



UNE CONVENTION INTERNATIONALE SUR LA RECHERCHE-DÉVELOPPEMENT

POUR COMBLER LES LACUNES DU SYSTÈME D'INNOVATION MÉDICALE

« Aujourd'hui, nous sommes confrontés à une injustice croissante : plus de 90 % des décès dus aux maladies infectieuses surviennent dans les pays en développement. Des patients atteints du Sida, de la tuberculose, de la maladie du sommeil... meurent parce qu'ils n'ont pas accès aux médicaments essentiels qui pourraient les sauver. Ces traitements ne sont pas disponibles soit parce qu'ils sont trop chers, soit parce que leur production a été arrêtée car elle n'était pas rentable, soit enfin parce que la recherche et le développement de nouveaux traitements sont au point mort.

Ces mécanismes d'exclusion sont les prochains défis auxquels nous devons faire face.

Ce défi ne doit pas être seulement le nôtre, mais aussi celui des gouvernements, des organisations gouvernementales internationales, de l'industrie pharmaceutique et d'autres ONG. Ce que nous demandons en tant que membres de la société civile, ce sont des changements et non des gestes de charité. »

Discours du prix Nobel par le Dr James Orbinski, Président International de Médecins Sans Frontières 1998-2001, après que MSF ait reçu le Nobel de la Paix en 1999.

Plus d'une décennie après que l'organisation médicale humanitaire internationale Médecins Sans Frontières (MSF) ait accepté le Prix Nobel de la Paix, nos équipes sur le terrain sont encore confrontées quotidiennement au fait que les médicaments, les outils diagnostiques et les vaccins nécessaires pour traiter les patients sont indisponibles, inappropriés ou inabordables sur le plan financier.

Cette situation est une conséquence directe du système qui prévaut actuellement en matière d'innovation médicale. Depuis dix ans, les experts de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sont engagés dans un processus d'analyse et de délibérations. Au terme de ce processus, ils considèrent qu'il est aujourd'hui temps de changer la façon dont la « recherche et développement » (R&D) est menée afin de répondre aux besoins des pays en développement. Les gouvernements ont désormais la possibilité de soutenir cette recommandation historique et d'entamer des négociations en vue d'une convention juridiquement contraignante sur la R&D biomédicale qui permettrait de combler les besoins en recherche.

Pourquoi le modèle de R&D actuel ne répond pas aux besoins des pays en développement

C'est la loi du marché qui prévaut sur le système actuel de R&D, et non les besoins en santé. La R&D s'appuie principalement sur le système de brevets pour recouvrer les coûts de R&D. Cela crée deux problèmes principaux.

Tout d'abord, les besoins des habitants des pays riches l'emportent sur les besoins des habitants des pays pauvres. Lorsque les personnes touchées par une maladie donnée sont en nombre insuffisant ou sont trop pauvres pour rivaliser avec le marché des pays riches, les défis en termes de recherche médicale restent sans réponse¹. L'innovation étant stimulée par les besoins des pays riches, les produits pharmaceutiques sont conçus principalement pour les contextes à revenus élevés. Ce n'est que dans un deuxième temps que ces produits sont déployés dans des contextes à ressources limitées – et ce, même si ces produits ne sont pas pratiques à utiliser dans les pays en développement, ou s'ils ne sont pas adaptés aux souches spécifiques des agents infectieux de ces pays.

Deuxièmement, pour ce qui concerne les maladies qui affectent tant les pays riches que les pays pauvres et dont le nombre de patients, dans les pays riches, est suffisant pour constituer un marché porteur, des produits pharmaceutiques existent bel et bien. Mais ils sont souvent hors de prix. C'est le cas par exemple des nouveaux médicaments contre le VIH/SIDA et le cancer. Cette injustice conduit à de violentes batailles juridiques entre ceux qui cherchent à conforter les monopoles protégés par brevets, et ceux qui cherchent à garantir un meilleur accès aux médicaments au travers des prix les plus abordables.

Au cours des dix dernières années, des partenariats de développement de produits (PDP) ont été créés pour combler certains besoins en recherche, et de nouvelles sources de financement provenant de fondations philanthropiques et de gouvernements ont vu le jour. MSF a également joué un rôle. En 2003, MSF a cofondé la *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi) en collaboration avec

plusieurs instituts publics de recherche. MSF continue d'être l'un de ses principaux bailleurs de fonds de DNDi². Par le biais de nos opérations sur le terrain, nous participons également à l'innovation sur les produits et à leur introduction partout où cela est possible.

Ces efforts ont abouti à certaines améliorations de première importance. Toutefois, dans l'ensemble, ces efforts ont été réalisés au cas par cas. Ils ne constituent pas un système pérenne conçu pour répondre aux défis actuels des pays en développement, en matière de santé.

Il est urgent de mettre en place un système complémentaire pour stimuler et financer l'innovation en faveur des pays en développement³. Un tel système doit permettre d'accélérer le développement de vaccins, d'outils diagnostiques et de médicaments qui soient conçus spécifiquement pour répondre aux besoins en santé des populations des pays en développement.

La liste des besoins

→ **Examens diagnostiques** : des outils compacts, simples d'utilisation, solides, fiables et abordables sur le plan financier, aussi bien pour le diagnostic initial et que pour le suivi des patients. Ces outils doivent pouvoir être utilisés au niveau des services de soins de santé primaires, aussi près que possible du chevet du patient.

→ **Médicaments** : un pipeline bien garni de nouveaux médicaments destinés à la lutte contre les maladies qui touchent les pays en développement. Nous avons besoin de médicaments efficaces, bien tolérés, peu coûteux et adaptés aux contextes à ressources limitées (thermostables, nécessitant peu de prises de médicaments et avec un schéma de traitement aussi court que possible). Des médicaments de nouvelle génération doivent être disponibles à mesure que la résistance apparaît.

→ **Vaccins** : des formulations et des présentations adaptées aux contextes à ressources limitées : des vaccins qui sont thermostables, qui peuvent être administrés sans injection et qui nécessitent un nombre moins élevé de doses ou qui relèvent d'un schéma vaccinal souple et aménageable. De nouveaux vaccins abordables financièrement sont nécessaires pour cibler les maladies ou les souches d'agents pathogènes qui sont les plus courantes dans les pays en développement.

À quoi pourrait ressembler une convention sur la R&D en santé ?

En créant une convention juridiquement contraignante sur la R&D en santé, les pays s'accorderaient sur un système d'innovation médicale pérenne appuyé par un financement adéquat et prévisible. Ce système permettrait de fournir des produits pharmaceutiques qui répondent aux besoins en santé prioritaires des pays en développement.

