funding accordingly.

An additional consideration is the availability of capital to finance innovation. As mentioned above, pharmaceutical development has high failure rates. Who bears the risk of failure also differs between push and pull policies, with shareholders generally incurring the costs under a pull policy and government funders under a push policy.

2.2. Indirect policies

While IP and grants are explicitly intended to promote innovation, they are hardly the only government policies that influence the level and direction of R&D. Indeed, innovation is potentially affected by any policy that affects expected profits or the key underlying conditions for push and pull policies, discussed in the sections that follow.

6 - Love, J. (2011). De-linking R&D Costs from Product Prices. URL : http://www.who.int/phi/news/phi_cewg_1stmeet_10_KEI_submission_en.pdf

7 - Mazzucato, M., Li, H. L., & Darzi, A. (2020). Is it time to nationalise the pharmaceutical industry? *BMJ*, 368. URL : <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m769>

8 - [Proposed budget for 2022](#).

9 - [US Trade Representative 2021 Trade Policy Agenda and 2020 Annual Report](#).

For pharmaceuticals, a number of health policies are clearly relevant. Regulations on entry (i.e., the standards for clinical trials necessary to establish safety and efficacy to an agency's satisfaction) affect the cost of bringing a drug to market, estimated to exceed \$2.5 billion (DiMasi et al., 2016)¹⁰. Regulations on price affect revenues, as well as entry strategies (Kyle, 2007)¹¹. As both costs and revenues directly enter into a firm's expected profits, changes to either would likely have some effect on innovative investment. Coverage mandates or expansion of insurance affect the potential market size for a pharmaceutical innovation, which can pull innovation in the direction of those populations or treatments affected (Finkelstein, 2004¹²; Blume- Kohout & Sood, 2013¹³).

Policies around the provision of information – either about relative prices or about quality – may also be important, and may depend on whether the patient or the physician receives the information. For example, Sorensen (2000)¹⁴ concludes that patterns in price dispersion of pharmaceuticals across pharmacies are consistent with heterogeneous incentives for consumer search. Epstein & Ketcham (2014)¹⁵ find that physicians adjust their prescribing in response to information about a drug's cost to a patient, and Ching & Ishihara (2012)¹⁶ conclude that marketing of drugs to physicians plays an important informative role. However, there is also evidence that doctors have sticky prescribing habits (Datta & Dave, 2017)¹⁷, despite the frequency with which medical reversals occur (Prasad et al., 2013)¹⁸. Kyle & Williams (2017)¹⁹ find slower adoption of drugs with better scores for therapeutic added value in the US compared to other developed countries, which may suggest either insufficient information about quality or insufficient incentives to respond to it.

More subtle effects on innovation, both in terms of theory and empirical results, may arise from competition policy. For example, rules concerning horizontal cooperation in R&D must balance potentially pro-competitive effects on innovation against the possibility of anti-competitive behavior downstream. Agreements arising from patent disputes, such as those between originator firms and generic producers, can raise competition concerns as well: in addition to the direct effect on product market competition in the short run, the period of time an originator expects to benefit from exclusivity (which can be specified in such agreements) also has consequences for investment incentives (Li et al., 2021²⁰)²¹. Innovation is increasingly considered by competition authorities in evaluating mergers and acquisitions. There is some empirical support for a comparative advantage of large firms in drug development, through economies of scale and scope (Cockburn & Henderson, 2001)²² or better internal capital allocation to projects (Guedj & Scharfstein, 2004)²³. However, recent work has highlighted the risk of reduced innovation as a result of “killer acquisitions” (Cunningham et al., 2021)²⁴.

-
- 10 - DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20 – 33. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291>
- 11 - Kyle, M. (2007). Pharmaceutical price controls and entry strategies. *Review of Economics and Statistics*, 89 (1), 88–99.
- 12 - Finkelstein, A. (2004). Static and Dynamic Effects of Health Policy: Evidence from the Vaccine Industry. *The Quarterly Journal of Economics*, (May), 527–564.
- 13 - Blume-Kohout, M. E., & Sood, N. (2013). The Impact of Medicare Part D on Pharmaceutical R&D. *Journal of Public Economics*, 97, 327–36.
- 14 - Sorensen, A. T. (2000). Equilibrium price dispersion in retail markets for prescription drugs. *Journal of Political Economy*, 108 (4), 833–850. URL : <http://www.jstor.org/stable/10.1086/316103>
- 15 - Epstein, A. J., & Ketcham, J. D. (2014). Information Technology and Agency in Physicians' Prescribing Decisions. *RAND Journal of Economics*, 45 (2), 422–448.
- 16 - Ching, A. T., & Ishihara, M. (2012). Measuring the Informative and Persuasive Roles of Detailing on Prescribing Decisions. *Management Science*, 58 (7), 1374–1387.
- 17 - Datta, A., & Dave, D. (2017). Effects of Physician-directed Pharmaceutical Promotion on Prescription Behaviors: Longitudinal Evidence. *Health Economics*, 26 (4), 450–468.
- 18 - Prasad, V., Vandross, A., Toomey, C., Cheung, M., Rho, J., Quinn, S., Chacko, S. J., Borkar, D., Gall, V., Selvaraj, S., Ho, N., & Cifu, A. (2013). A decade of reversal: An analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clinic Proceedings*, 88 (8), 790–798. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619613004059>
- 19 - Kyle, M., & Williams, H. (2017). Is american health care uniquely inefficient? evidence from prescription drugs. *American Economic Review*, 107 (5), 486–90. URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/aer.p20171086>
- 20 - Li, X., Lo, A. W., & Thakor, R. T. (2021). Paying off the competition: Market power and innovation incentives. Working Paper 28964, *National Bureau of Economic Research*. URL : <http://www.nber.org/papers/w28964>
- 21 - See also
 - Panattoni, L. E. (2011). The Effect of Paragraph IV Decisions and Generic Entry before Patent Expiration on Brand Pharmaceutical Firms. *Journal of Health Economics*, 30 (1), 126–145.
 - Gilchrist, D. S. (2016). Patents as a spur to subsequent innovation? Evidence from pharmaceuticals. *American Economic Journal: Applied Economics*, 8 (4), 189–221. URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/app.20150373>
- Among others, for a discussion of the interplay between patent challenges and investment incentives.
- 22 - Cockburn, I. M., & Henderson, R. M. (2001). Scale and Scope in Drug Development: Unpacking the Advantages of Size in Pharmaceutical Research. *Journal of Health Economics*, 20 (6), 1033–1057.
- 23 - Guedj, I., & Scharfstein, D. (2004). Organizational Scope and Investment: Evidence from the Drug Development Strategies and Performance of Biopharmaceutical Firms. Working Paper 10933, *National Bureau of Economic Research*.
- 24 - Cunningham, C., Ederer, F., & Ma, S. (2021). Killer acquisitions. *Journal of Political Economy*, 129 (3), 649–702. URL : <https://doi.org/10.1086/712506>

Trade policy can also be important for innovation incentives. Trade agreements change the potential market an innovator may access, which in turn affects the incentives to invest. Trade is also a channel for learning by importing or exporting, as well as technology transfer through foreign direct investment (see Kiriyama (2012)²⁵ for a useful summary of these mechanisms and their empirical support).

In recent decades, IP has become a key component of multilateral and bilateral trade agreements. These agreements have generally increased patent protection for pharmaceuticals, and may provide further protection by specifying minimum data exclusivity terms or requiring patent linkage. Kyle & McGahan (2012)²⁶ find that the expansion of patent protection did cause an increase in innovative efforts in pharmaceuticals, using disease-level variation in market size across countries.

Another aspect of trade policy concerns the exhaustion of IP, or the tolerance of so-called “parallel trade” in IP-protected products. If the owner of the IP cannot rely on IP to block the trade because the IP is exhausted, arbitrage of price differences is likely to occur. Parallel trade is common in the European Union, and members of both political parties in the US have proposed allowing imports from Canada and other countries as a means to lower US drug prices. Such policies may fail in this particular objective (Kyle et al., 2008²⁷ ; Kyle, 2011²⁸ ; Dubois & Sæthre, 2020²⁹). The consequences for innovation have not been empirically tested, though theoretical models generally predict negative effects depending on the relative size and similarity of trading partners (Bennato & Valletti, 2014³⁰; Reisinger et al., 2019³¹).

3. When are patents effective?

Patent protection and other forms of intellectual property play a bigger role in pharmaceutical innovation than for perhaps any other sector (Levin et al., 1987)³². As is well understood, these policies should balance the dynamic incentives for innovation that result from shielding an innovator from competition, thus allowing him to appropriate some of the benefits, against the static costs of higher prices and/or reduced access.

A large body of empirical evidence confirms that R&D effort responds to expected profits. At least in developed markets, expansion of market size in the presence of patent protection is associated with increased investment and treatments. Both Acemoglu & Linn (2004)³³ and de Mouzon et al. (2015)³⁴ use exogenous changes in the age distribution of the population to identify the effect of market size on the number of new treatments developed. In an example of how health policy can shape innovation incentives, Finkelstein (2004)³⁵ shows that vaccine mandates led to increased development of new vaccines.

Empirical assessments of patent policies more specifically generally find that R&D effort responds to additional protection or exclusivity in rich countries. A recent example is Gaessler & Wagner (2020)³⁶, who show that firms are

25 - Kiriyama, N. (2012). Trade and Innovation: Synthesis Report. *OECD Trade Policy Papers*, (135).

26 - Kyle, M. K., & McGahan, A. M. (2012). Investments in Pharmaceuticals Before and After TRIPS. *Review of Economics and Statistics*, 94 (4), 1157–1172.

27 - Kyle, M. K., Allsbrook, J. S., & Schulman, K. A. (2008). Does Reimportation Reduce Price Differences for Prescription Drugs? Lessons from the European Union. *Health Services Research*, 43 (4), 1308–1324.

28 - Kyle, M. K. (2011). Strategic Responses to Parallel Trade. *B.E. Journal of Economic Analysis and Policy: Advances*, 11 (2).

29 - Dubois, P., & Sæthre, M. (2020). On the Effect of Parallel Trade on Manufacturers' and Retailers' Profits in the Pharmaceutical Sector. *Econometrica*, 88 (6), 2503–2545.

30 - Bennato, A. R., & Valletti, T. (2014). Pharmaceutical innovation and parallel trade. *International Journal of Industrial Organization*, 33, 83–92.
URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167718714000228>

31 - Reisinger, M., Saur' i, L., & Zenger, H. (2019). Parallel imports, price controls, and innovation. *J Health Econ*, 66, 163–179.

32 - Levin, R. C., Klevorick, A. K., Nelson, R. R., & Winter, S. G. (1987). Appropriating the returns from industrial research and development. *Brookings Papers on Economic Activity*, 3, 783–820.

33 - Acemoglu, D., & Linn, J. (2004). Market Size in Innovation: Theory and Evidence from the Pharmaceutical Industry. *Quarterly Journal of Economics*, 119 (3), 1049–1090.

34 - de Mouzon, O., Dubois, P., Morton, F. S., & Seabright, P. (2015). Market Size and Pharmaceutical Innovation. *RAND Journal of Economics*, 46 (4), 844–871.

35 - Finkelstein, A. (2004). Static and Dynamic Effects of Health Policy: Evidence from the Vaccine Industry. *The Quarterly Journal of Economics*, (May), 527–564.

36 - Gaessler, F., & Wagner, S. (2020). Patents, Data Exclusivity, and the Development of New Drugs. *The Review of Economics and Statistics*, (pp. 1–49).
URL : https://doi.org/10.1162/rest_a_00987

more likely to abandon clinical development when a project's expected market exclusivity falls. Gilchrist (2016)³⁷ shows a more subtle effect of exclusivity on innovation incentives. He finds that when the first entrant in a disease class has longer exclusivity, more follow-on drugs are introduced. The introduction of patent protection for pharmaceuticals is also associated with increases in domestic innovation (Qian, 2007)³⁸ and as well as greater R&D effort directed at diseases that see an increase in the size of the patent-protected market (Kyle & McGahan, 2012)³⁹.

Market exclusivity policies can also be used to encourage innovation in specific disease areas. One such example is the additional exclusivity granted to so-called orphan drugs, those that treat diseases with very small numbers of patients. As summarized by Sarpatwari et al. (2018)⁴⁰, orphan drugs comprise an increasing share of new drugs launched. An interesting twist to exclusivity policies is the Priority Review Voucher, proposed by Ridley et al. (2006)⁴¹ and adopted in 2007 in the US, which provides drug developers a tradeable voucher to speed up the review of a new drug application at the FDA (which in practice extends the market exclusivity of a product, as it reaches the market earlier). These vouchers are granted to firms that have developed products for a neglected tropical disease, though they can be used for any product. Between 2007 and 2019, 31 such vouchers were awarded⁴².

Despite evidence that patent policies pull innovation, not all such innovation is valuable. To be effective at pulling innovation towards efforts that are socially valuable, the profits derived from patents must be linked to social value. That is, if we believe that curing cancer yields larger welfare benefits than curing baldness, then the profits associated from curing cancer must also be higher with a patent system. I next consider what conditions are required for this outcome.

3.1. Functioning of product markets

While the market power that results from patent protection obviously implies that the downstream market for a patented drug is not perfectly competitive, that market still needs to function well in general. By this, I mean that stakeholders have full information about a drug's quality; the price for a drug (or the revenues realized by innovators) reflects its quality; that insurance markets exist where patients might otherwise have limited ability to pay for the treatment; and that agency problems between physicians, patients, and third-party payers are of limited severity. Unfortunately, markets in healthcare are known to have many problems.

3.1.1. Agency problems

The lack of insurance in most developing countries contributes to the underinvestment in "neglected" diseases: though the social value of treating them may be high, the ability to pay is low. The same is true of treating many diseases in rich countries, but despite the potential for adverse selection, most developed countries have either public or private health insurance that facilitates access to at least a subset of pharmaceutical treatments. By more closely aligning profits with social value, health insurance complements patent policies to pull innovation towards treatments with high demand.

Of course, insurance introduces other distortions. When patients do not face the true price of a treatment, moral hazard may lead to overconsumption. Danzon & Pauly (2002)⁴³ find that this moral hazard contributed to as much as one-half of the growth in spending on pharmaceuticals between 1987 and 1996. In a very different setting, Cohen et al. (2015)⁴⁴ show that a generous subsidy to patients for malaria treatment resulted in greater use by patients *without* malaria. Unfortunately, addressing this moral hazard through the use of patient co-payments or cost-sharing risks distorting consumption as well

37 - Gilchrist, D. S. (2016). Patents as a spur to subsequent innovation? Evidence from pharmaceuticals. *American Economic Journal: Applied Economics*, 8 (4), 189–221. URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/app.20150373>

38 - Qian, Y. (2007). Do Additional National Patent Laws Stimulate Domestic Innovation in an International Patenting Environment? *Review of Economics and Statistics*, 89 (3), 436–453.

39 - Kyle, M. K., & McGahan, A. M. (2012). Investments in Pharmaceuticals Before and After TRIPS. *Review of Economics and Statistics*, 94 (4), 1157–1172.

40 - Sarpatwari, A., Beall, R. F., Abdurrob, A., He, M., & Kesselheim, A. S. (2018). Evaluating the impact of the orphan drug act's seven-year market exclusivity period. *Health Affairs*, 37 (5), 732–737. PMID: 29733729. URL : <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1179>

41 - Ridley, D. B., Grabowski, H. G., & Moe, J. L. (2006). Developing Drugs for Developing Countries. *Health Affairs*, 25 (2), 313–324.

42 - See GAO summary.

43 - Danzon, P. M., & Pauly, M. V. (2002). Health insurance and the growth in pharmaceutical expenditures. *The Journal of Law & Economics*, 45 (S2), 587–613. URL : <http://www.jstor.org/stable/10.1086/368005>

44 - Cohen, J., Dupas, P., & Schaner, S. (2015). Price subsidies, diagnostic tests, and targeting of malaria treatment: Evidence from a randomized controlled trial. *The American Economic Review*, 105 (2), 609– 645. URL : <http://www.jstor.org/stable/43495394>

(Manning et al., 1987)⁴⁵. Nevertheless, its use has been increasing in the US (Baicker & Goldman, 2011)⁴⁶ and in Europe (Drummond & Towse, 2012)⁴⁷. Agency problems at the patient level arise for reasons other than insurance as well. Some pharmaceutical treatments generate externalities. For vaccines, the positive externality leads to underconsumption in the absence of some other policy intervention (Geoffard & Philipson, 1997)⁴⁸. For antibiotics, the externality is negative: an individual's consumption of an antibiotic, particularly when it is not medically appropriate, contributes to antimicrobial resistance and diminishes the efficacy of treatments in the future. Unfortunately, patient demand – and the pressure a patient puts on the prescriber – is an important factor (Macfarlane et al., 1997⁴⁹, Bennett et al., 2015)⁵⁰.

While we worry about the inefficiencies and health consequences of patients overconsuming ineffective treatments, or underconsuming effective ones, another concern is that the consumption patterns resulting from agency problems may distort innovation incentives. In the case of antibiotics, the interaction of patient agency issues with other policies has contributed to the decline in development of new treatments. In an effort to combat resistance, many health systems have introduced stewardship programs or similar efforts to restrict the use of novel antibiotics to which resistance is low. However, those efforts reduce the expected profits for a developer facing a limited term of patent protection or market exclusivity. Because profits are not linked to social value, the current approach to innovation has not pulled R&D in the desired direction, despite legislative efforts to address the problem through increased exclusivity (Darrow & Kesselheim, 2020)⁵¹. The relationship between the patient and the physician is another source of agency problems. Because physicians are assumed to be better informed about the quality and appropriate use of a drug, most pharmaceuticals are accessible only if a doctor writes a prescription. However, the physician's interest may be imperfectly aligned with the patient's.

One obvious potential conflict arises if physicians directly profit from the drugs they prescribe. Western countries generally separate prescribing and dispensing (selling the drug) in order to avoid this. In Japan, where physicians can sell drugs directly to patients, Iizuka (2007)⁵² finds that physicians' prescribing is influenced by the markups they realize, but that they nevertheless are more sensitive to the out-of-pocket costs faced by their patients. In the US, where oncologists may dispense drugs administered in their offices, Jacobson et al. (2010)⁵³ also find evidence that physicians respond to financial incentives.

Another concern is the influence of marketing or payments from industry on physician prescribing, even if physicians have no direct financial stake. In particular, if advertising leads to overprescribing in general, excessive prescribing of less clinically appropriate drugs, or a reluctance to switch to less expensive generics, both consumption and investment incentives may be distorted. While I am not aware of studies that have examined this explicitly, many critics of the pharmaceutical industry point to its higher spending on marketing than on R&D. Perhaps agency problems change the relative return on marketing versus R&D. Marketing could also inefficiently increase the rents realized on older drugs, depressing incentives to develop new ones.

The structure of the health insurance market may also influence expected profits, and therefore innovation incentives. Where private insurance plays a larger role, insurers may refuse coverage of treatments with long-run benefits (realized when the patient is no longer covered by the insurer), or with non-health benefits, or with unmeasured benefits. Prior to the minimum coverage requirements specified by the Affordable Care Act (ACA), for example, private insurers in the US

45 - Manning, W. G., Newhouse, J. P., Duan, N., Keeler, E. B., & Leibowitz, A. (1987). Health Insurance and the Demand for Medical Care: Evidence from a Randomized Experiment. *American Economic Review*, 77 (3), 251-277.

46 - Baicker, K., & Goldman, D. (2011). Patient cost-sharing and healthcare spending growth. *The Journal of Economic Perspectives*, 25 (2), 47-68. URL : <http://www.jstor.org/stable/23049453>

47 - Drummond, M., & Towse, A. (2012). Is it time to reconsider the role of patient co-payments for pharmaceuticals in Europe? *The European Journal of Health Economics*, 13 (1), 1-5. URL : <http://www.jstor.org/stable/41408294>

48 - Geoffard, P.-Y., & Philipson, T. (1997). Disease Eradication: Private versus Public Vaccination. *The American Economic Review*, 87 (1), 222-230.

49 - Macfarlane, J., Holmes, W., Macfarlane, R., & Britten, N. (1997). Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ*, 315 (7117), 1211-1214.

50 - Bennett, D., Hung, C.-L., & Lauderdale, T.-L. (2015). Health care competition and antibiotic use in Taiwan. *The Journal of Industrial Economics*, 63 (2), 371-393. URL : <http://www.jstor.org/stable/44077361>

51 - Darrow, J. J., & Kesselheim, A. S. (2020). Incentivizing Antibiotic Development: Why Isn't the Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act Working? *Open Forum Infectious Diseases*, 7 (1). Ofaa001. URL : <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa001>

52 - Iizuka, T. (2007). Experts' Agency Problems: Evidence from the Prescription Drug Market in Japan. *RAND Journal of Economics*, 38 (3), 844-862.

53 - Jacobson, M., Earle, C. C., Price, M., & Newhouse, J. P. (2010). How Medicare's Payment Cuts for Cancer Chemotherapy Drugs Changed Patterns of Treatment. *Health Affairs*, 29 (7), 1391-1399.

were less generous in covering HPV vaccines, leading to low take-up (Hawkins et al., 2021)⁵⁴.

In countries where insurance is largely provided by government (i.e., most developed countries), governments can act as monopsonistic purchasers of pharmaceuticals. This creates the opportunity for hold-up of producers, who have already sunk R&D costs, and lead to underinvestment. Tight budget constraints are likely to exacerbate this problem, as the costs of procuring pharmaceuticals are visible and realized in the short term, while benefits may be more difficult to measure and realized over a longer time horizon. Recent examples of this tension include direct acting retroviral (DAA) treatments for Hepatitis C, which have cure rates above 95%. Despite very high price tags, health technology assessments generally conclude that these products are cost-effective. However, the budgetary challenge they present has led to efforts to limit their use. For instance, the National Health Service in the UK capped the number of patients who could be treated with DAAs in 2016, and Medicaid criteria for many states in the US restrict their use to patients whose liver disease is relatively advanced. The result is that drug developers may face greater incentives to develop products that are consumed at relatively low prices, but over a patient's lifetime, rather than products that have high upfront costs for curing a disease. This is similar to the potential for underinvestment in preventive care and vaccines discussed by, e.g., Dranove (1998)⁵⁵ and Xue & Ouellette (2020)⁵⁶.

3.1.2. Other information problems

Kremer & Snyder (2015)⁵⁷ show that even without the agency problems just described, incentives for drug development may be tilted in favor of treatments rather than preventatives, or drugs over vaccines. This distortion arises if disease risk is heterogeneous and the seller of a preventative either does not know an individual's risk or cannot price discriminate across patients with different risk. In this case, the manufacturer is unable to extract as much surplus with a preventative as with a treatment sold once a patient's disease state is realized.

Imperfect information about quality can also complicate pricing or reimbursement decisions by payers, in addition to prescribing decisions by physicians. Increasingly, payers turn to health technology assessments (HTAs), which often compare new treatments to existing ones and/or estimate cost-effectiveness. Perhaps unsurprisingly, given the challenges in measurement and differences across stakeholders in the value placed on various product characteristics, there can be variations in these assessments (Nicod, 2017)⁵⁸. In addition, cost-effectiveness tools may not always favor the adoption of efficient treatments because the measure of cost used an input reflects not the true cost of production, but the price faced by the payer (Jena & Philipson, 2009)⁵⁹.

HTAs are usually conducted when a product is first introduced. Because clinical evidence about a drug's effects takes time to develop and diffuse, the "best" products (to the extent this can be measured ex post) may not realize the highest profits, which depresses incentives to develop effective treatments. Kyle (2018)⁶⁰ shows that the grade for added therapeutic value assigned by the French health authority bears little relationship to the revenues realized. This suggests either that the HTA provides little information about quality, if one believes product markets work efficiently, or provides evidence that product markets in fact do not work efficiently. Interestingly, adoption of drugs that received the best scores were adopted more slowly in the US (Kyle & Williams, 2017)⁶¹.

54 - Hawkins, S. S., Horvath, K., Cohen, J., Pace, L. E., & Baum, C. F. (2021). Associations between insurance-related affordable care act policy changes with HPV vaccine completion. *BMC Public Health*, 21 (1), 304. URL : <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10328-4>

55 - Dranove, D. (1998). Is there underinvestment in r&d about prevention? *Journal of Health Economics*, 17 (1), 117-127. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629697000155>

56 - Xue, Q. C., & Ouellette, L. L. (2020). Innovation policy and the market for vaccines. *Journal of Law and the Biosciences*, 7 (1). URL : <https://doi.org/10.1093/jlb/ljaa026>

57 - Kremer, M., & Snyder, C. (2015). Preventives versus treatments. *The Quarterly Journal of Economics*, 130 (3), 1167-1239. URL : <https://EconPapers.repec.org/RePEc:oup:qjecon:v:130:y:2015:i:3:p:1167-1239>.

58 - Nicod, E. (2017). Why do health technology assessment coverage recommendations for the same drugs differ across settings? Applying a mixed methods framework to systematically compare orphan drug decisions in four european countries. *The European Journal of Health Economics*, 18 (6), 715-730. URL : <http://www.jstor.org/stable/44320136>

59 - Jena, A., & Philipson, T. (2009). Endogenous cost-effectiveness analysis in health care technology adoption. Working Paper 15032, National Bureau of Economic Research. URL : <http://www.nber.org/papers/w15032>

60 - Kyle, M. (2018). Are Important Innovations Rewarded? Evidence from Pharmaceutical Markets. *Review of Industrial Organization*, 53 (1), 211-234.

61 - Kyle, M., & Williams, H. (2017). Is american health care uniquely inefficient? evidence from prescription drugs. *American Economic Review*, 107 (5), 486-90. URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/aer.p20171086>

Other empirical work has shown that physicians may be uninformed about quality as well as relative prices. For example, Cutler et al. (2019)⁶² estimate that a significant portion of Medicare spending is associated with “physician beliefs unsupported by clinical evidence.” Azoulay (2002)⁶³ finds that physicians respond to scientific evidence, but that marketing (itself influenced by this evidence) has greater influence. Using technology to inform physicians about prices, or more specifically, the out-of-pocket costs faced by their patients, can change their prescribing (Epstein & Ketcham, 2014)⁶⁴. However, Carrera et al. (2018)⁶⁵ find that this adjustment is small in the absence of a large, dramatic price difference.

Information about quality and prices can be costly to produce. Quality, especially, may be challenging to measure; clinical trials to yield reliable information are often expensive to conduct. Because this information is a public good, incentives to provide it may be too low; where it exists, physicians may not respond to it. As a consequence, the relative payoff of developing a breakthrough innovation versus a “me-too” may be distorted.

