

Vaccins :
**Etat des lieux de
l'accès dans les pays
en développement et
de la recherche**



Auteur: Paul Wilson

Ce document est le résultat d'études menées par Andrew Jones pour MSF et Paul Wilson pour Oxfam.

Tous les prix en dollars s'entendent en dollars américains.

Photo de couverture: Nico Heijenberg/MSF, Oliver Asselin

Photo de dernière de couverture: Guillaume Ratel, Oliver Asselin

Conception et mise en page: Daniel Jaquet

Version française décembre 2010, traduite d'un rapport en anglais publié en avril 2010.

Table des matières

Résumé	2
<hr/>	
Contexte	5
<hr/>	
Un aperçu du marché des vaccins et de la vaccination	
Les marchés des vaccins	
Les fournisseurs de vaccins et leur modèle commercial	
L'accès aux vaccins	7
<hr/>	
La situation actuelle	
Les financements des bailleurs de fonds internationaux	
L'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI)	
La situation des pays à revenu intermédiaire	
La garantie de marché (AMC) pour le vaccin pneumococcique	
Le prix des vaccins	
La controverse de l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) et les politiques de prix différenciés pour les vaccins	
Les coûts de fabrication	
Les barrières aux nouveaux intrants	
Résumé des défis à l'accès	
Recherche et développement en matière de vaccins	15
<hr/>	
Vue d'ensemble du développement d'un nouveau vaccin	
Autorisation de mise sur le marché	
Les coûts liés à la Recherche et Développement (R&D)	
Autres modèles possibles pour la R&D	
Le financement en amont	
L'Initiative pour un Vaccin contre le Paludisme (MVI)	
Le Projet Vaccins Méningite (MVP)	
Le financement en aval	
Les garanties de marché (AMC)	
Examen prioritaire de la FDA (FDA Priority Review Vouchers)	
Les mécanismes de récompense	
Accès à la technologie	
Résumé des défis pour la R&D	
Conclusions	22
<hr/>	
Abréviations et acronymes	24
<hr/>	
Glossaire	25
<hr/>	
Références	27
<hr/>	

Résumé

Les vaccins sont à l'origine de certains des plus grands succès en santé publique de ces dix dernières années. Il est estimé que la vaccination empêche jusqu'à 2,5 millions de morts d'enfants par an, ainsi que des millions de cas de maladie et de handicap.¹ Tous les pays, pauvres et riches, en ont profité et continuent à en profiter, mais avec d'importants délais pour les pays en développement. La vaccination infantile de base est l'une des rares interventions de santé auxquelles les plus démunis peuvent avoir accès gratuitement par le secteur public. La vaccination protège les filles aussi bien que les garçons, faisant donc partie des interventions de santé les plus équitables; de plus, elle parvient aux plus démunis relativement plus rapidement par rapport à d'autres interventions.²

Malgré leur impact, les vaccins recevaient moins d'attention que les médicaments, jusqu'à une évolution récente qui voit surgir de nouveaux défis de santé qui ont peu à peu placé les vaccins au centre des discussions mondiales sur la santé. Les problématiques sont complexes et diffèrent de celles de l'accès aux médicaments contre le VIH. Les principes fondamentaux – l'accès pour tous et une recherche et développement (R&D) basée sur les besoins – sont les mêmes, mais la question des vaccins diffère grandement de celle des médicaments.

Fournir des vaccins aux enfants des pays en développement est un vrai défi. En effet, les prix des vaccins récents sont élevés, la R&D pour de nouveaux vaccins et des vaccins mieux adaptés est insuffisante, et les systèmes de santé des pays en développement sont faibles, souffrant notamment d'une pénurie de travailleurs de santé. Ce rapport se concentrera sur ces deux premières problématiques, faisant l'état des lieux actuel et étudiant les solutions possibles.

L'accès aux vaccins et la R&D pour les vaccins font face à deux défis majeurs: d'une part, le coût des vaccins les plus récents est souvent prohibitif, en partie du fait d'un manque de concurrence sur les marchés, ce qui limite leur utilisation dans les pays en développement. D'autre part, il n'existe toujours pas de vaccins pour certaines maladies affectant des millions de personnes dans les pays en développement car les compagnies pharmaceutiques n'investissent pas en R&D pour des maladies qui touchent des populations dont le pouvoir d'achat est limité. De plus, de nombreux vaccins qui existent déjà restent mal adaptés aux populations des pays en développement.

Les défis d'un meilleur accès aux nouveaux vaccins

La couverture vaccinale de base s'est considérablement améliorée au cours des dernières décennies. Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'UNICEF, la couverture de la troisième dose du vaccin combiné DTC (diphtérie-tétanos-coqueluche), critère de mesure standard de la couverture vaccinale, s'élevait à environ 80% en 2007 – une augmentation remarquable comparée aux 20% de 1980.³ Néanmoins, dans le monde, 26 millions d'enfants – soit près d'un enfant sur cinq naissant chaque année – ne sont pas vaccinés.⁴ Une utilisation plus large des vaccins disponibles pourrait contribuer à éviter deux millions de décès chaque année parmi les enfants de moins de cinq ans.⁵

L'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) a été fondée en 2000 dans le but d'améliorer l'accès aux vaccins récents pour les enfants des pays les plus pauvres. Dans un premier temps, GAVI s'est attachée à ajouter au 'paquet' de base des vaccins accessibles à ses pays partenaires le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae type b* (Hib) ainsi que le vaccin contre l'hépatite B – des vaccins utilisés dans les pays riches depuis le début et le milieu des années 1990.⁶ Fin 2008, la couverture mondiale du vaccin Hib atteignait 28%, et celle du vaccin contre l'hépatite B 69%.⁷ Bien que synonymes de progrès importants, ces chiffres soulignent surtout la lente introduction des vaccins dans les pays pauvres, en comparaison avec les pays riches.

GAVI concentre maintenant ses efforts sur deux vaccins récents, introduits dans les pays riches au cours des dernières années: le vaccin visant à prévenir la diarrhée grave provoquée par le rotavirus et le vaccin pour prévenir la maladie pneumococcique. Ces deux maladies provoquent à elles seules le décès de 1,3 million d'enfants chaque année.⁸ L'institution explore également la possibilité d'introduire plusieurs autres vaccins, dont un nouveau vaccin contre la méningite et le vaccin contre les papillomavirus humains (HPV) qui contribue à prévenir le cancer du col de l'utérus. Le but est de diminuer radicalement la différence de délai d'introduction entre les pays riches et les pays pauvres.

Or, le prix relativement coûteux de ces vaccins et les baisses de financement importantes auxquelles fait face GAVI pourraient compromettre ces projets. GAVI ne pourra pas garantir l'accès à de nouveaux vaccins sans une forte réduction des prix de ces vaccins ainsi qu'une nouvelle impulsion financière, pour combler un besoin de financement s'élevant à plusieurs milliards de dollars. Sur les 7 milliards de dollars dont l'institution aura besoin jusqu'en 2015, GAVI n'en a obtenu que 40%, ce qui signifie un manque s'élevant à 4,3 milliards de dollars.⁹

Bien qu'un nombre croissant de producteurs «émergents» des pays en développement (auprès desquels 53% des vaccins financés par GAVI sont achetés)¹⁰ pénètre le marché

mondial des vaccins, les nouveaux vaccins continuent d'être produits par une poignée d'entreprises pharmaceutiques multinationales dont la position oligopolistique permet d'imposer des prix élevés. L'industrie des vaccins a subi une forte concentration, et aujourd'hui seulement cinq entreprises s'en partagent les revenus au niveau mondial: GSK, Merck, Novartis, Sanofi-Pasteur et Wyeth/Pfizer. Le nombre limité d'entreprises novatrices – ainsi que la protection par brevets et les économies d'échelle importantes – signifie que les marchés des nouveaux vaccins sont longtemps contrôlés par une ou deux sociétés avant l'entrée de concurrents. Ces compagnies mettent en œuvre une politique de prix différenciés et acceptent de fournir les nouveaux vaccins à GAVI à des prix très réduits pour leur utilisation dans les pays les plus pauvres. Cependant, ces prix différenciés sont presque toujours plus élevés que ceux qui pourraient être obtenus dans une situation de libre concurrence. Et le problème pour les pays à revenu intermédiaire reste important, car ils n'ont pas droit aux prix négociés par GAVI. Bien que les prix proposés aux pays à revenu intermédiaire soient inférieurs à ceux appliqués sur les marchés riches, ils dépassent souvent considérablement les prix proposés aux autres pays en développement. Les pays à revenu intermédiaire se trouvent donc face au choix difficile d'introduire ces nouveaux vaccins aux dépens d'autres priorités nationales de santé, d'en limiter l'introduction aux groupes les plus vulnérables ou de ne pas les introduire du tout.

La libre concurrence sur les marchés, avec l'entrée de fournisseurs 'émergents' est la clef pour réduire considérablement les prix et permettre un meilleur accès aux vaccins les plus récents. Cependant, les fournisseurs émergents se heurtent à de multiples barrières: la complexité croissante des nouveaux vaccins, la rigueur accrue des réglementations, le manque de capacité technologique et les barrières liées à la propriété intellectuelle. Toutefois, à la différence des médicaments, développer la capacité de production des fournisseurs émergents requiert un important transfert de technologies, ou de savoir-faire, et il n'est pas possible de procéder à la production d'un vaccin par simple 'ingénierie inversée'. Il n'existe pas de «vaccin générique», car il est impossible de certifier que les vaccins produits par différents fabricants sont identiques. Par conséquent, à l'instar des médicaments biologiques, les vaccins ne peuvent pas être autorisés sur la base d'une 'bioéquivalence' avec d'autres vaccins déjà autorisés.

Le modèle du 'hub' est une solution possible au problème du transfert du savoir-faire: par ce modèle, une institution publique ou à but non lucratif met en place une plateforme de formation pour les fournisseurs émergents, qui dépendent aujourd'hui principalement de relations de transfert bilatéral de technologies.

La faiblesse des autorités nationales de réglementation (ARN) des pays émergents constitue également une barrière à l'entrée de producteurs de ces pays sur le marché, car l'approbation par un organe national de réglementation constitue une condition *sine qua non* pour

demander à bénéficier du système d'assurance-qualité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dénommé 'préqualification'. La préqualification de l'OMS est requise pour les vaccins achetés par GAVI et l'UNICEF.

Les défis à relever dans la recherche et le développement (R&D) en matière de vaccins

Comme pour les médicaments, la R&D en matière de vaccins est dominée par les multinationales pharmaceutiques qui vendent à des prix élevés des vaccins conçus pour les marchés riches. Les entreprises affirment que ces niveaux de prix sont nécessaires afin d'amortir les coûts de la R&D. Mais ce modèle déforme les priorités de la R&D car les entreprises développent rarement des produits médicaux répondant aux besoins les plus importants, et leurs produits sont rarement adaptés aux spécificités des besoins des pays en développement. De plus, leur stratégie se concentre principalement sur une introduction au plus rapide des vaccins, délaissant des stratégies qui permettraient de maintenir les coûts et donc les prix au plus bas: en effet, une avance de quelques mois sur un concurrent peut permettre à l'entreprise d'engranger de plus gros bénéfices.

Aujourd'hui, la majeure partie de la recherche fondamentale dont dépend le développement des vaccins est prise en charge par les universités et les laboratoires publics,¹¹ les multinationales se chargeant des étapes ultérieures du développement et de la commercialisation. Avec leurs moyens financiers importants, leur expérience et leurs connaissances techniques spécialisées, les entreprises multinationales ont permis l'introduction de nouveaux vaccins grâce à un processus de développement coûteux, et gourmand en temps. Pourtant, aux États-Unis et en Europe, le secteur public a traditionnellement joué un rôle important dans la R&D de vaccins. Par exemple, l'armée américaine a dirigé le développement de plusieurs vaccins après la Deuxième Guerre Mondiale. La remobilisation du secteur public dans le domaine de la R&D de vaccins pourrait contribuer à réduire le manque criant qui existe aujourd'hui.

La R&D menée par l'industrie pharmaceutique ne ciblant pas, pour une grande part, les enjeux de santé des pays en développement, il faut mettre en place des mécanismes alternatifs qui stimulent une R&D qui réponde effectivement aux besoins: il existe plusieurs modèles visant soit à stimuler la R&D au moyen de financements en amont ('push' en anglais) – comme les Partenariats de Développement de Produits (PDP), soit à attirer la R&D par un financement en aval ('pull' en anglais) pour inciter l'industrie à investir dans le développement de produits qui répondent aux besoins des populations plus pauvres – comme la garantie de marché, le mécanisme des récompenses ou encore l'organisation GAVI elle-même.

Établi en 2001 par PATH et l'OMS, le *Projet Vaccins Méningite (Meningitis Vaccine Project)* est un exemple de financement en amont qui a porté ses fruits. Ce PDP a permis de développer un vaccin nécessaire pour lutter contre une souche de la Méningite A particulièrement répandue dans la région d'Afrique sub-saharienne surnommée 'Ceinture de la méningite'. La technologie a été autorisée sous licence et transmise des *National Institutes of Health* américains au Serum Institute indien. Ce dernier a accepté de produire et vendre le vaccin à un prix abordable en échange du transfert de savoir-faire pour des essais cliniques en Afrique et en Inde et de la perspective d'achats de GAVI. Le projet a nécessité un investissement de simplement 60 millions de dollars – hors coûts des sites de fabrication. Il est prévu que le vaccin soit disponible en Afrique vers la fin de 2010. Bien que ce projet fut un succès, et montre que les fournisseurs émergents peuvent jouer un rôle déterminant dans la R&D de vaccins, il sera dans l'avenir plus utile pour les adaptations de vaccins existants avec des technologies connues, plutôt que pour la mise au point de vaccins complètement nouveaux et plus complexes comme ceux visant à lutter contre la tuberculose, le paludisme ou le sida.