La convention mettrait en place des règles pour veiller à ce que les nouveaux produits soient accessibles et abordables financièrement.

A quoi ressemblerait cette convention ? Les modalités et conditions seraient négociées par les pays au travers d'un processus dirigé par l'OMS, comme cela a été le cas pour la Convention-cadre pour la lutte antitabac, créée en vertu de l'article 19 de la Constitution de l'OMS et qui compte maintenant plus de 160 pays signataires.

Le Groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement (CEWG) vient de remettre son rapport final⁴. Le CEWG conclut qu'une convention pourrait apporter plusieurs avancées concrètes :

→ Lancer un processus inclusif pour déterminer les priorités en recherche-développement médicale sur la base de preuves scientifiques.

L'OMS et ses partenaires ont déjà défini les priorités en R&D pour certaines maladies. Un exercice similaire, plus global cette fois, et couvrant tous les besoins en santé, devrait maintenant être entrepris dans le cadre de la convention sur la R&D. Pourquoi est-ce nécessaire ?

- Cela permettrait d'orienter l'innovation vers **les besoins des pays en développement, qui ne sont aujourd'hui pas pris en compte par le modèle de R&D fondé sur la loi du marché**. Dans le cadre de leur travail dans environ 65 pays, les médecins de MSF sur le terrain se font les témoins de nombreux besoins. Cinq des besoins les plus évidents en matière d'innovation médicale d'aujourd'hui sont décrits dans le présent rapport : il faut développer des vaccins plus appropriés, répondre aux besoins non satisfaits en matière de VIH/SIDA, s'attaquer à la résistance aux antibiotiques, développer des outils de diagnostic et de traitement des maladies tropicales négligées (MTN), ainsi que pour le diagnostic et le traitement de la tuberculose.
- Cela pourrait permettre de surmonter les problèmes dus au fait que les produits sont trop souvent **inadaptés aux besoins des pays en développement**. À l'heure actuelle, les fruits de l'innovation médicale sont conçus d'abord et avant tout pour répondre aux besoins des pays riches, et ne sont déployés dans le monde en développement que dans un deuxième temps, sans les modifications nécessaires pour les adapter aux contextes à ressources limitées. Or les besoins en santé des pays en développement sont différents - les vaccins antirotavirus, par exemple, développés pour les marchés à revenus élevés

ciblent moins bien les besoins des pays d'Afrique subsaharienne, où des souches différentes du virus sont plus répandues. Les conditions varient également : en raison de la faiblesse des infrastructures sanitaires, les produits devraient être aussi simples que possible pour qu'ils puissent être déployés dans des zones reculées ou être utilisés correctement par des agents de santé peu qualifiés. Il nous faut, à titre d'exemple, des vaccins qui peuvent être administrés sans aiguille, ou sans chaîne du froid, ou avec des schémas vaccinaux simples qui n'obligent pas à retrouver la trace d'un même enfant à plusieurs reprises.

→ Associer aux priorités mondiales de R&D, un financement adéquat et pérenne.

À ce jour, il n'existe aucun lien entre les efforts pour déterminer les priorités en R&D d'une part, et les initiatives visant à stimuler le financement de l'innovation médicale de l'autre. En d'autres termes, les efforts que nous déployons pour attirer l'attention sur des besoins en santé insatisfaits ne s'articulent avec aucun processus qui permettrait effectivement d'orienter la R&D vers les domaines de santé prioritaires. Nous demeurons tributaires d'un patchwork d'initiatives de R&D de faible envergure, non coordonnées entre elles, et lancées au cas par cas. Les priorités de ces initiatives sont fixées par les institutions philanthropiques, les gouvernements des pays donateurs et les programmes de responsabilité sociale, plus qu'en fonction des besoins des patients.

Les priorités en santé devraient être associées à des engagements financiers juridiquement contraignants par le biais de la convention sur la R&D. Quels seraient alors les résultats obtenus ?

- La convention ferait en sorte que l'argent soit dirigé vers une priorité en santé donnée. Les besoins en recherche et le financement requis pour la **tuberculose**, par exemple, ont été clairement définis par l'OMS, suite à un processus impliquant un large éventail de partenaires⁵. Le Plan mondial Halte à la tuberculose 2011-2015 énumère des objectifs détaillés de R&D, détaillant les médicaments, examens diagnostiques et vaccins nécessaires, ainsi que les coûts estimés de la recherche dans chacun de ces domaines⁶. Or la définition de ces priorités n'étant associée à aucun apport financier, il est impossible de stimuler convenablement le développement des produits qui font défaut. Le financement de la recherche sur la tuberculose accuse donc un gros retard par rapport aux objectifs fixés par le Plan mondial. En 2010, le développement de médicaments contre la tuberculose a bénéficié de seulement 31 % des USD 740 millions que le Plan mondial avait fixés comme objectif. Le financement des tests diagnostiques de la tuberculose n'a atteint que 14 % des USD 340 millions recherchés⁷.
- Les priorités de recherche sur le **VIH/SIDA**⁸ ont également été fixées par l'OMS et l'ONUSIDA. Mais la définition d'une telle priorité ne garantit aujourd'hui pas son financement. Il n'existe donc aucun moyen de s'assurer que les efforts nécessaires seront poursuivis. Il n'est pas garanti que les forces du marché à elles seules auront un effet incitatif suffisant sur le développement des antirétroviraux à libération prolongée qui pourraient être d'une grande utilité pour faire accéder davantage de malades aux traitements

dans les pays en développement. La même situation prévaut pour les antirétroviraux pédiatriques, car le VIH pédiatrique a été en grande partie éliminé dans les pays industrialisés. Une convention pourrait favoriser la mise en place de mécanismes financiers incitatifs nécessaires pour répondre aux besoins en R&D sur le VIH dans les pays en développement.

- La convention fournirait une base solide pour l'innovation en faveur des **maladies tropicales négligées** (MTN). La R&D dans ce domaine est actuellement très fragile. Gravement négligées par le système commercial, la leishmaniose viscérale, la maladie du sommeil et la maladie de Chagas ont attiré des investissements en R&D inférieurs à USD 150 millions en 2010⁹. Avec le système actuel largement tributaire de la philanthropie et de la générosité de quelques pays donateurs, le risque est de soudainement voir certains domaines abandonnés si les priorités des donateurs venaient à changer. Un mode de financement pérenne et prévisible est nécessaire pour que les produits contre les MTN actuellement dans le pipeline franchissent les différentes étapes de la recherche et soient mis sur le marché.

Qui paye quoi ?