These factors contribute to the more nuanced policy effects identified in several empirical papers. The introduction of patent protection in developing countries did not induce greater investment in treatments for neglected diseases (Kyle & McGahan, 2012)⁶⁶; developing countries have limited health insurance available and low ability to pay, so treatments without a significant market potential in richer countries remain unprofitable, even with patents. While the number of orphan drugs introduced has increased, Sarpatwari et al. (2018)⁶⁷ suggest incentives to develop many orphan drugs may have been sufficient without such policies: in some cases, the orphan exclusivity expires before the relevant patents, and others face no competition even when patents and exclusivity have expired. Rather, the willingness of payers to accept very high prices may have provided the pull. Or, as shown by Yin (2008)⁶⁸, some of these orphan introductions are the result of “salami slicing” – developers creating very narrow disease classifications in order to receive orphan designation, but expanding the use to wider markets after introduction. Expansion of health insurance in the US also does not seem to have pulled in pharmaceutical innovation, and one explanation offered by Garthwaite et al. (2021)⁶⁹ is that the drug prices paid by Medicaid (which accounted for most of the expansion in coverage) are relatively low.

To summarize, patents do pull innovative efforts to a large degree. Situations in which they do not, or in which effort may be distorted, are often the consequence of a market failure downstream. While information problems pervade health markets, there is nevertheless some scope for improving innovation incentives by recognizing how other policies or regulations may interact with patent policies. A number of papers find that the quality of patent-induced innovation may be questionable, if measured at all (Finkelstein, 2004⁷⁰ ; Gilchrist, 2016⁷¹ ; Yin, 2008⁷²). Because patent policy is a blunt instrument, in that it does not generally distinguish between major and minor innovations or evaluate therapeutic benefits, it is vital that the downstream market do so through price or market share.

62 - Cutler, D., Skinner, J. S., Stern, A. D., & Wennberg, D. (2019). Physician beliefs and patient preferences: A new look at regional variation in health care spending. *American Economic Journal: Economic Policy*, 11 (1), 192–221.

URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/pol.20150421>

63 - Azoulay, P. (2002). Do Pharmaceutical Sales Respond to Scientific Evidence? *Journal of Economics & Management Strategy*, 11 (4), 551–594.

64 - Epstein, A. J., & Ketcham, J. D. (2014). Information Technology and Agency in Physicians' Prescribing Decisions. *RAND Journal of Economics*, 45 (2), 422–448.

65 - Carrera, M., Goldman, D. P., Joyce, G., & Sood, N. (2018). Do physicians respond to the costs and cost- sensitivity of their patients? *American Economic Journal: Economic Policy*, 10 (1), 113–152.

URL : <https://www.jstor.org/stable/26529010>

66 - Kyle, M. K., & McGahan, A. M. (2012). Investments in Pharmaceuticals Before and After TRIPS. *Review of Economics and Statistics*, 94 (4), 1157–1172.

67 - Sarpatwari, A., Beall, R. F., Abdurrob, A., He, M., & Kesselheim, A. S. (2018). Evaluating the impact of the orphan drug act's seven-year market exclusivity period. *Health Affairs*, 37 (5), 732–737. PMID: 29733729. URL : <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1179>

68 - Yin, W. (2008). Market Incentives and Pharmaceutical Innovation. *Journal of Health Economics*, 27 (4), 1060–77.

69 - Garthwaite, C., Sachs, R., & Stern, A. D. (2021). Which markets (don't) drive pharmaceutical innovation? evidence from U.S. medicaid expansions. Working Paper 28755, National Bureau of Economic Research. URL : <http://www.nber.org/papers/w28755>

70 - Finkelstein, A. (2004). Static and Dynamic Effects of Health Policy: Evidence from the Vaccine Industry. *The Quarterly Journal of Economics*, (May), 527–564.

71 - Gilchrist, D. S. (2016). Patents as a spur to subsequent innovation? Evidence from pharmaceuticals. *American Economic Journal: Applied Economics*, 8 (4), 189–221. URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/app.20150373>

72 - Yin, W. (2008). Market Incentives and Pharmaceutical Innovation. *Journal of Health Economics*, 27 (4), 1060–77.

3.1.3. Other limits of patents

As policy instruments, patents have a number of inherent shortcomings or limitations. Some are linked to the “one size fits all” nature of patents – a fixed term of 20 years from the date of application, the same for all technologies, and unrelated to the importance of an innovation once an examiner determines that its inventive step meets the minimum threshold. This can be especially important in pharmaceuticals, because the patent clock begins ticking well before a product reaches the market. Budish et al. (2015)⁷³ show that the fixed term of protection offered by patents penalizes innovative efforts that require longer development periods.

To some degree, patent term extensions such as those offered by supplementary protection certificates in the European Union or the Hatch-Waxman Act in the US can rebalance incentives. Another tool is exclusivity whose term begins when a product is launched, rather than from the time of a patent application (Eisenberg, 2012)⁷⁴. Many countries use exclusivity terms in combination with the patent system, although there is little effort to tie the length to the quality of a new drug despite having more information about its therapeutic value at launch.

Another concern with patents is their effect on cumulative or follow-on innovation. The fact that a “me-too” drug receives the same 20 year term as a breakthrough product favors follow-on development efforts, some of which may offer clinical advantages or increase price competition. However, if follow-on research requires a license from patentholders, patents have the potential to block cumulative work.

The empirical evidence on this point is mixed. In a study covering all patent areas, not just pharmaceuticals, Galasso & Schankerman (2014)⁷⁵ find that while patents appeared to have negative effects on cumulative innovation in technologies like electronics and medical equipment, drugs were the exception. The entry of gene patents into the public domain was associated with an increase in follow-on R&D (Williams, 2013)⁷⁶, but more recent work by Sampat & Williams (2019)⁷⁷ concludes that patents on the human genome had no qualitatively important impact on cumulative research. The potential for reduced cumulative innovation may be more pronounced if broad patents are granted on new advances such as CRISPR or mRNA technology.

It is common to see multiple patents associated with a single drug. Because many patents are filed years after development first began, each offering an additional term of 20 years, this raises concerns about patent thickets and “evergreening,” or extending the realized period of market exclusivity. While the primary concern is the static inefficiency that results from delayed or reduced generic entry (Hemphill & Sampat, 2012⁷⁸; Gupta, 2020⁷⁹), there may also be implications for innovation. First, it is not clear that products protected by multiple patents and that enjoy longer terms of market exclusivity are always the most important or the most therapeutically valuable, particularly if commercial value (which drives firms to file multiple patents) is not closely associated with therapeutic value. Second, even when therapeutic value and realized exclusivity are linked, the optimal exclusivity term is not infinite: producers of incumbent drugs still need incentive to develop new therapies, rather than continue to profit from old ones beyond some point. This balance may not be achieved in the present system.

73 - Budish, E., Roin, B. N., & Williams, H. (2015). Do Fixed Patent Terms Distort Innovation? Evidence from Cancer Clinical Trials. *American Economic Review*, 105 (7), 2044–2085.

74 - Eisenberg, R. S. (2012). Patents and Regulatory Exclusivity. In P. M. Danzon, & S. Nicholson (Eds.) *The Oxford Handbook of the Economics of the Biopharmaceutical Industry*, (pp. 167–98). Oxford: Oxford University Press.

75 - Galasso, A., & Schankerman, M. (2014). Patents and Cumulative Innovation: Causal Evidence from the Courts. *The Quarterly Journal of Economics*, 130 (1), 317–369.
URL : <https://doi.org/10.1093/qje/qju029>

76 - Williams, H. L. (2013). Intellectual property rights and innovation: Evidence from the human genome. *Journal of Political Economy*, 121 (1), 1–27.
URL : <https://doi.org/10.1086/669706>

77 - Sampat, B., & Williams, H. L. (2019). How do patents affect follow-on innovation? Evidence from the human genome. *American Economic Review*, 109 (1), 203–36.
URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/aer.20151398>

78 - Hemphill, C. S., & Sampat, B. N. (2012). Evergreening, Patent Challenges, and Effective Market Life in Pharmaceuticals. *Journal of Health Economics*, 31 (2), 327–339.

79 - Gupta, C. (2020). One product, many patents: Imperfect intellectual property rights in the pharmaceutical industry. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3748158>.

3.2. Pull incentives beyond patents

The limitations of patents as pull mechanisms, as well as concerns about their effects on access to innovation, have generated many critics of the patent system. Boldrin & Levine (2013)⁸⁰ famously argue that “there is no empirical evidence that they serve to increase innovation and productivity.” The authors point to a “drought” in pharmaceutical innovation as evidence that the patent system has failed; in the years since the publication of their paper, the number of new molecular entities or biologics approved by the FDA has increased from an average of 25 per year from 2000-2013, to more than 38 per year from 2014-2020. However, other critics (e.g., Love, 2011⁸¹) take issue with the direction of this innovative effort, noting that there are insufficient incentives to develop treatments that benefit those with low ability to pay.

Michael Kremer and co-authors have been especially important in designing alternative mechanisms for pulling pharmaceutical innovations. These include patent buyouts (Kremer, 1998)⁸² and advance market commitments (AMCs) (Kremer & Glennerster, 2004)⁸³. These ideas underpin the [AMC for pneumococcal vaccines](#), the [Longitude Prize](#), and the proposed [Medical Innovation Prize Fund](#).

AMCs and prizes are appealing alternatives to patents where the latter clearly fail, such as neglected diseases. In addition to directing innovation where social value is high, a prize or AMC can avoid the problems of limited access due to high prices. Unlike the funding of innovation through grants, discussed in the following section, an innovation prize is only paid when an R&D effort is successful. This is an advantage if funders are risk averse, or face political consequences from having paid for failure.

However, as Kremer et al. (2020)⁸⁴ explain, the design of AMCs is not straightforward. An AMC program must deal with information asymmetries viz-a-viz manufacturers and the potential beneficiaries; consider whether to focus on technologically close targets, or those that are distant; choose how many firms to which tenders should be allocated; etc. And, of course, there must exist a donor willing to finance this. Williams (2012)⁸⁵ provides additional discussion of the practical considerations of innovation prizes.

These complications are one reason that AMCs and prizes do not play a larger role in innovation, though they were more prominent in the past. Using historical data from several countries where innovation prizes were used, Khan (2015)⁸⁶ explains that the high transactions costs involved in administering these prizes limited their efficacy. Another concern, discussed in greater detail in section 5, is the potential for free-riding on the incentives for innovation created by prizes by those who contribute nothing to its financing.

3.3. Functioning of capital markets

3.3.1. Markets for technology

Whether in the form of patents or prizes, pull policies require capital markets to function efficiently. That is, investors must be able to identify promising researchers and direct the necessary funds accordingly. In a large firm with existing products and cash flows, R&D can be financed internally. Small firms are usually more reliant on external sources of funding, like bank lending and venture capital. The cost of external capital has implications for entry and advantages to

80 - Boldrin, M., & Levine, D. K. (2013). The case against patents. *Journal of Economic Perspectives*, 27 (1), 3–22.

URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/jep.27.1.3>

81 - Love, J. (2011). De-linking R&D Costs from Product Prices.

URL : http://www.who.int/phi/news/phi_cewg_1stmeet_10_KEI_submission_en.pdf

82 - Kremer, M. R. (1998). Patent Buyouts: A Mechanism for Encouraging Innovation. *The Quarterly Journal of Economics*, 113 (4), pp. 1137—1167.

83 - Kremer, M., & Glennerster, R. (2004). *Strong Medicine: Creating Incentives for Pharmaceutical Research on Neglected Diseases*. Princeton: Princeton University Press.

84 - Kremer, M., Levin, J., & Snyder, C. M. (2020). Advance market commitments: Insights from theory and experience. *AEA Papers and Proceedings*, 110, 269–73.

URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/pandp.20201017>

85 - Williams, H. (2012). Innovation inducement prizes: Connecting research to policy. *Journal of Policy Analysis and Management*, 31 (3), 752–776.

URL : <http://www.jstor.org/stable/41653827>

86 - Khan, B. Z. (2015). Inventing prizes: A historical perspective on innovation awards and technology policy. *Business History Review*, 89 (4), 631–660.

firm size (Froot et al., 1993)⁸⁷.

The rate of entry of biotechnology start-ups since the mid-1970s suggests the availability of capital. However, this availability varies over time as well as across geographies. For example, Europe is perceived to have a financing gap relative to the US (Deu & da Silva, 2019)⁸⁸.

Small firms can turn to another source of funding: licensing deals or partnerships with larger firms. Underlying the “market for technology” in pharmaceuticals is efficiency differences between small and large firms in different activities. Smaller firms may have an advantage in identifying novel drug candidates, but lack the complementary assets necessary to run large-scale clinical trials and commercialize them. Large, experienced firms may be better positioned to manage such trials, as well as navigate the complex regulatory approval process and pricing negotiations necessary to launch a new drug. In theory, the total cost of developing a drug is lower if the two firms specialize in these different activities, with the R&D specialist licensing out or selling the project to the marketing specialist at the stage at which the latter has an efficiency advantage.

It is important to note that, besides their direct role in providing innovation incentives, patents facilitate these relationships. Arrow's information paradox would otherwise hamper the disclosure of the necessary information to value a drug candidate. Thus, if one believes that the overall rate of innovation is higher with the vertical specialization just described, relative to a world in which innovation takes place inside vertically-integrated firms, patents have an indirect effect on innovation via this channel.

The optimal size and scope of pharmaceutical firms and the efficiency of markets for technology in pharmaceutical development remain open questions. Cockburn & Henderson (2001)⁸⁹ provide evidence for limited scale and scope economies, but within a sample of large, vertically-integrated firms. Firm size partly explains differences in performance at different stages of clinical development (Grabowski & Kyle, 2012)⁹⁰. Danzon et al. (2005)⁹¹ examine factors that determine gains from collaboration.

These and other results have implications for competition authorities if they consider how a merger or acquisition might affect innovation. Allain et al. (2015)⁹² suggest that, because of frictions in markets for technology, a reduction in the number of potential buyers of a drug development project may result in more efficient licensing of projects. More recently, Cunningham et al. (2021)⁹³ highlight the risk that markets for technology could be detrimental to innovation if they take the form of “killer acquisitions,” in which projects that could be future competitors to the acquiring firm are discontinued.

4. When are push policies effective?

Push policies to encourage innovation can be very general, such as R&D tax credits, or more targeted, such as grants or subsidies with specific aims. Relative to patents, government funding permits more control over the direction of research efforts, depending on how grants are structured. The nature of the research funded by governments often differs from that pursued by the private sector. Patents are supposed to protect inventions, not basic research. Because basic research generates more spillovers and firms have difficulty appropriating the benefits, the private sector generally invests more in

87 - Froot, K. A., Scharfstein, D. S., & Stein, J. C. (1993). Risk management: Coordinating corporate investment and financing policies. *The Journal of Finance*, 48 (5), 1629–1658.

URL : <http://www.jstor.org/stable/2329062>

88 - Deu, F. L., & da Silva, J. S. (2019). Biotech in europe: A strong foundation for growth and innovation. Tech. rep., McKinsey & Company, <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/biotech-in-europe-a-strong-foundation-for-growth-and-innovation>.

89 - Cockburn, I. M., & Henderson, R. M. (2001). Scale and Scope in Drug Development: Unpacking the Advantages of Size in Pharmaceutical Research. *Journal of Health Economics*, 20 (6), 1033–1057.

90 - Grabowski, H. G., & Kyle, M. K. (2012). Mergers, Acquisitions and Alliances. In P. M. Danzon, & S. Nicholson (Eds.) *The Oxford Handbook of the Economics of the Biopharmaceutical Industry*, chap. 18, (pp. 552–577). Oxford: Oxford University Press.

91 - Danzon, P. M., Nicholson, S., & Pereira, N. S. (2005). Productivity in Pharmaceutical-Biotechnology R&D: The Role of Experience and Alliances. *Journal of Health Economics*, 24 (2), 317–339.

92 - Allain, M.-L., Henry, E., & Kyle, M. (2015). Competition and the Efficiency of Markets for Technology. *Management Science*, 62 (4), 1000.

93 - Cunningham, C., Ederer, F., & Ma, S. (2021). Killer acquisitions. *Journal of Political Economy*, 129 (3), 649–702.

URL : <https://doi.org/10.1086/712506>

applied research that is closer to the product market than does the public sector⁹⁴. As Azoulay & Li (2020)⁹⁵ explain, public research funding through grants is best suited to situations where appropriability is not possible (because the subject matter is not covered by patents) or not desirable (because cumulative research might be impeded, for example).

Push policies also interact with or complement many other policies. For example, immigration policies on visas available to foreign students or researchers are important (Ganguli et al., 2020)⁹⁶, as is public support for institutions that increase access to knowledge (Furman & Stern, 2011)⁹⁷. However, I focus in this section primarily on medical research funding in the form of grants, which is most relevant to pharmaceutical innovation.

4.1. Functioning of government payers

While the functioning of product markets is critical to the effectiveness of patents, it is obvious that push policies depend on political systems and bureaucracies that work well. A key difference between patents or prizes and push policies is that grants represent immediate budget outlays, and the government must be willing to pay for failure. Political pressures, whether to control government spending in general or to avoid wasteful spending on pet projects, introduce the risk that government support for a research program may be unstable. In addition, the administration of research grants requires certain competencies in evaluating and monitoring research.

Most of the empirical evidence on the effects of medical research funding concerns the US National Institutes of Health (NIH), which are responsible for about half of global public spending in this area (Moses et al., 2015)⁹⁸. It is not clear to what extent the results of these studies can be generalized to other settings, with different political constraints and preferences. As noted earlier, many other US-specific factors may influence the allocation and outcomes associated with NIH grants.

These studies generally support the hypothesis that push policies result in more pharmaceutical innovation (Sampat, 2011)⁹⁹. Indeed, the estimates of the rate of return to public funding are very high: Cockburn & Henderson (2000)¹⁰⁰ describe their figure of 30% as an underestimate. Toole (2007)¹⁰¹ finds that the NIH funding that flows mainly to universities and non-profit institutions complements private-sector investment. Results using more recent data, and with new approaches to causal estimation, continue to show that NIH funding has large effects, with an additional \$10 million yielding 2.3 more patents on average (Azoulay et al., 2019)¹⁰².

4.1.1. Information problems

Despite the encouraging evidence of the success of push funding, there may be some room for improvement. A government faces many of the same challenges in allocating grants as in funding an innovation prize. In particular, grants require the acquisition of more information: what innovation is desired; the level of funding necessary to achieve it; and the most qualified researchers for that funding.

94 - However, in recent years, private spending on basic research has exceeded US federal spending. In 2019, for example, federal funding was just under \$22 billion, while firms in the US reported spending almost \$26 billion (Wolfe, R. M. (2021). Infobrief nsf 22-303. URL : <http://ncses.nsf.gov/pubs/nsf22303>.)

95 - Azoulay, P., & Li, D. (2020). Scientific grant funding. Working Paper 26889, National Bureau of Economic Research. URL : <http://www.nber.org/papers/w26889>

96 - Ganguli, I., Kahn, S., & MacGarvie, M. (Eds.) (2020). *The Roles of Immigrants and Foreign Students in US Science, Innovation, and Entrepreneurship*. University of Chicago Press.

97 - Furman, J. L., & Stern, S. (2011). Climbing atop the shoulders of giants: The impact of institutions on cumulative research. *American Economic Review*, 101 (5), 1933-63. URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/aer.101.5.1933>

98 - Moses, I., Hamilton, Matheson, D. H. M., Cairns-Smith, S., George, B. P., Palisch, C., & Dorsey, E. R. (2015). The Anatomy of Medical Research: US and International Comparisons. *JAMA*, 313 (2), 174-189. URL : <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15939>

99 - Sampat, B. (2011). *Measuring the Impacts of Federal Investments in Research: A Workshop Summary*, chap. The Impact of Publicly Funded Biomedical and Health Research: A Review, (pp. 153-192). The National Academies Press.

100 - Cockburn, I. M., & Henderson, R. M. (2000). Publicly Funded Science and the Productivity of the Pharmaceutical Industry. *Innovation Policy and the Economy*, 1, 1-34. URL : <http://www.jstor.org/stable/25056140>

101 - Toole, A. A. (2007). Does Public Scientific Research Complement Private Investment in Research and Development in the Pharmaceutical Industry? *The Journal of Law and Economics*, 50 (1), 81-104.

102 - Azoulay, P., Zivin, J. G., Li, D., & Sampat, B. (2019). Public R&D investments and private sector patenting: Evidence from NIH funding rules. *Review of Economic Studies*, 86 (1), 117-152.

In general, NIH funding appears to respond to domestic need, as least as measured by burden of disease (Lichtenberg, 2001)¹⁰³. Because the NIH depends on the elected US Congress to allocate its budget, it is not surprising that there is a relationship between the needs of American voters and the direction of research funding. However, this suggests that research efforts financed by push incentives are likely to be tilted towards the needs of relatively rich, developed countries – that is, it is subject to a common criticism of the patent system. Even within the US population, Lichtenberg (2001)¹⁰⁴ finds that public research funding does not respond in the same way to the disease burden of non-whites. Because much NIH funding is bottom-up, it is not clear to what extent these funding patterns reflect the demand for research in specific areas or the supply of researchers working in those areas¹⁰⁵.

More than 58,000 research project grant applications were submitted to the NIH in 2021¹⁰⁶, and identifying the most deserving is no small task. The NIH has expert committees and peer reviewers to undertake this. Azoulay & Li (2020)¹⁰⁷ suggest that scale in this review may be one reason that most European countries did not employ such a system prior to the establishment of the European Research Council. NIH reviewers appear to be good at this task (Li & Agha, 2015)¹⁰⁸, even if they show some bias towards their research domains (Li, 2017)¹⁰⁹. There is, however, some concern that this system of grant allocation favors older, established scientists, with long-run consequences for innovative output (Jones, 2011¹¹⁰; Levitt & Levitt, 2017¹¹¹). In addition, governments often impose some limits on who may apply for funding. Even for large countries with a deep pool of qualified applicants, expertise may be outside their borders.

Historically the NIH has enjoyed remarkable bipartisan support, and the use of peer review to choose the recipients of its grants should limit political influence. However, Hegde & Mowery (2008)¹¹² and Hegde (2009)¹¹³ show that funding tends to flow to “relatively weak” institutions located in the districts of powerful legislators. Lobbying by private interest groups associated with specific diseases also occurs. Although Hegde & Sampat (2015)¹¹⁴ do not find large distortions associated with these efforts (in part because lobbying increases with the burden of a disease), it does result in more “earmarked” funding by Congress.

4.2. Functioning of technology transfer

Basic research is expected to generate knowledge spillovers. Increasingly, rather than leaving those spillovers to chance, some government policy has the aim of ensuring that public research funding generates quantifiable benefits to the private sector. In the case of biomedical research and pharmaceuticals, the links between public funding and commercialized products are relatively easy to measure. Stevens et al. (2011)¹¹⁵, among others, document that public sector research institutions are the origin of a substantial fraction of new drugs brought to market. While economists often worry about crowding out of private sector activity by public spending, the collaboration between the two and the

103 - Lichtenberg, F. R. (2001). The Allocation of Publicly Funded Biomedical Research. In D. M. Cutler, & E. R. Berndt (Eds.) *Medical Care Output and Productivity*.

104 - Lichtenberg, F. R. (2001). The Allocation of Publicly Funded Biomedical Research. In D. M. Cutler, & E. R. Berndt (Eds.) *Medical Care Output and Productivity*.

105 - The NIH also has top-down funding; see Sampat, B. N. (2012). Mission-oriented biomedical research at the NIH. *Research Policy*, 41 (10), 1729–1741. The need for a new generation of policy instruments to respond to the Grand Challenges. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048733312002168>

106 - <https://nexus.od.nih.gov/all/2022/03/07/fy-2021-by-the-numbers-extramural-grant-investments-in-research/>.

107 - Azoulay, P. (2002). Do Pharmaceutical Sales Respond to Scientific Evidence? *Journal of Economics & Management Strategy*, 11 (4), 551–594.

108 - Li, D., & Agha, L. (2015). Big Names or Big Ideas: Do Peer Review Panels Select the Best Science Proposals? *Science*, 348 (6233), 434–438.

109 - Li, D. (2017). Expertise versus Bias in Evaluation: Evidence from the NIH. *American Economic Journal: Applied Economics*, 9 (2), 60–92.

110 - Jones, B. F. (2011). As Science Evolves, How Can Science Policy? *Innovation Policy and the Economy*, 11 (1), 103–131.

URL : <http://www.jstor.org/stable/10.1086/655820>

111 - Levitt, M., & Levitt, J. M. (2017). Future of fundamental discovery in us biomedical research. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114 (25), 6498–6503.

URL : <https://www.pnas.org/content/114/25/6498>

112 - Hegde, D., & Mowery, D. C. (2008). Politics and Funding in the U.S. Public Biomedical R&D System. *Science*, 322 (5909), 1797–1798.

113 - Hegde, D. (2009). Political Influence behind the Veil of Peer Review: An Analysis of Public Biomedical Research Funding in the United States. *The Journal of Law and Economics*, 52 (4), 665–690.

114 - Hegde, D., & Sampat, B. (2015). Can private money buy public science? disease group lobbying and federal funding for biomedical research. *Management Science*, 61 (10), 2281–2298.

115 - Stevens, A. J., Jensen, J. J., Wyller, K., Kilgore, P. C., Chatterjee, S., & Rohrbach, M. L. (2011). The role of public-sector research in the discovery of drugs and vaccines. *New England Journal of Medicine*, 364 (6), 535–541. PMID: 21306239.

URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMs1008268>

documented spillovers suggests this is not a significant problem in pharmaceutical research¹¹⁶.

Ensuring that technology transfer occurs requires the alignment of multiple stakeholder incentives. This article makes no attempt to provide a full treatment of this issue, except to note the (often controversial) role of intellectual property rights. The Bayh-Dole Act of 1984 permitted US universities to retain the patent rights on inventions funded by federal money. This spawned the establishment of university technology transfer offices tasked with finding licensees for those patents, and generated many spin-offs dedicated to commercializing the research of faculty members.

One concern is that combining push funding with the pull incentive provided by patents has patients or taxpayers paying twice for pharmaceuticals whose development can be traced to public funding: first by paying taxes to support government-funded research, and second by paying high prices on the patented therapies that result. One notable example is the case of a Zika vaccine initially developed by the researchers in the US Army with financing from the Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA). Because the US military is not usually in the business of drug development and manufacturing, it sought a licensee to perform the necessary clinical trials and commercialize the vaccine. Sanofi, a large French pharmaceutical firm, agreed to an exclusive license in July 2016. However, Senator Bernie Sanders (D-Vermont) and other lawmakers criticized this arrangement several months later; Sanders has [proposed](#) a number of bills over the years to limit the prices a licensee may charge in the US for a drug that benefited from public funding. Sanofi dropped its efforts to develop the vaccine soon after, and as of the end of 2021, no Zika vaccine has reached the market¹¹⁷.

A second worry is that while patents might facilitate technology transfer between universities and the private sector, the alternative – putting the results of research in the public domain, accessible to all – could result in broader use. While many key technologies in biotechnology have been licensed out on a non-exclusive basis, in other cases, no licensee may be willing to license pharmaceutical patents without exclusivity. This exclusivity, of course, brings with it all the potential problems associated with patents. Perhaps recognizing the importance of private sector involvement in commercializing many pharmaceutical innovations, the NIH has been reluctant to exercise its march-in rights¹¹⁸ to interfere in the licensing of pharmaceutical patents (Treasure et al., 2015)¹¹⁹.