L'organisation GAVI est un exemple de mécanisme efficace de financement en aval: au travers de ses engagements d'achat à long terme, elle montre à l'industrie que les pays en développement peuvent être un marché viable. Pourtant, l'effet 'appel d'air' utilisé par GAVI n'a pas été suffisamment puissant pour stimuler le développement de nouveaux vaccins sophistiqués.

Le modèle de la garantie de marché (ou AMC de l'anglais *Advance Market Commitment*) est un mécanisme de financement en aval supposé stimuler la R&D de vaccins pour une maladie négligée en garantissant un marché pour le produit développé pourvu qu'il satisfasse un cahier des charges précis et qu'il soit acheté par les pays/les bailleurs de fonds. Mais l'AMC lancée par les bailleurs de fonds en 2009 visait à accélérer l'accès au vaccin anti-pneumococcique et ciblait deux vaccins – produits des multinationales GSK et Pfizer – qui étaient déjà parvenus aux derniers stades de leur développement et étaient en passe de recevoir une autorisation de mise sur le marché. Cela en

a fait un mécanisme d'achat plutôt qu'une initiative pour stimuler la R&D. Les procédures conventionnelles d'appels d'offres de l'UNICEF auraient certainement permis d'arriver à des prix similaires ou même inférieurs aux prix obtenus par l'AMC. Que cet AMC pneumococcique atteigne ou non son objectif, la question demeure de savoir si le modèle – comme il était défini à son lancement – permet réellement de stimuler le développement de nouveaux vaccins. S'il est vrai qu'une AMC bien conçue pourrait jouer un rôle clef dans les étapes intermédiaires du développement de nouveaux vaccins ou pour des vaccins moins complexes – comme complément du financement de la recherche dans le secteur public, des PDP et d'autres mécanismes de financement en amont – il est peu probable que ce modèle constitue un véritable moyen de stimuler la R&D pour des vaccins complexes en début de développement, se heurtant à des obstacles scientifiques d'envergure.

Le mécanisme de récompense ('prize' en anglais) est un autre mécanisme novateur de financement en aval pour stimuler une R&D répondant aux besoins de santé des populations défavorisées tout en assurant l'accès au produit obtenu grâce à un prix de vente abordable. La récompense serait donc attribuée au producteur en fonction de l'impact en santé publique de son produit; le prix de vente du vaccin obtenu pourrait être fixé à l'avance, afin qu'il soit le plus abordable possible. Plusieurs propositions de mécanismes de récompenses ont déjà vues le jour, mais ce mécanisme n'a pas encore été utilisé pour le développement de vaccins.

Toutes les mesures doivent être prises pour s'assurer que les enfants des pays en développement aient accès aux différents vaccins qui ont été développés récemment: il faut réduire davantage le prix de ces nouveaux vaccins, notamment en accélérant l'entrée de fournisseurs émergents, et les bailleurs de fonds doivent accroître leurs engagements. Le transfert de technologies et du savoir-faire est aussi crucial pour que les fournisseurs émergents assument un rôle plus important dans la R&D de vaccins. Enfin, de nouveaux modèles innovants doivent être mis en place pour stimuler la R&D et satisfaire les besoins criants en matière de vaccins.

Contexte

Un aperçu du marché des vaccins et de la vaccination

Dans tous les pays, le programme de vaccination minimum (on parle d'un 'paquet' de vaccin) comprend les six vaccins inclus dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS): BCG (contre la tuberculose), polio, rougeole, diphtérie, tétanos et coqueluche (les trois derniers formant la combinaison DTC). Grâce à l'aide financière de l'Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation (GAVI), les vaccins contre l'hépatite B (Hep-B) et *haemophilus influenzae type b* (Hib) sont aussi administrés ou sont sur le point de l'être dans la plupart des pays. Les vaccins contre la rubéole, les oreillons et la fièvre jaune sont aussi largement utilisés dans les pays en développement.

Trois nouveaux vaccins importants pour les pays en développement ont été mis au point durant les dix dernières années: le vaccin conjugué contre le pneumocoque, le vaccin contre les rotavirus et les papillomavirus humains (HPV). La maladie pneumococcique entraîne la mort de 800 000 enfants de moins de cinq ans dans les pays en développement et entre un et quatre millions d'épisodes de pneumonie pneumococcique rien qu'en Afrique.¹² Les rotavirus entraînent plus de 500 000 morts chaque année.¹³ Les nouveaux vaccins anti-pneumococcique et anti-rotavirus pourraient donc avoir un impact considérable sur la mortalité infantile dans ces pays. Les papillomavirus humains (HPV) sont la cause du cancer du col de l'utérus qui tue plus de 260 000 femmes par an, dont plus de 90% dans les pays en développement. Les nouveaux vaccins anti-HPV pourraient prévenir en théorie environ 70% de ces décès. Ces vaccins jouissent de marchés considérables dans les pays développés, mais ils sont plus coûteux que les vaccins plus anciens et ne sont pas encore largement disponibles dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Les débats de ces dernières années sur les politiques vaccinales se sont principalement concentrés sur la manière de rendre ces vaccins disponibles aux pays pauvres.

Par ailleurs, plusieurs nouveaux vaccins importants sont en cours de développement, y compris les premiers vaccins contre le paludisme et la dengue, ainsi que des versions améliorées ou plus abordables de vaccins contre la maladie méningococcique, l'encéphalite japonaise, le choléra, la typhoïde et la tuberculose. Les vaccins contre d'autres maladies infectieuses et même contre certaines maladies non contagieuses, y compris le cancer, font l'objet de recherches. Un vaccin contre le VIH pourrait avoir un impact énorme, mais on ne l'attend pas avant de nombreuses années.

Enfin, les bruits alarmistes autour de la grippe H1N1 de 2009 – et la controverse liée à la disponibilité limitée des vaccins – a montré, bien que tardivement, la vulnérabilité des pays en développement à une pandémie de grippe et à d'autres épidémies mondiales imprévisibles et la nécessité d'un accès équitable aux vaccins préventifs.

Les marchés des vaccins

Le marché des vaccins ne pèse pas plus de 3% du marché pharmaceutique mondial, mais il est en croissance rapide: le total des ventes devrait augmenter de 20,5 milliards de dollars en 2008¹⁴ à 34 milliards de dollars d'ici à 2012¹⁵ selon les prévisions. Les ventes dans les pays à faible revenu et dans les pays à revenu intermédiaire sont estimées à environ 1,6 milliard de dollars en 2008¹⁶, soit moins de 10% du total. L'UNICEF achète la plupart des vaccins pour ces pays et fournit 40% des doses de vaccins mondiales, ce qui ne représente toutefois que 5% de la valeur du marché au niveau mondial.¹⁷ Les marchés des pays en développement devraient jouer un rôle central dans la croissance future.

Il s'agit là d'un redressement remarquable pour une industrie que beaucoup pensaient en déclin il y a quelques années¹⁸: les abandons en cours de développement¹⁹ ont fait place à des profits record. En grande partie, ce nouvel enthousiasme autour du vaccin dérive du succès commercial sans précédent de deux produits: Prevnar, le vaccin anti-pneumococcique de Wyeth, et Gardasil, le vaccin anti-HPV de Merck, dont chacun génère un chiffre d'affaires de plus de 2,8 milliards de dollars en 2008. Ces revenus énormes viennent de prix très élevés (plus de 300\$ pour une vaccination complète comportant trois doses de Gardasil). Tout cela a remis en cause l'idée que les marchés des vaccins sont peu rentables.²⁰

Les fournisseurs de vaccins et leur modèle commercial

Les fabricants de vaccins se divisent traditionnellement en deux groupes: les multinationales en position de force basées aux États-Unis et en Europe, et les fournisseurs 'émergents' basés dans les pays en développement. Les cinq plus grandes multinationales (GSK, Merck, Sanofi-Pasteur, Wyeth – qui a récemment fusionné avec Pfizer – et Novartis) représentent à elles seules environ 85% des ventes mondiales en 2008²¹; une forte concentration du secteur expliquée par les fusions et le départ de plusieurs producteurs.²² La part de marché de ces multinationales est par contre largement inférieure en volume car les fournisseurs émergents produisent de gros volumes de vaccins à bas prix.

Traditionnellement, les multinationales de vaccins qui se basent sur la recherche fondamentale financée par le secteur public, sont à l'origine de la plupart des innovations en matière de vaccins. Elles concentrent leurs moyens financiers, leur expérience et leur expertise technique sur un processus de développement coûteux et gourmand en temps dans le but d'introduire de nouveaux vaccins le plus rapidement possible. Leur modèle commercial est fondé sur des prix élevés pour amortir les coûts de R&D et engranger des retours sur investissement maximums. A cause de leur prix très largement supérieur aux coûts de production, il est plus rentable d'accélérer la mise sur le

marché des vaccins que de chercher à réaliser des gains de productivité dans la chaîne de production.

Les multinationales se concentrent principalement sur les marchés des pays riches, qui se caractérisent par des volumes relativement faibles mais des prix élevés qui leur assurent le plus gros de leurs revenus. Mais il existe des différences importantes entre les entreprises. GSK et Sanofi ont une plus grande expérience sur les marchés des pays en développement, publics comme privés, et elles vendent toutes deux de gros volumes à l'UNICEF; en 2006, l'UNICEF achetait 52% de ses vaccins auprès de ces deux entreprises. Les revenus issus des pays en développement représentent pour ces fabricants de réels bénéfices et qui sont partie intégrante de leur modèle commercial. En revanche, Merck²³ et Wyeth n'ont fait que récemment leur entrée sur ces marchés et continuent à peaufiner leur approche. Dans un premier temps, elles semblaient davantage motivées par l'image de marque d'entreprises responsables (ou par la crainte de la mauvaise publicité) que par la conviction que les marchés à faibles revenus pouvaient représenter de véritables opportunités. Les deux entreprises ont examiné la stratégie des donations: celle-ci ne représente pas un modèle commercial durable, et ces programmes sont trop vulnérables aux changements de direction ou de stratégie de l'entreprise.

Les fournisseurs émergents constituent un groupe plus divers qui englobe à la fois des entreprises publiques produisant les vaccins de base destinés aux programmes nationaux, et des fabricants privés. Plusieurs de ces entreprises privées, en particulier en Inde, ont connu une expansion rapide et fournissent à présent un pourcentage considérable des vaccins de base achetés par l'UNICEF. Quelques-uns des fabricants publics des pays en développement ont aussi commencé à exporter leurs produits, envisageant de vendre à d'autres pays en développement et à des acheteurs comme l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) et l'UNICEF. Parmi les entreprises du secteur public les plus prometteuses, on peut citer les entreprises brésiliennes BioManguinhos et Butantan, l'entreprise chinoise Chengdu et l'entreprise indonésienne Biofarma; parmi les entreprises privées dotées de vaccins préqualifiés par l'OMS figurent les entreprises indiennes Serum Institute of India, Panacea, Shanta et Biological E. Les fabricants émergents des secteurs privé comme public sont représentés par le Réseau des Fabricants de Vaccins des Pays en Développement (*Developing Countries Vaccine Manufacturers' Network*).²⁴

Les fournisseurs émergents vendent traditionnellement des vaccins plus anciens et moins complexes, avec un modèle commercial haut volume / faibles marges bénéficiaires – les fournisseurs émergents fournissent 86% des vaccins traditionnels dans le monde.²⁵ Pour prospérer sur ces marchés, ils se concentrent sur leur avantage en termes de coûts plutôt que sur l'innovation. Cependant, cette situation évolue; les entreprises les plus ambitieuses augmentent leur investissement en R&D et cherchent à développer des vaccins plus complexes et donc à entrer sur des marchés à hauts revenus. Les fabricants émergents produisent d'ores et déjà des vaccins contre l'hépatite B et le Hib, y compris des vaccins pentavalents, et plusieurs entreprises sont en cours de développement de vaccins anti-rotavirus, de vaccins conjugués anti-pneumocoque et de vaccins contre l'encéphalite japonaise, entre autres. Le nouveau vaccin conjugué contre la méningite A du Serum Institute of India vient juste d'être autorisé (cf. ci-après).

Cependant, les fabricants émergents sont encore très en retard, par rapport aux firmes multinationales, en matière de technologie, de savoir-faire et de connaissances des mécanismes de réglementation. Un grand nombre d'entre eux sont très compétents pour la production en masse, grâce à l'optimisation maximale des processus de fabrication mais restent encore trop faibles en ce qui concerne les premières étapes de la R&D.