Le niveau de contribution de chaque pays signataire de la convention serait déterminé lors du processus de négociation de la convention. Il devrait être fondé sur un principe de partage équitable, et refléter la capacité de payer de chacun des pays. Le rapport d'experts de l'OMS recommande que « chaque pays doit s'engager à consacrer au moins 0,01 % de son PIB à la R&D financée par le secteur public pour répondre aux besoins de santé des pays en développement »¹⁰.

Les experts de l'OMS suggèrent que les pays pourraient respecter leurs engagements financiers de différentes façons – en finançant directement l'innovation médicale pour atteindre les objectifs de la Convention, et/ou en contribuant à un fonds commun¹¹. Ils suggèrent qu'entre 20-50 % de l'obligation financière d'un pays devrait aller à un mécanisme de financement commun¹².

Le rapport recommande également un certain nombre de propositions de taxation directe et indirecte pour mobiliser les fonds requis – y compris l'introduction d'une taxe sur les transactions financières dont une partie des recettes serait consacrée à la R&D en santé¹³.

→ S'assurer que l'argent sert à stimuler la R&D de manière efficace :

A mesure que les sommes contribuées par les bailleurs de fonds se font de plus en plus rares, il faut encourager des modèles d'innovation qui permettent de tirer le meilleur profit de ces fonds limités. Aujourd'hui, le développement de médicaments par l'industrie pharmaceutique est très coûteux, et son efficacité est remise en question. L'industrie affirme que les coûts de R&D se chiffrent à USD 1,3 milliard par médicament,¹⁴ alors que les coûts réels sont probablement beaucoup moins élevés¹⁵. Il est donc essentiel de s'appuyer sur des modèles alternatifs de R&D, notamment en

exploitant les coûts moins élevés rendus possibles par les laboratoires dans les pays émergents.

Une convention pourrait promouvoir un modèle de R&D plus efficient¹⁶. Quels seraient alors les résultats obtenus ?

- La convention pourrait exploiter **des modèles de collaboration pour mener la R&D** avec un bon ratio coût-efficacité. DNDi précise, par exemple, qu'« en neuf ans et avec 120 millions d'euros [USD 158 millions], DNDi a développé six nouveaux traitements pour les maladies négligées qui améliorent considérablement les options de traitement existantes, et a établi un pipeline prometteur qui comprend notamment 11 nouvelles entités chimiques »¹⁷. En outre, DNDi estime que le coût de développement complet d'une nouvelle entité chimique se situe entre USD 130 et 235 millions¹⁸ – une petite fraction du coût des USD 1,3 milliard de dollars cités par l'industrie pharmaceutique.
- La convention permettrait d'éviter de gaspiller les précieuses ressources des donateurs **en mettant à profit la capacité des fabricants des pays émergents** à produire des produits moins coûteux. Grâce aux coûts moins élevés du Serum Institute of India, par exemple, le Projet Vaccins Méningite a permis de rendre disponible le vaccin, dans les pays de la « ceinture de la méningite », à un prix abordable de moins de \$0,50 par dose. D'autre part, l'engagement d'achats anticipés (*Advance Market Commitment* en anglais – AMC) pour les vaccins contre le pneumocoque – qui offre un stimulus de USD 1,5 milliard aux fabricants pour vendre leurs vaccins dans les pays en développement – bénéficie principalement aux entreprises multinationales plutôt que d'inciter de nouveaux fournisseurs de marchés émergents à investir dans le développement et la production d'un produit moins cher¹⁹.
- La convention pourrait attirer **davantage d'acteurs** dans la R&D. Les subventions et financements accordés aux partenariats de développement de produits (PDP) sont les bienvenus, mais d'autres mécanismes sont également nécessaires pour inciter davantage d'acteurs à s'impliquer. Le rapport d'experts de l'OMS recommande que les fonds soient alloués par le biais de primes (*prizes* en anglais)²⁰. Ces primes permettent de mobiliser de nouvelles ressources pour un domaine de recherche donné, mais elles sont différentes des mécanismes classiques de subvention, qui ne peuvent cibler qu'un seul groupe de recherche à la fois. Les primes permettent de faire progresser plusieurs projets de recherche prometteurs dans le même temps. L'idée consiste à octroyer une récompense, après chaque étape décisive de la recherche, à celui ou ceux qui ont atteint les objectifs fixés. Cela permet d'essayer plusieurs approches pour résoudre un même problème de recherche. En outre, les primes ne récompensent que l'obtention de résultats. Si aucune avancée significative n'est réalisée, il n'y aura pas de gaspillage des ressources. Un exemple concret exploré par MSF est l'utilité des primes pour l'élaboration d'un nouvel examen diagnostique pour la tuberculose utilisable dans les centres de soins de santé les plus reculés²¹. Une prime ciblant la découverte et la validation de biomarqueurs pourrait s'avérer utile, car cette recherche constitue une étape prioritaire vers le développement d'un nouvel examen diagnostique de la tuberculose simple d'utilisation²². MSF explore actuellement la faisabilité d'une prime pour la découverte de nouveaux biomarqueurs permettant d'évaluer la réponse parasitologique au traitement de

la maladie de Chagas. Là aussi, il s'agit d'une première étape vers la mise au point d'un examen de suivi post-thérapeutique.

À quoi l'argent devrait-il servir ?

Les experts de l'OMS recommandent qu'« aux termes de la convention, la R&D devrait être axée sur la mise au point de technologies sanitaires pour les maladies des types II^a et III ainsi que sur les besoins particuliers des pays en développement concernant les maladies du type I.²³ »

« Les fonds supplémentaires qui seraient dégagés si tous les pays respectaient leur engagement lié au 0,01 % devraient être utilisés en particulier pour :

- financer la R&D dans tous les secteurs (public, privé et partenariats public-privé) afin de répondre aux besoins de santé reconnus des pays en développement concernant les types de R&D définis dans notre mandat ;
- financer toutes les phases de la R&D, notamment au moyen d'approches fondées sur le libre accès pour la R&D et des fonds pour l'attribution de primes, ainsi que le coût des tout derniers stades de la mise au point, y compris les essais cliniques ;
- aider à renforcer le potentiel de R&D des pays en développement et promouvoir le transfert de technologie. »²⁴.