Finally, Bayh-Dole and university patenting raise important questions about the appropriate balance of basic and applied research more broadly. Universities with many patents are likely to have a more commercial orientation, because basic science is harder to protect with patents. While Thursby & Thursby (2011)¹²⁰ argue that the Bayh-Dole Act did not compromise basic research at universities, suggest that universities now use patents as part of their pursuit of revenue rather than to encourage the use of federally-funded research.

5. "Multilateral" innovation policies¹²¹

5.1. Spillovers and free-riding

Much of the discussion above focused on domestic or unilateral innovation policies to encourage the development of new pharmaceuticals. Even if needs differ across countries, and the therapeutic efficacy may also vary across populations for reasons related to genetics or the interaction with other location-specific factors, most drugs are global products. Transportation and adoption costs are relatively low. Thus, the fruits of innovation policies can be consumed beyond the borders of the country that pushed or pulled them. Few countries have the market size or budget to unilaterally shift

116 - Goolsbee (1998) suggests one mechanism for crowding out that could apply, however. He finds that increased government spending on R&D drives up the wages of scientists and engineers, increasing costs for the private sector as well as the public.

Goolsbee, A. (1998). Does R&D Policy Primarily Benefit Scientists and Engineers? *American Economic Review*, 88 (2), 298–302.

117 - [Sanofi pulls out of Zika vaccine collaboration as feds gut its R&D contract](#).

118 - Bayh-Dole allows the funding agency to grant additional licenses under certain conditions, including if the university fails to satisfy the health and safety needs of consumers through its management of the patent.

119 - Treasure, C. L., Avorn, J., & Kesselheim, A. S. (2015). Do march-in rights ensure access to medical products arising from federally funded research? A qualitative study. *Milbank Q*, 93 (4), 761–787.

120 - Thursby, J. G., & Thursby, M. C. (2011). Has the bayh-dole act compromised basic research? *Research Policy*, 40 (8), 1077–1083. Special Issue: 30 Years After Bayh-Dole: Reassessing Academic Entrepreneurship. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048733311000904>

121 - Eisenberg, R. S. (2012). Patents and Regulatory Exclusivity. In P. M. Danzon, & S. Nicholson (Eds.) *The Oxford Handbook of the Economics of the Biopharmaceutical Industry*, (pp. 167{98). *Oxford: Oxford University Press*.

innovation incentives through a policy change. For example, one additional year of patent protection in Canada would change very little a firm's expected profits from investing in a drug development project; Canadian patients or government payers, however, would likely see higher prices during that additional year. Similarly, a doubling of medical research funding in most countries might have the effect of attracting more scientists and changing the location of research, but is unlikely to change the global level enough to have a measurable impact on innovation. One reason that so much empirical study focuses on the US is that its size provides some hope of measuring the effect of innovation policy.

This is not to suggest that countries have no incentive to implement costly innovation policies; historically, patent protection has been introduced in countries for a variety of strategic motivations (Moser, 2013)¹²². Strong intellectual property rights yield benefits to a country in the form of increased foreign direct investment (Branstetter et al., 2006)¹²³ and trade in knowledge-intensive products (Delgado et al., 2013)¹²⁴. Qian (2007)¹²⁵ finds that pharmaceutical patent protection stimulates domestic R&D in relatively developed countries, but the benefits are much lower for developing countries (Gamba, 2017)¹²⁶. Countries also benefit from local knowledge spillovers generated by academic research, and so have an interest in public funding (Hausman, 2021)¹²⁷.

Nevertheless, spillovers and the limited effects of most unilateral policy changes create a situation in which the potential for free-riding exists. Kyle et al. (2017)¹²⁸ provide some evidence that governments adjust their funding for disease-specific research in response to changes in US spending. Pertile et al. (2018)¹²⁹ show that countries also free-ride on the incentives created by drug prices in a study of 25 OECD countries – something many US political figures and administrations have complained about. Free-riding may also be an explanation for the limited number of innovation prizes for pharmaceuticals.

5.2. Coordination and commitment

There are obvious similarities between the problems just described and those associated with policies to address climate change. Many countries are too small for unilateral adjustments to their greenhouse gas emissions to matter, and any benefits are enjoyed by countries that have not paid the costs to achieve them. Mechanisms to coordinate international efforts, and to commit to these efforts, are important both for climate change and for innovation.

Multilateral and bilateral trade agreements negotiated over the last several decades – and even further back – often include intellectual property provisions. These can be controversial. The Trade Related Agreement on Intellectual Property Rights (TRIPS), with which members of the World Trade Organization must comply, requires national patent laws to include protection for pharmaceutical products, raising fears that patents limit access to essential treatments. While the optimal length and breadth of patent protection almost certainly changes with a country's level of development, one argument for imposing a global minimum is that this limits the ability of some countries to free-ride on the incentives for innovation created by patents in other countries.

The European Union provides an example of a coordination mechanism for both pull and push policies. Member states now provide a uniform term of market exclusivity for new drugs (eight years for data protection, plus two additional years of market exclusivity). Europe also coordinates public funding for research through the European Research Council (ERC).

122 - Moser, P. (2013). Patents and innovation: Evidence from economic history. *Journal of Economic Perspectives*, 27 (1), 23–44.

URL : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/jep.27.1.23>

123 - Branstetter, L. G., Fisman, R., & Foley, C. F. (2006). Do Stronger Intellectual Property Rights Increase International Technology Transfer? Empirical Evidence from U. S. Firm-Level Panel Data*. *The Quarterly Journal of Economics*, 121 (1), 321–349.

URL : <https://doi.org/10.1093/qje/121.1.321>

124 - Delgado, M., Kyle, M., & McGahan, A. (2013). Intellectual property protection and the geography of trade. *Journal of Industrial Economics*, 61 (3), 733–762.

125 - Qian, Y. (2007). Do Additional National Patent Laws Stimulate Domestic Innovation in an International Patenting Environment? *Review of Economics and Statistics*, 89 (3), 436–453.

126 - Gamba, S. (2017). The effect of intellectual property rights on domestic innovation in the pharmaceutical sector. *World Development*, 99 (C), 15–27.

URL : <https://EconPapers.repec.org/RePEc:eee:wdevel:v:99:y:2017:i:c:p:15-27>

127 - Hausman, N. (2021). University Innovation and Local Economic Growth. *The Review of Economics and Statistics*, (pp. 1–46).

URL : https://doi.org/10.1162/rest_a_01027

128 - Kyle, M., Ridley, D., & Zhang, S. (2017). Strategic Interaction among Governments in the Provision of a Global Public Good. *Journal of Public Economics*, 156, 185–199.

129 - Pertile, P., Gamba, S., & Forster, M. (2018). Free-riding in pharmaceutical price regulation: Theory and evidence. Discussion papers, Department of Economics, University of York.

URL : <https://EconPapers.repec.org/RePEc:york:yorken:18/04>

Other international organizations, such as the OECD and WHO, can contribute to policy coordination as well.

As with climate change, however, credible commitments are difficult. As part of the [Lisbon Strategy](#) of 2000, European countries promised to increase R&D investment to 3% of GDP by 2010. By 2019, the EU average was [2.19%](#), with only three countries above the 3% goal.

5.3. Relevance to COVID

Two years into the COVID-19 pandemic, what are the lessons for innovation policy? The good news is that several vaccines were developed, and in record time. In December 2021, regulators in the US, Europe, South Korea, and Israel approved a new treatment for those infected. Public funding, both pre-pandemic and in response, contributed to the basic science behind some of these technologies (Lalani et al., 2021¹³⁰; Cross et al., 2021¹³¹). Government commitments to purchase large quantities no doubt pulled investment as well.

The bad news is that access to both vaccines and treatments is not universal. India and South Africa, joined by many other countries (including even the US), have proposed a temporary waiver of intellectual property rights on coronavirus vaccines. [Others](#) argue that supply constraints in production are the bottleneck, and [others](#) that a patent waiver alone would not enable developing countries to produce these vaccines because of the complexities of technology transfer. A lack of international coordination has also contributed to supply problems.

The COVID experience makes even more stark some of the tensions and challenges in innovation policy for pharmaceuticals. For example, in choosing recipients of public funding, governments may be uninformed and choose unwisely, as happened in the case of [Emergent Biosolutions](#). We don't yet know whether Operation Warp Speed and other efforts funded the best researchers, or the most politically connected. The collaboration between the NIH and Moderna that contributed to the latter's mRNA vaccine is now the subject of a [patent dispute](#). Given the massive market for COVID vaccines and advance purchase commitments, patent protection may have played a minor role in pulling innovation – but the fear of compulsory licensing or a patent waiver may well depress incentives to develop treatments that are easier to manufacture. The private sector has invested little in exploring the use of older, off-patent drugs to treat COVID.

The COVID crisis will certainly be used by economists and other to study the effects of many different policies. Already, there are proposals for improving the production and distribution of vaccines before the next pandemic (Ahuja et al., 2021)¹³². Perhaps we will see innovation in innovation policy for pharmaceuticals too.

6. Conclusion

I argue that innovation policies are working well overall in the pharmaceutical sector. Where they are not, particularly in the case of patents, it may be more important to focus on fixing problems in product markets before making radical changes to patent policy: patents should be more effective at pulling in valuable innovation when downstream markets are efficient, rewarding the best treatments with the highest profits. In some contexts, an innovation prize may be preferable. The difficulties in designing such a prize, and in attracting funding commitments from multiple countries, remain a significant challenge.

Many studies have shown large returns on investments in public sector research, especially in biomedical fields. The political appetite for push policies like this may be greater than for expanding pull policies like patents. The COVID pandemic has motivated many countries to announce an increase support for medical research. While a shared global commitment to funding vital research is heartening, spending should be considered a means to an end, not the objective itself. Efficient allocation also requires careful attention to the details of policy design.

130 - Lalani, H. S., Avorn, J., & Kesselheim, A. S. (2021). US taxpayers heavily funded the discovery of COVID-19 vaccines. *Clin Pharmacol Ther* .

131 - Cross, S., Rho, Y., Reddy, H., Pepperrell, T., Rodgers, F., Osborne, R., Eni-Olotu, A., Banerjee, R., Wimmer, S., & Keestra, S. (2021). Who funded the research behind the oxford-astrazeneca COVID-19 vaccine? *BMJ Glob Health*, 6 (12). Check capitalization: Oxford-AstraZeneca, COVID-19.

132 - Ahuja, A., Athey, S., Baker, A., Budish, E., Castillo, J. C., Glennerster, R., Kominers, S. D., Kremer, M., Lee, J., Prendergast, C., Snyder, C. M., Tabarrok, A., Tan, B. J., & Wiecek, W. (2021). Preparing for a Pandemic: Accelerating Vaccine Availability. *AEA Papers and Proceedings*, 111, 331–335. URL : <https://ideas.repec.org/a/aea/apandp/v111y2021p331-35.html>

Despite a great deal of empirical work evaluating the effects of innovation policy, we have little evidence on the policies for which marginal costs equal marginal benefits. We also know too little about how innovation policies interact with others, and how this might explain both the choice of policies and their effects in different countries. With increased globalization, the strategic interactions between countries are worth additional study as well.

Margaret K. Kyle

L'accès aux médicaments

Suerie Moon

Co-director of the Global Health Center, Professor of practice, interdisciplinary programmes and international relations/
political sciences at the Graduate Institute Geneva

Should we question our current model for encouraging innovation in the pharmaceutical sector?

I will start with why we should question our current innovation model for medicines. I will first talk about a recent publication in the journal Nature¹. In this paper we argue that the current R&D system is not meeting the global public interest and we try to put forward the key reasons why it is not doing so and how it could be reoriented. I will not go through this in detail but will outline the key arguments. I wanted to start by saying that we have 4 different types of failures to meet the public interest.

First, a lack of new medicines, of course: a very market-based system does not provide the right incentives for all the kinds of innovation that we need; for example, we do not have the medicines we need for multiple areas, including neglected diseases, antibiotics, and emerging infectious diseases of pandemic potential. We have a second area of failure, which is the slow pace of progress, for example in Alzheimer's disease. A third area of concern is when we have significant risk of harm, such as those arising from adverse drug reactions. And last but not least, of course, a system that by design, restricts access to the technologies that result, through high prices, or ability to restrict production or supply. Covid has certainly been a reminder of all of these problems, but it has also opened up interesting opportunities to explore alternative ways of organizing research and development.

And this is the second main theme that I would like to cover in my opening remarks today. When we think about the current R&D model, there are 3 questions we can ask of it: does it generate inventions? Are those inventions globally available? Are they globally affordable?

Largely this is a market-driven system, a large-scale system. And increasingly, what used to be a vertically integrated system is now a relay-race with many players passing the baton from one actor to the next through the R&D process. This shift away has quite important implications.

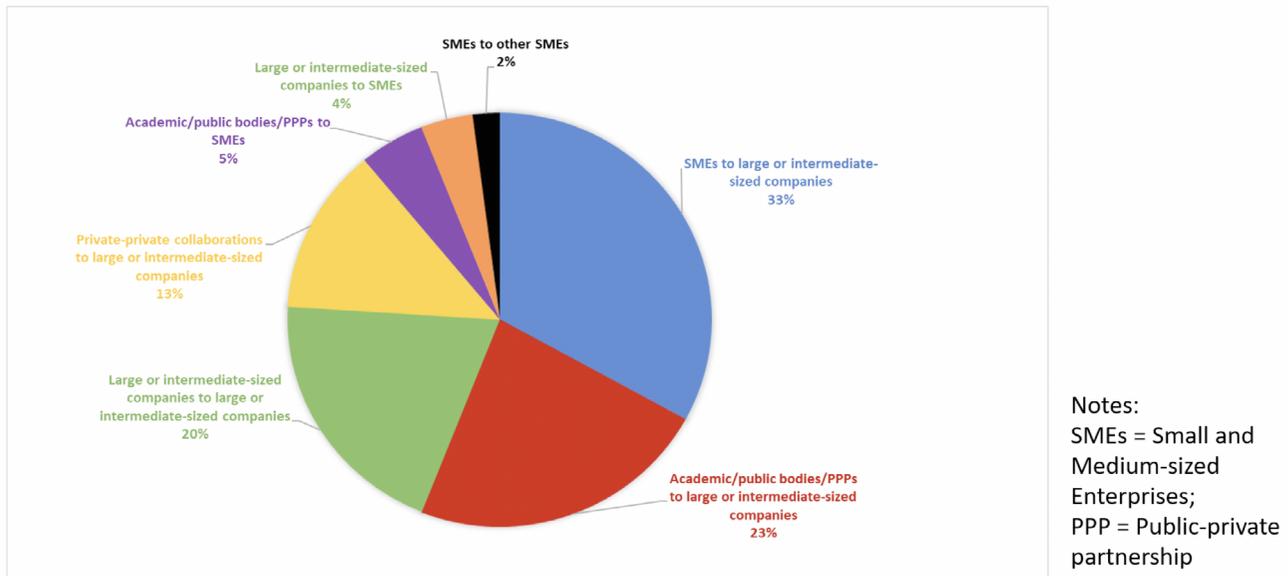
This system does generate inventions. However, there are several important gaps where the market does not deliver. And, by design, these are not globally available nor globally affordable medicines.

One of the most important shifts in the mainstream model is the rising importance of small and medium enterprises (SME), as well as academic institutions in generating innovation.

When we think about where does innovation originate, if you only read the mainstream media, you may believe it all originates from large pharmaceutical companies. And of course, large pharmaceutical companies play an important role, particularly in the last stages of development. But what you can see in this table below is that SME who later transfer the technology to larger firms, academic and public institutions, public-private partnerships do the same, etc.

1 - <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00324-y>

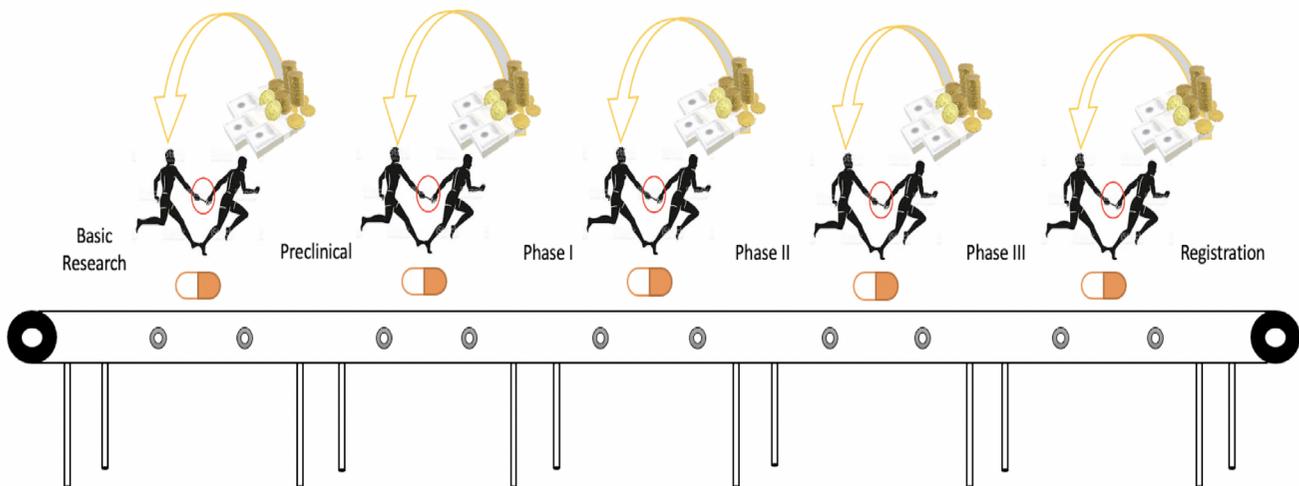
The current model: origins of innovation



Source: Fig. 3. Origins and transfers of new medicines, by type of developer
Moon et. al., forthcoming, based on data from Lincker et al. (2014).

There are also an increasing number of other kinds of collaboration (SME to SME, academics to SME, etc.). I flag this because I think the current innovation system is not as simple or as monolithic as we may assume that it is. Understanding that in fact the current system is changing is important when we try to figure out how do we improve the way the entire system functions for the global public interest.

With all these new actors (SMEs, academics, public-private partnerships, etc.), we have an ongoing relay-race. Each point where you see this baton being handed off from one runner to the next, you have an opportunity to intervene and to improve what are the final outcomes at the end of the R&D process.



Source de l'image : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/361752>

We also have the opportunity, unfortunately, for knowledge to be privatized, for control of knowledge and control of the final outcomes of R&D to be in fact enclosed and limited further. And what happens at each of these key moments when the baton is passed is, in fact, highly consequential for who gets access to which products at the end of the day.

A big challenge, however, is that the passing of that baton is shrouded in secrecy. There is very little transparency. There is very little understanding and there is very little public information available on what are the terms and conditions for

a company picking up or passing on the baton. So, I am happy to see that in this seminar we will be looking closer at the issue of transparency in one of the next sessions. This is one of the big challenges in reforming the system. We have quite limited visibility on what is happening.

So, we have seen some of the problems with the current model, and some of the critiques of the current model. Are there some alternative innovation models that have already been developed? Alternatives have been implemented over the last 20 and in some cases 30 or 40 years. In our research, we refer to these as "niches" in the global pharmaceutical ecosystem, where alternative models have emerged. One of the first niches that we can speak about is an alternative niche in the broader system that is intended to develop products for neglected diseases. And what we see here is that financing is different: primarily, this is public money that goes into pushing R&D forward.

We have had important successes with product development partnerships (PDPs) for neglected diseases, and one of the other speakers will speak about this for DNDI in particular. Important successes generating inventions, but certainly many gaps, still. We have, by design, products that are intended to be globally available and affordable. For those that are developed by PDPs, this is the mission. But there are other incentives for neglected diseases, such as priority-review vouchers (PRVs), for which we do not necessarily have globally available or affordable products, even if we get those new products generated. So, it is not a perfect niche but it does show that there are alternative models possible.

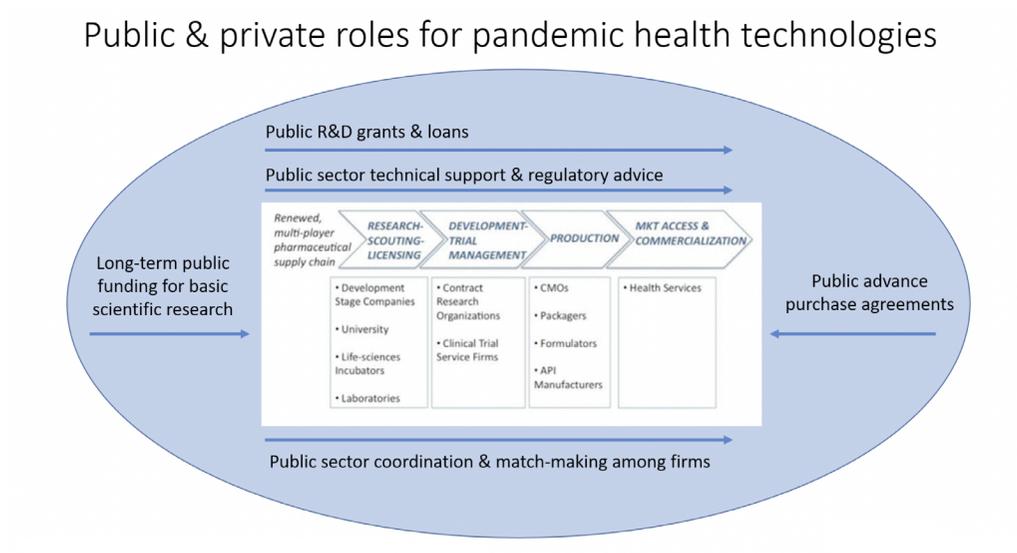
The second niche where you see an alternative model is for rare diseases, often called orphan diseases. For rare diseases we have had a mix of market incentives and policy incentives, including what we refer to as orphan drug legislation over the last 30 or 40 years. And this has been successful in generating new medicines for a number of rare diseases; but for the majority of rare diseases, actually we still do not have adequate medicines.

Of course, the big problem in this area is that the prices for orphan drugs is often absolutely astronomical. So, the incentive system has not been adequate to make these products available nor affordable.

Moving to the next niche, we see another sort of sub-system for biosecurity or diseases of pandemic potential. Here, even prior to Covid-19, we had a large publicly financed system, very much driven by governments, very much policy-driven. Indeed, again, significant successes in generating inventions. But the purpose of these biosecurity R&D models is not to make those products available or affordable globally, but rather, usually, to make them available at national level. So, for example, in the US there is a number of special agencies intended to generate new drugs and vaccines for pathogens of pandemic potential for the US, not necessarily for the world. We have seen, of course, in Covid-19, the terrible consequences of a system that does not develop technologies for global access.

I would like to talk about Covid because it remains top-of-mind for many of us. I would like to highlight that what we see in Covid is not, in fact, a rapid extension of the biosecurity model. There is something quite different from the mainstream R&D model. In this graph below we can see how the classic depiction of R&D happens: different stages, different actors who are involved.

Public & private roles for pandemic health technologies

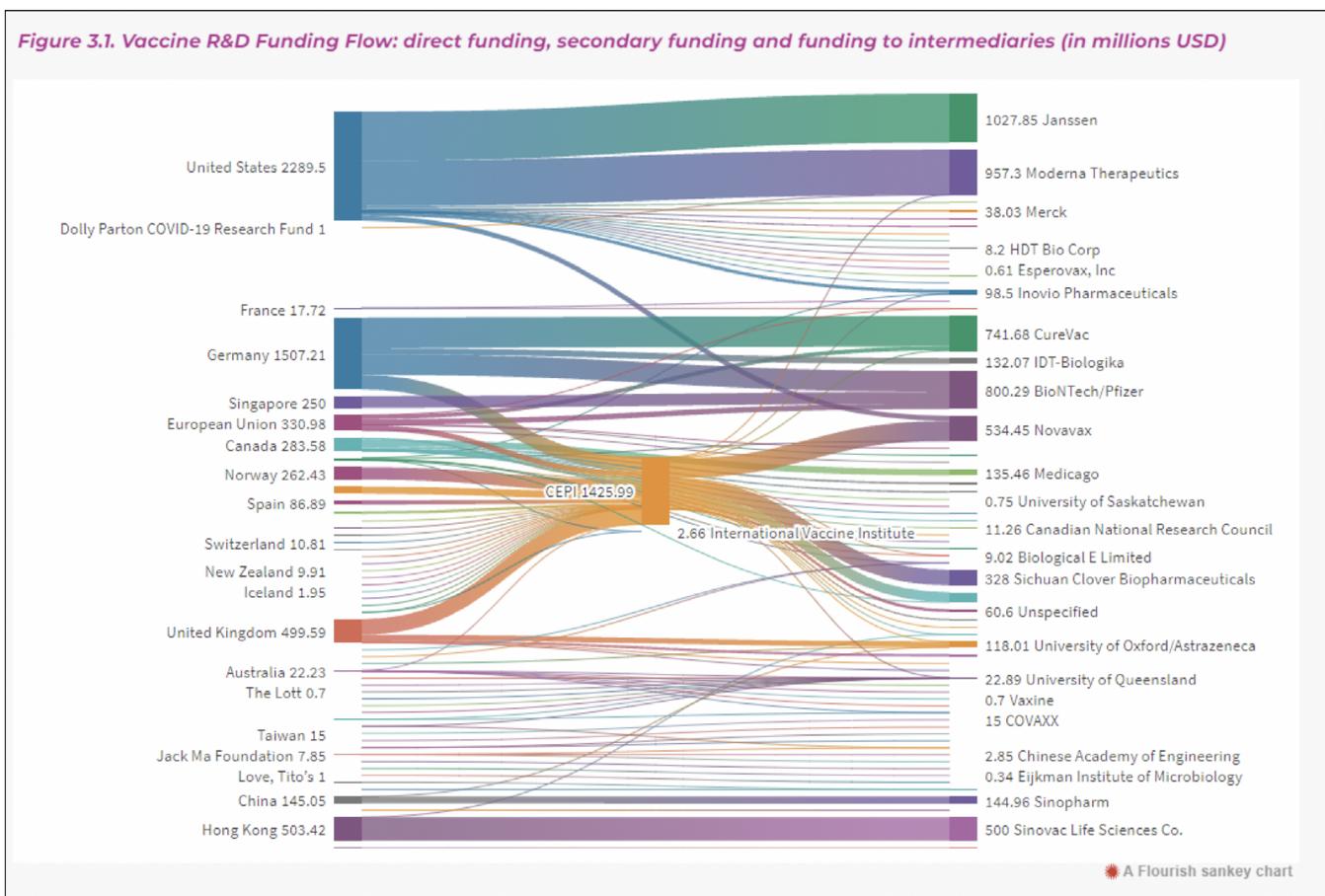


Sources : Capo, Brunetta & Boccardelli (2014) and Moon et al. (<https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058124>).