Renforcer la capacité d'innovation des fournisseurs émergents stimulerait la concurrence sur les marchés des nouveaux vaccins et réduirait, sans pour autant l'éliminer, la dépendance à l'égard des multinationales qui existe aujourd'hui. Quand le vaccin est présent à la fois sur le marché des pays riches et des pays en développement, une politique de prix différenciés (en anglais 'tiered pricing') est une première étape pour améliorer l'accès, avant que la concurrence soit suffisante pour réduire systématiquement les prix et stimuler le développement de versions adaptées aux besoins des pays en développement. Or, bon nombre des pays qui ne satisfont pas les critères donnant droit aux prix les plus bas s'opposent aux politiques de prix différenciés pour les nouveaux vaccins. Pour les vaccins qui ont peu de perspectives de ventes dans les pays riches, les mécanismes de financement en amont ou de 'récompenses' ('prizes'), qui dissocient le prix du produit d'avec son coût de R&D, pourraient représenter la meilleure manière de couvrir les coûts de R&D tout en maintenant les prix au plus bas. Ces questions sont traitées en profondeur dans les sections suivantes.

L'accès aux vaccins

La majorité des enfants dans le monde se voient désormais administrer un ensemble de vaccins de base, mais des millions d'autres ne sont toujours pas vaccinés et plusieurs nouveaux vaccins importants ne sont toujours pas disponibles pour la plupart des enfants des pays en développement. Les principaux obstacles à l'accès sont le prix élevé des vaccins, le manque de financements et la faiblesse des systèmes de vaccination nationaux. Ce document ne traitera pas des questions relatives aux systèmes de santé mais se concentrera sur les prix et le financement. Parce que la concurrence est un des moyens les plus efficaces pour réduire le prix des vaccins, cette section traitera également des obstacles qui empêchent l'entrée de nouveaux fabricants sur le marché des vaccins.

La situation actuelle

Le combat pour l'accès des populations les plus pauvres aux vaccins a considérablement évolué ces dernières années. Plusieurs initiatives ont permis de nettes améliorations pour les enfants dans les pays les plus pauvres.

Tout d'abord, la couverture de base s'est considérablement améliorée, permettant à environ 80% des enfants dans le monde d'avoir accès aux six vaccins du Programme Elargi de Vaccination (PEV) d'après les estimations de l'OMS/l'UNICEF. Ces vaccins étant très peu coûteux, la faiblesse des systèmes de santé est donc le principal obstacle à l'expansion et au maintien de la couverture.

Ensuite, la création de GAVI en 2000 a offert de nouvelles ressources pour l'achat de vaccins plus coûteux au nom des pays à faible revenu et de certains pays à revenu intermédiaire: à cette époque, les pays ayant droit au programme de GAVI devaient avoir un Revenu National Brut (RNB) par habitant inférieur à 1 000 dollars; en 2011, ce seuil sera relevé à 1 500 dollars par habitant.²⁶ Ces fonds ont permis à la plupart des pays présentant les critères requis d'introduire les vaccins contre l'hépatite B et le Hib, et devraient bientôt permettre l'introduction du vaccin conjugué contre le pneumocoque et du vaccin contre les rotavirus, si GAVI parvient à surmonter ses difficultés financières.

Enfin, les grandes multinationales de vaccins ont en général accepté le principe de la fourniture de leurs produits à l'UNICEF à prix réduits. En parallèle, les producteurs émergents proposent désormais leurs vaccins à l'UNICEF/GAVI (sauf pour les plus récents) ce qui a permis d'accroître la concurrence et donc de réduire considérablement le prix de certains vaccins, en particulier celui contre l'hépatite B. Ceci étant, le prix d'autres vaccins, notamment des vaccins combinés pentavalents (GAVI finance le vaccin pentavalent qui combine les vaccins DTC, Hib et Hep-B) n'ont pas diminué aussi rapidement que prévu.

Ces progrès ont amélioré l'accès aux vaccins dans les pays satisfaisant aux critères de GAVI. Mais les finances de GAVI sont à présent soumises à une pression considérable. L'organisation sera tenue d'honorer ses engagements existants et il est peu probable qu'elle finance l'achat à grande échelle de vaccins supplémentaires pendant quelque temps. La Fondation Bill et Melinda Gates a annoncé en janvier 2010 un engagement de 10 milliards de dollars pour la recherche, le développement et la distribution de vaccins au cours des dix années à venir.²⁷ Cependant, on ne sait pas encore si une partie de ces fonds iront financer GAVI.

Les pays à revenu intermédiaire bénéficient de très peu de soutien de la part des bailleurs de fonds pour la vaccination et leur situation suscite la controverse. L'industrie pharmaceutique voit dans ces 'économies émergentes en croissance rapide' des marchés lucratifs. Elle ne veut donc pas donner les mêmes prix préférentiels qu'elle offre à l'UNICEF/GAVI à des pays comme le Brésil, la Chine et l'Inde. Il y a un réel risque que ces pays, et en particulier ceux dont le RNB est à peine supérieur au seuil établi par GAVI, n'aient pas les moyens d'acquérir de nouveaux vaccins ou se voient obligés de détourner des fonds d'autres programmes de santé pour le faire. Par conséquent, les pays à revenu intermédiaire et en particulier ceux qui achètent leurs vaccins par l'intermédiaire de l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) sont au centre du débat sur l'accès aux vaccins.

Les financements des bailleurs de fonds internationaux

L'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI)

Même les pays les plus pauvres peuvent en général acheter les six vaccins de base du PEV sur leur propre budget de santé, mais nombre d'entre eux n'ont pas les moyens d'acquérir les nouveaux vaccins sans une aide extérieure. GAVI a été mise en place en 2000 pour accélérer l'adoption de vaccins récents et sous-utilisés dans les pays pauvres; elle a dépensé environ 600 millions de dollars en 2008, principalement pour acheter des vaccins et les distribuer par l'intermédiaire de l'UNICEF à 72 pays éligibles à revenu faible ou intermédiaire. GAVI a aidé la plupart de ces pays à introduire les vaccins contre l'hépatite B et contre le Hib, et elle compte financer l'introduction des vaccins anti-rotavirus et anti-pneumococcique.

Il ne fait aucun doute que GAVI a permis de faciliter l'accès aux vaccins pour les pays les plus pauvres. Mais elle se heurte à présent à une grave crise financière: l'introduction des vaccins pentavalents, anti-rotavirus et anti-pneumococcique augmenterait le total des dépenses jusqu'à 1,6 milliard de dollars en 2013, tandis que les ressources prévues diminueront, après avoir atteint leur maximum d'environ 1 milliard de dollars environ en 2010 (Cf. fig. 1). La diminution prévue des ressources est principalement liée au déclin considérable des revenus provenant de la Facilité Internationale de Financement (IFFIm) pour la vaccination après 2010. L'IFFIm avait été conçue pour concentrer les investissements ('frontload') pour la vaccination en émettant des obligations sur les marchés des capitaux devant être remboursées par la suite à travers les engagements financiers des bailleurs. À moins que ceux-ci ne connaissent une augmentation spectaculaire ou qu'une nouvelle source de financement ne soit trouvée,

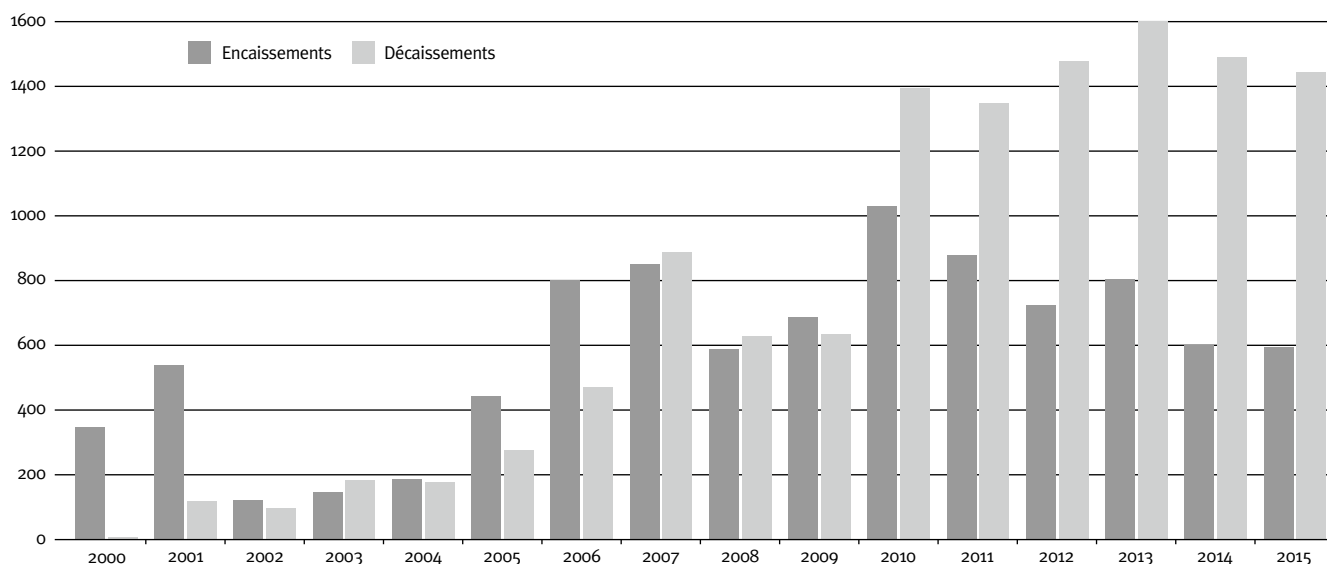
GAVI devra procéder à des choix difficiles au cours des années à venir. Elle pourra être amenée à retarder son soutien pour certains vaccins, établir des priorités parmi les propositions approuvées des pays éligibles ou imposer une augmentation spectaculaire de la part prise en charge par les pays — taux de 'cofinancement'.

En temps de crise, l'introduction rapide de nouveaux vaccins dans les pays en développement dépendra de la vitesse à laquelle baisseront les prix des vaccins, et donc à la fois de l'entrée de nouveaux concurrents sur ces marchés et de l'importance accordée à la question du prix lors de la sélection des fournisseurs. En matière de fournitures de vaccins, cependant, les éléments à prendre en considération sont le prix, mais aussi la sécurisation de l'approvisionnement et la nécessité de garder le marché GAVI/UNICEF attractif pour les producteurs.

La situation des pays à revenu intermédiaire

Même si GAVI parvient à maintenir son modèle actuel, l'organisation ne sera pas en mesure d'élargir son soutien au plus gros des pays à revenu intermédiaire dans un avenir proche. Dès 2011, les critères d'éligibilité des pays seront modifiés en accord avec la décision prise par le conseil d'administration de GAVI et seuls les pays dotés d'un RNB par habitant inférieur à 1 500 dollars pourront prétendre au soutien de GAVI (en tenant compte de l'inflation, cela équivaut environ à 1 000 dollars en 2000).²⁹ Ce changement réduira le nombre de pays éligibles de 72, le nombre actuel, à environ 58, même si les 14 pays perdant leur éligibilité garderont le soutien de GAVI au moins jusqu'en 2015. Le conseil d'administration a aussi augmenté le niveau minimum du taux de couverture pour les vaccins du 'paquet' de base que doivent atteindre les pays pour pouvoir être soutenus par GAVI pour l'introduction de vaccins plus récents; cette disposition aura un effet sur plusieurs grands pays, dont l'Inde.³⁰

Figure 1: Recettes et dépenses attendues de GAVI²⁸ (en millions de dollars)



Les pays à revenu intermédiaire se heurtent à un double défi financier pour l'achat de nouveaux vaccins: ils n'ont pratiquement aucun accès à une aide internationale pour acheter les vaccins, et ils doivent payer des prix considérablement supérieurs à ceux des pays GAVI pour de nombreux vaccins suite à la politique de prix différenciés adoptée par l'industrie (Cf. ci-dessous). Par conséquent, nombre de ces pays auront des difficultés à introduire les nouveaux vaccins anti-pneumococcique et anti-HPV. Les initiatives pour assurer l'accès aux nouveaux vaccins dans les pays à revenu intermédiaire sont traitées ci-après dans la section portant sur les prix différenciés.

La garantie de marché (AMC) pour le vaccin pneumococcique

Une garantie de marché ('Advance Market Commitment' en anglais - AMC) est un modèle de financement novateur qui subventionne le développement et la production de nouveaux vaccins. La subvention est censée réduire les risques pris par les entreprises pharmaceutiques pour des produits destinés à des marchés de pays en développement dotés d'un pouvoir d'achat limité, donc moins attractifs. La subvention n'est versée que lorsqu'un vaccin, qui respecte un certain cahier des charges, est acheté par des pays en développement éligibles (ou par un bailleur de fonds en leur nom) à un prix préétabli. La subvention couvre un volume convenu de vaccins, après quoi un prix moins élevé (aussi appelé 'prix final' ou 'tail price' en anglais) est proposé à long terme aux pays. Le but est de veiller à ce que l'utilisation du vaccin soit maintenue au-delà de la durée de la subvention.