→ *Établir des normes pour garantir l'accès aux fruits de la R&D.*

Dans le cadre du système actuel d'innovation médicale, l'orientation de la R&D est essentiellement tributaire des situations de monopoles protégées par brevets, et des prix élevés qui en découlent. Le fait que les produits deviennent alors inabordablement financièrement pour les patients dans les pays en développement est un phénomène secondaire, et ce malgré les batailles répétées entre détenteurs de brevets et patients. Il est nécessaire de lancer des initiatives fondées sur le principe capable de dissocier ou de séparer le coût de la R&D, d'une part, et le prix du produit fini, d'autre part. Cette dissociation (de-linkage en anglais) est nécessaire, afin que le coût de la R&D soit payé à l'avance par le biais de subventions ou de primes, et non pas recouvré par l'intermédiaire de prix de vente élevés.

La convention sur la R&D pourrait établir des normes pour stimuler l'accès à des produits financièrement abordables. Quels pourraient être les effets de telles normes ?

- Elles pourraient renforcer **les bonnes pratiques actuelles** en matière de R&D, et les consolider en normes. Les efforts de R&D pourraient être encouragés à respecter les critères suivants : dissociation entre coût de la R&D et prix des produits, transferts de technologie à des producteurs à bas coûts, engagements par les producteurs à fournir des quantités déterminées à un prix déterminé. Le Projet Vaccins Méningite (PVM), un partenariat entre PATH et l'OMS de

^a Les maladies de type I sont prévalentes dans les pays pauvres comme dans les pays riches, avec partout un grand nombre de personnes vulnérables exposées. Les maladies de type II sont prévalentes dans les pays pauvres comme dans les pays riches, mais une proportion substantielle des cas touche les pays pauvres. Les maladies de type III touchent exclusivement ou presque les pays en développement, Voir <http://www.who.int/phi/en/>

mise au point d'un vaccin contre la méningite A, illustre ce qui peut être réalisé lorsque les besoins en santé et la question du prix du produit final sont pris en compte dès le début du processus de développement. Conçu pour répondre aux besoins spécifiques de la « ceinture de la méningite » en Afrique subsaharienne, le vaccin a été mis au point grâce à un transfert de technologie vers un producteur de pays en développement, qui s'est engagé à assurer un certain niveau d'approvisionnement à un prix abordable. PVM a identifié et obtenu l'accès à une technologie appropriée appartenant à la FDA des États-Unis et est parvenu à un accord avec le Serum Institute of India (SII) pour développer et produire le nouveau vaccin à un prix abordable. En échange d'engagements sur le prix et l'approvisionnement, SII a bénéficié du transfert de technologie et de savoir-faire, tandis que PATH a financé les essais cliniques. Le nouveau vaccin MenAfriVac a été préqualifié par l'OMS en juin 2010 et a été déployé, y compris par MSF, dans les pays de la ceinture de la méningite, à un prix abordable de moins de USD 0,50 par dose.

- De telles normes pourraient encourager **le partage des résultats de la recherche médicale**, surmontant le problème des barrières de propriété intellectuelle empêchant l'accès aux résultats de la **recherche au stade précoce**. Les experts de l'OMS recommandent que les résultats de la R&D soient considérés comme des biens publics²⁵, disponibles gratuitement à des fins de recherches plus avancées. Des normes pourraient donc être fixées pour encourager tout groupe obtenant du financement par le biais de la convention à mettre les connaissances qui résultent du financement obtenu à disposition des autres chercheurs, et ce, gratuitement et « sans restrictions légales ou contractuelles »²⁶. Le consortium open-source sur la découverte de médicaments antituberculeux en Inde est un bon exemple de R&D fondé sur le partage des connaissances²⁷. En revanche, le Consortium de recherche sur les maladies tropicales négligées « WIPO Re:Search » pourrait faire mieux. Certes, le consortium propose l'accès à des molécules détenues par les laboratoires pour les MTN, le paludisme et la tuberculose,²⁸ mais les normes d'accès sont beaucoup trop faibles. Ainsi, seuls les pays les moins avancés ont accès à des licences sans royalties, laissant les populations vulnérables de côté dans d'autres pays, comme les patients atteints du kala-azar en Inde ou la maladie de Chagas en Bolivie ou au Paraguay. La convention sur la recherche-développement doit être plus ambitieuse et prendre comme point de départ la promotion de la santé publique. Les licences sans royalties devraient, au minimum, inclure tous les pays endémiques.
- De telles normes pourraient faire en sorte que **l'accessibilité d'un produit soit prise en compte dès le début de son développement**. L'innovation n'est utile que si elle est accessible aux patients qui en ont besoin. Pourtant, de nombreux nouveaux produits médicaux qui permettraient de sauver des vies et de lutter contre des maladies dans les pays en développement demeurent hors de prix. Afin de garantir à la fois l'innovation médicale, *et* l'accès aux produits finis, la question de l'accessibilité devrait être envisagée à toutes les étapes, de la recherche fondamentale au développement de produits et à la livraison. Certains choix pourraient ainsi être privilégiés, comme la sélection d'une conception à faible coût ou de producteurs à faible coût. Un nouveau test diagnostique pour la tuberculose – l'Xpert MTB/RIF – approuvé par l'OMS en 2010 représente une avancée importante car elle offre des résultats plus rapides. Mais les coûts de fabrication, et donc les prix à l'achat, sont élevés :

même à des prix réduits négociés pour 150 pays à revenu faible ou moyen, chaque test coûte près de USD 17 – trois tests étant nécessaires par personne – et chaque machine coûte jusqu'à USD 17 500²⁹.

- De telles normes pourraient **garantir que la propriété intellectuelle ne soit pas un obstacle** pour l'accès aux produits développés grâce au financement obtenu par le biais de la convention. La concurrence entre plusieurs producteurs est la solution la plus efficace pour faire chuter les prix de façon pérenne vers un niveau abordable³⁰. Les médicaments génériques ont ainsi permis de faire baisser le prix du traitement de première ligne du VIH de l'ordre de 99 %, de plus de USD 10 000 en 2000 à moins de \$100 aujourd'hui³¹. Toutefois, lorsque les brevets dans les principaux pays producteurs de génériques empêchent la concurrence, les prix demeurent élevés. Le prix le plus bas pour le darunavir, un antirétroviral, pour tout bénéficiaire du Fonds mondial, par exemple, est actuellement de USD 1232 pour un traitement d'un an³² ; pour l'étravirine, le plus bas prix payé est USD 5840³³. La convention devrait inclure des normes pour veiller à ce que tous les produits développés grâce au financement obtenu par le biais de la convention doivent être exemptés de barrières de propriété intellectuelle, au moyen d'accords de licence avec des fabricants multiples, de sorte que la concurrence ait un effet maximal sur la réduction du prix.
- De telles normes pourraient fixer des **engagements d'approvisionnement et de prix pour assurer un accès abordable, même lorsqu'une concurrence sur la baisse des prix n'est pas envisageable**. Lorsque le marché d'un produit développé par le biais de la convention est trop restreint pour soutenir une forte concurrence, comme par exemple les traitements pour certaines maladies tropicales négligées, un accès abordable pourrait être assuré grâce à l'obtention d'engagements de prix et d'approvisionnement de la part du développeur. Ces engagements devraient être convenus dès le départ du processus de recherche & développement.
- De telles normes pourraient, enfin, exploiter le potentiel des fabricants à faible coût des pays en développement grâce au **transfert de technologie**, comme en témoigne le développement du vaccin contre la méningite A.