When we think about what happened with Covid-19 vaccines in particular, you have the engagement of a public sector in multiple stages, and in fact, surrounding the entire R&D system, pushing it, pulling it, facilitating it, to a degree that is not widely recognized, at least not recognized enough. How did those vaccines develop in such short time? There has been some fantastic research. It is estimated that around six billion dollars of public funding enabled this in 2020, via public R&D grants that pushed R&D through the process. You had also public sector technical support, regulatory advice, support from regulatory authorities, in order to help to design clinical trials for example.

You also had public sector coordination, for example match-making among firms between different innovators, between producers who had capacity to actually rapidly scale-up manufacturing. Last but not least, at least 45 billion dollars of advance purchase agreements before any of those vaccines had had regulatory approval; and of course, many more billions spent after regulatory approval began to be granted in late 2020. What you can see when you look at this picture overall is indeed an R&D system that is completely embedded in and enabled by public sector money and intervention.

Here you can see the various flows of research from different countries: many more countries than we may necessarily think of as involved in R&D (see graph below).



Source : <https://www.knowledgeportalia.org/covid19-r-d-funding>

Today, we have over 30 covid-19 vaccines that have been developed, and one of the key shifts in this pandemic that we have seen is not widely appreciated: many of those vaccines were not developed in the global North. We had vaccines developed in China, in India, in Cuba, in Russia. Some vaccines are in the pipeline in middle-income countries. This is an important shift that may enable, in the future, further development of alternative models.

Let me now turn to the last niche. In the area of antibiotics, there is an effort to create new incentives, new rules, new financing; it is a mix of market and public-policy driven incentives, with the recognition that the current system is failing for antibiotics. It is too early to draw any conclusion on what the outcomes will be.

One of the take-aways here is that indeed, alternative models are possible, they have been built and they have delivered new medicines and new inventions, even if they may not always be as globally available and globally affordable as we would like.

I think we need to learn from these existing experiences.

To conclude, I would say that we need to question the model, because the current model is not fully meeting societal needs. The current model is changing and is increasingly complex. This offers new challenges but also new opportunities for intervention in the system.

With new countries, such as middle-income countries, beginning to conduct much more R&D, we have new opportunities to do R&D differently. These alternative R&D models have proven that they can work, even if they remain relatively small-scale and limited.

What we can conclude, based on the study of those existing alternative niches, is that they do not just emerge by accident, they have to be intentionally constructed: you need financing, they have to be organized differently and incentivized differently from the mainstream model, to work. And it is not enough just to have money or organizations, you also need laws and policies. We must change the rules of the game, the underlying structure of the system, if we want to realize some of the benefits that alternative R&D models can deliver.

Suerie Moon

L'accès aux médicaments

Thomas Pogge

Yale University, Professeur de philosophie – Co-fondateur du Health Impact Fund

Fonds d'impact sanitaire

Résumé

Ayant pris une portée globale en 1995 dans le cadre des accords ADPIC, les brevets de produit d'une durée de 20 ans constituent le système dominant de l'humanité pour encourager les innovations. Protégeant le monopole sur l'innovation, ce système permet aux innovateurs de récolter des marges importantes ou des frais de licence auprès des premiers utilisateurs. Le recours exclusif à ce mécanisme de rémunération dans le secteur pharmaceutique est moralement problématique pour deux raisons principales. Premièrement, il impose de lourdes charges aux personnes pauvres qui ne peuvent pas se permettre d'acheter des traitements brevetés à des prix de monopole et dont les problèmes de santé spécifiques sont donc négligés par la recherche pharmacologique. Deuxièmement, il décourage les entreprises pharmaceutiques de lutter contre les maladies au niveau de la population de sorte à réduire leur incidence. Ces problèmes peuvent être largement atténués par la mise en place d'un mécanisme de rémunération alternatif supplémentaire qui permettrait aux innovateurs pharmaceutiques d'échanger leurs privilèges de monopole sur un produit breveté contre des rémunérations d'impact basées sur les gains de santé réels obtenus avec ce produit. Un tel Fonds d'impact sanitaire (Health Impact Fund – HIF) créerait de nouvelles et puissantes incitations à développer de nouveaux médicaments contre les maladies concentrées dans les pays à revenus faibles, à fournir rapidement ces nouveaux médicaments à des prix très bas et à les déployer stratégiquement pour contenir, supprimer, et idéalement éradiquer la maladie cible. En promouvant à la fois l'émergence d'innovations ainsi que leur diffusion, le HIF élargirait considérablement les bénéfices, et donc aussi le rapport coût-efficacité, du secteur pharmaceutique, principalement en faveur des pays à revenus faibles.

Mots-clés

Brevets ; Diffusion ; Fonds d'impact sanitaire ; Health Impact Fund ; Incitations ; Innovation ; Maladie ; Pandémie ; Pauvreté ; Produits pharmaceutiques ; Rémunération de monopole ; Rémunération d'impact ; Santé ; Vaccins.

1. Introduction : la pandémie de covid-19

Lors d'une pandémie, la rapidité compte. Un retard signifie plus de décès et d'infections, avec un risque accru de nouvelles mutations du virus.

Vacciner le monde aussi vite que possible est une course de relais en trois étapes : des vaccins efficaces doivent être développés, testés et approuvés, fabriqués à grande échelle, puis distribués dans le monde entier.

Comme l'illustre le travail extraordinaire d'Özlem Türeci et d'Uğur Şahin, les innovateurs ont dépassé les attentes lors de la première étape, en mettant sur le marché plusieurs vaccins très efficaces en moins d'un an. Mais nous avons été moins bien servis dans les deux autres étapes de la course : la mise à l'échelle de la fabrication et la livraison stratégique. Plus d'un tiers de l'humanité, principalement les personnes habitant dans des pays à revenus faibles, n'est toujours pas entièrement vacciné et constitue ainsi un terrain propice à l'apparition de nouveaux variants susceptibles de nous mettre tous en danger. Le covid-19, qui continue d'évoluer vers de nouveaux variants qui posent de nouveaux défis en matière de soins de santé, continue de tuer à un rythme mensuel de 50 000 personnes et d'infecter à un rythme mensuel de 15

millions de personnes¹.

On pourrait s'attendre à ce résultat si les entreprises pharmaceutiques étaient de purs maximisateurs de profit. Elles auraient alors les intérêts suivants :

- de mettre rapidement au point de nouveaux produits pharmaceutiques capables de protéger efficacement les individus contre le danger - sans pour autant empêcher la prolifération de la maladie ;
- d'augmenter la production de ces nouveaux produits pharmaceutiques avec prudence : tout en préservant les technologies et le savoir-faire exclusifs, en évitant les surcapacités inutiles et en maintenant un déséquilibre favorable entre l'offre et la demande afin de maintenir des prix élevés ;
- de donner la priorité aux acheteurs qui proposent de payer plus cher et rejeter les acheteurs potentiels qui, n'étant que marginalement rentables, risquent d'éroder le prix du produit et sont plus utiles pour propager et prolonger l'épidémie avec l'émergence potentielle de nouveaux variants de la maladie ;
- d'éviter toute interférence réglementaire dans leurs stratagèmes de maximisation des profits - et la sensibilisation du public à ces stratagèmes - en faisant croire que la suppression de la maladie aussi efficacement que possible est vraiment leur stratégie la plus rentable ou, plus crédiblement, qu'ils se consacrent entièrement à son éradication, indépendamment des profits.

Les entreprises pharmaceutiques actuelles ne se concentrent pas uniquement sur le profit. Mais elles n'y sont certainement pas non plus indifférentes. Le profit est ce qui intéresse Wall Street – les fonds spéculatifs et autres grands investisseurs professionnels. Et ces actionnaires ont le pouvoir de récompenser, de discipliner et même de licencier les PDG qui ne servent pas leur intérêt. Il n'est donc pas surprenant qu'en y regardant de plus près, notre expérience de la pandémie de covid-19 soit inconfortablement proche de ce qui se serait passé dans un monde d'entreprises maximisant exclusivement le profit.

Pour mieux éradiquer les pandémies, avons-nous besoin d'une moralisation des entreprises pharmaceutiques ? Devrions-nous placer cette industrie sous contrôle et propriété publique ? Devons-nous peut-être même abolir le capitalisme ?

Il existe une solution plus pratique qui devrait être explorée en priorité : modifier les règles du secteur pharmaceutique afin que les bénéfices soient mieux alignés sur les avantages sociaux. Les règles actuelles rémunèrent les entreprises pharmaceutiques par le biais de majorations de prix substantielles qu'elles peuvent obtenir grâce la protection de leurs brevets qui leur confèrent un monopole de 20 ans. Dans ce régime, les entreprises profitent de la propagation d'une pandémie, de sa durée, de l'apparition de nouveaux variants et de la pénurie de remèdes. Nous devrions modifier les règles sous-jacentes afin que les entreprises gagnent davantage lorsqu'elles obtiennent le meilleur résultat pour la population mondiale : l'endigement et la suppression rapides de la maladie.

Quel type de système de rémunération pourrait fournir des incitations optimales aux entreprises pharmaceutiques ? L'objectif le plus important ici est de motiver les entreprises à inclure pleinement les personnes pauvres dans une stratégie globale au niveau de la population. Pour que cette inclusion fonctionne, un nouveau traitement efficace doit être suffisamment bon marché pour être accessible à tous et le fait de le fournir même aux individus les plus pauvres doit être suffisamment rentable pour que les entreprises veuillent le faire de manière efficace et complète. Dans l'ordre actuel du monde où il y a de la misère, ces deux exigences ne sont pas compatibles. Il n'existe pas de prix de vente suffisamment bas pour satisfaire la première exigence et suffisamment élevé pour satisfaire la seconde. Ce problème peut être résolu en fixant un prix de vente très bas ou nul, complété par une prime à la distribution liée à l'impact sanitaire obtenu par la diffusion d'un produit pharmaceutique.

En attribuant une valeur égale à toutes les vies humaines, cette prime devrait être totalement indépendante de la situation économique de la personne ou du pays desservi et se fonder uniquement sur la manière dont le traitement donné affecte les perspectives de santé du bénéficiaire et des autres personnes qui pourraient (directement ou indirectement) être infectées par cette personne. Dans le cas des vaccins, le gain sanitaire global résultant du traitement d'un groupe donné de personnes dépend des caractéristiques du vaccin administré, du moment de la vaccination, des personnes vaccinées et de leur environnement (y compris les vecteurs de maladie existants).

1 - <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>

Il ne serait pas possible d'évaluer séparément le gain sanitaire spécifique obtenu par chaque vaccination individuelle. Heureusement, cela n'est pas nécessaire car l'objectif n'est pas de déterminer toute la vérité causale mais de fournir des incitations optimales aux entreprises. À cette fin, des approximations raisonnables suffisent. La rémunération devrait être corrélée à la probabilité qu'une vaccination réduise celle que ses bénéficiaires soient infectés ou infectent d'autres personnes, mais également à la mesure dans laquelle elle réduit le préjudice subi par ses bénéficiaires s'ils sont infectés malgré leur vaccination. Ces sensibilités se traduisent par un paiement plus important pour les vaccins qui sont administrés plus tôt ou qui offrent une meilleure protection, notamment une protection qui agit contre un plus grand nombre de variants, qui reste efficace plus longtemps ou qui rend la personne vaccinée moins contagieuse pour les autres.

Ceci implique également une rémunération plus élevée pour la fourniture de vaccins aux personnes qui présentent un risque plus élevé d'être infectées ou d'infecter d'autres personnes - les personnes vivant dans des pays ou des régions à forte incidence, par exemple, et les personnes appartenant à des groupes professionnels dits « à risque ». Toutefois, de telles différenciations incitatives dans la rémunération par vaccination ne devraient être faites que dans la mesure où le fournisseur de vaccins contrôle les décisions de livraison pertinentes. Si l'approvisionnement en vaccins est alloué et fourni par un service de santé national ou par une organisation internationale (comme l'OMS ou le COVAX), la rémunération devrait plus simplement être fondée sur le délai de livraison et, principalement, sur la qualité du vaccin telle qu'elle se manifeste dans son impact moyen compte tenu du niveau de risque général prévalant dans la population concernée (nationale, régionale ou mondiale).

Face à l'épidémie de covid-19, une garantie opportune que la vaccination de chaque personne éligible au vaccin soit généreusement rémunérée aurait nécessité une grande réserve de rémunération, environ 50 à 100 milliards d'euros, soit 0,1 à 0,2 % des revenus nationaux bruts combinés des pays à revenu élevé. C'est nettement plus que les quelques milliards de dollars dont a disposé COVAX, qui lui ont permis de livrer 1,5 milliard de doses jusqu'à présent (15 mai 2022)². Mais le montant nécessaire pour garantir une vaccination universelle est aussi largement inférieur aux dommages économiques causés par cette pandémie dans le monde entier et aux plans de relance économique nationaux qu'elle a déclenchés, qui se chiffrent en dizaines de milliers de milliards d'euros.

La garantie de vaccination universelle proposée éliminerait instantanément toute inquiétude quant à la rentabilité de la vaccination de la moitié la plus pauvre de l'humanité. Elle inciterait les innovateurs pharmaceutiques concurrents à chercher à mettre au point un vaccin très efficace, puis à accélérer la production afin de s'emparer de la plus grande part possible de la rémunération. Lorsque la marge bénéficiaire d'une entreprise est essentiellement fixe, en fonction de ses coûts de fabrication et de l'efficacité de son vaccin, alors le bénéfice de cette entreprise dépend de la vitesse et de la quantité, du nombre de vaccinations effectuées avec son produit. Chaque entreprise est donc incitée à livrer de grandes quantités de son produit le plus rapidement possible. Les entreprises seraient en concurrence pour utiliser toutes les capacités de production disponibles dans le monde, tout en développant ces capacités pour accélérer les livraisons.

Ces incitations souhaitables seraient perturbées si certains acheteurs étaient disposés à proposer des paiements par dose nettement plus élevés pour passer la file d'attente. De telles offres entraîneraient des écarts par rapport à la séquence optimale de vaccination - les personnes aisées présentant un risque minimal d'infection seraient vaccinées avant même les agents de santé de première ligne des pays à faible revenu. La perspective de telles offres pourrait également saper l'incitation des entreprises à livrer le plus rapidement possible : la lenteur de la fabrication et de la livraison prolonge le déséquilibre entre l'offre et la demande qui encourage et entretient la surenchère entre les riches acheteurs. Toute perturbation de ce type rendrait plus difficile l'endigement et la suppression de la pandémie à l'échelle mondiale. Les pays riches devraient donc subordonner leur intérêt national à la meilleure stratégie mondiale en acceptant de puiser leurs vaccins uniquement dans le flux unique de vaccins créé par le pool de rémunération mondial. Dans la pandémie actuelle, ils n'ont pas réussi à le faire.

Jusqu'à présent, seuls 8 % environ des doses de vaccin ont été livrées par le biais de COVAX - la plupart du reste étant le fruit d'une surenchère secrète entre des acheteurs pour la plupart fortunés³. Il n'est donc pas étonnant que les innovateurs pharmaceutiques concernés ne soient pas pressés d'accélérer la production pour vacciner le monde : les bénéfices potentiels de la vaccination de la moitié la plus pauvre sont faibles et douteux, alors que de gros profits sont à

2 - <https://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard>

3 - *ibid.*

attendre d'un déséquilibre prolongé entre l'offre et la demande.

Un système permanent de rémunération en fonction des performances encouragerait les entreprises à renforcer leurs capacités en prévision de la prochaine pandémie. De nombreuses infections émergentes ont menacé l'humanité au cours des dernières années - le SRAS, le Zika et l'Ebola ont menacé notre monde globalisé avant de reculer. Comme la pandémie actuelle, elles soulignent la nécessité de nouvelles incitations mieux adaptées aux besoins de l'humanité, des incitations qui stimuleraient efficacement un déploiement rapide des vaccins, avec de puissantes rémunérations pour un développement rapide des produits, une mise à l'échelle de la fabrication et une livraison. Alors que les rémunérations monopolistiques incitent de diverses manières les innovateurs à faire passer les profits avant les personnes, les rémunérations liées aux performances pourraient aligner les profits sur les besoins humains, rendant ainsi l'activité d'innovation beaucoup plus équitable en termes de priorités de recherche et d'accès à ses fruits, tout en incitant les innovateurs à faire le bien en faisant le bien. Ces nouvelles mesures d'incitation devraient également viser les maladies de la pauvreté, toujours extrêmement nuisibles - tuberculose, malaria, diarrhée, pneumonie, etc. - qui tuent régulièrement des millions de personnes et présentent des risques explosifs en raison de l'évolution des mutations et de la résistance aux médicaments.

2. Recours excessif aux redevances de monopole

La pandémie de covid-19 a attiré beaucoup d'attention sur les règles régissant l'innovation pharmaceutique. Les plus importantes de ces règles ont été mondialisées en 1995 par l'accord ADPIC, annexe 1C du traité fondateur de l'Organisation mondiale du commerce. Une disposition clé de l'accord sur les ADPIC (articles 27, 28 et 33) permet aux innovateurs d'obtenir des brevets de produit d'une durée de 20 ans qui leur permettent d'empêcher les autres de fabriquer ou de vendre leur produit dans la juridiction concernée. Ainsi protégés de la concurrence, les innovateurs peuvent vendre leur produit breveté avec des marges élevées ou demander des redevances élevées pour les droits de fabrication ou de vente. Ces gains leur permettent de récupérer, avec profit, leurs investissements initiaux dans la recherche et le développement (R&D), le dépôt de brevets et l'obtention d'autorisations réglementaires. Ces coûts fixes de l'innovation sont donc, en fait, payés par les premiers acheteurs de produits innovants, qui les achètent alors qu'ils sont encore sous brevet.

Les monopoles accordés dans le cadre du régime des brevets fournissent de fortes incitations à l'innovation. Mais ils présentent également d'importants inconvénients. Étant donné que les entreprises pharmaceutiques tirent leurs rémunérations de décisions prises dans l'intérêt de l'utilisateur, leurs activités d'innovation sont axées sur la production d'avantages pour les utilisateurs, tout en ignorant largement les externalités positives et négatives. Ces entreprises ne sont tout simplement pas rémunérées pour les bénéfices de tiers tels que la réduction de l'incidence de la maladie cible. Au contraire, elles sont pénalisées pour tout succès de ce type dans la mesure où il réduit également la demande future de leur produit. Les rémunérations monopolistiques sont mal adaptées à la tâche de suppression et d'éradication des maladies infectieuses.

Un autre inconvénient important est que les rémunérations monopolistiques conduisent à des prix exorbitants et à la négligence connexe des maladies concentrées chez les pauvres. Un exemple typique de prix exorbitants est un important remède contre l'hépatite C, le *sofosbuvir*, qui a été introduit en 2013 sous le nom de marque Sovaldi® par le titulaire du brevet Gilead Sciences au prix de 84 000 dollars par cure aux États-Unis, soit environ 3000 fois le coût de fabrication⁴. Dans les pays plus pauvres, où les classes supérieures sont moins aisées et moins bien assurées, le prix permettant de maximiser les profits est généralement nettement inférieur - mais reste inabordable compte tenu des revenus ordinaires également beaucoup plus faibles dans ces pays. La raison de cette inabordabilité généralisée est que, même à l'intérieur d'un pays, les inégalités économiques ont tendance à être importantes et que les courbes de demande sont donc très convexes⁵. Le détenteur du brevet pourrait baisser le prix. Mais le gain qu'il retirerait de l'augmentation des ventes serait inférieur à la perte qu'il subirait en réduisant sa marge bénéficiaire. Dans un monde où les inégalités économiques sont énormes, tant au niveau mondial qu'au sein de la plupart des pays, les entreprises pharmaceutiques obtiennent de meilleurs

4 - Melissa J. Barber, Dzintars Gotham, Giten Khwairakpam, et Andrew Hill, « Price of a Hepatitis C cure : Coût de production et prix actuels des antiviraux à action directe dans 50 pays », *Journal of Virus Eradication* 6, n° 3 (2020) : 100001. Disponible à l'adresse <https://doi.org/10.1016/j.jve.2020.06.001>.

5 - Sean Flynn, Aidan Hollis et Mike Palmedo, « An Economic Justification for Open Access to Essential Medicine Patents in Developing Countries », *Journal of Law, Medicine and Ethics* 37, n° 2 (2009), 184-208, p. 187-188.

résultats en vendant leurs produits brevetés principalement aux riches et aux personnes bien assurées. Chaque année, des millions de personnes souffrent et meurent parce qu'elles n'ont pas accès à des médicaments que les fabricants de génériques seraient ravis de produire en masse et de vendre à bas prix. Même cinq ans après l'introduction du *sofosbuvir* sur le marché, seuls 7 % environ des 71 millions de personnes vivant avec l'hépatite C avaient été traités, tandis que les 66 millions restants restaient malades et potentiellement infectieux pour d'autres⁶, ce qui, bien qu'avantageux pour le titulaire du brevet, représente un danger pour l'humanité et surtout pour les individus les plus pauvres.

En s'appuyant sur des marges exorbitantes, les entreprises pharmaceutiques laissent naturellement de côté les innovations potentielles qui répondent aux besoins et aux circonstances spécifiques des personnes pauvres qui ne peuvent pas se permettre des prix aussi élevés. La forte corrélation entre les investissements en R&D consacrés à des maladies spécifiques et le revenu moyen de la population de patients correspondante en est la preuve⁷. En conséquence, le monde est cruellement sous-équipé en produits pharmaceutiques contre les maladies de la pauvreté et en formulations thermostables et pédiatriques. Alors que la calvitie et les troubles de l'érection attirent l'attention des chercheurs et génèrent des profits pour les innovateurs, c'est le contraire qui se produit pour les vingt maladies tropicales notoirement négligées, qui touchent plus d'un milliard de personnes⁸, et pour d'autres grandes maladies qui touchent surtout les pauvres, comme la tuberculose, le paludisme, l'hépatite, la pneumonie et la diarrhée, qui tuent ensemble quelques 6 millions de personnes par an⁹. Les innovateurs pharmaceutiques pourraient réduire massivement la charge mondiale de morbidité en développant et en déployant de nouveaux produits pharmaceutiques contre ces maladies de la pauvreté. Ces efforts produiraient d'importantes externalités positives en réduisant le risque d'infection ainsi que la menace de mutations potentielles plus virulentes qui pourraient déclencher des pandémies. Mais tant que les innovateurs pharmaceutiques dépendront des marges monopolistiques pour leurs revenus, l'absence de remèdes efficaces contre les maladies de la pauvreté persistera probablement.

Les personnes pauvres sont particulièrement vulnérables aux maladies. La FAO a rapporté qu'en 2019, 41,9 % de la population mondiale ne pouvait pas se permettre d'avoir une alimentation saine à un coût moyen de 4,04 dollars par personne et par jour à parité de pouvoir d'achat¹⁰ et que, depuis lors, les prix mondiaux réels (corrégés de l'inflation) des aliments ont augmenté de 66 % (mai 2022)¹¹. De larges pourcentages de l'humanité manquent également d'eau potable¹², d'installations sanitaires adéquates¹³, d'abris adéquats¹⁴, d'électricité¹⁵ et d'éducation de base¹⁶. Ces graves fardeaux sociaux rendent les personnes pauvres beaucoup plus enclines à la maladie, ce qui renforce encore leur pauvreté. Les règles internationales actuelles régissant l'innovation pharmaceutique renforcent ce cercle vicieux en excluant les personnes pauvres de l'accès aux médicaments innovants. Il n'est donc pas surprenant que les personnes pauvres finissent par supporter une part extrêmement disproportionnée de la charge mondiale de morbidité. C'est ce qui ressort des données concernant l'Afrique qui, selon la Banque mondiale, compterait plus de la moitié des plus pauvres du monde alors qu'elle

6 - Clinton Health Access Initiative, « Hepatitis C Market Report, Issue 1 » (2020), p. 10. Disponible à l'adresse https://www.globalhep.org/sites/default/files/content/resource/files/2020-05/Hepatitis-C-Market-Report-Issue-1_Web.pdf.

7 - Javad Moradpour et Aidan Hollis, « Patient Income and Health Innovation », *Health Economics Letter* (2020). Disponible à l'adresse <https://doi.org/10.1002/hec.4160>.

8 - Organisation mondiale de la santé, « Contrôle des maladies tropicales négligées », <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases>.

9 - Notre monde en chiffres fait état de 2,56 millions de décès par pneumonie en 2017 (<https://ourworldindata.org/pneumonia>), de 1,53 million de décès par maladies diarrhéiques en 2019 (<https://ourworldindata.org/causes-of-death>), de 1,18 million de décès par tuberculose en 2019 (https://ourworldindata.org/grapher/tuberculosis-deaths?tab=chart&country=~OWID_WRL), de 627 000 décès par paludisme en 2020 (<https://ourworldindata.org/malaria>) et de 79 000 décès par hépatite en 2019 (<https://ourworldindata.org/grapher/deaths-from-acute-hepatitis-by-cause>).

10 - FAO, FIDA, UNICEF, PAM et OMS, *L'état de la sécurité alimentaire et de la nutrition dans le monde 2021*, Rome, FAO 2021, <https://doi.org/10.4060/cb4474en>, p. 27 (tableau 5).

11 - <https://www.fao.org/worldfoodsituation/foodpricesindex/en/>. L'indice mondial des prix alimentaires s'est établi à 95,1 en 2019 et à 157,4 en mai 2022.

12 - 2,2 milliards d'êtres humains n'ont pas accès à l'eau potable, <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water>.

13 - 2 milliards de personnes vivent sans installations sanitaires adéquates, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/sanitation>.

14 - Bien plus d'un milliard de personnes n'ont pas de logement adéquat. ONU Habitat, *Fiche d'information 21 : Le droit à un logement adéquat* (https://www.ohchr.org/documents/publications/fs21_rev_1_housing_en.pdf), p. 1.

15 - 940 millions de personnes n'ont pas d'électricité, <https://ourworldindata.org/energy-access>.

16 - Quelque 160 millions d'enfants âgés de 5 à 17 ans exercent un travail salarié en dehors de leur foyer et ne vont donc pas à l'école (https://www.ilo.org/ipece/informationresources/WCMS_800278/lang--en/index.htm) et plus de 750 millions d'adultes sont analphabètes (<https://en.unesco.org/themes/literacy>).

ne compte que 14 % de sa population¹⁷. Comme d'autres populations, les Africains sont touchés par des maladies non transmissibles telles que le diabète, le cancer et les affections cardiovasculaires ; mais, contrairement à d'autres, ils supportent une charge supplémentaire beaucoup plus lourde de maladies transmissibles comme le paludisme, le VIH/sida, la tuberculose, les infections diarrhéiques et respiratoires. Plus de 90 % des 200 à 300 millions de cas annuels de paludisme estimés dans le monde sont le fait d'Africains¹⁸, principalement d'enfants de moins de cinq ans ; et l'Afrique compte également deux tiers de tous les cas de VIH/sida dans le monde. L'espérance de vie en Afrique est inférieure de plus de 11 ans à celle du reste du monde¹⁹.