GAVI et l'UNICEF achèteront les nouveaux vaccins conjugués anti-pneumococciques à travers une AMC. Bien que les AMC aient été proposées initialement comme un moyen de stimuler le développement de nouveaux vaccins pour des maladies négligées, les deux principaux vaccins anti-pneumococciques de cette AMC pneumococcique se trouvaient déjà dans une phase de développement avancée pour les marchés à revenu élevé: le vaccin conjugué 10-valent de GSK, commercialisé sous le nom Synflorix, et le vaccin conjugué 13-valent de Wyeth/Pfizer, commercialisé sous le nom Prevnar 13. Il n'est pas impossible que ce mécanisme AMC permette d'accélérer le développement d'un vaccin anti-pneumococcique par un ou plusieurs fournisseurs émergents, mais il joue actuellement principalement le rôle d'un mécanisme d'achat, plus que d'un véritable moyen incitatif de R&D. L'AMC pneumococcique a été critiquée comme une solution finalement trop coûteuse et trop compliquée, privilégiant les multinationales par rapport aux fournisseurs émergents.³¹ Il est possible que des prix équivalents ou inférieurs aient été obtenus par les procédures conventionnelles d'appels d'offres de l'UNICEF; l'utilisation de ce nouveau mécanisme complexe pour acheter des vaccins en phase final de développement a certainement fait oublier le but initial de ce mécanisme. De plus, l'AMC pneumococcique ne propose pas de dispositions pour le transfert de technologies des deux vaccins aux fabricants des pays en développement. Ceci étant, il

faut reconnaître que, si le mécanisme donne en effet les résultats escomptés, l'accès à une nouvelle génération de vaccins anti-pneumococciques sera assuré dans nombre des pays pauvres presque en même temps que dans les pays riches.

Pfizer et GSK ont adhéré à l'AMC en mars 2010, s'engageant à fournir 30 millions de doses de vaccins chacun pendant dix ans.³² Il reste à voir si les producteurs des pays en développement seront en mesure de satisfaire les exigences de l'AMC et d'exploiter les fonds assignés avant que ceux-ci ne soient épuisés. Par ailleurs, les implications pour l'AMC des nouvelles politiques d'admissibilité de GAVI devront être précisées: en particulier, l'exigence d'un taux de couverture vaccinale minimum plus élevé et le fait que plusieurs pays ne seront probablement plus soutenus par GAVI en 2011. Que l'AMC pneumococcique atteigne ou non ses objectifs, il reste à savoir si un tel mécanisme est approprié pour stimuler le développement de nouveaux vaccins, comme on l'espérait au départ. Cette question est traitée dans la section consacrée à la R&D.

Le prix des vaccins

Comme pour tous produits sur un marché, le prix d'un vaccin dépend de l'équilibre entre l'offre et la demande. Cependant, les marchés des vaccins présentent plusieurs caractéristiques inhabituelles qui ont une forte influence sur les prix dans les pays en développement. D'abord, les marchés des nouveaux vaccins sont souvent contrôlés par une entreprise novatrice (parfois deux) dont le monopole est assuré pendant une longue période. Trois raisons expliquent cette situation: le nombre de firmes multinationales innovantes très restreint, l'importance des économies d'échelle dans la production vaccinale et la protection par des brevets. C'est cette absence de concurrence qui permet à ces entreprises de fixer des prix élevés, avant que d'autres producteurs n'entrent sur le marché. Cependant, le pouvoir des producteurs est équilibré en partie par l'influence des acheteurs du secteur public, et en particulier par les mécanismes d'achats groupés de l'UNICEF et l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS). Ensuite, les politiques de prix différenciés, ou la segmentation des marchés selon le revenu national, sont des politiques de plus en plus courantes (cf. ci-après). Enfin, les coûts fixes et les longs délais de construction des infrastructures nécessaires à la production sont considérables: les fabricants doivent pouvoir prévoir la demande – par des engagements à long terme – pour offrir des prix inférieurs.

En général, les coûts de production ne sont pas la cause des prix élevés des nouveaux vaccins dans les marchés des pays riches, où les entreprises appliquent des prix largement supérieurs au coût de fabrication. Et, bien qu'une marge bénéficiaire soit nécessaire pour amortir les coûts de R&D, les prix élevés des nouveaux vaccins ne peuvent pas être justifiés par les coûts de R&D. Cependant, le coût marginal de production établit tout de même un plancher

pour le niveau le plus bas des prix (prix appliqués dans les pays GAVI) et devient ainsi un élément déterminant du prix sur les marchés matures et concurrentiels. Les coûts de production, quant à eux, varient considérablement selon les classes de vaccins, le volume de production et le site de production: les fournisseurs émergents jouissent d'avantages concurrentiels dans certains cas, mais pas toujours.

Ainsi, les prix des nouveaux vaccins dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ont tendance à être avant tout déterminés par les politiques de fixation de prix pratiqués par les entreprises multinationales novatrices. Le coût marginal de production n'établit qu'un minimum théorique pour les pays les plus pauvres. Cependant, la vitesse à laquelle les nouvelles entreprises peuvent pénétrer le marché est le facteur clé à plus long terme. On peut en effet s'attendre à une diminution des prix sur tous les marchés quand la concurrence s'intensifie et quand les coûts de production sont inférieurs pour les fournisseurs émergents. Mais l'expertise technologique et le savoir faire nécessaires au développement de vaccins limitent grandement la diminution des prix, même avec une concurrence accrue et l'amélioration du rendement de la production.

La controverse de l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) et les politiques de prix différenciés pour les vaccins

Les multinationales de vaccins soutiennent toutes – et pratiquent, dans la mesure où elles sont libres de le faire – les prix différenciés: une politique qui consiste à imposer des prix élevés dans les pays riches, des prix faibles dans les pays de GAVI et des prix moyens dans les pays à revenu intermédiaire. Cette politique de prix différenciés est un élément moins central dans les modèles commerciaux des fabricants émergents, qui en général vendent des vaccins plus anciens sur des marchés plus concurrentiels.

Pour les entreprises, la politique des prix différenciés est une stratégie qui permet de maximiser les bénéfices: en appliquant des prix différents selon la capacité et la volonté des clients à payer, elles parviennent à maximiser les bénéfices dans les pays à revenu élevé tout en gagnant de l'argent dans les pays qui n'ont pas les moyens de payer les prix des pays riches. Les prix différenciés aident aussi les entreprises à désamorcer les critiques. Pour les pays en développement, obtenir un prix différencié est évidemment préférable que de payer le prix le plus élevé. En matière de vaccins, les pays à faible revenu sont ceux qui profitent le plus des prix différenciés, bénéficiant des prix les plus faibles, bien que les prix obtenus dans le cadre de ce système ne soient pas forcément aussi bas que ceux demandés sur des marchés pleinement concurrentiels. Cependant, il y a un débat sur cette pratique consistant à demander des prix plus élevés aux pays à revenu intermédiaire qu'aux pays les plus pauvres: les entreprises soutiennent que les pays à revenu intermédiaire, en particulier les pays à revenu intermédiaire plus aisés, comme le Brésil, ont une capacité plus importante à payer les vaccins que les pays GAVI. Les pays à revenu intermédiaire affirment quant à eux, que les prix qui leur

sont demandés sont trop élevés au vue de l'importance de leur population défavorisée, par rapport à ce que paient les pays les moins avancés.

La controverse a atteint son point critique en 2009 lors d'un différend entre des entreprises et le Fonds Renouvelable de l'OPS ('Revolving Fund'), un mécanisme d'achats groupés utilisé par la plupart des pays de la région latino-américaine. Ce fonds a permis aux pays membres de renforcer leur système de vaccination et d'introduire de nouveaux vaccins, ce grâce à l'obtention de prix similaires à ceux payés par l'UNICEF au nom de GAVI (Cf. Tableau 1). Mais les fournisseurs des nouveaux vaccins conjugués anti-pneumococciques et anti-HPV ont insisté pour que l'OPS paie plus que GAVI; l'OPS, quant à elle, s'est rapportée à la clause de la 'nation la plus favorisée' (NPF) figurant dans ses contrats avec les fournisseurs, qui exige que l'OPS bénéficie des prix les plus faibles accordés à tout autre acheteur, y compris l'UNICEF.

La décision prise par l'OPS à court terme de ne pas acquérir les nouveaux vaccins de GSK et Wyeth a permis le lancement de l'AMC, bloqué jusque là par ce différend sur la clause NPF. Cependant, le problème pourrait resurgir plus tard en 2010 lorsque l'UNICEF commencera à acheter des vaccins anti-rotavirus par l'intermédiaire de GAVI.

L'OPS paie actuellement 65 dollars pour vacciner un enfant avec le 7-valent de Wyeth (trois doses par vaccination; 21,75 dollars par dose) alors que l'AMC paiera des vaccins supérieurs 10 et 13-valents – donc plus coûteux à produire – 21 dollars (trois doses par vaccination; 7 dollars par dose) puis 10,50 dollars par enfant (3,50 dollars par dose). Le différend suscité par l'OPS pose donc dans l'immédiat une menace sur l'approvisionnement en vaccin contre le pneumocoque. Il n'a pas encore de conséquences sur l'approvisionnement en vaccin anti-HPV, car les mauvaises perspectives financières actuelles de GAVI l'obligent actuellement à retarder l'achat de vaccins anti-HPV. Mais cela pourrait également être le cas.

Il est difficile de savoir combien les pays à revenu intermédiaire qui ne font pas partie de la région OPS paient pour les vaccins, car ces prix ne sont en général pas publics. Des témoignages isolés suggèrent que ces prix varient beaucoup – certains pays à revenu intermédiaire appartenant à la tranche inférieure qui achète les vaccins par l'intermédiaire de l'UNICEF reçoivent des prix proches de ceux payés par GAVI, tandis que d'autres paient beaucoup plus.

La pratique des prix différenciés peut aider les pays en développement (et GAVI) à acheter de nouveaux vaccins dans la période initiale avant que l'entrée de nouveaux fournisseurs rende ces marchés plus concurrentiels. Mais ces prix doivent répondre aux besoins de tous les pays en développement. Bien que de nombreux pays à revenu intermédiaire disposent de moyens sensiblement supérieurs par rapport aux pays les plus pauvres, des prix plus élevés diminuent les moyens alloués à d'autres priorités de santé.

Tableau 1: Prix des vaccins payés par l'UNICEF, l'OPS et le secteur public américain en 2010³³

(en dollars américains; par flacon de 10 doses sauf indication contraire)

Vaccin	UNICEF/ GAVI*	OPS*	Secteur public américain	Nombre de doses selon recommenda- tions de l'OMS	Coût de la vaccination UNICEF/GAVI par enfant	Coût de la vaccination OPS par enfant	Coût de la vaccination aux États-Unis par enfant
BCG (OPS: flacon 20 doses)	0.11	0.10	--	1	0.11	0.10	--
DTC (coqueluche: vaccin entier)	0.18	0.15	--	3+1	0.72	0.60	--
ROR (UNICEF & OPS: souche Zagreb)	0.93	0.92	18.64	2	1.86	1.84	37.28
Fièvre jaune	0.90	0.65 Origine Brésil 1.15 Origine France	--	1	0.90	0.65-1.15	--
Hep-B (flacon 1 dose)	0.27****	0.28	10.25	3+1**	1.08	1.12	41.00
Hib (lyophilisé)	3.40 (flacon 1 dose)	2.25 (flacon 1 dose)	8.66 (flacon 10 doses)	3+1**	13.60	9.00	34.64
DTC-HepB-Hib (pentavalent; flacon 1 dose, liquide)	2.94	3.20	--	3+1	11.76	12.80	--
Rotavirus	***	5.15 Rotateq 7.50 Rotarix	59.18 Rotateq 83.75 Rotarix	3 Rotateq 2 Rotarix	***	15.45 Rotateq 15.00 Rotarix	177.54 Rotateq 167.50 Rotarix
Pneumococcique (OPS & États-Unis: 7-valent, GAVI: 10- ou 13-valent)	7.00 (via AMC)	20.00	91.75	3	21	60.00	275.25

* Prix moyens pondérés par dose.

Calendrier minimum (plus rappel) pour les enfants de moins de 5 ans.

Paquet de vaccination complet (y compris rappels) inclus dans le coût de la vaccination.

** Les doses de rappel pour Hep-B et Hib ne sont pas officiellement recommandées par l'OMS, mais elles sont indiquées comme une option si elles sont administrées par un vaccin combiné. Les prix se basent sur l'inclusion de la 4^e dose (dose de rappel).

Le rappel n'est pas financé par GAVI (seulement pour les enfants entre 1 et 11 mois).

*** Pas encore acheté par l'UNICEF/GAVI.

**** Prix moyens pondérés par dose à partir de 2009.

L'OPS devrait continuer à utiliser son pouvoir de négociation collective pour s'assurer que les marges obtenues par les firmes soient modestes et il serait dans l'intérêt des autres régions de créer des mécanismes similaires d'achats groupés vis-à-vis des entreprises.

Le problème du prix des vaccins va s'aggraver pour les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure qui vont perdre leur droit aux subventions de GAVI. Il serait préférable de leur permettre de continuer à acheter les vaccins par l'intermédiaire de l'UNICEF, aux prix négociés pour GAVI. De même, l'OPS et GAVI devraient éviter les situations de conflit favorables aux entreprises, et élaborer des stratégies communes.

À plus long terme, il est nécessaire d'envisager des solutions plus efficaces couvrant le coût du développement de nouveaux vaccins appropriés pour les populations des pays en développement tout en permettant au prix de

se rapprocher du coût marginal (cf. section consacrée à la R&D). Les pays à revenu intermédiaire peuvent et doivent contribuer à ces solutions. À défaut de nouveaux modèles de financement de la R&D, des mesures qui accélèrent l'entrée de nouveaux fournisseurs contribueraient à faire diminuer plus rapidement les prix des nouveaux vaccins (cf. tableau 1).