Les discussions à l'OMS menant à la proposition de Convention sur la recherche & développement biomédicale

En 1996, l'Assemblée mondiale de la Santé a convenu d'entamer des négociations relatives à la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac (CCLAT) en vertu de l'article 19 de la Constitution de l'OMS. En 2003, la CCLAT a été adoptée en tant que premier traité sous les auspices de l'OMS.

En 2006, le rapport de la Commission sur la propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique, sous l'égide de l'OMS, demande à cette dernière de s'attaquer aux barrières créées par la propriété intellectuelle dans les domaines de l'innovation et à l'accès aux médicaments³⁴. Un groupe de travail intergouvernemental sur la santé publique, l'innovation et la propriété intellectuelle est formellement établi et chargé de créer un cadre pour assurer la viabilité de la recherche & développement sur les maladies qui touchent de façon disproportionnée les pays en développement³⁵.

En 2008, après deux ans de négociations, les pays ont adopté la Stratégie mondiale et le Plan d'action pour la santé publique, l'innovation et la propriété intellectuelle³⁶. Un des résultats de la Stratégie a été la création, lors de l'Assemblée mondiale de la Santé en 2010, du Groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement (CEWG).

Le rapport de la CEWG a été publié le 5 avril 2012. Sa principale recommandation est que les États membres de l'OMS entament un processus permettant d'établir une convention juridiquement contraignante sur la recherche & développement, qui réponde aux besoins sanitaires des pays en développement, selon l'article 19 de la Constitution de l'OMS³⁷.

-0-

Pourquoi une convention sur la recherche-développement est nécessaire

Nous mettons ici en évidence cinq lacunes importantes de l'innovation médicale, illustrant les domaines qui bénéficieraient d'une convention juridiquement contraignante de recherche-développement en santé.

Vaccins : des produits inadaptés

« Maintenir la chaîne du froid pour conserver les vaccins à la bonne température quand il fait 45 degrés Celsius à l'extérieur est un défi majeur. Dans certaines zones rurales, garder les frigos en état de marche est déjà difficile, et nous devons fabriquer suffisamment de packs de glace pour que les vaccins soient encore froids au moment où nous vaccinons les enfants. Le simple fait de transporter les vaccins dans les villages demande un effort de logistique considérable. »

Dr Michel Quéré, conseiller médical de MSF pour les programmes au Niger, au Tchad et en RDC

- Ces dernières années, le système actuel de recherche & développement a stimulé avec succès le développement de nouveaux vaccins axés sur les besoins des pays riches. Parfois, ces produits sont bien adaptés aux besoins épidémiologiques, mais ce n'est pas toujours le cas. Les deux vaccins préqualifiés par l'OMS contre le rotavirus, qui provoque des maladies diarrhéiques, ciblent les souches de rotavirus prédominantes aux Etats-Unis. Or les résultats de recherche préliminaires indiquent que la diversité des génotypes retrouvés dans certains pays d'Afrique subsaharienne pourrait exiger un vaccin anti-rotavirus plus approprié pour l'épidémiologie locale du rotavirus.³⁸
- Les efforts actuels en R&D n'ont pas réussi à produire des vaccins adaptés aux besoins logistiques spécifiques des pays en développement. De nouvelles technologies qui pourraient éliminer la nécessité de recourir à la chaîne du froid ou permettre l'administration sans injection sont des pistes qui ne sont

pas suffisamment explorées au profit des pays en développement. L'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite a pu compter sur des agents de santé communautaires pour vacciner les enfants dans les villages reculés, ce qui a été rendu possible, du moins en partie, par le fait que le vaccin est administré par voie orale. Davantage d'investissements sont nécessaires dans le développement de vaccins pouvant être inhalés, administrés par voie orale ou au moyen de micro-aiguilles.

- Il y a pénurie de recherche & développement sur les maladies qui affectent principalement les pays en développement, comme la tuberculose, le choléra, la typhoïde, la dengue, le paludisme et d'autres maladies tropicales. Au-delà du soutien philanthropique et gouvernemental sporadique, il n'existe aucun modèle incitant à la R&D, de la découverte jusqu'au développement.

VIH : les besoins non satisfaits des pays en développement

« Un médicament antirétroviral important chez les enfants est le lopinavir/ritonavir. Il existe sous forme de sirop qui doit être conservé à une température comprise entre deux et huit degrés jusqu'au moment d'être administré. Il peut ensuite être stocké pendant six semaines seulement, mais uniquement à une température inférieure à 25 degrés, et nous devons dire aux familles de creuser un trou dans le sol et de garder le médicament dans un pot d'argile afin de conserver le médicament au frais. Évidemment, cette solution est peu pratique. Le sirop a un goût terrible pour les enfants et contient plus de 40 % d'alcool, ce qui en fait un médicament peu approprié pour les jeunes enfants. Nous avons urgemment besoin d'une autre solution. »

Dr Marianne Gale, conseillère médicale de MSF pour la tuberculose et le VIH pédiatriques

- Le traitement du VIH dans les pays en développement a bénéficié de la mise au point d'un traitement très efficace avec des effets secondaires réduits et des options de traitement alternatives en cas d'échec du traitement. Les besoins en innovation des pays en développement demeurent néanmoins criants. Les options thérapeutiques pourraient potentiellement être transformées grâce au développement de formulations à libération prolongée – idéales pour la décentralisation des soins car il ne serait plus nécessaire de prendre des antirétroviraux chaque jour – et de synthèses à faible coût qui pourraient mener à une baisse significative des prix³⁹. Il est pourtant peu probable que les laboratoires pharmaceutiques considèrent ces nouvelles possibilités comme suffisamment rentables, et les avancées tant espérées pourraient ne jamais voir le jour sans intervention spécifique.
- Les besoins des enfants vivant avec le VIH ont été systématiquement négligés parce que le marché est considéré comme trop petit pour stimuler l'investissement commercial. Il y a quelque 3,4 millions d'enfants infectés par le VIH, mais la quasi-totalité d'entre eux vivent dans le monde en développement, faisant du VIH chez les enfants une maladie négligée⁴⁰. L'OMS recommande un traitement antirétroviral immédiat pour tous les enfants infectés par le VIH âgés de moins de deux ans, mais pour certains antirétroviraux, l'innocuité et le dosage approprié n'ont pas encore été établis chez les enfants et des formulations appropriées n'existent tout simplement pas.