Les inconvénients des rémunérations monopolistiques peuvent être atténués par la mise en place d'un mécanisme de rémunération supplémentaire et facultatif. Grâce aux contributions des pays qui le souhaitent, ce Fonds d'impact sanitaire (HIF) international proposé inviterait les innovateurs à échanger leurs rentes de monopole sur un tout nouveau produit pharmaceutique contre des rémunérations d'impact, ce qui constituerait un autre moyen pour eux d'amortir leurs dépenses de R&D et de réaliser des bénéfices appropriés²⁰. Les innovateurs trouveraient l'inscription au HIF particulièrement attrayante pour les nouveaux produits pharmaceutiques avec lesquels ils s'attendent à pouvoir générer d'importants gains de santé rentables mais des rentes de monopole modestes. Il s'agirait généralement de remèdes efficaces contre des maladies répandues, graves, infectieuses et concentrées chez les individus pauvres. Bon nombre de ces produits pharmaceutiques enregistrés auprès du HIF seraient des produits qui, autrement, n'auraient pas été développés du tout.

En tant qu'innovation structurelle dans la manière de stimuler l'innovation, le HIF ouvrirait la voie à des fonds d'impact analogues dans d'autres secteurs : l'agriculture, les technologies vertes et l'éducation, de toute évidence. Il le ferait en lançant une idée moralement convaincante de l'objectif social qui valorise la vie des gens de manière égale plutôt qu'en fonction de leur position sur la courbe de la demande (en fonction de ce qu'ils sont prêts et capables de payer)²¹.

3. Le Fonds d'impact sanitaire comme complément au régime d'innovation pharmaceutique

Le marché mondial des produits pharmaceutiques représente actuellement environ 1,43 trillion de dollars par an, soit 1,7 % du produit mondial brut²². Ces ventes annuelles se répartissent en trois catégories : environ 550 milliards de dollars sont dépensés pour des produits pharmaceutiques brevetés ; 250 milliards de dollars sont dépensés pour des produits pharmaceutiques dont le brevet a expiré mais qui sont toujours vendus par leur ancien titulaire sous le même nom de marque, bénéficiant ainsi de la reconnaissance du nom qu'ils ont acquis pendant la durée de leur brevet ; et les 630 milliards de dollars restants sont dépensés pour des produits génériques²³. Les prix de vente diminuent fortement dans ces trois catégories, et la grande majorité des produits pharmaceutiques fabriqués, vendus et consommés dans le monde sont des génériques. Bien que les génériques soient hors brevet, leur disponibilité n'en est pas moins fortement influencée par les incitations liées aux brevets, qui déterminent quelles innovations sont poursuivies, comment elles sont introduites sur les marchés nationaux et si elles sont approuvées. De nombreux produits pharmaceutiques potentiels ne sont pas disponibles sous forme de génériques parce qu'aucun innovateur n'a jugé utile de les développer et d'obtenir une autorisation réglementaire pour eux.

L'ajout du HIF au régime actuel permettrait aux innovateurs de réaliser les gains de santé les plus rentables possibles grâce à des investissements appropriés dans la R&D pharmaceutique et dans la fabrication et la distribution des produits. Une façon efficace de procéder consisterait à faire en sorte que le HIF effectue des distributions annuelles fixes qui seraient réparties entre les produits pharmaceutiques enregistrés en fonction de l'impact sur la santé obtenu avec ces produits au

17 - Banque mondiale, « Accélérer la réduction de la pauvreté en Afrique : en cinq graphiques », <https://www.worldbank.org/en/region/afr/publication/accelerating-poverty-reduction-in-africa-in-five-charts>. Depuis lors, la part de l'Afrique dans la population mondiale est passée à 17 %.

18 - Organisation mondiale de la santé, *Rapport mondial sur le paludisme 2020 : 20 ans de progrès et de défis mondiaux* (Genève : Organisation mondiale de la santé, 2020), p. 19 (tableau 3.1) et p. 22 (tableau 3.2), <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>.

19 - Notre monde en données, « Espérance de vie », <https://ourworldindata.org/life-expectancy>.

20 - Pour le site web du projet Fonds d'impact sanitaire, voir <https://healthimpactfund.org/fr/>.

21 - Pour un premier travail de conception d'un Fonds d'impact pour les technologies vertes, voir <https://globaljustice.yale.edu/green-impact-fund-technology>.

22 - Fédération internationale de l'industrie du médicament et des associations pharmaceutiques, « L'industrie pharmaceutique et la santé mondiale » (2017), p. 5, <https://www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-facts-and-figures-report>.

23 - *Ibid.* p. 51-53.

cours de l'année précédente. Chaque innovation enregistrée bénéficierait de dix versements annuels consécutifs avant de devenir générique.

Une version des années de vie corrigées de la qualité (QALY), telle qu'elle a été largement utilisée et affinée au cours des dernières décennies, pourrait être utilisée comme mesure commune pour comparer et agréger l'impact sur la santé de diverses maladies, thérapies, groupes démographiques, modes de vie et cultures. Le HIF créerait un nouveau marché dans lequel de nouveaux produits pharmaceutiques de toutes sortes se feraient concurrence dans la quête des gains de santé les plus rentables. Les participants verraient leurs produits enregistrés rémunérés en fonction de leurs performances, dont la diffusion est un élément essentiel.

En couvrant les coûts de R&D et les bénéfices des innovateurs, le HIF transformerait les innovations pharmaceutiques enregistrées en biens publics, dont le prix de vente serait dissocié des dépenses fixes de R&D et limité aux coûts variables de fabrication et de livraison les plus bas possibles. Ce plafond de prix pourrait être déterminé par un appel d'offres auprès de fabricants sous contrat concurrents, ou l'innovateur pourrait délivrer des licences libres de redevances pour la fabrication et la vente de son produit. Étant donné que l'enregistrement HIF - le passage de marges monopolistiques à des rémunérations d'impact - est dans chaque cas choisi par l'innovateur, il augmentera généralement les bénéfices de l'innovateur et amplifiera toujours considérablement le bénéfice social obtenu avec le produit pharmaceutique enregistré.

Il est crucial pour l'efficacité du HIF qu'il dispose d'engagements de financement fiables à long terme. Les innovateurs qui envisagent un projet de R&D à fort impact destiné à être enregistré par le HIF doivent avoir l'assurance qu'ils seront rémunérés pendant les dix premières années de commercialisation de leur produit pharmaceutique. Si ces rémunérations sont perçues comme incertaines, les innovateurs les écarteront, ce qui aura pour conséquence que le taux de rémunération du HIF sera plus élevé que nécessaire.

Au moins dans un premier temps, les engagements fiables à long terme nécessaires devront être souscrits par les États. Les États pourraient décider de financer le HIF par le biais d'une taxe internationale - sur les départs des compagnies aériennes ou les transactions financières, par exemple - ou par des contributions gouvernementales directes liées à la population et au revenu *par habitant* des pays. Dans un cas comme dans l'autre, les personnes riches devraient se tailler la part du lion dans le budget du HIF, tout comme ils paient aujourd'hui la part du lion des coûts fixes de R&D par le biais des rentes de monopole sur les produits pharmaceutiques brevetés. Mais il y a une différence cruciale : le paiement par le biais du HIF évite d'avoir à exclure les personnes pauvres !

Le HIF devrait inclure de nombreux pays - idéalement tous les pays. Un champ d'application géographique plus large augmenterait le nombre de bénéficiaires des produits enregistrés par le HIF, alors même que les coûts fixes - normalement très élevés - de la R&D pharmaceutique resteraient les mêmes et seraient répartis sur un plus grand nombre de contributeurs. En résumé, un doublement de la portée du HIF pourrait quadrupler ses avantages en doublant à la fois le nombre de produits enregistrés par le HIF et le nombre d'êtres humains ayant un accès à bas coût à ces produits.

Au fil du temps, un taux de rémunération stable et auto-ajustable apparaîtrait dans le HIF. Lorsque les innovateurs le trouveraient peu attrayant, les enregistrements se tariraient et le taux de rémunération augmenterait à mesure que les innovations plus anciennes sortiraient à la fin de leur période de rémunération. Lorsque le taux de rémunération serait considéré comme généreux, les enregistrements prolifèreraient et le taux de rémunération diminuerait. Cet ajustement prévisible garantirait que le taux de rémunération endogène s'équilibrerait à un niveau équitable entre les financeurs et les innovateurs. Ce taux de rémunération guiderait alors également les décisions relatives à la fabrication et à la distribution, incitant les innovateurs à faire tous les efforts qu'ils pensent être plus rentables (QALY/€) que le taux de rémunération HIF actuel.

Le montant des distributions annuelles du HIF pourrait être fixé, et éventuellement révisé, pour atteindre le niveau souhaité de participation des innovateurs. Avec des distributions annuelles de 6 milliards d'euros, chaque produit pharmaceutique enregistré participerait à des versements de 60 milliards d'euros au cours de sa période de rémunération de dix ans. Un innovateur commercial n'enregistrerait un produit que dans la perspective de réaliser un bénéfice supérieur à l'amortissement de ses dépenses de R&D. Le montant de ces coûts fixes par innovation (gonflés pour tenir compte du risque d'échec) fait l'objet d'une certaine controverse. Le nombre de produits enregistrés auprès du HIF permettrait d'éclairer cette question en raison du taux de rémunération auto-ajustable du Fonds. Si le HIF attirait, par exemple, 30 produits, avec trois entrées et trois sorties par année type, cela montrerait que la perspective de 2 milliards d'euros sur dix ans est considérée comme satisfaisante - ni une aubaine ni une privation.

Pour que la création du HIF soit politiquement réaliste, la participation doit être conçue comme facultative - non seulement pour les innovateurs mais aussi pour les bailleurs de fonds. Si certains pays à haut revenu ne contribuent pas, le HIF devrait permettre aux innovateurs de facturer des prix élevés protégés par des brevets sur leurs produits pharmaceutiques enregistrés dans ces pays riches non-contributeurs. Cette exception inciterait les pays à haut revenu à rejoindre le partenariat de financement. Cette exception réduirait également le coût d'opportunité de l'enregistrement pour les innovateurs et ferait ainsi baisser le taux de rémunération endogène du HIF, ce qui rendrait moins cher pour le HIF d'attirer un nombre donné d'enregistrements. De cette façon, les paiements manquants des pays à haut revenu non-contributeurs pourraient être largement compensés par la baisse du coût du HIF. Grâce à cette réduction des coûts, il deviendrait réaliste pour un grand pays ou même un centimilliardaire d'initier la fondation du HIF, même en cas de désistement de plusieurs pays à haut revenu.

Quelle que soit sa taille initiale, on pourrait s'attendre à ce que le HIF se développe au fil du temps - grâce à l'adhésion de nouveaux États, à la croissance économique des États contributeurs ou à un accord pour augmenter le taux de contribution - et il attirerait alors un nombre croissant de nouveaux produits pharmaceutiques. En temps voulu, le HIF pourrait également constituer une dotation, accueillant des contributions d'acteurs non étatiques (fondations, entreprises, particuliers, legs) et devenant progressivement plus indépendant des États.

En contribuant au HIF, les États et leurs citoyens récolteraient des avantages économiques compensatoires de quatre types : des économies sur (i) les produits pharmaceutiques enregistrés et (ii) d'autres coûts de soins de santé - économies qui réduisent également les dépenses d'assurance maladie, ainsi que les autres dépenses liées aux systèmes de santé nationaux et l'aide étrangère - ainsi que des gains de (iii) productivité économique et (iv) les recettes fiscales associées. En outre, le HIF éviterait en grande partie les dépenses inutiles qui caractérisent aujourd'hui le secteur pharmaceutique : les coûts des brevets et des litiges associés, les pertes de poids mort économiques et les coûts découlant des pratiques commerciales corrompues et de la contrefaçon. Les avantages humains sous-jacents seraient encore plus importants : les individus seraient en meilleure santé, vivraient plus longtemps et seraient moins préoccupés par les maladies et les décès prématurés parmi les membres de leur famille, leurs amis et leurs associés.

4. Comment le Fonds d'impact sanitaire guiderait la R&D

Le HIF orienterait les innovateurs vers le développement de produits permettant d'obtenir les gains sanitaires les plus rentables - en tenant compte non seulement des effets directs d'un produit sur ses utilisateurs, mais aussi des externalités telles que l'impact de son utilisation sur l'évolution de sa maladie cible. Cela permettrait, en premier lieu, de concentrer l'attention des innovateurs sur les maladies transmissibles répandues. Toutefois, même dans ce domaine, les nouveaux produits pharmaceutiques qui pourraient être vendus en grande quantité à des prix très élevés pourraient ne pas être enregistrés en cas de perspectives de profits plus élevées grâce aux rentes de monopole classiques. Le HIF attirerait donc les innovateurs, notamment pour les maladies transmissibles graves concentrées dans les pays à revenus faibles. Le système des brevets engendre la négligence de ces maladies dans la mesure où ceux qui en souffrent ne peuvent pas se permettre de payer les marges élevées dont les entreprises pharmaceutiques tirent leurs revenus. Jusqu'à présent peu étudiées, ces maladies dévastatrices sont pourtant potentiellement porteuses de gains extrêmement rentables, et le HIF inciterait donc les innovateurs à leur donner la priorité.

Ce faisant, le HIF contribuerait au renforcement des capacités dans les pays à faibles revenus, où ces gains de santé doivent être réalisés. Cela comprend les compétences en matière de collecte de données, de conduite d'essais cliniques et de fabrication de produits pharmaceutiques. Il s'agit également de compétences en matière d'innovation pharmaceutique. Dans le domaine de la recherche sur les maladies mondiales telles que le cancer, le diabète et les maladies cardiaques, les innovateurs des pays du Nord ont une longueur d'avance, de sorte qu'il est difficile pour les nouveaux venus de rivaliser efficacement. En revanche, les innovateurs des pays à faible revenu sont beaucoup plus à même de rivaliser dans la recherche de remèdes potentiels aux maladies de la pauvreté - des maladies sur lesquelles ils disposent de connaissances locales approfondies.

En induisant le développement de nouveaux produits pharmaceutiques importants contre les maladies de la pauvreté, le HIF serait un partenaire précieux pour des organisations telles que le Fonds mondial, GAVI, Médecins Sans Frontières, Partners in Health et les opérations gouvernementales d'aide au développement (telles que USAID, BMZ, DFID, SIDA) en mettant à leur disposition, à des prix très bas, de nouveaux et meilleurs produits pharmaceutiques pour leur travail. Le

HIF permettrait également d'approfondir et d'élargir les connaissances sur ces maladies et de renforcer les capacités à développer rapidement des réponses supplémentaires et plus ciblées. Les innovateurs seraient ainsi bien mieux préparés à développer et à fournir des produits pharmaceutiques adaptés à la lutte contre les menaces émergentes telles que l'Ebola ou le covid-19.

En plus de mettre fin à l'horrible négligence des maladies de la pauvreté, le HIF affecterait l'orientation de la R&D pharmaceutique de deux autres façons. Le système des brevets pousse les innovateurs à privilégier le développement de médicaments d'entretien par rapport aux remèdes, et surtout par rapport aux vaccins qui sont généralement achetés en grandes quantités par les gouvernements, les organisations internationales ou d'autres agences ayant un pouvoir de négociation important. En rémunérant de manière égale tous les gains en matière de santé, quel que soit le type de produit pharmaceutique avec lequel ils sont obtenus, le HIF évite ce type de biais. Et, en rémunérant les externalités positives, le HIF encouragerait particulièrement le développement de vaccins qui suppriment la contagion en protégeant non seulement les personnes vaccinées mais aussi leurs contacts.

Le système des brevets offre des rémunérations substantielles pour le développement de produits pharmaceutiques duplicatifs qui reproduisent l'action d'un médicament existant en utilisant une molécule similaire mais suffisamment différente pour éviter la violation du brevet. Une fois approuvé, un tel produit dupliqué peut s'emparer d'une part de marché substantielle au détriment de son concurrent de première catégorie - généralement pas par la concurrence sur les prix, malheureusement, mais par des efforts de marketing massifs axés sur les prescripteurs et (lorsque cela est autorisé) les patients. N'entraînant qu'une amélioration minimale de notre arsenal pharmaceutique, ces produits dupliqués affaiblissent les incitations à rechercher des percées dans des domaines où ils seraient probablement rapidement suivis par des concurrents dupliqués. Le HIF évite ce problème en ne rémunérant que les gains *incrémentaux* en matière de santé - en effectuant ses évaluations d'impact par rapport à une référence de statu quo qui inclut les produits pharmaceutiques qui étaient disponibles lorsque le nouveau produit pertinent a été développé. Il applique donc des points de référence différents aux deux produits : l'impact du produit innovant est évalué par rapport à un point de référence qui n'inclut pas son concurrent copieur (ultérieur), tandis que l'impact de ce dernier est évalué par rapport à un point de référence qui inclut le produit pharmaceutique innovant (antérieur). Le produit dupliqué n'est rémunéré que si et dans la mesure où il réalise des gains de santé qui, en son absence, n'auraient pas été obtenus par le produit antérieur. Par conséquent, une fois qu'un produit pharmaceutique est enregistré auprès du HIF, il n'y a guère de raison d'investir dans le développement d'un produit dupliqué, car celui-ci - qu'il soit enregistré ou non - ne rapporterait pas ou peu d'argent.

Ces trois changements prévisibles dans les priorités de recherche illustrent comment, en ajoutant la nouvelle option de rémunérations basées sur les gains de santé réalisés, le HIF comblerait d'importantes lacunes de financement laissées par les incitations monopolistiques, notamment en ce qui concerne les vaccins et les maladies transmissibles de la pauvreté. Cette complémentarité est obtenue grâce à trois différences essentielles par rapport aux rémunérations conventionnelles des innovateurs. Alors que les rémunérations monopolistiques fondées sur la marge bénéficiaire accordent implicitement une valeur inégale à la santé des personnes en fonction de ce qu'elles sont prêtes et capables de payer, le HIF attribue explicitement une valeur égale à la vie et à la santé de tous les êtres humains. Alors que les rémunérations monopolistiques sont largement insensibles aux externalités, le HIF tient compte des externalités de santé et, en particulier, de la manière dont l'utilisation d'un produit pharmaceutique par une personne affecte la santé d'autres personnes. Alors que les rémunérations monopolistiques actuelles traitent de manière symétrique les produits pharmaceutiques innovants et ceux qui font double emploi, le HIF ne reconnaît que les gains supplémentaires en matière de santé et ne tient donc pas compte des avantages thérapeutiques d'un produit faisant double emploi dans la mesure où, en son absence, ils auraient de toute façon été obtenus par des produits antérieurs. Grâce à ces trois nouveautés, la création du HIF améliorerait considérablement le rapport coût-efficacité de la R&D pharmaceutique.

5. Comment le Fonds d'impact sanitaire favoriserait l'accès aux médicaments

Pour que la valeur des innovations se concrétise, elles doivent se répandre et être utilisées à bon escient. Le HIF garantirait que tous les produits pharmaceutiques enregistrés auprès de lui soient rapidement et largement accessibles à ceux qui en ont besoin. En revanche, les rémunérations des brevets monopolistiques limitent fortement l'accès par les prix élevés que les entreprises pharmaceutiques pratiquent rationnellement. L'exorbitance de ces marges s'explique en partie par les inégalités économiques extrêmes existantes, tant entre les pays qu'à l'intérieur de ceux-ci. Celles-ci

conduisent à des courbes de demande très convexes pour les produits pharmaceutiques importants, ce qui fait que leur prix de vente, qui maximise les profits, est bien supérieur à ce que la plupart des patients peuvent se permettre. Les entreprises gagnent plus en vendant à un prix très élevé aux personnes aisées ou bien assurées - seulement une fraction de la population des patients - qu'en servant un plus grand nombre de patients à un prix plus bas. Chaque année, des millions de personnes souffrent et meurent parce qu'elles n'ont pas accès aux médicaments existants que les fabricants de génériques voudraient et pourraient produire en masse à un prix très bas - ce qui constitue sans doute une violation massive du droit humain à la santé²⁴.

En réfléchissant à cette tragédie, on souhaite que le prix soit le plus bas possible, ce qui rendrait tout produit pharmaceutique important universellement abordable²⁵. Mais, comme l'illustrent certains génériques très bon marché, les prix de détail bas peuvent également entraver l'accès : en rendant non rentable l'offre du produit sur les petits marchés nationaux et les sites éloignés.

Prix élevés et incitations à l'approvisionnement insuffisantes - le HIF évite ces deux problèmes. Il plafonne le prix de vente au coût variable de fabrication et de livraison, le dissociant ainsi des coûts fixes liés à la mise sur le marché de nouveaux produits pharmaceutiques. Mais il complète ensuite les revenus des ventes des innovateurs par des rémunérations en fonction de l'impact sur la santé. Grâce à ces paiements supplémentaires, il serait souvent intéressant pour les innovateurs de commercialiser de manière efficiente leurs produits enregistrés, même en dessous du coût variable, et même dans des régions éloignées et pauvres, afin de réaliser des gains de santé supplémentaires en touchant davantage de patients. De tels efforts seraient particulièrement convaincants dans le cadre d'une stratégie au niveau de la population visant à supprimer la maladie ciblée. En donnant aux patients, même pauvres et difficiles à atteindre, un accès effectif à son produit, l'innovateur empêche la maladie de se propager et de développer de nouvelles souches qui pourraient ne pas être sensibles à son traitement.

En rémunérant ces efforts d'innovation, le HIF met en œuvre une idée importante : exclure les pauvres des avantages des produits pharmaceutiques modernes n'est pas seulement immoral, c'est aussi dangereux pour nous tous, car cela transforme les populations à faible revenu en un terrain fertile pour les maladies infectieuses, qui développent souvent de nouvelles souches résistantes aux médicaments - de la tuberculose en Chine et en Inde, par exemple, et de la malaria en Asie du Sud-Est et en Éthiopie - et nous rend mal préparés à faire face aux épidémies de maladies infectieuses telles que l'Ebola, la grippe porcine et le covid-19.

Alors que, comme le montre l'exemple du *sofosbuvir*, les prix de vente des médicaments brevetés dépassent souvent 1000 fois le coût de fabrication, les produits pharmaceutiques enregistrés par le HIF seraient disponibles sans majoration dès le premier jour. Pourtant, malgré leur faible prix, les innovateurs seraient fortement incités à livrer de manière fiable ces produits, en parfait état, dans des endroits éloignés et pauvres, avec des instructions claires dans la langue locale et un soutien à l'observance pour les patients et les prestataires. Il en est ainsi parce que le HIF permet aux innovateurs de gagner plus que le prix de vente en fournissant un produit. Il ne laisse personne de côté²⁶ en attribuant à la vie et à la santé des pauvres une valeur supérieure à ce qu'ils peuvent eux-mêmes se permettre de payer. Agir ainsi est moralement juste. C'est également avantageux sur le plan collectif, en particulier dans le cas des maladies transmissibles, qui seraient au cœur du HIF : en contenant et, idéalement, en éradiquant une telle maladie chez les pauvres, nous protégeons tout le monde de la menace qu'elle représente, y compris la menace de nouvelles souches résistantes aux médicaments, qui apparaissent souvent chez des patients qui ne peuvent pas se permettre de prendre un médicament coûteux à pleine dose pendant toute la durée du traitement.

Les produits pharmaceutiques enregistrés par le HIF seraient véritablement accessibles à tous ceux qui en ont besoin.

24 - Thomas Pogge, « The Health Impact Fund and Its Justification by Appeal to Human Rights », *Journal of Social Philosophy* 40, n°. 4 (2009) : pp. 542-569, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-9833.2009.01470.x/abstract>.

25 - Ce souhait se manifeste par des appels fréquents à l'octroi de licences obligatoires, comme le permet la section 5 de la Déclaration de Doha, https://www.wto.org/english/thewto_e/minist_e/min01_e/mindecl_trips_e.htm. Avec une licence obligatoire, un gouvernement annule un brevet national en autorisant une entreprise relevant de sa juridiction à fabriquer et à vendre le produit breveté sur place tout en versant au titulaire du brevet une petite part de ses gains. Ainsi limitées, les licences obligatoires ne peuvent apporter un soulagement que dans les pays disposant d'une capacité de fabrication adéquate. Ces licences sont fortement découragées et pénalisées par les États-Unis et sont donc rarement utilisées. Pour connaître les pressions exercées par les États-Unis et les nombreuses références hostiles aux licences obligatoires, voir les *rapports Special 301* publiés par l'Office of the United States Trade Representative (<https://ustr.gov/issue-areas/intellectual-property/Special-301>).

26 - Cette maxime est une idée clé qui anime les Objectifs de développement durable. Voir Groupe des Nations unies pour le développement durable, « Leave No One Behind », <https://unsdg.un.org/2030-agenda/universal-values/leave-no-one-behind>.

Un tel accès universel permettrait d'éviter la grande perte économique produite par les marges monopolistiques. En raison de l'ampleur extrême de l'écart entre le prix de détail des produits pharmaceutiques brevetés et leur coût variable d'approvisionnement, la perte sèche découlant actuellement de cet écart est également énorme. La plupart des individus n'achètent pas de produits pharmaceutiques brevetés aux prix de détail en vigueur ; mais la quasi-totalité de ces non-acheteurs seraient disposés à acheter un produit nécessaire à un prix inférieur au coût variable de l'approvisionnement et seraient en mesure de le faire. Toutes ces ventes supplémentaires seraient mutuellement bénéfiques pour les deux parties. Pourtant, l'innovateur doit néanmoins les refuser prudemment afin de maintenir son prix de vente optimal.

En guise d'illustration. Supposons que le prix de vente maximal d'un produit pharmaceutique soit de 40 000 euros, que le coût variable de son approvisionnement soit de 100 euros et que 8 millions d'acheteurs soient disposés à payer plus de 100 euros mais pas la totalité des 40 000 euros pour ce produit. Supposons que ces acheteurs soient en moyenne disposés à payer jusqu'à 2 600 euros (prix de réserve). Dans ce cas, une vente non réalisée pour un acheteur moyen entraîne une perte sèche de 2 500 euros, soit une perte de P moins 100 euros pour le vendeur et une perte de 2 600 euros moins P pour l'acheteur²⁷. La perte sèche globale est donc de 20 milliards d'euros. Avec un prix de détail plus élevé, cette perte augmente encore plus car le nombre d'acheteurs inexploités dépasse les 8 millions et le prix de réservation moyen est porté à plus de 2 600 euros par les acheteurs inexploités supplémentaires qui sont disposés à payer au moins 40 000 euros et en mesure de le faire.

Voilà pour l'analyse économique des obstacles à l'accès : l'écart extrêmement important entre le prix des produits pharmaceutiques brevetés et leur coût variable d'approvisionnement impose une perte économique au monde, qui se chiffre en centaines de milliards chaque année²⁸. Cette perte énorme est éclipsée par la perte *morale* de millions de personnes souffrant et même mourant en raison du caractère inabordable de produits pharmaceutiques importants qui, après avoir été développés, testés et approuvés, pourraient être produits en masse à très faible coût. Le sort de ces personnes est un effet prévu de la méthode que nous avons choisie pour encourager l'innovation, une méthode qui a vu le jour dans les États les plus riches et qui a ensuite été imposée au reste du monde par le traité fondateur de l'OMC²⁹. S'il existe une meilleure façon de rémunérer les innovateurs pharmaceutiques, nous devons de toute urgence l'explorer et la mettre en œuvre.