Les coûts de fabrication

En général, les coûts de fabrication ne déterminent pas directement le prix des vaccins, qui sont établis par des entreprises à but lucratif sur des marchés qui sont plus ou moins concurrentiels. Mais ils établissent tout de même un plancher en dessous duquel les prix ne peuvent pas tomber, même dans des situations de prix différenciés ou de concurrence élevée.

Le coût de production d'un vaccin englobe des coûts variables associés à chaque dose de vaccin — 'cost of

goods' en anglais - qui comprennent le coût des composants du vaccin, des flacons, etc.; des frais 'semi-fixes' associés à chaque lot de production, y compris les tests de qualité; et des frais fixes du site de fabrication et de l'équipement. Les frais fixes et semi-fixes forment le plus gros du coût total, puisqu'ils en représentent en général 60% et 25% respectivement; la fabrication des vaccins se caractérise par d'importantes économies d'échelle, puisque les coûts moyens diminuent en même temps que le volume augmente.³⁴

Les principaux facteurs qui déterminent les coûts de fabrication sont les technologies nécessaires au développement et la production des vaccins, leur conditionnement et l'échelle de fabrication. Le site de production a aussi son importance, puisque certains coûts sont inférieurs dans les pays en développement. Les choix de conception sont également cruciaux et les moyens incitatifs dans les pays riches peuvent stimuler le développement de vaccins plus complexes – et donc plus coûteux – que ce qui est nécessaire pour avoir un impact sur la santé publique.

Technologies: Des vaccins de différents types peuvent présenter de grands écarts de coûts de production (Cf. Fig. 2). Par exemple, le vaccin composé simplement d'agents vivants atténués, comme le vaccin oral contre la polio ou la rougeole, peut être produit en très grandes quantités à partir d'un investissement limité et qui ne coûte pas plus de quelques centimes par dose. A l'opposé, les nouveaux vaccins anti-pneumococciques conjugués nécessitent la fabrication ou l'achat de polysaccharides bactériens purifiés, la conjugaison de ces polysaccharides à une protéine porteuse, le mélange des composants du vaccin (jusqu'à 13 souches ou sérotypes bactériens), ainsi qu'un très grand nombre de mesures de contrôle de la qualité. Ces vaccins coûtent entre un et trois dollars par dose à produire, sans compter le coût associé au site de fabrication.

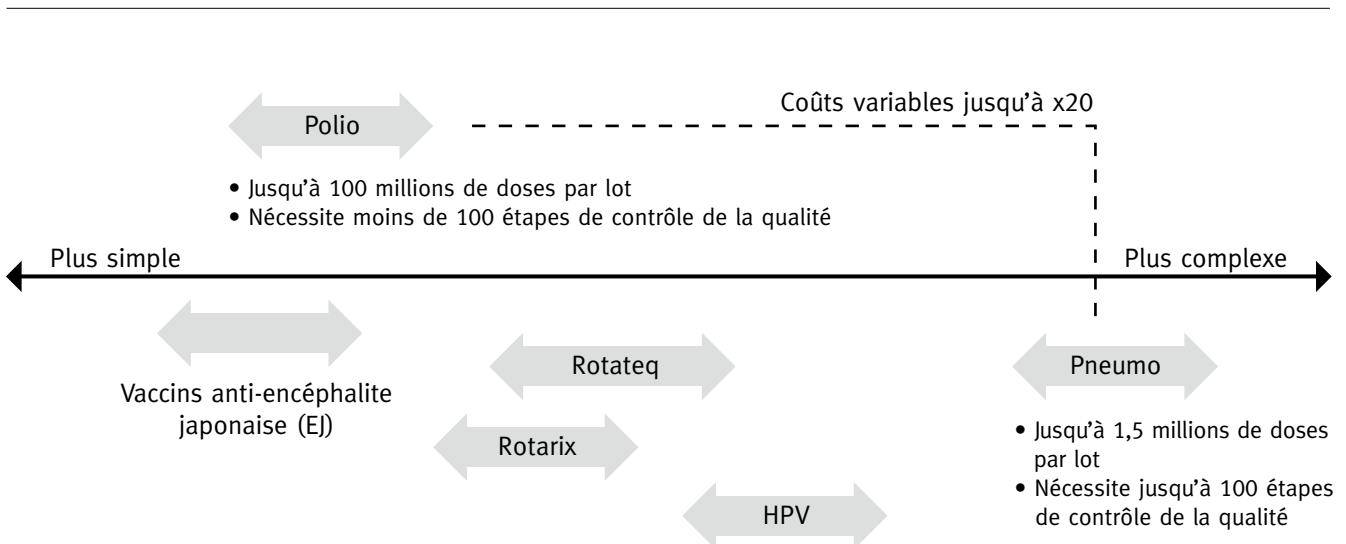
La technologie de production détermine également la taille du lot, et celle-ci est un facteur important dans la détermination du coût, car certaines dépenses dépendent du nombre et de la taille des lots.

Un meilleur accès à la technologie et au savoir-faire peut, dans certains cas, conférer aux multinationales un avantage en termes de coût. Les fournisseurs émergents quant à eux sont motivés par l'accroissement de leur rendement et la réduction de leurs coûts, conscients que c'est là leur principal avantage face à la concurrence.

Au fur et à mesure que les entreprises acquièrent de l'expérience et que des technologies de production plus efficaces sont développées, le coût de la production des vaccins plus sophistiqués peut diminuer. Pourtant, certains vaccins sont intrinsèquement plus coûteux à fabriquer que d'autres. C'est pourquoi les choix effectués durant les toutes premières étapes du développement des vaccins ont des conséquences cruciales pour les coûts de fabrication ultérieurs. Une fois qu'une technologie a été choisie, elle s'impose à tous les producteurs. Par exemple, il faudra probablement développer un concept de vaccin complètement différent que celui qui existe aujourd'hui pour obtenir un vaccin anti-pneumococcique à faible coût protégeant contre de nombreux sérotypes.

Conditionnement: Le conditionnement des vaccins et le nombre de doses par unité ont un impact considérable sur le coût; les seringues pré-remplies coûtent plus cher que les flacons uni-doses (et sont moins adaptées aux pays en développement); de même, les flacons dix doses sont moins coûteuses par dose que les flacons uni-doses. On notera que pour les vaccins les moins chers, le conditionnement représente une part importante du coût total. Pour les vaccins plus chers, le risque de gaspillage lié au conditionnement multi-dose peut réduire son avantage financier.³⁵

Figure 2: Complexité relative des différents types de vaccins



Economies d'échelles et pleine utilisation des capacités de production: avec les mêmes frais fixes élevés, une installation qui produit 100 millions de doses par an présente en général des coûts par dose inférieurs à une installation en produisant 50 millions par an. Ainsi, les fournisseurs émergents qui produisent en grande quantité avec une faible marge bénéficiaire cherchent à construire des installations plus grandes. Cela peut avoir un impact considérable sur les coûts de production des vaccins.

Ces gains liés à la capacité de production ne peuvent être obtenus que si les installations produisent à pleine capacité: les coûts par dose seront plus élevés si l'unité de production est sous-utilisée.

Localisation du site de fabrication: il est en général moins cher de construire les usines de vaccins dans les pays en développement, même si une grande partie de l'équipement doit ensuite être importée. Les coûts de main-d'œuvre et de fonctionnement sont considérablement inférieurs en Inde ou en Chine en comparaison avec l'Europe ou les États-Unis.³⁶ De plus, les réglementations de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou de son équivalent américain la *Food and Drug Administration (FDA)* imposent des coûts plus élevés liés à des contrôles sur la qualité supplémentaires. Toutefois, avec l'harmonisation croissante des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et l'augmentation des coûts de la main d'œuvre dans les pays en développement cette différence diminue.

Il est difficile de déterminer le coût d'une installation de fabrication, principalement parce que les fabricants construisent souvent des installations qui produisent plusieurs vaccins, de sorte qu'il est difficile d'identifier la portion de l'installation qui s'occupe d'un vaccin spécifiquement. De plus, le nombre précis de doses produites par une installation est rarement communiqué. Cependant, un examen des installations construites durant les dix dernières années³⁷ suggère que les coûts pour les entreprises multinationales oscillent entre 200 et 400 millions de dollars: l'extension d'installations déjà existantes coûte moins de 200 millions de dollars tandis que la construction de sites de fabrication produisant plusieurs types de vaccins coûte jusqu'à 700 millions. Les fabricants émergents ont en général des coûts largement inférieurs, qui se situent normalement en dessous de 100 millions de dollars et peuvent aller de moins de 50 millions jusqu'à 150 millions de dollars.

Les barrières aux nouveaux acteurs

Faciliter l'entrée de nouveaux fournisseurs est le moyen le plus efficace pour diminuer les prix des nouveaux vaccins dans les pays en développement. Mais les fabricants potentiels qui aujourd'hui souhaiteraient produire ces nouveaux vaccins, et en particulier ceux des pays émergents, se heurtent à une série d'obstacles complexes, plus encore que ceux rencontrés par les producteurs de médicaments génériques.

La complexité croissante des nouveaux vaccins et la rigueur des réglementations se conjuguent aux obstacles liés au savoir-faire et à la propriété intellectuelle (PI) et retardent l'entrée de concurrents, réservant ces marchés aux grandes multinationales.

Sophistication technologique et accès au savoir-faire: Bien que les barrières relatives aux brevets deviennent de plus en plus importantes (Cf. ci-après), c'est le manque de capacité technologique qui empêche les fabricants émergents de développer et produire de nouveaux vaccins plus complexes. Si les principaux fabricants chinois, indiens et brésiliens investissent davantage dans la R&D et réduisent l'écart technologique, leur capacité reste encore largement inférieure à celle des multinationales. Cela ralentit et empêche l'introduction de versions concurrentes des vaccins déjà existants ainsi que le développement de nouveaux vaccins. À la différence des médicaments basés sur de petites molécules, il n'est pas facile procéder à la production d'un vaccin par 'ingénierie inversée': certains détails du processus de fabrication, qui ne peuvent être 'dédits' du produit final, constituent un défi important à relever. Ainsi, le savoir-faire confidentiel est souvent le principal obstacle à l'entrée de nouveaux fournisseurs sur les marchés des vaccins sophistiqués.

L'absence de voie générique: Les vaccins, à l'instar des médicaments biologiques, ne peuvent pas recevoir de licence sur la base de leur «bioéquivalence» par rapport à des produits déjà autorisés, essentiellement parce qu'il est en général impossible de certifier que des vaccins élaborés par des fabricants différents sont identiques. Même lorsqu'un nouveau vaccin est conçu sur la base d'un vaccin existant, son innocuité et son efficacité doivent être démontrées de manière indépendante dans le cadre d'essais cliniques. En principe, on ne peut donc pas parler de vaccin générique. Cela reste une distinction importante entre les médicaments et les vaccins, même si le processus de préqualification de l'OMS fonctionne plutôt bien et permet de faciliter l'approbation de vaccins de deuxième génération, avec des niveaux d'exigences réduits sur les essais requis.

Les exigences en termes de réglementation: Les fournisseurs émergents les plus ambitieux, qui espèrent accéder aux marchés à revenus élevés, se préparent à satisfaire des exigences de plus en plus strictes en matière de réglementation. De plus, les normes définies par les autorités nationales de réglementation des pays en développement et par l'OMS, au travers de son processus de préqualification, ont tendance à s'harmoniser de plus en plus avec les normes émises par la FDA et de l'EMA, en particulier dans le domaine des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Certes, les producteurs doivent faire face à des coûts supplémentaires pour satisfaire ces normes. Mais le processus de préqualification de l'OMS s'avère extrêmement efficace et il permet aux entreprises des pays en développement de vendre leurs vaccins aux agences de l'ONU et de pénétrer les marchés d'autres pays à revenu faible et intermédiaire. Toutefois, la faiblesse des autorités de réglementation

nationales (ARN) continue d'être problématique pour deux raisons: d'une part, parce que l'approbation par un organe de réglementation national est une exigence pour la préqualification de l'OMS (laquelle est une exigence pour tous les vaccins achetés par l'UNICEF/GAVI); d'autre part, parce que de nombreux vaccins achetés à des fabricants locaux ne sont pas préqualifiés.

Propriété intellectuelle (PI): Jusqu'à présent, les brevets n'étaient pas considérés comme une barrière pour les fournisseurs de vaccins de deuxième génération aussi importante que le savoir-faire et l'expertise technologique. Mais récemment, les brevets se sont révélés problématiques dans le cas des vaccins anti-HPV notamment; l'importance des barrières relatives à la PI ou des dispositions d'exclusivité des données va croissante. Les fabricants des pays en développement affirment que les efforts nécessaires pour contourner ces barrières peuvent retarder de plusieurs années l'introduction d'un vaccin concurrent. Comme c'est souvent le cas, les nouvelles technologies qui ont permis d'obtenir les vaccins HPV ont été mises au point dans des laboratoires universitaires financés par le secteur public: les universités devraient ouvrir plus encore leur politique d'octroi de licences; cela constituerait un vrai progrès pour faciliter la concurrence sur les marchés des pays en développement. Les gouvernements, quant à eux, devraient évaluer l'impact des brevets sur la disponibilité des vaccins et utiliser les flexibilités inscrites dans les Accords sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC) pour limiter l'impact négatif des brevets. Les fabricants des pays en développement doivent eux aussi développer leurs connaissances en matière de PI.