- La charge virale est de plus en plus reconnue comme un outil essentiel de suivi des patients sous ARV. Dès 2003, les directives de l'OMS reconnaissent l'importance de la charge virale et exprimaient l'espoir que de nouvelles méthodes de mesure de la charge virale de plus en plus abordables puissent faciliter le suivi du traitement⁴¹. Les dernières directives de l'OMS recommandent aux pays de commencer à appliquer la mesure de la charge virale. Cependant, une décennie plus tard, il n'existe toujours pas d'outil simple, adapté et abordable qui permettrait aux gouvernements de pays à ressources limitées d'offrir systématiquement le suivi de la charge virale.

Résistance aux antibiotiques : l'innovation médicale est au point mort

« Un certain nombre de maladies traitables auparavant, incluant certaines maladies mortelles chez les enfants en Afrique, sont de plus en plus difficiles et coûteuses à traiter en raison de la résistance aux antibiotiques. Dans la pratique, cela pourrait signifier que beaucoup de ces maladies ne pourront être traitées. »

Nathan Ford, coordinateur médical, Campagne d'accès aux médicaments essentiels de MSF

- La résistance aux antibiotiques, notamment dans les pays pauvres et touchés par les conflits, menace les gains réalisés dans le traitement des infections bactériennes potentiellement mortelles, comme la septicémie, la pneumonie, la dysenterie et les infections nosocomiales. MSF a documenté la résistance d'un large éventail d'agents pathogènes dans des contextes différents⁴². Ce phénomène ne fait qu'alourdir le fardeau pesant sur des patients déjà très vulnérables, y compris les enfants souffrant de malnutrition, les personnes vivant avec le VIH/SIDA et les patients hospitalisés.
- Pour s'attaquer au problème de la résistance aux antibiotiques, le développement de nouvelles classes d'antibiotiques et de nouveaux tests diagnostiques adaptés est nécessaire, afin de guider l'utilisation appropriée des antibiotiques et réduire l'utilisation abusive (par exemple, en faisant la distinction entre les infections virales et bactériennes). Dans le cadre du système de recherche & développement actuel, le développement de nouveaux antibiotiques a été négligé. Les laboratoires ont jugé ces marchés peu attrayants au vu des restrictions qui entourent l'utilisation de tout nouvel antibiotique – ce qui maintiendrait les chiffres de ventes à un niveau relativement faible. Les traitements de courte durée pour les affections aiguës sont également moins rentables que les maladies chroniques qui nécessitent des traitements à long terme. Des mesures incitatives sont nécessaires pour encourager la recherche & développement sur de nouveaux antibiotiques et de nouveaux tests diagnostiques, ainsi que de nouvelles normes pour inciter les développeurs à vendre les produits à bas prix et offrir des licences à d'autres fabricants⁴³.

Maladies tropicales négligées (MTN) : un investissement minuscule

« Nos médecins doivent régulièrement effectuer des ponctions lombaires pour confirmer le diagnostic de la maladie du sommeil à un stade avancé. Effectuer une

ponction lombaire sur le terrain est risqué et douloureux. Quand j'étais en charge des programmes de MSF sur la maladie du sommeil en République du Congo, la seule perspective de la procédure était suffisante pour que les personnes soupçonnées d'avoir la maladie prennent la poudre d'escampette plutôt que de la subir. »

Dr Unni Karunakara, président international de MSF

- Depuis plus de 20 ans, MSF a organisé des programmes spécifiques de lutte contre trois MTN qui mettent en danger la vie des patients: la maladie de Chagas, le kala-azar (ou leishmaniose viscérale) et la maladie du sommeil. La plupart des outils diagnostiques et thérapeutiques disponibles contre ces maladies sont particulièrement peu adaptés aux pays où elles sévissent, car ils nécessitent un personnel spécialement formé et une logistique d'un certain niveau. Ainsi, l'algorithme diagnostique pour la maladie du sommeil comprend au moins trois examens différents, y compris l'observation au microscope de liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire. En pratique, seules des équipes spécialisées peuvent diagnostiquer convenablement les patients dans les régions éloignées d'Afrique où la maladie du sommeil sévit. Le traitement des adultes atteints de la forme chronique de la maladie de Chagas présente une efficacité limitée et de nombreux effets secondaires sont possibles. En raison de ces inconvénients, de nombreux médecins en Amérique latine n'osent pas offrir un traitement antiparasitaire aux patients atteints de la maladie de Chagas âgés de plus de 15 ans.
- Le domaine de la recherche sur les MTN est particulièrement négligé. Selon une étude de MSF, seulement 18 des 1556 nouveaux médicaments développés entre 1975 et 2004 étaient destinés au traitement des maladies tropicales, dont huit d'entre eux contre le paludisme⁴⁴. Les progrès à ce jour sont venus de l'utilisation de médicaments développés pour d'autres indications, de l'utilisation en combinaison des médicaments disponibles et du développement de formulations pédiatriques. DNDi, par exemple, a permis le développement et la mise sur le marché de six traitements optimisés⁴⁵. Ces progrès améliorent le traitement des personnes touchées par les maladies, mais il ne s'agit pas de percées scientifiques en tant que tel. À l'heure actuelle, il n'y a qu'un nombre limité de nouvelles entités chimiques prometteuses qui entrent en phase d'essais cliniques. Davantage d'investissements sont nécessaires pour remplir complètement les pipelines et mettre en œuvre les essais cliniques nécessaires pour toutes les molécules qui ont passé avec succès les premières étapes de la R&D. Mais le modèle actuel permettant de soutenir l'innovation contre les MTN est fragile. Il est en grande partie basé sur la philanthropie et la générosité de quelques pays donateurs. Seulement USD148 millions ont été consacrés à la R&D sur la leishmaniose, la maladie du sommeil et la maladie de Chagas en 2010⁴⁶.