6. Comment le Fonds d'impact sanitaire affecterait la commercialisation et la protection de l'exclusivité

Le HIF concentrerait les efforts de marketing des déclarants sur la réalisation de gains en matière de santé, les amenant à faire tous les efforts rentables pour réduire la charge de morbidité. Les rémunérations monopolistiques, en revanche, produisent de fortes pressions pour réaliser des ventes, indépendamment de leur impact sur la santé. Cette pression est forte parce que les produits pharmaceutiques brevetés sont vendus à des prix extrêmement élevés et aussi parce que, le coût variable de l'approvisionnement étant minuscule en comparaison, la plupart des recettes des ventes vont directement au bénéfice de l'innovateur. La vente d'un seul traitement supplémentaire à 84 000 dollars rapporte à l'innovateur près de cette somme, ce qui lui permet de récupérer ses dépenses de R&D ou d'augmenter ses bénéfices. Ces énormes rémunérations pour les ventes produisent deux incitations puissantes : faire des efforts extraordinaires pour promouvoir les ventes, et faire des efforts extraordinaires pour défendre et étendre le monopole dont dépendent ces marges exorbitantes. Aucune de ces incitations n'est dans l'intérêt du public.

L'incitation à promouvoir les ventes conduit à des efforts intenses pour persuader ou inciter de toute autre manière les hôpitaux, les assureurs, les prestataires de soins médicaux et les patients à utiliser un produit breveté donné - sans se soucier de savoir s'il s'agit du meilleur tout en sachant qu'il avait tendance à provoquer des attaques et des crises cardiaques. Selon une étude interne de la Food and Drug Administration américaine, le Vioxx aurait causé des dizaines de milliers de décès prématurés aux États-Unis

27 - Comme la perte sèche est la somme des deux pertes, le prix P ($100 \text{ €} < P < 2\,600 \text{ €}$) auquel la vente abandonnée aurait pu être consommée n'est pas pertinent pour calculer son ampleur.

28 - Cette perte ne peut être quantifiée précisément car, pour la plupart des acheteurs potentiels exclus, le prix de réservation est inconnu.

29 - John Braithwaite et Peter Drahos, *Global Business Regulation* (Cambridge, Cambridge University Press, 2000), en particulier les chapitres 7, 10, 20 et 21. Daniel Gervais, *The TRIPS Agreement : Negotiating History*, quatrième édition (Londres, Sweet & Maxwell, 2012).

30 - Un exemple bien connu est la crise des opioïdes qui sévit aux États-Unis depuis 1999 et qui a causé un nombre record de 108 000 décès en 2021 (<https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>). Un autre cas bien connu est le scandale du Vioxx, dans lequel Merck a laissé un médicament très rentable sur le marché tout en sachant qu'il avait tendance à provoquer des attaques et des crises cardiaques. Selon une étude interne de la Food and Drug Administration américaine, le Vioxx aurait causé des dizaines de milliers de décès prématurés aux États-Unis (http://www.sefap.it/farmacovigilanza_news_200501/FDA%20vioxx.pdf).

efforts, les patients se retrouvent souvent avec un traitement qui a une marge bénéficiaire élevée plutôt qu'un traitement qui est le meilleur pour leur santé. Cela est d'autant plus probable que les consommateurs sont généralement mal préparés à déterminer quel produit pharmaceutique est le meilleur pour eux.

Le HIF évite ce problème en rémunérant les innovateurs strictement en fonction de l'efficacité - ou non - d'un traitement. Ils ne sont pas du tout rémunérés s'ils obligent les patients à utiliser des traitements qui ne leur conviennent pas. À cet égard également, le HIF permet d'aligner harmonieusement les intérêts financiers des innovateurs sur les intérêts des patients en matière de santé, alors que les rémunérations monopolistiques exposent les innovateurs pharmaceutiques aux tentations et aux soupçons de faire passer les profits avant les personnes.

Les efforts de marketing excessifs encouragés par les rémunérations monopolistiques sont non seulement préjudiciables à la santé, mais aussi un gaspillage pour les innovateurs dans la mesure où ils ne font souvent que s'annuler les uns les autres. Ce gaspillage dû au marketing concurrentiel est aggravé par les fortes incitations que les rémunérations monopolistiques fournissent pour développer des produits dupliqués sur des marchés lucratifs. Une fois que des entreprises concurrentes ont fait approuver des produits brevetés similaires, elles s'engagent dans des efforts de marketing concurrentiel qui sont collectivement un gaspillage pour elles. Ce vent contraire, une fois de plus, favorise le HIF proposé, qui réduirait considérablement la part des bénéfices détournés vers des dépenses inutiles.

Cette conclusion est confirmée par l'examen de la protection de l'exclusivité. Grâce aux marges monopolistiques, les innovateurs sont extrêmement désireux de protéger et d'étendre leur propriété intellectuelle. Ils font soigneusement breveter leur produit dans de nombreuses juridictions, en prenant souvent plusieurs brevets qui se chevauchent sur plusieurs années afin de dissuader d'éventuelles contestations juridiques et d'allonger leur période d'exclusivité effective³¹. Ils parcourent ces juridictions à la recherche de toute infraction et poursuivent ensuite les contrevenants potentiels et réels. Tous ces efforts déployés dans le monde entier sont coûteux et diminuent les revenus importants que les innovateurs tirent de leurs ventes.

Les efforts acharnés des innovateurs pour protéger leurs droits de propriété intellectuelle ne sont jamais totalement couronnés de succès. Lorsque les patients cherchent désespérément à se procurer un produit pharmaceutique dont le prix est hors de leur portée, mais dont on sait qu'il peut être produit à très bon marché, il se trouvera des agents désireux d'exploiter la situation en fabriquant et en vendant, éventuellement sous la marque de l'innovateur, soit des copies authentiques illicites, soit, plus vraisemblablement, des contrefaçons ne contenant pas la combinaison correcte d'ingrédients. Ces contrefaçons constituent un gaspillage et sont souvent préjudiciables aux patients, pouvant également nuire à la réputation de la marque de l'innovateur³². En outre, elles font courir le risque d'une résistance aux médicaments lorsque les contrefaçons contiennent une quantité trop faible de l'ingrédient actif. La consommation du produit favorise alors les agents pathogènes les plus résistants en éliminant leur concurrence, ce qui peut faire évoluer la maladie vers de nouvelles souches moins sensibles à l'ingrédient actif. Des souches résistantes aux médicaments peuvent également émerger, de manière similaire, lorsque les patients ne terminent pas le traitement dans son intégralité - souvent en raison de son coût journalier élevé. En accélérant ainsi l'évolution des maladies et des souches de maladies résistantes aux médicaments, les marges monopolistiques érodent continuellement l'efficacité de notre arsenal de produits pharmaceutiques, au détriment de tous (sauf peut-être des actionnaires des entreprises pharmaceutiques innovantes). Il n'y a aucune garantie que la R&D pharmaceutique sera en mesure de développer un nouveau traitement pour chaque ancien qui devient inefficace de cette manière.

Le HIF éviterait tous ces problèmes et révolutionnerait les motivations. Les produits enregistrés dans le cadre du HIF tireraient généralement la majeure partie de leurs revenus des rémunérations d'impact plutôt que de leur prix de vente (plafonné). Ces rémunérations d'impact encourageraient les titulaires de brevets à promouvoir activement le déploiement généralisé et efficace de leur innovation en vue d'en optimiser l'impact global. Ils partageraient volontiers leur technologie et leur savoir-faire à cette fin, voire investiraient pour subventionner l'innovation auprès d'acheteurs aux ressources limitées et pour promouvoir une utilisation optimale, si et dans la mesure où l'augmentation des rémunérations d'impact

31 - Inderjit Singh Bansal, Deeptymaya Sahu, Gautam Bakshi et Sukhjeet Sing, « Evergreening - A Controversial Issue in Pharma Milieu », *Journal of Intellectual Property Rights* 14 (2009), pp. 299-306, <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/5212/1/JIPR%2014%284%29%20299-306.pdf>.

32 - Sachiko Ozawa, Daniel R. Evans, Sophia Bessias, et al, « Prevalence and Estimated Economic Burden of Substandard and Falsified Medicines in Low- and Middle-Income Countries - A Systematic Review and Meta-analysis », *Jama Network Open* (2018), 1(4):e181662, <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2696509>.

résultant d'une utilisation plus large et plus efficace devrait dépasser le coût des investissements correspondants. Le produit de qualité authentique étant largement disponible à un prix très bas, il n'est pas rentable de commercialiser de fausses copies. Il n'est pas non plus nécessaire de breveter le produit dans toutes les juridictions lorsque le HIF reconnaît qu'un seul brevet est suffisant pour l'enregistrement.

Il existe un autre aspect dans lequel le HIF offre des efficacités supérieures. Lorsque leurs revenus sont liés aux gains de santé obtenus avec leur produit, les innovateurs ont la motivation de s'intéresser à l'optimisation globale de toute la chaîne, du laboratoire au chevet du patient, afin d'obtenir les meilleurs gains de santé possibles par euro. La lutte contre les maladies à l'aide de produits pharmaceutiques est complexe et comporte de nombreuses étapes, depuis la recherche sur des maladies spécifiques et l'exploration informatique des molécules jusqu'aux essais cliniques, en passant par la possibilité et la motivation de différents patients dans de nombreux pays et cultures à utiliser un médicament de manière optimale. Ces étapes et composantes de la réduction de la maladie sont interdépendantes, ce qui pose un problème logistique extrêmement complexe. L'optimisation requiert non seulement la résolution de nombreuses tâches disparates, mais aussi l'harmonie entre les solutions. Les premières décisions concernant la conception et la poursuite des projets de R&D devraient déjà anticiper les défis d'un déploiement réussi : comment identifier les patients qui peuvent en bénéficier le plus et, pour les maladies transmissibles, ceux dont le traitement en temps voulu contribuerait le plus à empêcher leur propagation ? Comment atteindre et traiter les patients dans des endroits éloignés et pauvres ? Comment élaborer une solide stratégie de santé publique en collaboration autour du produit ? Comment planifier la suppression de la maladie à l'échelle mondiale ?

Ces grandes synergies potentielles suggèrent que le HIF donnerait naissance à des acteurs capables de gérer de manière optimale une opération entière, de la R&D à la livraison, tout en externalisant peut-être des sous-tâches spécifiques telles que la fabrication. De nombreuses entreprises pharmaceutiques sont bien placées pour se reconfigurer pour remplir ce rôle élargi.

D'autres acteurs existants peuvent également l'être - certaines ONG, par exemple, ou des partenariats de développement de produits. Ouvert à tous, le HIF permettrait, au fil du temps, de faire émerger des innovateurs pharmaceutiques qui excellent réellement dans la conception et l'exécution de stratégies globales visant à réduire les maladies de manière rentable.

7. Comment le Fonds d'impact sanitaire traiterait-il les externalités de santé ?

Les externalités sont les effets d'une transaction sur des tiers. Dans le secteur pharmaceutique, les maladies transmissibles constituent l'exemple paradigmatique. Un traitement approprié des patients peut améliorer la santé d'autres personnes en réduisant leur risque d'infection. Étant bénéfiques, ces effets sur les tiers sont des externalités positives. Mais les externalités peuvent aussi être négatives et se produire au-delà des maladies transmissibles. Par exemple, le traitement réussi de patients présentant un risque élevé de crise cardiaque peut rendre d'autres personnes moins attentives à leur régime alimentaire et à leur activité physique.

Les rémunérations monopolistiques actuelles laissent les externalités largement non compensées parce que les acheteurs ne prêtent généralement pas beaucoup d'attention aux effets sur les tiers. Certes, en tant que patients, nous pouvons nous soucier des effets sur notre famille et nos amis, mais peu de patients réfléchissent à la manière dont les décisions concernant leur propre traitement affectent l'incidence à long terme de leur maladie. Les entreprises pharmaceutiques n'ont donc que de faibles incitations financières à tenir compte des externalités dans leur prise de décision. Ces incitations faibles apparaissent lorsque les patients sont prêts à payer un peu plus si un produit pharmaceutique permet non seulement à ses utilisateurs de se sentir mieux ou de mieux fonctionner, mais aussi de réduire la propagation de leur maladie. Malheureusement, ces faibles incitations sont contrebalancées par des incitations opposées beaucoup plus fortes : plus un traitement réduit l'incidence de sa maladie cible, moins il y aura d'acheteurs potentiels pour ce traitement à l'avenir.

Il ne s'agit pas d'une critique des entreprises pharmaceutiques mais de leurs incitations actuelles, que nous, citoyens, devrions réformer en collaboration pour mieux aligner les profits sur les gains globaux de santé obtenus grâce aux produits pharmaceutiques. Le HIF serait un pas important dans cette direction. Il attirerait de manière disproportionnée les enregistrements de nouveaux produits pharmaceutiques importants pour les maladies transmissibles concentrées

parmi les pauvres, et il tiendrait pleinement compte des externalités de santé de leur déploiement en rémunérant non seulement les gains de santé obtenus pour les patients traités mais aussi les réductions réalisées dans l'incidence de la maladie cible. Cette dernière rémunération est d'autant plus intéressante que ces gains de santé sont généralement très rentables. Par exemple, en rendant son produit accessible rapidement, de manière compétente et universelle dans un pays, un innovateur peut contribuer à contenir une épidémie qui se serait autrement propagée dans les pays voisins, et ainsi avoir un impact sur la santé dans ces autres pays sans avoir à y travailler. Si tous ses efforts aboutissent à l'éradication de la maladie cible, cet innovateur recevra, sans autre travail, des rémunérations pour son impact sur la santé de la part d'un monde reconnaissant. Le HIF inciterait les innovateurs pharmaceutiques à faire de la réduction et de l'éradication des maladies une grande aspiration.

En tenant compte des externalités de santé et en attribuant une valeur égale à la vie et à la santé de tous les êtres humains, indépendamment de leur richesse et de leurs revenus, le HIF comble de graves lacunes dans les incitations à l'innovation existantes, que les récentes épidémies d'Ebola, de grippe porcine et de covid-19 ont rendu douloureusement évidentes : nous avons trop peu de connaissances et de savoir-faire en ce qui concerne les maladies infectieuses de la pauvreté, nous permettons aux populations à faible revenu d'être des terrains de reproduction pour de nouvelles maladies et souches de maladies, et nous manquons d'incitations à des efforts mondiaux coordonnés pour contenir, supprimer et idéalement éradiquer les maladies. Ces efforts mondiaux doivent inclure les populations pauvres : nous avons besoin de nouveaux traitements efficaces pour les maladies de la pauvreté, et nous devons veiller à ce que les gens, où qu'ils soient, aient accès à des produits pharmaceutiques importants et puissent les utiliser de manière optimale. Plus le covid-19 prolifère longtemps et largement parmi les pauvres, plus la probabilité de mutations désagréables contre lesquelles nos produits pharmaceutiques existants n'offrent aucune protection est grande. Il en va de même pour d'autres maladies transmissibles telles que la tuberculose, le paludisme, le VIH/SIDA et l'hépatite B. Le HIF incluerait les personnes pauvres en encourageant le développement de nouveaux traitements pour les maladies des pays à revenus faibles et en garantissant que tous les individus aient accès aux produits pharmaceutiques importants et sachent comment les utiliser correctement. Il inciterait les innovateurs à élaborer, en collaboration avec les systèmes de santé nationaux, les agences internationales et les ONG, une solide stratégie de santé publique autour de leur produit. Pour obtenir le maximum de rémunérations, les innovateurs viseraient à fournir non pas un grand nombre de patients mais, après avoir éradiqué la maladie cible, aucun patient. Les rémunérations monopolistiques, en revanche, pénalisent de tels efforts : l'éradication de la maladie devient un cauchemar financier pour les PDG et les actionnaires : les ventes chutent chaque année, puis se tarissent complètement. Le HIF est donc nécessaire pour motiver les innovateurs à combattre les maladies transmissibles, comme le covid-19, au niveau de la population. L'absence de telles incitations jusqu'à présent pourrait bien être la raison pour laquelle, malgré toute notre sophistication scientifique et les sommes colossales dépensées en produits pharmaceutiques, l'humanité n'a réussi à éradiquer qu'une seule maladie humaine : la variole, il y a plus de 40 ans³³.

8. Comment le Fonds d'impact sanitaire pourrait être piloté

Le HIF proposé serait une grande agence, comparable au Programme alimentaire mondial et au Fonds mondial. Comme il fonctionnerait avec des incitations à long terme, son financement devrait être assuré pour une quinzaine d'années. Pour gagner le soutien des gouvernements à une entreprise aussi ambitieuse, un projet pilote significatif est essentiel. Grâce à un financement du Conseil européen de la recherche, nous avons mené à bien un petit pilote en Inde, axé sur la collecte de données pour l'évaluation de l'impact sur la santé³⁴. Le prochain projet pilote devra être beaucoup plus important et rémunérer réellement les innovateurs, en montrant comment ils réagissent aux incitations et ce qu'il est possible de réaliser avec une réserve donnée de fonds de rémunération.

Ce projet pilote impliquerait une seule réserve de rémunération d'environ 100 millions d'euros, provenant de gouvernements ou de fondations. Ce montant n'est pas suffisant pour financer le développement complet d'un seul nouveau médicament. Au lieu de cela, nous inviterions les innovateurs à soumettre des propositions sur la manière dont ils pourraient, avec l'un de leurs produits pharmaceutiques existants, avoir un impact supplémentaire sur la santé dans

33 - Frank Fenner, Donald Henderson, Isao Arita, Zdenek Jezek, Ivan Danilovich Ladnyi (1988). *La variole et son éradication* (Genève : Organisation mondiale de la santé 1988). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>.

34 - EU Research, « A New Track toward Drug Development », https://issuu.com/eu_research/docs/reward_eur20_h_res.

certaines régions à faible revenu. Ils pourraient proposer, par exemple, de développer spécialement pour, puis de fournir dans une région tropicale à faible revenu, une version thermostable ou pédiatrique de l'un de leurs médicaments ou vaccins, une combinaison à dose fixe, un nouveau protocole d'administration ou de traitement, ou un nouveau diagnostic approprié. Un comité d'experts sélectionnerait les quatre meilleures propositions en se fondant, entre autres, sur les gains supplémentaires escomptés en matière de santé, les perspectives d'un accès large et équitable, notamment pour les individus les plus pauvres, la possibilité d'une évaluation fiable, cohérente et peu coûteuse de l'impact sur la santé et la promesse d'une valeur sociale supplémentaire. Les promoteurs sélectionnés - qui pourraient inclure des innovateurs non commerciaux tels que DNDi et TB Alliance - disposeraient alors de trois ans pour la mise en œuvre. Ensuite, les gains sanitaires réalisés seraient évalués - selon des critères convenus à l'avance, par une agence telle que le GIQF, le DEval ou l'Institute for Health Metrics and Evaluation - et les rémunérations seraient réparties proportionnellement.

Le projet pilote montrerait concrètement comment les innovateurs pharmaceutiques réagissent aux nouvelles rémunérations d'impact concurrentiel et comment l'impact sur la santé peut être évalué de manière fiable et opportune. Il contribuerait à affiner l'évaluation de l'impact et donnerait une indication du rapport coût-efficacité des primes d'impact concurrentielles. En cas de succès du projet pilote, un accord international visant à établir le HIF deviendrait une réelle possibilité. En outre, le HIF pilote produirait ses propres gains substantiels en matière de santé et de politique de santé grâce aux projets pilotes qu'il surveillerait et rémunérerait.

9. Conclusion

Nous partageons la responsabilité de ce que nos gouvernements, séparément ou de concert, décident en notre nom. Les règles internationales actuelles régissant les produits pharmaceutiques utilisent les monopoles pour promouvoir l'innovation. Ce régime exclut systématiquement les personnes pauvres - de la manière la plus évidente en rendant les produits pharmaceutiques innovants brevetés inabordable pour eux, alors même que ceux-ci peuvent être produits en masse de manière générique à un coût assez bas. Cette exclusion constitue une sérieuse remise en question de la justice du régime existant.

Les défenseurs du *statu quo* invoquent le droit de l'Homme à « la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique, littéraire ou artistique dont il est l'auteur » (*Déclaration universelle des droits de l'homme*, article 27, repris dans le *Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels*, article 15.1(c)). Ces défenseurs soulignent également que les tentatives d'innovation coûteuses et risquées auraient rarement lieu si les innovateurs n'avaient pas des chances équitables de récupérer leur investissement et de réaliser des profits appropriés.

Le présent essai montre comment nous pouvons respecter ces deux points tout en réduisant considérablement l'horrible exclusion des individus les plus pauvres. Le Fonds d'impact sanitaire garantirait que les innovations pharmaceutiques soient largement encouragées et rémunérées tout en accordant un poids égal à la vie et à la santé de tous les êtres humains, quelle que soit leur position socio-économique.

Le HIF améliorerait les prix de l'innovation et d'autres mécanismes d'attraction - tels que les engagements de marché anticipés³⁵ - de cinq manières. Il constitue une réforme structurelle, établissant des incitations à l'innovation stables et prévisibles à long terme. Il laisse les innovateurs, qui connaissent le mieux leurs propres capacités, décider des innovations à poursuivre dans l'ensemble des domaines pathologiques. Il évite d'avoir à spécifier une « ligne d'arrivée » précise - difficile à définir à l'avance - et rémunère au contraire chaque innovation enregistrée en fonction des bénéfices produits par son déploiement. Il évite d'avoir à spécifier un taux de rémunération des bénéfices, qui évolue au contraire de manière endogène grâce aux forces du marché. Il incite fortement les innovateurs à promouvoir (par l'information, la formation, l'assistance technique, les remises, etc.) la diffusion rapide, large et efficace de leurs innovations participantes.

La création du HIF serait une réforme extrêmement rentable, qui pourrait aider des millions de personnes, pour la plupart pauvres et améliorer considérablement la réponse et la réactivité de l'humanité face aux maladies transmissibles. En fait, son coût réel est susceptible d'être nettement négatif dans la mesure où les économies réalisées sur les produits pharmaceutiques enregistrés et les autres coûts des soins de santé, ainsi que les gains de productivité économique et les

35 - Voir Michael Kremer et Rachel Glennerster. *Strong Medicine : Creating Incentives for Pharmaceutical Research on Neglected Diseases* (Princeton : Princeton University 2004) ; et Michael Kremer, Jonathan Levin, et Christopher M. Snyder. « Designing Advance Market Commitments for New Vaccines » (2020). En ligne à l'adresse https://scholar.harvard.edu/files/kremer/files/amc_design_36.pdf.

recettes fiscales associées, profiteraient aux bailleurs de fonds - directement, et aussi indirectement en réduisant le coût de l'assurance maladie, des systèmes de santé nationaux et de l'aide étrangère. En outre, le HIF permet d'éviter en grande partie les dépenses inutiles qui caractérisent aujourd'hui le secteur pharmaceutique : les dépenses liées à l'échelonnement des brevets dans de nombreuses juridictions et aux efforts associés (par exemple, la perpétuation des brevets), les coûts de recherche et de prévention des infractions au monopole, les coûts des efforts de promotion de la concurrence qui se compensent mutuellement, les pertes économiques de poids mort et les coûts dus aux pratiques de marketing corrompu et à la contrefaçon. En palliant ces effets pervers consubstantiels aux rémunérations monopolistiques, une évolution vers des rémunérations d'impact pourrait améliorer de façon spectaculaire la santé mondiale et la vie des pauvres sans que cela ne coûte rien à personne, produisant ainsi un triple bénéfice : pour les bénéficiaires potentiels des produits pharmaceutiques innovants, pour les innovateurs pharmaceutiques, et aussi pour les gouvernements et les contribuables.

Faire participer plus pleinement les personnes pauvres aux bénéfices de l'innovation pharmaceutique est un impératif de justice et est fortement soutenu par les engagements internationaux en vigueur, tels que consacrés, par exemple, dans la *Déclaration universelle des droits de l'homme* : « Toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour l'alimentation, l'habillement, le logement, les soins médicaux... » (article 25), dans le *Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels*, qui reconnaît « le droit qu'a toute personne de jouir du meilleur état de santé physique et mentale qu'elle soit capable d'atteindre » (article 12), et dans les *Objectifs de développement durable*, en particulier le « Objectif 3. Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge » avec ses cibles associées pour « faire passer le taux mondial de mortalité maternelle » (3.1), pour « éliminer les décès évitables de nouveau-nés et d'enfants de moins de 5 ans, » (3.2), « mettre fin à l'épidémie de sida, à la tuberculose, au paludisme et aux maladies tropicales négligées et combattre l'hépatite, les maladies transmises par l'eau et autres maladies transmissibles » (3.3), « faire en sorte que chacun bénéficie d'une couverture sanitaire universelle, comprenant une protection contre les risques financiers et donnant accès à des services de santé essentiels de qualité et à des médicaments et vaccins essentiels sûrs, efficaces, de qualité et d'un coût abordable » (3.8), de « appuyer la recherche et le développement de vaccins et de médicaments contre les maladies, transmissibles ou non, qui touchent principalement les habitants des pays en développement, donner accès, à un coût abordable, aux médicaments et vaccins essentiels » (3b), de « renforcer les moyens dont disposent tous les pays, en particulier les pays en développement, en matière d'alerte rapide, de réduction des risques et de gestion des risques sanitaires nationaux et mondiaux » (3d)³⁶. Le HIF serait très efficace pour promouvoir tous ces droits et objectifs.

Les produits pharmaceutiques comptent parmi les plus grandes réalisations de l'humanité. Ils ont permis des améliorations spectaculaires en matière de santé et de longévité, ainsi que d'énormes économies grâce à la réduction des jours de maladie et des hospitalisations. Avec l'ajout du Fonds d'impact sanitaire proposé, le secteur pharmaceutique pourrait contribuer encore davantage au bien-être du plus grand nombre - avec des gains financiers nets pour les innovateurs et le public. Le sombre désastre du covid-19 pourrait ainsi donner naissance à une nouvelle aube de progrès massifs en matière de santé humaine.

Thomas Pogge

36 - Assemblée générale des Nations unies, *Transformer notre monde : Le Programme de développement durable à l'horizon 2030*, New York : Assemblée générale des Nations Unies, 2015, 70e session, UN Doc, A/Res/70/1, https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E.

L'accès aux médicaments

Cycle de conférences sur l'accès aux médicaments, Séminaire n° 3 : « Comment assurer notre indépendance sanitaire en matière d'accès aux médicaments ? » du 13 avril 2022

Jacques Biot

Ancien président de l'École polytechnique, auteur du rapport au Premier Ministre sur les mesures stratégiques pour réduire les pénuries de médicaments essentiels

Stratégie pour une indépendance sanitaire : quelles recommandations ?