Dans certains cas, l'enchevêtrement des brevets ('patent thickets') peut empêcher le développement de nouvelles classes de vaccins, ainsi que l'entrée de concurrents.³⁸

L'accès au capital: Il est intéressant de constater que les fabricants émergents du secteur privé ne considèrent pas l'accès au capital comme une barrière entravant l'entrée sur le marché, bien qu'elle constitue un problème pour de nombreux fabricants du secteur public.

Résumé des défis à l'accès

- GAVI a permis une réelle avancée pour l'accès aux vaccins, permettant à des pays à faible revenu d'introduire des vaccins clefs comme ceux contre l'hépatite B et le Hib, mais un réel manque de fonds pourrait empêcher l'introduction prévue des vaccins anti-pneumococcique et anti-rotavirus, ainsi que ses engagements à soutenir l'achat du vaccin anti-HPV et d'autres vaccins importants. L'impact de la crise économique sur les bailleurs de fonds et les prix élevés de ces nouveaux vaccins, dont les marchés sont pour le moment détenus par quelques multinationales, sont les principales causes des problèmes financiers de GAVI. Ainsi, le manque de concurrence sur le marché du vaccin pentavalent, un vaccin clef pour GAVI, contribue à son prix artificiellement élevé.
- La plupart des pays à revenu intermédiaire ne remplissent pas les critères leur permettant de bénéficier du soutien de GAVI et la segmentation croissante du marché a abouti à un conflit entre GAVI et l'OPS sur les prix de nouveaux vaccins. Tout effort entrepris pour promouvoir l'accès des vaccins doit inclure les pays à revenu intermédiaire. Une approche plus complète consisterait à faciliter la mise en place de nouveaux mécanismes d'achats groupés (suivant le modèle du Fonds renouvelable de l'OPS), à offrir les prix négociés par GAVI à certains pays qui ne satisfont pas les critères leur donnant droit au soutien de GAVI, à favoriser les exportations régionales par des producteurs du secteur public, comme l'entreprise brésilienne BioManguinhos, et à mettre en place une politique de prix différenciés acceptables pour les pays à revenu intermédiaire.
- Afin de faciliter l'entrée de vaccins concurrentiels, et rendre les prix des vaccins plus abordables pour les pays et les bailleurs de fonds, les stratégies suivantes sont à considérer:
 - des mécanismes de facilitation du transfert de technologies,
 - des mécanismes pour la prévention ou la suppression des barrières relatives aux brevets, avec la mise en place par les universités et des organismes de recherche gouvernementaux de politiques de licences ouvertes, et l'utilisation des flexibilités inscrites dans les accords ADPIC, et
 - des politiques d'achats qui favorisent la concurrence sur les marchés et qui ne renforcent pas les situations oligopolistiques qui profitent à une poignée de multinationales pharmaceutiques.

Recherche et développement en matière de vaccins

Garantir l'accès aux vaccins qui existent déjà est une priorité à court terme; mais il est aussi urgent de développer de nouveaux vaccins qui répondent aux besoins criants des pays en développement: il n'existe pas aujourd'hui de vaccin contre le VIH, le paludisme, la dengue, ni contre aucune maladie tropicale parasitaire, et le vaccin contre la tuberculose est largement inadapté. Le besoin de vaccins de seconde génération contre le choléra et la fièvre typhoïde se fait sentir, ainsi que le besoin de nouvelles formulations et de conditionnements mieux adaptés pour l'utilisation dans les contextes des pays à faible revenu.

Cette section commence par un examen du système actuel de R&D en matière de vaccins. Elle présente ensuite certains des obstacles au développement des vaccins pourtant nécessaires pour les pays à revenu faible et intermédiaire et propose une gamme de solutions possibles.

Vue d'ensemble du développement d'un nouveau vaccin

Les vaccins sont des macromolécules extrêmement complexes ou des micro-organismes conçus pour stimuler le système immunitaire afin de lutter contre les pathogènes à l'origine de maladies. Au contraire, la plupart des médicaments sont de petites molécules qui combattent directement la maladie. La recherche et le développement d'un nouveau vaccin, tout comme le développement d'un médicament, passent par une série de phases de plus en plus coûteuses, de la recherche exploratoire en laboratoire au développement de processus de fabrication, en passant par des essais cliniques de grande échelle. Les vaccins dits 'candidats' peuvent échouer à tout moment, ce qui fait de la R&D une entreprise très risquée. Environ un quart des produits qui font l'objet d'essais cliniques parviennent sur le marché. Le tableau 3 donne une vue d'ensemble

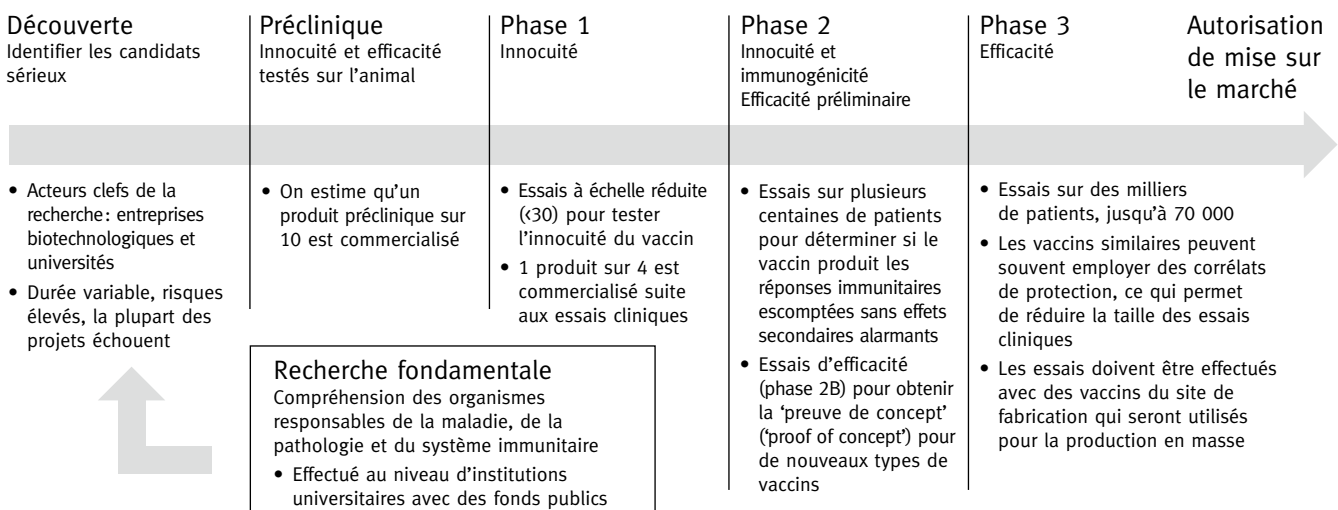
du processus de recherche et de développement pour un vaccin.

Bien que les dernières étapes du développement d'un vaccin soient désormais principalement menées par l'industrie, et en particulier par une poignée de multinationales, le secteur public joue un rôle très important dans ce processus. Le gros de la recherche fondamentale est effectué par les universités ainsi que les laboratoires publics, lesquels contribuent également dans de nombreux cas à de véritables découvertes. Les entreprises biotechnologiques sont aussi de plus en plus importantes dans les premières étapes de la R&D. La capacité de R&D des fournisseurs émergents des pays en développement connaît une croissance rapide et les producteurs du secteur public restent importants dans plusieurs pays importants à revenu intermédiaire, dont le Brésil, l'Inde, la Chine, l'Indonésie et le Mexique. Le secteur public a toujours joué un rôle important dans le développement de vaccins aux États-Unis et en Europe: l'armée américaine, notamment, a développé plusieurs vaccins d'importance. Reconstruire et renforcer la capacité du secteur public à développer les vaccins dont le monde a besoin et à en tester l'efficacité est un élément important des stratégies de santé publique.

Autorisation de mise sur le marché

Comme pour un médicament, un vaccin doit obtenir une licence que l'autorité de réglementation nationale (ARN) délivre et qui exige des preuves de l'efficacité (pour un vaccin, la prévention de l'infection ou de la maladie), de l'innocuité et de la qualité, y compris des preuves de bonnes pratiques de fabrication (BPF). Souvent, les nouveaux vaccins développés par les grandes multinationales reçoivent d'abord une licence des agences américaine de réglementation américaine – *Food and Drug Administration (FDA)* – l'Agence européenne des médica-

Tableau 3: Les différentes étapes de la recherche et du développement en matière de vaccins



ments (EMA) – tandis que les vaccins produits par des entreprises de pays en développement sont en général approuvés en premier lieu par leur propre ARN.

Les fabricants qui espèrent fournir des pays en développement (autres que leur propre marché) doivent aussi être préqualifiés par l'OMS. La préqualification, requise pour tout achat par les organes des Nations Unies, y compris l'UNICEF et l'OPS, veille à ce que les vaccins utilisés soient sans risques, efficaces pour les populations cibles et que leur conditionnement soit approprié. Les normes de l'OMS sont rigoureuses mais distinctes de celles établies par la FDA et l'EMA: le processus de préqualification est donc une alternative cruciale à l'approbation par un organisme de réglementation des pays riches.

Pour qu'un vaccin puisse être considéré pour la préqualification, l'autorité de réglementation nationale du pays de fabrication doit être déclarée fonctionnelle par l'OMS. Le renforcement des agences de réglementation, en particulier dans les pays exportateurs clés, est fondamental pour une stratégie fondée en grande partie sur les fournisseurs émergents.

Les éléments suivants sont à noter:

1) Démontrer l'efficacité d'un vaccin ou d'une classe de vaccins totalement nouveaux demande des essais contre placebo de grande échelle. Les entités qui développent des vaccins de deuxième génération et qui se basent sur le même mécanisme de protection utilisé pour le vaccin de première génération peuvent ne pas être tenus de démontrer une incidence réduite. Si l'étude des essais antérieurs a établi un 'corrélât de protection' (un degré de réponse immunitaire au vaccin au-dessus duquel les personnes deviennent immunisées), l'autorité de réglementation pharmaceutique doivent accepter un nouveau vaccin qui produit de façon constante cette réponse de protection, en lieu et place des données sur l'incidence. Cela permet parfois de diminuer l'ampleur des essais.

2) Les normes relatives à l'innocuité pour les vaccins ont acquis une rigueur presque absurde au cours des quelques dernières décennies, en particulier aux États-Unis, en partie parce que beaucoup des maladies que ciblent les nouveaux vaccins ne sont plus vraiment une source de préoccupation pour les populations des pays à revenus élevés. En conséquence, l'appréhension des risques relatifs à l'innocuité du vaccin par rapport à ses bénéfices attendus a changé. Même si, d'un point de vue de santé publique, cela puisse être regrettable pour les États-Unis et l'Europe, c'est un problème beaucoup plus grave pour les pays en développement, pour lesquels cette relation bénéfices/risques est peut-être différente, mais qui éprouvent des difficultés techniques et politiques à établir une norme d'innocuité différente de celle qui est appliquée aux États-Unis et en Europe.

Le cas le mieux connu de rigueur réglementaire est celui lié au RotaShield, le vaccin anti-rotavirus de Wyeth, approuvé aux États-Unis en 1998. Ce vaccin a été retiré du marché

un an plus tard, après que 15 enfants aient développé une invagination intestinale aiguë, un effet secondaire grave. En conséquence, les pays en développement, où il est estimé que l'infection par le rotavirus cause le décès de plus de 500 000 enfants par an, ont eux aussi refusé d'utiliser RotaShield. Selon une étude récente menée par les *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, le nombre de vies sauvées par un vaccin comme RotaShield dans les pays comportant un nombre très important de cas de rotavirus dépasserait très nettement celui de cas mortels liés au problème d'invagination intestinale aiguë.³⁹

Les conséquences liées à une rigueur réglementaire excessive ne bloquent pas seulement la commercialisation de nouveaux vaccins; cela signifie aussi que tous les vaccins deviennent plus coûteux. Ainsi, les développeurs de la génération suivante de vaccins contre le rotavirus ont dû mener des essais d'une envergure sans précédent afin d'exclure cet effet secondaire très rare (GSK a mené un essai sur 61 000 enfants); les développeurs de vaccins sont conscients que des effets secondaires trop rares pour être détectés lors des essais pourraient aboutir au retrait de leurs vaccins du marché une fois découverts suite à la commercialisation.

3) Comme pour les médicaments, il n'existe pas de réglementation satisfaisante pour les nouveaux vaccins qui n'ont pas de marché aux États-Unis ou en Europe. Bien que le programme de préqualification de l'OMS soit efficace pour les vaccins de deuxième génération, la plupart des entités de réglementation des pays n'ont pas encore la capacité d'évaluer rigoureusement les vaccins entièrement nouveaux. La nouvelle procédure de l'EMA (Article 58) est un outil par lequel l'agence propose une 'opinion' sur un vaccin qui ne sera pas commercialisé en Europe. C'est la voie qu'empruntent GSK et l'Initiative pour un Vaccin contre le Paludisme (MVI) avec le vaccin contre le paludisme RTS,S. La FDA a annoncé un programme similaire. À long terme, la meilleure solution est de renforcer la capacité des agences de réglementation dans les pays où les nouveaux vaccins seront utilisés et dans des pays comme l'Inde, le Brésil et la Chine dont les capacités de production et de développement sont croissantes. Pour ce faire, l'harmonisation régionale de la réglementation et son renforcement sont nécessaires. Ainsi l'agence de réglementation nationale des médicaments sud-africaine (*Medicines Control Council*) est un bon exemple de référence régionale de réglementation en Afrique australe.