Tuberculose : des décennies de négligence

« La plupart du temps, où nous travaillons, nous avons à prendre une décision en nous basant sur une observation clinique – « dois-je oui ou non traiter cet enfant contre la tuberculose ? ». Prendre une telle décision quand la vie d'un enfant est en jeu est vraiment difficile. Si nous disposions d'un test diagnostique pour la

tuberculose qui pourrait nous donner une réponse en seulement quinze minutes et qui pourrait être utilisé au chevet du malade, dans les endroits les plus reculés où nous travaillons, notre travail et la vie de tant d'enfants s'en verraient transformés. »

Dr Bern-Thomas Nyang'wa, conseiller MSF pour la tuberculose

- Trois partenariats de développement de produits ont été mis en place pour le développement de nouveaux médicaments, de tests diagnostiques et de vaccins pour la tuberculose, et certains fabricants de médicaments ont recommencé à investir de façon limitée dans le développement de médicaments – souvent dans un geste de bonne volonté. Pourtant, les investissements demeurent insuffisants pour aboutir aux percées nécessaires.
- Aucun nouveau médicament antituberculeux n'est arrivé sur le marché depuis les années 1960. Le pipeline, sans amélioration dans le nombre et la qualité des composés, ne sera pas en mesure de produire le nombre de nouveaux médicaments requis dans les prochaines années pour éliminer la tuberculose⁴⁷. La tuberculose continue d'être un marché peu attrayant pour les laboratoires, le pipeline aujourd'hui comptant moins de dix nouveaux médicaments ou médicaments à l'usage clinique nouveau⁴⁸.
- La méthode diagnostique la plus largement répandue, la microscopie, détecte moins de la moitié des cas. MSF a plaidé pour l'élaboration d'un test diagnostique précis et simple d'utilisation, au chevet du malade, pour la détection de la tuberculose. En collaboration avec des experts, MSF a défini les spécifications d'un tel test et a dressé une feuille de route pour son développement⁴⁹. Malgré un large consensus sur sa nécessité, la réalisation d'un test est encore très loin et ne parvient pas encore à attirer les investissements nécessaires.
- Un nouveau test diagnostique pour la tuberculose, l'Xpert MTB/RIF, a été approuvé par l'OMS en 2010 et a été déployé par MSF dans 15 pays. L'arrivée de ce test sur le marché a été une avancée importante dans le traitement de la tuberculose, en procurant des résultats plus rapides. Cependant, puisqu'il faut une alimentation électrique ininterrompue relativement stable et une basse température pour qu'elle fonctionne, le déploiement de la machine dans les milieux périphériques sera difficile. Il s'agit encore d'un test des expectorations, d'usage limité avec les personnes co-infectées par le VIH et les enfants, et ce n'est pas le test simple d'utilisation au point d'intervention réclamé par nos équipes sur le terrain. Cela démontre les limites du fait de compter uniquement sur l'adaptation pour répondre aux besoins des pays en développement.
- On compte également un nombre croissant d'enfants infectés par des formes pharmacorésistantes de la tuberculose, qui sont très difficiles à diagnostiquer et pour lesquelles il n'existe aucun traitement pédiatrique.
- Le vaccin existant ne peut que réduire les complications graves chez les enfants, il ne peut pas prévenir l'infection.

Conclusions et recommandations

« D'une façon générale, il nous semble que le moment est venu pour les États Membres d'entamer un processus menant à la négociation d'un accord juridiquement contraignant sur la recherche-développement axée sur les besoins sanitaires des pays en développement. Ce serait également un moyen de garantir sur des bases solides la mise en œuvre de la Stratégie mondiale et du Plan d'action pour la santé publique, l'innovation et la propriété intellectuelle que les États Membres ont approuvés en 2008 et, en particulier, d'assurer le financement pérenne de la R&D. »⁵⁰

Groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement

Il est temps d'agir. Les États membres ne doivent accepter aucun retard et devraient saisir l'occasion pour consolider et renforcer les acquis fragiles faits au cours des dix dernières années.

En entamant des négociations intergouvernementales pour convenir d'un ensemble de normes guidant la R&D biomédicale axée sur les besoins sanitaires des pays en développement, les États membres ont la possibilité de mettre fin à la négligence des besoins en R&D des pays en développement. Les gouvernements ont la possibilité de favoriser le développement de vaccins, de tests diagnostiques et de médicaments conçus spécifiquement pour le monde en développement, et non conçus pour le monde riche puis adaptés pour le Sud ; de considérer les besoins spécifiques des patients des pays en développement dès le début du processus d'innovation ; de dissocier les coûts de la R&D et le prix des produits finis pour s'assurer que les fruits de l'innovation soient accessibles et abordables ; de dépasser les efforts limités déployés jusqu'à présent, en créant un cadre de R&D pérenne qui réponde aux besoins prioritaires.

Suite à la recommandation du rapport CEWG, les États membres devraient convenir lors de l'Assemblée mondiale de la Santé prévue en mai 2012 d'entamer un processus conduisant à la négociation, en vertu de l'article 19 de la Constitution de l'OMS, d'un accord contraignant sur la recherche et le développement pertinent pour les besoins en matière de santé des pays en développement.

Références

- ¹ MSF, (2001), 'Fatal Imbalance: The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases', http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/NegDis/Docs/NEGDIS_report_FatalImbalance_CrisisInR&D_ENG_2001.pdf, [accessed 24/04/2012].
- ² La DNDi est un partenariat de développement du produit, une organisation à but non lucratif en recherche-développement : <http://www.dndi.org/>
- ³ Dentico N, Ford N. (2005), 'The Courage to Change the Rules: A Proposal for an Essential Health R&D Treaty'. Public Library of Science Medicine (PLoS Med). 2005;2(2):e14, <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0020014> [accessed 24/04/2012].
- ⁴ Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement, (2012), 'La recherche-développement axée sur les besoins sanitaires des pays en développement : renforcement du financement et de la coordination au niveau mondial', http://www.who.int/phi/CEWG_Report_5_April_2012.pdf [accessed 19/04/2012]
- ⁵ Plan mondial Halte à la tuberculose, (2011), 'An International Roadmap for Tuberculosis Research', <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/technical/tbresearchroadmap.pdf> [accessed 19/04/2012].
- ⁶ Plan mondial Halte à la tuberculose, (2010), 'The Global Plan to Stop TB: 2011-2015', http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf, [accessed 19/04/2012].
- ⁷ P. 34, Jiménez-Levi E., Treatment Action Group and WHO Stop TB Partnership, (2012), 'Tuberculosis research and development: 2011 Report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005—2010' 2nd Edition. [accessed 20/04/2012].
- ⁸ Letter to partners 2012: Michel Sidibé, Executive Director, UNAIDS. 2 April 2012. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2012/UNAIDS_2012_LetterToPartners_en.pdf
- ⁹ P. 40, G-Finder, Policy Cures, 'Neglected Disease Research and Development: Is Innovation under threat?', (2011), http://policycures.org/downloads/g-finder_2011.pdf, [accessed 19/04/2012].
- ¹⁰ P. 110, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.
- ¹¹ P. 111, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.
- ¹² P. 123, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.
- ¹³ P.108, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.
- ¹⁴ DiMasi JA, Grabowski HG. The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different? Managerial and Decision Economics. 2007;28(4-5):469-79
- ¹⁵ Light DW, Warburton R (2011). Demythologizing the High Costs of Pharmaceutical Research. *BioSocieties*. 2011;1-17. http://www.pharmamyths.net/files/Biosocieties_2011_Myths_of_High_Drug_Research_Costs.pdf
- ¹⁶ P. 124, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.
- ¹⁷ P. 11, DNDi (2012). Transforming Individual Successes into Sustainable Change to Ensure Health Innovation for Neglected Patients: Why An Essential Health R&D Convention is Needed. DNDi Policy Brief April 2012
- ¹⁸ P. 11, DNDi, Transforming Individual Successes into Sustainable Change to Ensure Health Innovation for Neglected Patients: Why An Essential Health R&D Convention is Needed.
- ¹⁹ P.59, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.
- ²⁰ P. 110, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.
- ²¹ Lemaire, J-F., and Casenghi, M., (2010), 'New diagnostics for tuberculosis: fulfilling patient needs first', *J Int AIDS Soc*. 2010 Oct 25;13:40, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987791/>, [accessed 24/04/2012].
- ²² Madhukar Pai, Jessica Minion, Karen Steingart and Andrew Ramsay, (2010), 'New and improved tuberculosis diagnostics: evidence, policy, practice, and impact'.