L'opinion publique, et au premier chef les associations de patients ainsi que les équipes soignantes, ont été sensibilisées depuis plusieurs années à la fréquence croissante des difficultés d'approvisionnement en certains médicaments en ville et à l'hôpital. Cette situation, qui préexistait à l'émergence de la crise sanitaire de la covid-19, induit une désorganisation de la production de soins, des surcoûts, et une potentielle perte de chance pour les patients concernés. Elle n'est pas propre à la France et concerne d'autres marchés, dans les pays développés comme dans les pays émergents. Elle touche pour l'essentiel des médicaments tombés dans le domaine public ainsi que certains médicaments biologiques (dérivés plasmatiques, notamment). La question des dérivés plasmatiques ne sera pas traitée dans ce papier, les causes de pénuries dans ce segment thérapeutique étant très spécifiques et liées aux particularités légales, réglementaires, industrielles et économiques du dispositif français de collecte, de fractionnement et d'importation de médicaments dérivés du plasma.

Pour ce qui concerne les « petites molécules », face à des difficultés d'approvisionnement qui inquiètent légitimement les soignants et les patients, les autorités sanitaires, administratives et politiques, en concertation avec les industriels, ne sont pas restées sans réagir et ont développé depuis plusieurs années un arsenal de mesures visant à pallier les conséquences des ruptures de stock lorsqu'elles se présentent. Ces mesures développées dès 2019 dans une feuille de route publiée par le Ministère des Solidarités et de la Santé¹ ont été complétées par diverses dispositions inscrites dans les Lois de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS), la priorité accordée à ce dossier étant réaffirmée par le Premier Ministre le 19 septembre 2019.

Les textes en vigueur visent pour l'essentiel à exiger l'information anticipée des autorités, à l'initiative des industriels concernés, en cas de risque identifié de rupture de stock, à imposer la constitution de stocks de précaution, à favoriser la recherche de sources d'approvisionnement alternatives, et à identifier les stratégies thérapeutiques de substitution en cas de pénurie avérée. Elles ne permettent toutefois pas de prédire à l'avance les risques de rupture à moyen ou long terme. Or, la pharmacopée inclut environ 2800 principes actifs commercialisés sous forme de 15 000 à 20 000 spécialités pharmaceutiques.

Dans les différentes analyses statistiques disponibles (France et USA) une cause majeure colligée porte sur un « déséquilibre de l'offre et de la demande », formulation passablement tautologique pour décrire une situation de tension de marché.

Dans les faits, les ruptures d'approvisionnement en principes actifs sont à l'origine de 20 à 30 % des pénuries, avec des causes économiques, environnementales, sanitaires ou industrielles. Si une délocalisation des productions chimiques a été observée au cours des décennies passées, l'interruption de production peut survenir dans tous les territoires (France,

1 - « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France », Feuille de route 2019-2022.

Italie, Espagne, Europe du nord, Japon, Chine, etc.). Des ruptures peuvent également survenir au stade de la répartition et du conditionnement primaire ou secondaire, notamment pour des formulations à haute technicité et souvent à haute spécificité telles que les injectables (antibiotiques, anesthésiques, antimétabolites), généralement localisées en Europe.

Indépendamment des cas de rupture complète d'approvisionnement à l'une ou l'autre étape du processus de fabrication et de distribution, un déséquilibre de l'offre et de la demande peut également survenir du fait de la croissance rapide de la demande dans les pays émergents ou en voie d'émergence, dont les systèmes de santé basculent rapidement dans la modernité, au bénéfice des populations locales.

Enfin, dans un contexte de tension, il est logique au plan européen que les écarts de prix puissent conduire des acteurs à privilégier l'approvisionnement de marchés plus rémunérateurs.

De manière synthétique, la cause générique des pénuries réside dans la complexité, industrielle et réglementaire, du processus de fabrication d'un médicament. Ce processus implique systématiquement une succession d'étapes (synthèse du principe actif, qui part souvent de dérivés de la pétrochimie et peut impliquer des dizaines de réactions consécutives, mise sous forme pharmaceutique, conditionnement).

Si, lors du lancement d'une nouvelle molécule, l'ensemble du processus manufacturier est réuni dans la main du laboratoire d'origine, il n'en va pas de même lorsque le médicament tombe dans le domaine public et que sa commercialisation se répartit entre de multiples génériqueurs. À ce stade, tout ou partie des étapes de production sont sous-traitées par les multiples laboratoires titulaires de l'AMM, pour des raisons d'optimisation économique, chez des façonniers spécialisés dans les différents types de fabrication. La globalité de la production pharmaceutique implique ainsi des centaines de milliers d'étapes réparties chez des centaines voire des milliers d'opérateurs indépendants, d'où la difficulté de prévoir à l'avance où pourrait survenir une interruption. On voit également que l'autarcie n'est pas une option.

Une approche stratégique de l'indépendance sanitaire commande donc plusieurs exigences² :

- Identifier à l'avance les étapes sensibles, du fait du monopole ou de l'oligopole d'un ou d'un tout petit nombre de fournisseurs sur une étape spécifique d'une chaîne de production ;
- Anticiper le long cheminement industriel et réglementaire à suivre pour rapatrier une production jugée stratégique ;
- Mettre en place les conditions économiques du maintien local de cette production, même si des alternatives moins coûteuses mais moins garantes d'indépendance sont temporairement disponibles.

Or, les bases existent pour mettre en œuvre une telle stratégie.

En effet, chaque laboratoire titulaire d'une AMM a pour obligation de documenter, dans le dossier de chaque médicament qu'il commercialise, les opérateurs responsables et les sites de réalisation de chacune des étapes à partir de la synthèse chimique (elle-même documentée par un Drug Master File ou DMF). En France, les laboratoires ont l'obligation de mettre à jour annuellement auprès de l'ANSM, le dossier d'enregistrement de chacune des spécialités qu'ils commercialisent (« état des lieux »). La base de données existe donc pour établir une cartographie de l'ensemble des productions pharmaceutiques commercialisées en France.

L'identification des étapes de production exposées à un risque industriel est donc possible à condition d'automatiser le « data-mining » des données qui étaient jusqu'ici fournies à l'ANSM sous une forme peu exploitable. L'Agence a, d'ores et déjà, engagé un tel exercice. Il convient de lui apporter les moyens nécessaires pour mener cette tâche à complète réalisation et l'entretenir en régime permanent.

Une fois identifiées les molécules pour lesquelles une ou plusieurs étapes de production doivent être relocalisées en Europe par sécurité, il reste à mobiliser un ou plusieurs acteurs industriels et à faciliter la mise en œuvre et le financement pérenne de l'investissement correspondant. À cet égard, une réelle volonté existe au sein du tissu industriel français concerné, regroupant une quarantaine d'entreprises (PME, ETI et grandes entreprises) fédérées par le dynamique syndicat professionnel SICOS. Le « spinoff » par Sanofi de son activité de synthèse au sein de la société Euroapi crée un intervenant qui a vocation à figurer parmi les leaders mondiaux du domaine.

2 - Rapport au Premier Ministre – Mission stratégique visant à réduire les risques de pénuries de médicaments essentiels. Jacques Biot, Amine Benhabib, Xavier Ploquin. 27 mai 2020.
<https://www.viepublique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/274702.pdf>

Toutefois, l'opinion doit se préparer au fait que cette réindustrialisation prendra du temps. En effet, modifier un site de réalisation d'une étape de production nécessite un processus de développement industriel et de documentation de longue haleine, impliquant la réalisation de plusieurs lots, la vérification de leur conformité aux spécifications du dossier en termes physico-chimiques (y compris en ce qui concerne le profil d'impuretés), le dépôt de ces analyses auprès des autorités chargées de la sécurité du médicament, la vérification et l'approbation par ces dernières. En conséquence, le transfert d'une étape de production d'un médicament vers un site différent du ou des sites déposés au dossier peut nécessiter plusieurs mois voire plusieurs années.

Par ailleurs, dans un contexte où l'économie du médicament relève de la subsidiarité et diffère significativement d'un État à l'autre en Europe, il conviendra pour la puissance publique de proposer des leviers économiques durables, en ville comme à l'hôpital, pour favoriser le maintien des productions menacées et a fortiori pour encourager la relocalisation en Europe, dans des conditions environnementales, sanitaires et financières satisfaisantes, d'étapes de production cruciales, même si des concurrences à meilleur marché existent mais présentent moins de garanties de pérennité.

En conclusion³, les conditions d'une indépendance stratégique en matière de production de médicaments sont désormais bien identifiées. Elles reposent sur une analyse intelligente des données réglementaires disponibles, sur une priorisation concertée des processus dignes d'être rapatriés en Europe, et sur un soutien durable apporté par l'État à ses agents chargés de la réglementation pharmaceutique ainsi qu'aux acteurs industriels implantés sur notre territoire.

Jacques Biot

.....
3 - Assemblée nationale - Commission d'enquête sur la désindustrialisation. Audition de Monsieur Jacques BIOT, ancien président de l'École polytechnique, auteur du rapport au Premier ministre Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels. Mercredi 29 septembre 2021 - 18h. https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/cecifccpi/15cecifccpi2021006_compte-rendu.

L'accès aux médicaments

Renaud Cateland

Directeur de l'Agence Générale des Équipements et des Produits de Santé (AGEPS), Conseiller technique du Directeur Général de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) en charge de la politique du médicament

Comment assurer ou améliorer notre souveraineté en matière de produits de santé ?

Quel est le bon niveau de prix ? C'est un véritable sujet de société. Nous allons voir ici, le point de vue notamment de l'acheteur. À l'AGEPS il y a deux sujets principaux : assurer la baisse des prix sur les molécules les plus courantes, et poursuivre l'achat de molécules innovantes (Car-t cells, thérapie génique, thérapie cellulaire).

Au niveau de l'APHP, sur l'ensemble des 4000 références de médicaments centralisées sur la plateforme logistique, depuis 3-4 ans plus de 200 références sont en permanence en rupture, et plus de 300 sont en gestion particulière (péremption courte, contingentement, etc).

Je ne donnerai pas de réponse unique ou miracle, mais quelques idées ou réflexions.

1/ Une véritable ambition pour les médicaments de base peu chers et non une vision tournée exclusivement sur l'innovation (réelle ou supposée)

L'important est la capacité à payer le juste prix, c'est-à-dire un prix permettant une production nationale, avec ses contraintes réglementaires, sociales, environnementales... Il y a parfois un juste-milieu à trouver entre, par exemple, le fait de devoir payer un traitement 300 000 €, 1,9 M€ ou même 3M€ pour un seul patient, et en même temps faire face aux ruptures sur un anticancéreux de base concernant des milliers de patients.

2/ Impliquer les utilisateurs (cliniciens/patients) dans la stratégie de souveraineté.

Un **changement de culture** est nécessaire. Derrière l'acheteur, il y a l'utilisateur, or, les textes en cours de préparation en matière d'achats souverains ne ciblent que les acheteurs. En l'état actuel du droit, il n'est pas simple pour un acheteur de jouer sur la localisation et de garantir cette continuité d'approvisionnement.

Il y a aussi une difficulté politique. Même si les mentalités ont évolué notamment avec la crise du covid, il n'est pas sûr que tout le monde soit conscient de ce que représente le risque de rupture.

Aujourd'hui, et vraisemblablement pour longtemps encore, un clinicien a une bien plus grande aversion au risque de défaut qualité, qui est de court terme et à forte probabilité, pour lequel il est face à son patient, que pour le risque de continuité d'approvisionnement, plus diffus, moins probable, de moyen/long terme, et pour lequel il va partager la responsabilité, voire la rejeter, sur l'acheteur.

Pour l'APHP, quand le critère prix est déjà à 35 %, l'émergence d'un critère continuité d'approvisionnement se fait nécessairement sur le critère qualité technique.

Par ailleurs, il y a une forte appétence en France pour la diversité des dispositifs médicaux. Or se pose aujourd'hui une question de massification et de standardisation de la production, nous l'avons vu pendant la crise sanitaire. Nos fournisseurs ont tendance à revenir sur un socle restreint de dispositifs médicaux, pour lesquels il y a une capacité de les produire rapidement et simplement.

Nous avons vu le point de vue de l'acheteur, mais il y a aussi des initiatives qui se mettent en place du côté de la

production. Des initiatives sont en cours : il y a des industriels leaders du marché qui rapatrient leur production, et on tente de faire émerger des champions nationaux. Mais les produits de santé et médicaments sont longs à développer.

3/ Assurer une production au sein d'un réseau d'acteurs nationaux : l'exemple du SIVICA à la française

L'article 61 LFSS 2022 prévoit un dispositif permettant, sur décision du ministre en cas de crise sanitaire ou de la directrice générale de l'ANSM en cas de rupture de commercialisation, de confier à des établissements autorisés (PUI, PCA, EP de l'APHP, SPF) la fabrication de préparations hospitalières spéciales.

Dans le cadre du covid-19, une preuve de concept de ce dispositif a été faite pour le cisatracurium produit par l'établissement pharmaceutique de l'APHP, en sous-traitance chez un façonnier français, sur la base du savoir-faire et des études de stabilité des CHU, le tout sous contrôle de l'ANSM. Mais c'est un dispositif « balais » qui arrive sans doute tardivement dans la gestion de la pénurie ; cela ne peut pas couvrir tout le champ des besoins, qui de toute façon repose sur la disponibilité de la matière première.

Enfin, un dernier point est relatif à la **matière première**, et renvoie à la réindustrialisation, à la capacité à faire à nouveau de la chimie lourde en Europe ; et là encore il implique de faire des choix de société en termes d'environnement, de coûts de production, etc....

Renaud Cateland

L'accès aux médicaments

Cycle de conférences sur l'accès aux médicaments, Séminaire n° 4 : « Quel serait l'impact d'une plus grande transparence de certaines activités de l'industrie pharmaceutique sur l'accès aux médicaments ? » du 11 mai 2022

Eric Baseilhac¹

Docteur en médecine, titulaire d'un master en gestion et politiques de santé de Sciences Po Paris, Eric Baseilhac est Directeur Economie, Accès, Export au Leem (Les entreprises du médicament).

De la transparence appliquée à l'accès au marché des médicaments

Introduction

La transparence est une des injonctions de notre époque.

En 2019, l'Assemblée mondiale de la santé a adopté une résolution² qui appelle à une meilleure transparence sur de multiples aspects du marché des médicaments, notamment les prix, les résultats des essais cliniques, les coûts de la recherche et du développement.

Rendre le processus d'accès au marché des médicaments plus « transparent » reste une injonction idéologique sans perspective tant que l'on n'a pas défini ce que l'on attend de cette transparence, quel périmètre on lui assigne, dans quel cadre on entend qu'elle s'applique.

Ces interrogations relèvent d'une réflexion éthique qui nous paraît devoir être posée comme une nécessité préalable à toute application du principe de transparence. À travers le filtre de cette réflexion nous essaierons d'analyser l'objectif et le périmètre que nous pouvons attendre de la transparence appliquée à trois champs très structurants du parcours d'accès des médicaments aux patients : la négociation des prix, les données d'essais cliniques et les coûts de recherche et développement.

Définir le cadre éthique de la transparence

Trois idées-force traversent la réflexion éthique autour de la notion de transparence. Nous ne pouvons ici que les ébaucher.

Au-dessus de toute autre considération, il faut réaffirmer cette évidence : la transparence n'est pas une fin en soi. La transparence n'est pas une vertu qui s'imposerait comme s'impose un dogme moral, par essence. Une société qui serait totalement vertueuse n'aurait d'ailleurs pas besoin de transparence. La transparence n'est qu'un moyen, un moyen de révélation. Une transparence qui assignerait à ce qui est caché une présomption de culpabilité confondrait la fin et le moyen, le contrôle et la vertu. Gardons-nous de cette application totalisante. Vouloir la transparence pour la transparence

1 - Il s'exprime ici à titre personnel.

2 - Résolution WHA72.8 de l'OMS

n'a pas de sens.

Si la transparence est un moyen de révélation, il convient ensuite de s'interroger : que voudrait-on révéler par la transparence ? En aucun cas la vérité. Traverser le paraître pour découvrir la vérité est une intention délirante. Où se cache la vérité ? Où s'arrête la quête de vérité ? L'obsession de transparence finit par rendre invisible la vérité. Il est plus raisonnable d'attendre de la transparence qu'elle révèle, pragmatiquement, dans une relation entre parties, quelque chose de l'ordre de l'équité ou de la confiance.

La transparence, enfin, nous devons le reconnaître, entretient avec la démocratie une relation ambiguë. Une société « blockchain » du contrôle de tous par tous n'est rien d'autre qu'une société totalitaire. Quantité de secrets sont nécessaires à la démocratie : le secret de l'isolement, de l'instruction, de la défense, le secret médical et le secret des sources si cher aux journalistes, par exemple. Lévinas et Arendt ont définitivement montré la contingence du pluralisme et du secret. Il convient de circonscrire à cette précaution majeure le périmètre de la transparence.

Voilà donc le « filtre éthique » que nous nous proposons de poser chaque fois que nous cherchons à appliquer aux politiques du médicament le principe de transparence : la transparence ne doit pas être considérée comme une fin en soi mais comme un moyen de renforcer l'équité, la confiance ; le périmètre de la transparence doit être circonscrit à l'objectif que l'on souhaite atteindre au regard du sujet traité.

De la transparence dans la négociation des prix

La négociation des prix est une relation contractuelle entre l'État, représenté par le Comité économique des produits de santé, et le laboratoire pharmaceutique qui souhaite commercialiser son médicament. Elle aboutit, de fait, si les parties parviennent à se mettre d'accord, à la signature d'un avenant de prix qui n'est rien d'autre qu'un contrat.

Il ne peut y avoir de relation équilibrée, c'est-à-dire équitable, entre deux parties contractuelles sans symétrie d'information. La symétrie d'information est le premier objectif de la transparence en matière de négociation de prix des médicaments.

Une fois défini l'objectif, se pose alors la question du périmètre. Sur quoi devrait porter ici la transparence ? Légitimement, sur les déterminants qui fondent la fixation des prix des médicaments. Ceux-ci sont au nombre de cinq et très clairement inscrits dans la loi : la valeur thérapeutique qu'apporte le médicament par rapport aux traitements existants, le volume attendu de ventes, le prix des médicaments comparables, l'efficacité (c'est-à-dire le rapport coût-bénéfice) du médicament et la localisation de sa production. Le laboratoire et l'État doivent donc être parfaitement transparents, chacun en ce qui le concerne, sur les informations qu'ils détiennent relatives à ces cinq déterminants. Le laboratoire se doit de tout montrer concernant les essais cliniques qui permettent d'établir la valeur thérapeutique du médicament, de déclarer ses prévisions de ventes, d'avoir fait évaluer l'efficacité par une commission spécialisée, de révéler la localisation de ses sites de production. Par symétrie, l'État se doit d'assurer une évaluation transparente de la valeur thérapeutique et de l'efficacité du médicament (c'est sans doute pour cela que la commission chargée d'évaluer le médicament s'appelle Commission de la Transparence), de révéler le prix des médicaments comparables. A quelque nuance près dont les laboratoires assument les dépens³, on peut dire que ces informations sont aujourd'hui symétriquement partagées entre le CEPS⁴ et les laboratoires.

Se pose ensuite la question du champ de la transparence. Le CEPS étant l'émanation du pouvoir exécutif, représentant l'intérêt général, on pourrait arguer qu'il n'est pas besoin d'élargir à l'ensemble de l'opinion publique la connaissance des informations échangées entre le CEPS et les laboratoires. Mais force est de reconnaître que nos sociétés démocratiques souffrent d'une crise de confiance telle dans leurs instances de représentation qu'il est nécessaire de prendre l'opinion publique à témoin.

Au-delà de la nécessité d'établir une relation équitable par la symétrie d'information, l'autre motif légitime de transparence est celui de la confiance. Confiance de l'opinion publique dans la négociation que le législateur a, par nécessité, déléguée au colloque singulier du laboratoire et du Comité économique des produits de santé. Ici intervient le

3 - Le prix net des médicaments comparateurs, du fait du secret des affaires, ne peut être révélé par le CEPS au laboratoire.

4 - Comité Économique des Produits de Santé.

sujet des remises. Des remises sont négociées, nous révèle le rapport du CEPS, dans un peu moins de 4 % des contrats de prix signés⁵. Elles sont légales et doivent avoir, selon la loi, un caractère temporaire et exceptionnel. Leur confidentialité, abritée par le secret des affaires⁶, les désigne au regard des activistes de la transparence comme un totem.

Avant d'analyser la légitimité et les conséquences de l'application du principe de transparence aux remises, il convient d'en comprendre l'utilité. Plus qu'utiles, certaines remises apparaissent nécessaires à l'application de la loi dans certains contrats. Ainsi la prise en compte des volumes de ventes : la loi stipule que le prix du médicament doit tenir compte des volumes vendus. Des accords « prix-volumes » sont signés dans les contrats qui permettent chaque année de générer des remises au prorata des ventes constatées. Ainsi encore le cas des médicaments multi-indications. Il découle de principes posés dans la loi selon lesquels le prix du médicament tient compte de la valeur thérapeutique ajoutée de chacune de ses indications. Comment y parvenir sans le moyen des remises qui permet d'établir, par péréquation au regard des parts de marché de chacune des indications, une valeur globale du médicament alors que sur la boîte ne peut figurer qu'un seul prix facial ? Plusieurs autres types de remises sont par ailleurs utiles : celles qui capent par un taux dissuasif le montant des ventes à l'atteinte de la population-cible ont un intérêt évident de santé publique, celles qui figurent dans un contrat de performance permettent de garantir l'État contre un risque...

Faut-il rendre toutes ces remises visibles au regard de l'opinion publique ? Si le but recherché est de s'assurer que les remises ne sont pas issues d'arrangements occultes entre l'État et le laboratoire qui seraient établis hors des règles : nous y sommes déjà. Tout est disponible aujourd'hui publiquement concernant les règles qui prévalent à l'établissement des remises, définies dans l'accord-cadre⁷, ou concernant leurs montants agrégés et même leur taux moyen par classes thérapeutiques qui sont publiés chaque année dans le rapport d'activité du CEPS. On peut lire, par exemple, que le montant moyen des remises demandées pour un traitement anticancéreux en 2020 était de 38,5 %. De sorte qu'il n'est pas très difficile pour un lecteur avisé, d'approximer le pourcentage de remise attribué à tel ou tel médicament.

Connaitre précisément le montant des remises attaché à telle ou telle négociation est un objectif aussi inutile qu'illusoire. Les prix des médicaments se référant les uns aux autres sur les marchés internationaux, tout prix net rendu public deviendrait immédiatement la référence internationale. Ce vaste dumping enchanterait dans un premier temps les régulateurs. Mais une fois le prix net devenu le prix facial, resteraient entières les questions de corrélation du prix aux volumes, de péréquation du prix à la valeur de chaque indication... toutes sortes de variables fluctuantes d'une année sur l'autre, d'un pays à l'autre, que les marchés internationaux ne peuvent prendre pour référence et qu'on ne pourrait prendre en considération qu'en appliquant, confidentiellement, des remises. Le roi est nu ! Pourrait-on s'écrier comme dans le conte d'Andersen, mais reste toujours le roi et ses questions existentielles.

La présence d'un représentant des usagers autour de la table du CEPS, « témoin de moralité » inclus dans le secret des délibérations, est une option régulièrement évoquée par les associations de patients. Elle permettrait de lever le procès en opacité, de rassurer l'opinion sur la rationalité des négociations, de répondre à la double injonction de confiance et de confidentialité.

Une autre question est souvent agitée pour des motifs de transparence : faut-il obliger les laboratoires à communiquer les coûts de recherche et développement ? Cette question relève moins de la quête de transparence que de la volonté de remettre en cause le modèle actuel de fixation des prix des médicaments par l'établissement d'une approche analytique construite à partir des coûts. Plusieurs arguments pragmatiques s'opposent à cette perspective. Dans un processus de recherche et développement largement mondialisé, il est très difficile (voire dans certains cas impossible) d'imputer à une molécule finale donnée les coûts de R&D⁸ qui s'y rapportent. Quand bien même y parviendrait-on, quelle part ensuite devrait y prendre tel ou tel pays ? Et surtout, pour que le laboratoire puisse voir ses coûts intégralement pris en compte, comment s'assurer que tous les pays y participent effectivement dans un même temps ? Un argument de principe vient enfin, à nos yeux, disqualifier totalement cette approche : une construction analytique du prix qui, par nature, méconnaît la valeur thérapeutique se retournerait contre l'intérêt des patients, incitant les laboratoires à ne pas produire les médicaments les plus utiles mais les plus rentables.

5 - Rapport d'activité du CEPS pour 2020, <https://solidarites-sante.gouv.fr>.

6 - Le secret des affaires appliqué aux remises est garanti par l'article L. 162-18 du Code de la sécurité sociale.

7 - Accord-cadre Leem-CEPS du 5 mars 2021, <https://solidarites-sante.gouv.fr>.

8 - Recherche et Développement.

De la transparence des résultats d'essais cliniques

S'agissant des essais cliniques, le périmètre légitime de la transparence ne devrait pas faire débat. Les études menées sur les médicaments participent au progrès des connaissances médicales pour le bénéfice de la société et des patients. Que leurs promoteurs soient publics (instituts de recherche, universités) ou privés (laboratoires pharmaceutiques) leurs résultats devraient être connus de tous, sans sélection, sans biais, en temps utile.

« Une transparence totale sur les résultats fait progresser à la fois la compréhension scientifique et les délais de développement des produits et permet en fin de compte l'accès aux médicaments essentiels » rappelait le Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé. De fait, sans transparence des essais cliniques, les chercheurs, les agences d'évaluation ne peuvent pas déterminer si un essai est toujours en cours ou s'il a été prématurément interrompu, les cliniciens ne savent pas dans quels essais ils pourraient faire bénéficier leurs patients et surtout, la non-publication de certains essais, qu'ils soient positifs ou négatifs, entraîne une distorsion du jugement des praticiens sur un traitement.

L'évidence de l'intention cache pourtant beaucoup de questions dans les détails de son application : à quel périmètre doit-on appliquer la transparence ? Celui des essais à promoteurs privés ou même académiques ? Au regard de qui doit-on l'exposer ? Des experts des agences et des chercheurs ? Du grand public ? Quelles données suffisamment informatives peut-on publier sans risquer de permettre l'identification des patients ? Quelle limite de temps peut-on accepter pour publier les résultats d'un essai finalisé ?

Ces interrogations animèrent beaucoup de débats vers la fin des années 1980 aux États-Unis. La sensibilisation progressa par aires thérapeutiques pour s'ouvrir progressivement à tous les essais, au grand public et à tous les pays. Plusieurs actes jalonnent l'histoire de cette inexorable progression : la loi HOPE⁹ en 1988 qui imposa à plusieurs agences américaines de publier les informations sur les essais cliniques du VIH, que leurs promoteurs soient publics ou privés, l'adoption en 1997 du FDA Modernization Act sur l'enregistrement des essais qui conduisit en 2000 à la création du site ClinicalTrials.gov. Ce n'est qu'en 2006 que l'OMS appela à l'enregistrement de tous les essais cliniques interventionnels et finit pas créer un registre international regroupant les données issues des différents registres.