Les coûts liés à la Recherche et Développement (R&D)

Le coût de chacune des étapes du développement d'un vaccin varie beaucoup, en fonction de la difficulté scientifique, de la technologie requise, de l'envergure des essais et du type de développeur. Le Tableau 2 présente des fourchettes de niveaux de coût pour chacune des étapes.

Les dépenses réelles liées au développement d'un vaccin peuvent être déterminées à postériori, une fois celui-ci commercialisé en ajoutant le coût de chaque étape de la recherche et du développement. Cependant, ce calcul

sous-estime le véritable coût de la R&D et le coût probable du développement d'un nouveau vaccin parce qu'elle n'inclut pas le coût de l'échec: les dépenses consacrées à des candidats-vaccins qui n'ont pas été commercialisés. En tenant compte du risque d'échec à chaque étape du développement, la formule du coût moyen du développement clinique d'un vaccin commercialisé est la suivante:

$C = (C1 + C2 * P1 + C3 * P1 * P2) / (P1 * P2 * P3)$, C1, C2, C3 et P1, P2 et P3 étant les coûts et les probabilités de réussite des différentes phases des essais cliniques. Cette formule peut facilement être étendue de manière à inclure les phases de découverte, de préclinique et d'autorisation de mise sur le marché.

L'utilisation de cette approche avec les fourchettes de coûts présentées au Tableau 2 estime les coûts totaux de R&D entre 135 et 350 millions de dollars, sans inclure la recherche initiale ni le coût de la construction d'un site de fabrication.

Ces estimations sont, au mieux, des moyennes approximatives. On peut s'attendre à des coûts plus élevés pour des vaccins très complexes comme ceux contre le paludisme ou la tuberculose (sans parler du VIH) et à des coûts beaucoup plus bas pour des vaccins plus simples à développer ou pour ceux qui se basent en grande partie sur des vaccins déjà commercialisés: dans ce dernier cas, les essais pourront être plus réduits et les chances de réussite à chaque étape beaucoup plus importantes. Les coûts de la découverte sont particulièrement variables, car cette étape peut être brève pour les nouvelles versions de vaccins existants, mais très longue (voire illimitée) pour la recherche portant sur des classes de vaccins complètement nouvelles.

Enfin, le coût du capital joue un rôle déterminant sur le coût de la R&D. Les développeurs du secteur privé, qui doivent mobiliser des fonds sur les marchés de capitaux afin de financer le développement des vaccins, prennent en compte le coût de cet argent (essentiellement les taux d'intérêt) dans le calcul des coûts totaux de R&D.⁴² Les gouvernements et les fondations n'ont pas à prendre en charge ces dépenses de la même manière, bien qu'une estimation rigoureuse des coûts réels supportés par le secteur public doive au moins inclure le coût de l'emprunt public.

Autres modèles possibles pour la R&D

Le système de R&D actuel, axé sur le retour sur investissement et non les besoins en santé fonctionne assez bien pour développer des vaccins répondant aux besoins des pays développés car leurs marchés sont suffisamment importants. Mais ce système n'est pas efficace pour développer les vaccins contre des maladies qui touchent principalement les pays à revenu faible ou intermédiaire, dont les marchés n'offrent pas les revenus minimums, nécessaires à motiver l'investissement en R&D. Le problème est reconnu; plusieurs solutions ont été proposées et certaines sont actuellement mises à l'épreuve. Même dans le cas des maladies qui touchent à la fois les pays à revenu élevé et les pays en développement, comme la maladie pneumococcique ou les HPV, le système actuel présente des défauts importants. Ces vaccins sont d'abord développés pour les marchés des pays riches; ils ne sont donc pas toujours adaptés aux besoins des pays à revenu faible et intermédiaire, où les sérotypes de maladies peuvent être différents et où un conditionnement différent est peut-être nécessaire.⁴³ De plus, ces nouveaux vaccins sont souvent très coûteux à fabriquer, alors qu'une stratégie de R&D alternative, tenant compte des coûts de fabrication, peut aboutir à des vaccins de qualité comparable à faibles coûts.

Dans l'idéal, des modèles alternatifs de R&D permettraient le développement de nouveaux vaccins contre les maladies négligées des pays en développement, et de nouvelles versions de vaccins déjà existants mieux adaptées aux besoins et au contexte de ces pays. Quelques unes approches proposées sont conçues précisément pour combler certaines lacunes du système de R&D actuel, tandis que d'autres promettent une transformation plus radicale qui alignerait l'investissement en R&D sur les besoins de santé publique. Cette section présente une brève vue d'ensemble de certains de ces mécanismes.

La plupart des solutions au manque de R&D contre les maladies négligées supposent un financement public ou philanthropique pour compenser le manque d'investissement commercial, mais ce financement peut être obtenu sous une variété de formes. Les subventions accordées directement aux universités, aux chercheurs publics ou aux entreprises pour mener des travaux de R&D sont souvent appelées 'financement en amont' (push mechanisms en anglais): ce type de financement cible directement la R&D

Tableau 2: Coûts estimés de la recherche et du développement (en millions de dollars)⁴⁰

Étape	Découverte ⁴¹ & préclinique	Phases 1 & 2	Phase 3	Autorisation de mise sur le marché	Total
Coût	5 - 15	4 - 10	50 - 120	2 - 3	60 - 145
Chance de réussite	40%	33%	75%	N/A	10%
Coût ajusté, tenant compte des risques					135-350

ou réduit les coûts ou les risques pour les développeurs. Les mécanismes de 'financement en aval' (pull mechanisms), en revanche, cherchent à motiver les développeurs, en général les sociétés du secteur privé, à investir leurs propres ressources dans la R&D d'un nouveau médicament ou vaccin. Les marchés des pays riches peuvent être considérés comme des puissants mécanismes de financement en aval, surtout lorsque la rétribution pour les innovateurs est décuplée par la situation de monopole temporaire dont ils jouissent grâce à la protection liée aux brevets. Tandis que le 'financement en amont' reste le point d'appui du financement de la R&D dans le domaine des maladies négligées, plusieurs mécanismes innovants de financement en aval ont été proposés au cours des quelques dernières années. Les sections suivantes traitent de plusieurs modèles de financement prometteurs.

Bien que le financement soit essentiel pour toute stratégie de R&D dans les maladies négligées, l'accès aux technologies est lui aussi crucial. La dernière section présente quelques idées dans ce domaine.

Le financement en amont (push funding)

En plus du financement public ciblant la recherche universitaire, les gouvernements et les fondations tentent actuellement de stimuler le développement de vaccins pour les pays en développement au travers de Partenariats de Développement de Produits (PDP). Les PDP de vaccins, parmi lesquels figurent l'Initiative pour un vaccin contre le paludisme, l'Aeras Global TB Vaccine Foundation et l'Initiative internationale pour un vaccin contre le sida, canalisent les financements des gouvernements bailleurs de fonds et de fondations, en particulier la Fondation Gates, autour de partenariats avec des universités, des entreprises de biotechnologie et des entreprises pharmaceutiques. Les PDP sont populaires parmi les bailleurs de fonds et au sein de l'industrie, mais il est encore trop tôt pour juger de leur efficacité à long terme: pour l'instant, aucun vaccin commercialisable n'a encore été développé par ce biais. L'Initiative pour un vaccin contre le paludisme ou MVI peut servir d'exemple de PDP de vaccins.

L'Initiative pour un Vaccin contre le Paludisme (Malaria Vaccine Initiative ou MVI)

La MVI, établie par PATH grâce à un financement de la Fondation Gates, cherche à accélérer le développement d'un vaccin contre le paludisme et à en garantir la disponibilité et l'accessibilité. La MVI gère une série de partenariats avec des universités, des entreprises de biotechnologie, l'armée américaine et de grandes entreprises pharmaceutiques. Son candidat le plus avancé sur le plan clinique est le vaccin RTS,S, un produit initialement développé par l'armée américaine pendant les années 1980 et qui appartient à présent à GSK. Après plusieurs essais de phase 2b, il est maintenant testé dans le cadre d'un essai de phase 3 dans plusieurs pays africains. La MVI partage les coûts de ces essais avec GSK, en utilisant une subvention de presque 200 millions de dollars accordée à la MVI par la Fondation Gates. En échange et de manière confidentielle,

GSK a accepté de ne pas dépasser un certain prix (non divulgué, fixé sur la base des volumes produits). Il est difficile de savoir si ces prix sont sensiblement différents des prix que GSK aurait demandés si elle avait développé le vaccin sans l'assistance de la MVI.

Les essais menés jusqu'à présent suggèrent que RTS,S sera au mieux un vaccin imparfait, avec une efficacité d'environ 50% contre la maladie clinique et une durée de protection relativement courte. Il pourrait néanmoins avoir un impact significatif, étant donné le nombre considérable de victimes du paludisme en Afrique subsaharienne.

Le rôle de la MVI dans le développement de RTS,S a principalement consisté à subventionner le développement clinique mené par GSK. Il est impossible de savoir ce qu'il serait advenu du développement du vaccin sans cette subvention, mais il est probable que le développement aurait été abandonné ou très ralenti: GSK avait apparemment cessé ses travaux sur RTS,S jusqu'à ce que la MVI commence à prendre en charge une partie des coûts.⁴⁴ Un vaccin contre le paludisme aurait pu compter sur les marchés, plutôt modestes, des pays riches avec les voyageurs et l'armée; RTS,S n'aura aucun marché en dehors de l'Afrique. Cependant, les études et tests réalisés pour le RTS,S sont précieux pour GSK qui tire ici un vrai avantage commercial: ce vaccin comporte un nouvel adjuvant qui pourrait être utilisé dans d'autres vaccins.

La MVI a pris part aux travaux sur RTS,S à un stade tardif et n'a guère joué de rôle dans la conception ou dans le transfert des technologies requises. Elle n'était donc pas en position de choisir un partenaire de développement ou d'influencer les coûts de production. Étant donné la difficulté que présente le développement d'un vaccin contre le paludisme – un défi que les chercheurs cherchent, en vain, à relever depuis des décennies – une collaboration avec GSK sur RTS,S était la seule option ayant des chances d'aboutir en moins d'une décennie. La MVI travaille avec un certain nombre de partenaires sur d'autres projets de R&D, mais ils sont tous à l'étape initiale et aucun n'a la certitude d'aboutir.

Le Projet Vaccins Méningite (MVP)

Le Projet vaccins méningite (MVP) est un modèle intéressant par lequel un vaccin est développé pour répondre aux besoins spécifiques d'une population avec un cahier des charges mettant la priorité sur les coûts, et la garantie d'un accès durable. Bien qu'il soit similaire aux PDP de vaccins de plus grande envergure, son approche diffère à plusieurs égards.

Le MVP a été établi en 2001 par l'organisation non gouvernementale PATH et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour développer un vaccin luttant contre l'épidémie de méningite bactérienne: causée principalement par des souches du groupe A de *Neisseria meningitidis* («méningocoque») elle frappe principalement la 'ceinture de la méningite' de l'Afrique sub-saharienne.⁴⁵ Bien que les vaccins à base de polysaccharides soient disponibles

depuis de nombreuses années, leur durée de protection est limitée et ils ne sont pas efficaces chez les enfants en bas âge.⁴⁶ En théorie, les vaccins dits 'conjugués', comme celui produit par Sanofi, ne présentent pas ces inconvénients. Mais le vaccin tétravalent ACYW conjugué de Sanofi est plus coûteux à produire (quatre vaccins conjugués au lieu d'un). Même à un prix très réduit, il resterait beaucoup plus cher qu'un vaccin monovalent.

Après avoir négocié avec plusieurs partenaires industriels sans résultats, c'est avec le Serum Institute of India (SII) que le MVP est parvenu à un accord. Ce nouveau vaccin conjugué monovalent contre la méningite A utilise une technologie de conjugaison sous une licence détenue par l'agence américaine FDA. En échange d'engagements sur un prix abordable pour le marché africain et sur l'approvisionnement, SII a bénéficié d'un transfert de technologies et de savoir-faire et PATH a financé les essais cliniques.

Des progrès considérables ont été réalisés. En décembre 2009, l'autorisation de commercialisation pour le vaccin conjugué Men-A a été accordée par le Drugs Controller General of India, l'ARN indien et le processus de préqualification de l'OMS a débuté. Des plans sont en cours d'élaboration pour l'introduction du vaccin au Burkina Faso fin 2010. Les coûts totaux de recherche et de développement pour ce vaccin sont estimés à environ 60 millions de dollars, hors coût du site de fabrication; SII a engagé environ 15 millions dans ce projet.