²³ P. 122, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.

²⁴ P. 111, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.

²⁵ P. 123, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.

²⁶ P110, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.

²⁷ Bhardwaj A, Scaria V, Raghava GP, Lynn AM, Chandra N, Banerjee S, Raghunandan MV, Pandey V, Taneja B, Yadav J, Dash D, Bhattacharya J, Misra A, Kumar A, Ramachandran S, Thomas Z, Open Source Drug Discovery Consortium, Brahmachari SK. Open source drug discovery- A new paradigm of collaborative research in tuberculosis drug development. *Tuberculosis* (Edinb). 2011 Sep;91(5):479-86

²⁸ WIPO Re:Search Initiative [homepage], <http://www.wipo.int/research/en/> [accessed 24/04/2012].

²⁹ FIND, (2011), 'Update on Xpert MTB/RIF', [online],

<http://www.finddiagnostics.org/media/news/110221.html> [accessed 11/04/2012]

³⁰ Moon S., Lambert E., Childs M., von Schoen-Angerer T., 'A win-win solution?: A critical analysis of tiered pricing to improve access to medicines in developing countries',

<http://www.globalizationandhealth.com/content/7/1/39> [accessed 24/04/2012].

³¹ P. 7, Graph 3, MSF, (2011), 'Untangling the Web of Antiretroviral Price Reductions', 14th Edition, <http://utw.msfaccess.org/>

³² The Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria, PQR Public,

http://bi.theglobalfund.org/analytics/saw.dll?Dashboard&nqUser=PQRExternalUser&PQRLANGUAG E=en&PortalPath=/shared/PQR%20External%20Users/_portal/PQR%20Public&Page=Search%20Transactions [accessed 28/03/12].

³³ The Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria, PQR Public,

http://bi.theglobalfund.org/analytics/saw.dll?Dashboard&nqUser=PQRExternalUser&PQRLANGUAG E=en&PortalPath=/shared/PQR%20External%20Users/_portal/PQR%20Public&Page=Search%20Transactions [accessed 28/03/12].

³⁴ WHO, Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health (CIPIH). Public Health, Innovation and Intellectual Property Rights. Geneva: World Health Organization (WHO); 2006.

³⁵ WHA59.24, (2006), 'Public health, innovation, essential health research and intellectual property rights: towards a global strategy and plan of action', http://apps.who.int/phi/Res59_R24-en.pdf, [accessed 23/04/2012].

³⁶ WHA61.21, (2008), 'Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. Sixty-first World Health Assembly, 19–24 May 2008',

http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_R21-en.pdf [accessed 10/04/2012].

³⁷ P. 120, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.

³⁸ P. 9, Médecins Sans Frontières, (2012), 'The Right Shot: Extending the reach of affordable and adapted vaccines',

http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/Vaccines/Docs/VACC_report_RightShot_EN G_2012.pdf, [accessed 19/04/2012].

³⁹ Médecins Sans Frontières, Solthis, Esther, (2012), 'Antiretroviral sequencing meeting report',

http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/HIV_AIDS/Docs/AIDS_Event_SequencingMtg_Report_ENG_2011_FINAL.pdf, [accessed 19/04/2012].

⁴⁰ Calmy A, Ford N. Improving treatment outcomes for HIV in children. *Lancet* 2011. 20 April.

⁴¹ Ford N, Roberts T, Calmy A. Viral load monitoring in resource-limited settings: a medical and public health priority. *AIDS* 2012

⁴² Médecins Sans Frontières statement: at World Health Day Panel, (2011), 'Combat Drug Resistance: No action today, no cure tomorrow', <http://www.who.int/world-health-day/2011/video/en/index.html> [accessed 19/04/2012].

⁴³ Mossialos E, Morel CM, Edwards S, Berenson J, Marin Gemmill-Toyama M, David Brogan D., (2010), 'Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research. The European Observatory on Health Systems and Policies',

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/120143/E94241.pdf [accessed 19/04/2012].

⁴⁴ Chirac P., Torreele E., (2006), 'Global framework on essential health R&D', *The Lancet*; Vol 367: p. 1560.

⁴⁵ DNDi, Transforming Individual Successes into Sustainable Change to Ensure Health Innovation for Neglected Patients: Why An Essential Health R&D Convention is Needed.

⁴⁶ G-Finder, Policy Cures, 'Neglected Disease Research and Development: Is Innovation under threat?'

⁴⁷ Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2100-9

⁴⁸ Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) 2010 Medicines in Development for HIV and AIDS <http://www.phrma.org/sites/default/files/422/aids20100.pdf>

⁴⁹ Batz HG, Cook G, Reid S. Towards Lab-Free Tuberculosis Diagnosis. Treatment Action Group, the TB/HIV Working Group of the Stop TB Partnership, Imperial College, MSF. Geneva 2011

<http://www.msfaccess.org/content/towards-lab-free-tuberculosis-diagnosis>

⁵⁰ P.120, Rapport du groupe de travail consultatif d'experts sur le financement et la coordination de la recherche-développement.