Le premier registre européen d'essais cliniques accessible au public apparaît en 2004¹⁰ mais il faut attendre juillet 2014 pour qu'entre en application un règlement européen qui impose à tous les sponsors de publier les résultats de leurs études dans les douze mois qui en suivent la fin (six mois lorsqu'il s'agit d'essais pédiatriques)¹¹.

Ce n'est pas, hélas, parce que des registres internationaux sont disponibles qu'ils sont utilisés. Les associations ont beau recommander de conditionner le recrutement du premier patient des essais à leur enregistrement dans des bases publiques¹², la loi américaine a beau avoir introduit des sanctions pécuniaires depuis 2008¹³, le comité international des éditeurs de journaux médicaux a eu beau déclarer qu'aucun essai préalablement enregistré ne sera publié, en 2017 l'OMS déplore encore que seulement 50 % des essais cliniques sont enregistrés et leurs résultats communiqués publiquement.

Qu'en est-il aujourd'hui ? TranspariMed, en partenariat avec Transparency International et Mélanome France, a publié en mars 2021 un rapport évaluant la transparence des essais dont les sponsors, publics ou privés, se situent en France¹⁴. Sur 367 essais finalisés depuis plus de 12 mois sponsorisés par des laboratoires pharmaceutiques, 360 (soit 98 %) ont été publiés tandis que seuls 11 essais sur les 159 finalisés sponsorisés par des promoteurs publics (7 %) l'ont été. Servier, Ipsen et Sanofi-Pasteur-MSD « ont un dossier de conformité parfait », notent les observateurs, alors que « la quasi-totalité des promoteurs français publics et à but non lucratif sont peu performants en matière de transparence » assèment-ils. Parmi eux, le plus grand promoteur public d'essais cliniques en France, l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, est aussi le plus grand contrevenant.

« Maintenir l'opacité sur les résultats d'essais cliniques n'est pas un délit sans victimes » rappelle à juste titre l'association.

9 - Health Omnibus Programs Extension.

10 - EudraCT qui regroupe les bases d'essais jusque-là détenus par les agences de santé.

11 - Règlement européen UE n° 536/2014 ; Directive 2001/20/EC.

12 - Révision de la déclaration d'Helsinki en 2008 et 2013, Association Médicale Mondiale.

13 - FDA Adment Act, 2007.

14 - Transparence des essais cliniques en France, recensement des essais non déclarés, Transparimed, Transparency International France, Mélanome France, 16 mars 2021, <https://transparency-france.org>.

De la transparence des aides publiques en recherche et développement

Un autre plaidoyer anime depuis longtemps les débats sur les politiques d'accès aux médicaments : celui de la transparence des aides publiques reçues par les firmes pharmaceutiques tout au long du parcours de recherche et développement. Cette revendication part d'un discutabile présupposé : les laboratoires réaliseraient sans partage des profits « indus » au regard de la quantité importante de deniers publics qu'ils recevraient pour leur permettre de commercialiser leurs innovations thérapeutiques.

On aurait tort de chercher à opposer les acteurs privés et les acteurs publics. Secteur public et secteur privé sont indéfectiblement liés dans la genèse d'une innovation thérapeutique. Essentiellement académique, la recherche fondamentale, qui vise à découvrir de nouvelles voies de compréhension des maladies, est principalement financée par le secteur public. La recherche appliquée qui vient après afin de concevoir à partir de ces découvertes de nouveaux médicaments est aujourd'hui majoritairement le fait des start'up. Parfois fondées par les chercheurs académiques eux-mêmes¹⁵, ces petites entités entrepreneuriales sont de grandes consommatrices de fonds qu'elles lèvent sur les marchés financiers ou auprès de capital-riskers. Viennent ensuite les différentes phases du développement destinées à tester la toxicité puis l'efficacité et la valeur thérapeutique ajoutée des candidats médicaments. Le développement représente 60 à 80 % de l'ensemble des coûts de la R&D. C'est aussi le stade qui emporte la majorité des risques : à l'issue des derniers essais de phase 3, un candidat anticancéreux a encore une chance sur deux d'échouer et donc de ne jamais devenir un médicament. La grande majorité des start'ups, incapables d'assumer ces coûts et ces risques passent le relais, par accords de licence ou par acquisition, aux entreprises de la « big pharma »¹⁶. Ainsi la quasi-totalité des coûts du développement des médicaments, et des risques contingents, sont assumés par les laboratoires pharmaceutiques internationaux¹⁷.

Dans le sillage de la résolution de l'OMS sur la transparence, Olivier Véran, alors Rapporteur général de la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, défend lors du PLFSS¹⁸ pour 2020, un amendement prévoyant que les laboratoires pharmaceutiques déclarent au CEPS les montants d'investissements publics de recherche et développement dont ils ont bénéficié en vue de les publier. Finalement censurée par le Conseil Constitutionnel pour des motifs procéduraux, la disposition est réintroduite l'année suivante alors que celui qui l'avait présentée est entre temps devenu ministre. L'article 79 de la LFSS¹⁹ pour 2021 finalement voté stipule que les entreprises doivent mettre à la disposition du CEPS le montant des investissements publics de recherche et développement dont elles ont bénéficié pour le développement des médicaments inscrits ou ayant vocation à être inscrits sur les listes des médicaments pris en charge et que ce montant est rendu public. Des textes réglementaires viennent préciser la nature des investissements publics visés²⁰. Un article conventionnel attaché à la mise en application de cette obligation exige, par symétrie, que soient également rendues publiques les contributions que versent les laboratoires pharmaceutiques aux différents organismes publics de recherche et développement. À l'heure où nous écrivons ces lignes, nous ne disposons pas encore des premiers résultats. Mais il est d'ores et déjà permis de douter de leur intérêt. Quelle pertinence accorder à la confrontation des financements à l'échelle d'un pays dans un modèle de R&D mondialisé ? Quelle signification et surtout quelle conclusion pratique en tirer ?

Mesurer au trébuchet les parts respectives de R&D financées par des fonds publics et des fonds privés à l'échelle mondiale est une entreprise difficile. L'innovation pharmaceutique bénéficie de financements, tant publics que privés, inégalement répartis entre les États, auxquels les États-Unis contribuent très majoritairement. À l'échelle mondiale, les quinze plus grandes firmes pharmaceutiques ont investi 123 Md€ en R&D en 2021 alors que 55 Md€ ont été investis par les healthtechs américaines et européennes²¹. À combien somment, en regard, les différentes aides publiques reçues des différents pays ?

Au-delà de la stérile dialectique public-privé, mieux comprendre la distribution de la valeur et des risques tout au long de la chaîne de recherche et développement serait cependant une œuvre utile. Si l'intrusion des start'ups vers la fin

15 - En France, dans 27% des cas, l'université ou l'organisme de valorisation attaché (SATT : sociétés d'accélération de transfert de technologie) a pris 10% du capital. Source : Panorama France Biotech, 2021.

16 - HBM, New Drug Approval Report, 2019, <https://www.hbmpartners.com>.

17 - La quasi-totalité des 5 910 essais cliniques financés sur fonds publics en France en 2020 étaient non-randomisés donc non susceptibles de contribuer à l'évaluation des médicaments. ALLA A., Le cycle de vie de l'innovation pharmaceutique : le retard français » Focus du CAE, janvier 2021.

18 - Projet de loi de financement de la sécurité sociale.

19 - Loi de financement de la sécurité sociale.

20 - Il s'agit d'investissements directs, excluant donc les aides fiscales de type Crédit Impôt Recherche ou les crédits CSIS.

21 - Global Trends in R&D, overview through 2021, IQVIA Institute, février 2022.

des années 2010 est à l'origine d'une dynamique sans précédent d'innovations thérapeutiques, force est de constater aujourd'hui la fragmentation de la chaîne de R&D en autant de modèles économiques que d'acteurs. Mieux répartir la valeur et le risque entre ces différents acteurs (États, chercheurs académiques, start'up, laboratoires internationaux) tout au long de la chaîne de R&D est probablement une des clés dans la recherche d'un modèle économique du médicament plus efficient.

Conclusion

La transparence appliquée aux politiques du médicament est une injonction sociétale forte qu'il convient de prendre en compte au travers de questionnements éthiques. Quel est son objectif ? À quel périmètre l'appliquer ? Doit-elle intéresser l'État ou plus largement l'opinion publique ?

Plusieurs objectifs peuvent être assignés à la transparence en matière d'accès au marché des médicaments : la symétrie d'information et la confiance pour ce qui est de la négociation des prix, la connaissance médicale universelle à laquelle doivent contribuer les essais cliniques, la répartition éclairée de la valeur et des risques s'agissant de la chaîne de recherche et développement.

La symétrie d'information, nécessaire à l'équité de la négociation, est globalement observée concernant les déterminants légaux de la fixation des prix. Beaucoup d'informations publiques sont disponibles qui permettent d'appréhender le sujet des remises utiles à la prise en compte de certains de ces déterminants. Outre le fait qu'elle contrevient au secret des affaires, leur révélation unitaire par produit conduirait mécaniquement et dommageablement à leur disparition. Un moyen de rétablir la confiance dans la négociation des prix tout en respectant la confidentialité pourrait être d'inviter un représentant des usagers à siéger à la table du Comité économique des produits de santé.

La révélation réclamée par certains des coûts de recherche et développement pour chaque médicament vise moins l'objectif de transparence que celui de promouvoir une approche analytique de fixation des prix à partir des coûts, perspective irréaliste dans son application et contraire, par sa méconnaissance de la valeur thérapeutique, aux intérêts des patients. Au-delà d'une dialectique public-privé stérile, mieux comprendre la répartition de la valeur et du risque entre les différents acteurs (chercheurs académiques, start'up, laboratoires internationaux, États) tout au long de la chaîne de R&D est un enjeu-clé d'optimisation de l'efficacité du modèle économique du médicament.

S'agissant des essais cliniques, leurs résultats devraient être connus de tous, sans sélection, sans biais, en temps utile. Malgré l'existence d'un cadre légal et de registres internationaux, on ne peut que déplorer qu'un nombre encore important d'essais échappent à la connaissance universelle, notamment en France lorsqu'il s'agit d'essais sponsorisés par le secteur public, comme le montre le dernier rapport de Transparency International.

Ni totem ni tabou, la transparence des politiques du médicament mérite d'être considérée au travers d'une approche éthique et pragmatique centrée sur des objectifs clairement posés.

Eric Baseilhac

L'accès aux médicaments

Francesca Colombo

Responsable de la division Santé, Direction de l'emploi, du travail et des affaires sociales de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)

Le marché du médicament apporte un bénéfice majeur pour la santé des populations, cependant c'est un marché opaque présentant des enjeux majeurs pour les payeurs publics. Aussi est-il important de s'interroger sur les problématiques liées à ce secteur et d'envisager des solutions notamment au moyen de l'amélioration de la transparence du secteur.

La question d'une plus grande transparence du secteur pharmaceutique a gagné en importance au fil du temps. L'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments extrêmement innovants mais à un prix initialement très élevé, notamment les nouveaux traitements curatifs de l'hépatite C en 2013, a été à l'origine du débat sur la transparence à l'OCDE. Cette situation a déclenché de vives réactions dans les pays de l'OCDE, parce que l'impact budgétaire attendu était colossal compte tenu de la taille de la population cible. Il s'en est suivi alors une discussion sur le modèle économique du secteur pharmaceutique, sur les prix des nouveaux médicaments, et sur l'accès à ces médicaments pour les populations en ayant besoin.

Le marché du médicament présente des défis importants et multi-facettes pour les décideurs politiques. Je citerai ici quatre problématiques majeures.

- Tout d'abord, le problème des prix. Il est parfois difficile de justifier le prix au regard de la valeur ajoutée thérapeutique mesurée, par exemple dans le domaine de l'oncologie et de certaines maladies rares. On peut se questionner sur la corrélation, ou le plus souvent l'absence de corrélation, entre prix et bénéfice thérapeutique ajouté. Ou encore, pourquoi a-t-on assisté à une telle augmentation des prix ces dernières années ?

- Deuxièmement, l'impact budgétaire pour les décideurs politiques et les payeurs. En particulier, les décideurs sont face à des contraintes toujours plus fortes sur les finances publiques, rendant difficile l'accès à certains médicaments.

- Troisièmement, le problème des données cliniques de plus en plus préliminaires. De plus en plus, des produits sont mis sur le marché avec des données préliminaires, permettant ainsi un accès accéléré pour les malades, notamment des produits très prometteurs. Mais en faisant cela, souvent, les règles d'évaluation et de suivi à long terme ne sont pas suffisamment respectées, notamment en ce qui concerne l'évaluation de données standardisées en vie réelle permettant de justifier des prix élevés.

- Enfin, la question de l'innovation répondant aux besoins de santé des populations. Il y a des domaines où l'innovation manque à répondre aux besoins de santé. Par exemple, il n'y a assez peu de médicaments innovants dans les domaines de la douleur, de la démence et d'autres maladies psychiatriques où les besoins sont énormes, ou dans celui des antibiotiques, où les besoins sont clairs mais les récompenses pour l'innovation ne le sont pas. Le modèle de revenu basé sur le prix de traitement multiplié par les volumes ne donne pas à l'industrie d'incitation à développer des antibiotiques innovants dans un contexte d'antibiorésistance, où les antibiotiques ne doivent être utilisés – et donc vendus – qu'avec parcimonie. Le modèle économique doit être revisité car la recherche et développement (R&D) d'antibiotiques innovants ne peut pas permettre un retour sur investissement.

Les travaux de l'OCDE montrent qu'il existe de nombreuses solutions pour améliorer l'efficacité des politiques publiques, notamment pour améliorer l'accès aux médicaments, rendre les dépenses publiques plus efficaces, renforcer la capacité à payer des décideurs publics, et améliorer les résultats. Plus de transparence fait partie de la solution, mais il y a encore des incertitudes sur quelles informations – en particulier celles relatives aux prix – rendre plus transparentes, la faisabilité d'une plus grande transparence, et les risques et bénéfices associés.

L'OCDE mène actuellement une série de projets portant sur l'amélioration de la transparence des marchés du médicament. Ce travail vise à aider les pays à comprendre les limites du modèle économique actuel de l'industrie pharmaceutique, et trouver des solutions qui encouragent l'innovation tout en garantissant l'accès. Il y a, par exemple, un vrai problème d'équilibre des forces entre la nécessité d'avoir suffisamment d'incitation à l'innovation, et celle d'assurer le financement durable pour le secteur de l'innovation qui permettra aux populations d'avoir un accès financier et durable aux médicaments. Parmi les projets étudiés, l'OCDE travaille sur la mesure et le suivi de l'accès aux médicaments, la transparence de l'activité et des performances de l'industrie, ou encore la transparence des prix.

La question sur la transparence des performances de l'industrie pharmaceutique se pose ainsi : l'industrie alloue-t-elle suffisamment de ressources pour fournir des médicaments efficaces aux patients dans les domaines où les besoins médicaux ne sont pas satisfaits ? Les travaux de l'OCDE se basent sur des données existantes sur la performance, tels que les intrants et l'activité, et visent à développer de meilleurs indicateurs afin de saisir au mieux les effets sur le plan sociétal.

Sur la transparence des prix, l'OCDE a publié un rapport en 2022 intitulé « Explorer les conséquences d'une plus grande transparence des prix sur la dynamique des marchés pharmaceutiques »¹ explorant la faisabilité et l'impact du partage d'informations sur les prix réels des médicaments entre les pays. En l'état actuel, les conséquences d'une transparence totale sur le prix ne sont pas connues. L'approche théorique suggère que la transparence totale peut conduire à la convergence des prix pour tous les pays, même pour ceux qui ne peuvent pas les payer. Il est donc important que le principe d'une tarification par palier soit sauvegardé – c'est-à-dire le principe selon lequel les médicaments et vaccins sont vendus à des prix systématiquement inférieurs dans les pays à plus bas revenus par rapport à ceux pratiqués dans les pays plus riches.

Pour conclure, le marché du médicament est opaque et présente des enjeux importants pour les décideurs politiques et payeurs publics. Plus de transparence fait partie de la solution – notamment nous avons besoin de plus de transparence sur les activités de l'industrie, les coûts et rendements de la R&D, y compris l'utilisation du financement public de la R&D. Mais il faut renforcer la transparence du secteur pharmaceutique tout en prêtant attention aux conséquences, en particulier car les effets réels d'une transparence totale des prix ne sont pas connus. Il faut donc agir de manière prudente afin de ne pas se tromper.

Francesca Colombo

1 - Barrenho, E. and R. Lopert (2022), "Exploring the consequences of greater price transparency on the dynamics of pharmaceutical markets", OECD Health Working Papers, No. 146, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/c9250e17-en>.

L'accès aux médicaments

Pauline Londeix

Co-fondatrice de l'Observatoire de la transparence dans les politiques du médicament et co-auteurice de *Combien Coûtent Nos vies?* (éditions 10/18, septembre 2022)

Ce soir nous parlons de transparence, et pour ce faire, il faut se rappeler pourquoi on en parle, et de quoi on parle. Il y a trois ans, une résolution a été adoptée à l'Assemblée mondiale de la santé, demandant la mise en œuvre de la transparence sur une partie de la chaîne du médicament à travers les différents États membres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Pourquoi parle-t-on de la transparence ? Aujourd'hui, il y a une question centrale dans le monde : comment garantir l'accès à la santé pour tous et toutes ? Les risques pandémiques en constante augmentation sont documentés. La crise du Covid l'a montré, mais l'on sait que d'autres pandémies peuvent surgir. La crise de la résistance aux antibiotiques est une menace énorme pour l'avenir de la médecine et l'accès aux soins. Nous connaissons par ailleurs un vieillissement de la population, ce qui veut dire que les besoins en médicaments vont sensiblement augmenter à l'avenir, et enfin, on assiste à une transition épidémiologique, liée notamment à l'évolution de nos modes de vies et à nos atteintes à l'environnement, avec une explosion des maladies non-transmissibles comme le diabète.

Aujourd'hui, le manque d'accès aux médicaments est une réalité. En 2021, 1,5 million de personnes sont mortes de la tuberculose, comme chaque année. Il y a également un manque d'accès aux traitements contre l'hépatite C, l'hépatite B ; et contre le VIH il y a eu, grâce au Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, des progrès importants. Mais, beaucoup de personnes ont besoin de nouvelles générations de médicaments, et il y a un manque terrible d'accès aux traitements contre les maladies non-transmissibles, comme le diabète. 500 millions de personnes sont touchées par le diabète à travers le monde de nos jours. L'accès à l'insuline, notamment sur le continent africain, est très faible. Il y a donc une question d'accès à des produits vitaux à travers le monde, et cela pose problème pour des milliards de personnes.

En parallèle de cela, les pénuries structurelles de médicaments essentiels sont en constante augmentation. En France, en 2021, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a chiffré des tensions et ruptures d'approvisionnement sur environ 2 446 molécules. Presque toutes les classes thérapeutiques sont concernées, à part les blockbusters. Certains de ces médicaments ont été synthétisés depuis la fin du XIX^{ème} siècle. On parle donc de médicaments qui sont, pour certains, centenaires, mais qu'aujourd'hui nos sociétés ne sont plus capables de produire en continu, pour assurer la sécurité sanitaire. C'est un problème majeur.

En parallèle du phénomène d'augmentation des ruptures de médicaments, on constate une forte augmentation de leurs prix. En 2014, un médicament contre l'hépatite C, était commercialisé en France dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation), pour 56 000 € par personne, pour trois mois de traitement. Plusieurs années après, en 2019, un traitement pour une thérapie génique était commercialisé pour 2 millions d'euros l'injection. Cette dynamique d'explosion du prix des médicaments ne s'arrêtera pas toute seule, et elle risque de remettre en cause la capacité de nos pays, notamment la France, à garantir l'accès à des traitements vitaux pour tous et toutes. Peu à peu, on risque d'assister à une mise en place de critères d'éligibilité, comme on l'a déjà vu par exemple pour l'hépatite C, où il fallait attendre d'en être au stade de fibrose 4, en 2014 et 2015, pour pouvoir bénéficier du Sofosbuvir.

La fracture n'est donc pas uniquement pays riches/pays en développement, mais touche également les pays riches. Il va donc y avoir de plus en plus de ce qu'on appelle les « neglected populations » : des populations négligées, également au sein des pays à hauts revenus.

Quand on analyse les prix, on s'aperçoit que ceux-ci sont complètement décorrélés du coût de la recherche et développement (R&D), des coûts de production, et c'est avant tout lié à la capacité des États à payer. Cela conduit parfois les États à mettre en place des contingents. Aujourd'hui nous plaidons pour la mise en place de la transparence pour pouvoir mieux réguler ce secteur pour que les politiques publiques soient guidées par des éléments rationnels et concrets.

Une autre question de taille concernant la transparence que l'on souhaiterait voir : de quelles données parle-t-on ? Nous avons refusé dès le départ de nous limiter à la question des prix. C'est pour cela qu'en 2019, le premier document qu'on a produit est une « check-list de la transparence », découpée en huit catégories d'éléments sur lesquels il nous paraît essentiel de faire une transparence. Dedans, il y a le prix, bien sûr, mais aussi les investissements en recherche fondamentale, les investissements dans la recherche clinique, les brevets, et la question du marché de la matière première et donc des prix des principes actifs des médicaments. Pour comprendre les prix des médicaments, il faut pouvoir quantifier les risques réellement pris par le secteur privé. On veut bien les croire quand ils disent qu'ils investissent très largement, mais on a besoin d'éléments concrets, c'est donc pour cela qu'on demande cette transparence. On est donc assez surpris que les industriels ne soient pas plus enclins à dévoiler le prix de leur contribution. Si elle est importante, autant la dévoiler, pour nourrir le débat et réinjecter du rationnel dans la discussion. Lorsqu'on regarde les investissements des États, on se rend compte que ceux-ci sont absolument énormes.

Il y a donc différents niveaux d'investissement des États, à travers le crédit impôt-recherche, les aides à la R&D, les remboursements, les remises fiscales. Et parfois, on constate une évasion fiscale de la part de certaines firmes, ce qui a été documenté notamment aux États-Unis.

On comprend aussi la difficulté qu'indiquent des industriels à devoir fournir des données désagrégées par médicaments ; pourtant, c'est possible, dans le secteur public, on arrive à retracer, sur certains médicaments, les investissements faits par le secteur public. Le secteur privé parle souvent des risques pris par les candidats (traitements, produits de santé) qui ne verront jamais le jour, qui sont des échecs. Le secteur public a aussi contribué à la prise de risque, pour des candidats qui ne verront jamais le jour (notamment sur les vaccins contre le Covid – il y a eu plus de 140 candidats vaccins). Pour donner un autre exemple sur la recherche publique, la firme Moderna, qui était encore récemment une toute petite start-up, a bénéficié indirectement de 10 milliards de dollars investis par le NIH (National Institute of Health) dans le développement de la technologie ARN messenger. Elle s'est donc appuyée sur ces investissements massifs pour développer le vaccin contre le Covid. Donc on peut se poser la question suivante : y aurait-il des vaccins contre le Covid sur le marché aujourd'hui, sans un investissement massif des États au cours des vingt dernières années, pour le développement de la technologie à ARN messenger ?

En ce qui concerne la financiarisation de la recherche : on entend souvent que des montants élevés ont été déboursés par les multinationales pour racheter des start-ups, ce qui permettrait de justifier les prix. Mais, selon nous, cela ne doit pas être pris en compte dans le prix d'un médicament car ce sont des paris financiers qui comportent des risques. Ce n'est pas aux États de supporter ces risques. En outre, quand on analyse ces opérations financières, on s'aperçoit qu'elles sont souvent amorties simplement suite à des annonces boursières. Par exemple, lorsque Gilead avait communiqué sur son rachat de Pharmasset qui avait développé le sofosbuvir, l'action de Gilead en bourse avait explosé et cela avait permis de rembourser l'investissement pour ce médicament alors qu'aucune boîte n'avait encore été vendue.

Pour conclure, la question de la transparence sur les prix peut sembler être une question assez technique, et peut-être que des lois sur le secret des affaires empêchent d'avoir accès à certaines données, à certains éléments, mais il faut rappeler de quoi on parle : il est question du droit fondamental à la santé, qui aujourd'hui est compromis par des prix très élevés, par des pénuries, par un manque d'accès aux médicaments, par un système qui ne fonctionne pas pour garantir l'accès à des traitements vitaux pour la majorité de la population mondiale, y compris pour des traitements centenaires, que l'on sait produire depuis très longtemps. Le contexte géopolitique aujourd'hui, avec la guerre en Ukraine, nous invite aussi à repenser différemment ce débat : les États ont un rôle à jouer car il n'est pas prudent, d'un point de vue sanitaire, de confier toute la production et toute la chaîne du médicament, notamment à des acteurs privés, principalement concentrés en Chine ou en Inde. Il faut absolument que les États se réapproprient la chaîne du médicament. C'est la seule chose qui permettra de soutenir la pérennité de notre système solidaire, de notre Assurance Maladie, tout en garantissant notre sécurité sanitaire.

Pauline Londeix

L'accès aux médicaments

Jean-Patrick Sales

Vice-président du Comité économique des produits de santé (CEPS)

Je vais vous parler de la déclaration sur la transparence des investissements publics. Cela succède à l'initiative de l'OMS co-signée par la France. Sur l'ensemble des propositions formulées lors de la 72^{ème} Assemblée mondiale de la santé nous allons parler ici surtout des incitations et des subventions.

En France, le texte a une longue histoire : en novembre 2019 un amendement a été adopté en nouvelle lecture par des parlementaires qui réclamaient le respect de l'initiative OMS. Ce texte proposait que les industriels déclarent les montants des aides publiques reçues. Pour tenir compte de cette déclaration, de nombreuses questions pratiques se posent.

L'amendement a été voté, le Conseil constitutionnel l'a censuré en 2020 pour des raisons de forme. Un amendement similaire a été prévu par les rapporteurs en octobre 2020 pour le PLFSS 2021. Il s'agit d'un système extrêmement encadré pour les entreprises, en vertu de l'article 79 LFSS 2021 créant l'article L162-17-4-3 du Code de la sécurité sociale, puis du décret n° 2021-1356 du 15 octobre 2021. Il est prévu que doit être rendu public le montant des investissements publics de recherche et développement dont les entreprises ont bénéficié pour le développement des médicaments inscrits ou ayant vocation à être inscrits sur l'une des listes mentionnées à différents articles du même code.

Ces déclarations portent sur l'ensemble des médicaments remboursés ou ayant vocation à l'être dans les cinq ans, ce qui est très ambitieux. On a donc mis en place une plateforme en ligne, en fin d'année, pour recenser ces déclarations et permettre d'identifier les sources de financement public des médicaments. Cela permet aussi de réaliser une cartographie et un inventaire des subventions possibles. Ceci ne sera sans doute pas exhaustif, car on a une très faible visibilité au niveau des collectivités territoriales notamment. Compte tenu de la mise en œuvre tardive de la plateforme, nous avons finalement prorogé la possibilité d'effectuer cette déclaration jusqu'au 15 mai 2022.

Jean-Patrick Sales