L'approche du MVP diffère à certains égards de celle des PDP de plus grande envergure:

- Des coûts minimums: les consultations menées au début du projet ont établi que pour garantir l'accès à long terme, le vaccin ne devrait pas coûter plus de 0,50 dollar/dose. Le MVP a souligné cette exigence lors des négociations avec les fabricants de vaccins. L'accord entre SII et le MVP est aussi remarquable pour sa transparence: bien que tous les PDP englobent, dans leurs accords avec les partenaires industriels, des dispositions relatives à la manière dont le produit sera rendu accessible, ces dispositions ne sont en général pas divulguées.
- Un seul candidat et un seul fournisseur: à la différence de la plupart des partenariats de développement de produit qui ciblent un portefeuille de vaccins candidats, le MVP s'est concentré sur un seul candidat, avec SII comme seul fournisseur. La probabilité de succès relativement élevée de la fabrication d'un vaccin conjugué monovalent a réduit le risque par rapport à un vaccin contre le paludisme ou la tuberculose, où les risques d'échec de la R&D sont importants.
- Partenariat avec un fournisseur émergent: le choix d'un fournisseur émergent était crucial pour assurer les plus bas niveaux de coûts, en partie parce que l'accès à la technologie et la visibilité associée au projet ont rendu le partenariat plus intéressant pour SII que pour une multinationale. De plus, la production à forts volumes et faibles marges bénéficiaires correspondait au modèle commercial de SII.

- Transfert de technologies par le secteur public: le transfert d'une technologie efficace de conjugaison grâce à une licence non exclusive du *National Institutes of Health (Office of Technology Transfer)*, ainsi que le transfert de savoir-faire, ont été essentiels à la réussite du projet.

C'est grâce à l'expérience acquise par le développement de plusieurs autres vaccins anti-méningococciques conjugués, l'expertise technologique et la bonne connaissance des corrélats de protection pour la méningite A que ce projet a pu voir le jour sous cette forme. Ces données ont permis au projet de se concentrer sur un seul candidat, et aux fournisseurs émergents d'être considérés comme partenaires de fabrication pour maintenir les coûts à un niveau relativement faible. Le modèle du MVP est donc tout particulièrement adapté au développement de versions de vaccins basés sur des technologies établies, comme pour les vaccins anti-rotavirus, anti-pneumococcique ou anti-HPV. Au contraire, le développement de vaccins contre le sida, la tuberculose et le paludisme, beaucoup plus difficile, nécessite probablement des modèles différents.

D'autres formes de financement en amont font actuellement l'objet de discussions, y compris de nouveaux mécanismes qui mettraient en commun les ressources octroyées par les donateurs et les assigneraient à des PDP (éventuellement avec le concours d'entreprises pharmaceutiques), des propositions pour l'utilisation des marchés d'obligations pour mobiliser un financement à long terme pour les PDP, ainsi que des prélèvements sur les transactions de devises ou des taxes sur les transactions financières.

Il est aussi possible d'envisager une alternative au modèle développé par les PDP d'une collaboration avec le secteur privé sur la base de financements publics. Il s'agirait de reconstruire la capacité du secteur public à développer et à tester des vaccins. Le secteur public, notamment le *Walter Reed Army Institute of Research* des États-Unis, a joué un rôle clef dans le développement de plusieurs vaccins importants, y compris des vaccins contre la grippe, les oreillons et la méningite, en particulier durant les décennies suivant la Deuxième Guerre Mondiale.⁴⁷

Le financement en aval (pull funding)

GAVI est un exemple concret de financement en aval: en obtenant des engagements de plusieurs milliards de dollars de la part de bailleurs de fonds, l'organisation prouve à l'industrie pharmaceutique que les pays les plus pauvres peuvent être des marchés viables. Cependant, l'existence de ces marchés subventionnés, dotés de faibles marges, ne suffit pas à stimuler le développement de nouveaux vaccins sophistiqués, même s'il a certainement accéléré l'introduction de vaccins de deuxième génération produits par des fournisseurs émergents.

Les garanties de marché (AMC)

L'AMC pilote pour les vaccins anti-pneumococciques, traitée précédemment, est principalement un mécanisme d'achat. Cependant, les AMC ont été proposées au départ

comme moyen de stimuler le développement de nouveaux vaccins pour les pays en développement en créant un marché artificiel suffisant pour motiver l'investissement privé dans la R&D. Si une deuxième AMC est créée – et les discussions entre GAVI, la Banque mondiale et certains bailleurs de fonds ont débuté – ce sera l'occasion de tester l'efficacité de ce mécanisme pour le développement de nouveaux vaccins: les obstacles scientifiques quasiment insurmontables pour développer des vaccins anti-VIH n'en font pas un bon candidat pour l'AMC; les vaccins contre la tuberculose et le paludisme font figure de favoris, bien que d'autres maladies soient aussi envisageables (Cf. ci-après).⁴⁸ Le comité d'experts qui a choisi le vaccin anti-pneumococcique pour l'AMC pilote a suggéré qu'une deuxième AMC finance le développement d'un vaccin contre la tuberculose.

En théorie, l'AMC pourrait être une solution au problème du manque d'investissements du secteur privé pour les vaccins destinés aux pays en développement. Mais ce mécanisme mis en place pour un vaccin en phase initiale de développement se heurterait à de graves difficultés auquel l'AMC anti-pneumococcique n'a pas eu à faire face. En effet, dans ce cas précis, il serait difficile d'estimer les coûts, les risques, les bénéfices potentiels et le nombre de concurrents. De plus, il n'est pas certain qu'une AMC puisse impacter sur les laboratoires universitaires ou les entreprises de biotechnologie, elles qui ont un rôle clef aux premières étapes de recherche et développement. De part sa nature concurrentielle, une AMC pourrait perturber les réseaux de collaboration et de partage des informations qui ont été construits par les PDP et d'autres bailleurs de fonds de la R&D pour les maladies négligées. Enfin, et c'est peut-être l'aspect le plus important, la taille d'une AMC de ce type doit être très importante pour attirer un investissement considérable – si importante que le mécanisme pourrait être impossible à établir. L'utilisation par l'industrie d'outils de décision qui combinent des taux d'actualisation très élevés sur des périodes de commercialisation longues, avec la prise en compte des risques d'échec, fait que seule la perspective de bénéfices très élevés peut stimuler l'investissement sur ce genre de marché.⁴⁹

Au vu de ces difficultés, l'AMC n'est probablement pas un moyen approprié de stimuler la R&D pour des vaccins en phase initiale de développement ou pour les vaccins dont les obstacles scientifiques sont de taille. Ce mécanisme pourrait toutefois jouer un rôle comme complément du financement de la recherche par le secteur public, des PDP et d'autres mécanismes de financement en amont. L'assurance d'un prix juste payé par les bailleurs de fonds, au minimum pour couvrir les coûts du site de production, de fabrication et des essais de phase 3 pourrait faciliter la passation des chercheurs du secteur public ou des PDP à une entreprise capable de commercialiser le nouveau vaccin, une fois les principaux obstacles surmontés. Une AMC bien conçue pourrait avoir un rôle majeur pendant les stades intermédiaires de R&D, pour des vaccins moins complexes, déjà prometteurs lors d'essais d'efficacité préliminaires ou encore pour des vaccins similaires à des vaccins déjà existants.

Examen prioritaire de la FDA (FDA Priority Review Vouchers)

Dans le cadre de ce nouveau programme lancé aux États-Unis en 2008, toute organisation qui obtient l'approbation de la FDA pour un nouveau médicament ou vaccin contre une maladie figurant sur une liste définie de maladies négligées reçoit un «droit d'accès à un examen prioritaire» – en anglais *Priority Review Voucher (PRV)* – ouvrant la voie à un examen accéléré par la FDA lors de la demande d'enregistrement d'un autre produit. Ce droit est transférable: il peut être vendu et utilisé par une autre organisation. Comme un examen prioritaire permet la commercialisation plus rapide d'un nouveau produit – allongeant donc la durée d'exclusivité sur le marché – ce droit peut accroître considérablement les bénéfices du producteur: selon les estimations d'une étude, ce gain pourrait atteindre 300 millions de dollars.⁵⁰ En théorie donc, la perspective d'obtenir un PRV pourrait constituer un puissant moyen incitatif pour que les entreprises investissent dans la R&D des maladies négligées. À l'instar d'une AMC ou d'un mécanisme de récompense, le PRV est un financement en aval principalement axé sur l'investissement en R&D pour les maladies négligées par le secteur privé. Un seul PRV a été décerné jusqu'ici, pour Coartem le médicament antipaludique de Novartis. Mais il n'a pas vraiment récompensé de nouveaux travaux de R&D étant donné que le Coartem était déjà commercialisé depuis plusieurs années à l'extérieur des États-Unis.

Il est trop tôt pour affirmer que le PRV est un moyen d'incitation efficace pour le développement de vaccins contre des maladies négligées. La législation comporte un défaut: elle ne met pas en place des dispositions qui prennent en compte l'accès. Les entreprises ne sont pas tenues de fabriquer ni de distribuer un produit récompensé par un PRV, et encore moins de le proposer aux pays en développement à un prix abordable ou, comme alternative, de permettre la fabrication d'un produit générique.

Les mécanismes de récompense

Le système de R&D pharmaceutique actuel dépend principalement de prix élevés sur les marchés des pays riches, étayés par l'exclusivité sur les marchés grâce à la protection des brevets. Bien que ce système ait permis de développer plusieurs vaccins importants, il déforme à la fois les priorités de la R&D – et la fait pencher en faveur de produits promettant les plus gros revenus plutôt que des produits répondant aux besoins médicaux mondiaux – et le prix de vente – qui est maintenu largement au-dessus du coût marginal de production. Certains proposent de mettre en place des mécanismes de récompense pour résoudre ces deux problèmes. Le montant des récompenses décernées serait proportionnel aux bénéfices du produit développé en termes de santé publique, tandis que l'accès et la rentabilité économique seraient optimisés en assurant des prix proches du coût marginal. Ce mécanisme de récompense est par conséquent un mécanisme de financement en aval qui permet au coût de la R&D d'être dissocié du prix de vente du produit. La récompense proviendrait d'un fonds public conséquent et régulièrement réapprovisionné. Cette idée a été développée dans un premier temps par

Knowledge Ecology International (KEI);⁵¹ une proposition plus récente appelée 'Fonds d'impact sur la santé' (*Health Impact Fund*) est dérivée de la proposition de KEI mais s'en distingue à plusieurs égards.⁵²

Si ce mécanisme de récompense pouvait être mis en œuvre et géré efficacement, il permettrait une réforme complète du système de R&D pharmaceutique, en liant l'investissement en R&D aux besoins de santé publique et en contribuant à la baisse des prix des nouveaux produits. La mise en œuvre à grande échelle de ce type de mécanisme se heurte à d'importants obstacles au plan politique, financier et pratique. Cependant, il est prometteur et devrait être testé à une échelle réduite.

Les mécanismes de récompense fondés sur des licences ouvertes et la concurrence générique pour garantir des prix bas se heurtent à des défis supplémentaires, en particulier dans le cas des vaccins. Tout d'abord, la suppression des barrières constituées par les brevets ne suffira pas, dans de nombreux cas, à permettre à de nouveaux fabricants de produire des versions de vaccins – il faudrait de plus mettre en œuvre un mécanisme de transfert du savoir-faire, et alléger le processus de réglementation. Deuxièmement, les marchés pour certains vaccins sont trop petits pour attirer des fournisseurs multiples, même si une communauté de brevets et le transfert de savoir-faire réduisaient considérablement les coûts de R&D pour les fabricants de vaccins de deuxième génération. S'il n'était pas possible d'avoir des licences ouvertes et une concurrence générique, un mécanisme de prix devrait alors inclure des mécanismes pour garantir un prix de vente abordable et s'assurer que les fabricants s'engagent à fabriquer le produit en quantités suffisantes, à un coût abordable.

Accès à la technologie

Le financement de la R&D, que ce soit au moyen de subventions ou de mécanismes en aval comme les AMC, ou par des mécanismes de récompenses, est nécessaire pour compenser la petite taille du marché, en particulier pour les vaccins dont les populations les plus pauvres ont besoin. Un meilleur accès à la technologie accélérerait l'entrée de nouveaux fournisseurs sur les marchés pour des vaccins déjà existant et renforcerait la capacité des entreprises des pays en développement à contribuer au développement de nouvelles classes de vaccins. Le degré de sophistication technologique de certains fournisseurs émergents s'améliore d'ores et déjà, mais de nouveaux mécanismes peuvent accélérer ce processus.

Le Projet Vaccins Méningite (MVP) conjugue deux approches pour le transfert de technologies. Tout d'abord, il démontre l'importance des liens entre le transfert de technologies et les brevets: la licence pour la technologie de conjugaison du NIH aurait été beaucoup moins utile sans le transfert de savoir-faire. L'idée de regrouper les brevets de vaccins et le savoir-faire, éventuellement dans une version de communauté de brevets d'un nouveau type, a été proposée par *Universities Allied for Essential*

*Medicines*⁵³ et par Anthony So de *Duke University*, au travers de son concept de 'trust technologique'.⁵⁴ Ensuite, le MVP met en évidence l'importance du financement des bailleurs de fonds pour un transfert de technologies ciblé. Un autre projet de PATH financé par la Fondation Gates, le Projet vaccins anti-pneumococciques, aide les fournisseurs émergents à développer des vaccins pneumococciques adaptés aux pays en développement.

Parfois, les grandes entreprises transfèrent elles-aussi des technologies aux fabricants basés dans des pays en développement; l'accord entre GSK et BioManguinhos, entreprise brésilienne publique, sur le nouveau vaccin anti-pneumococcique en est un exemple. Mais ce transfert n'a lieu que s'il est dans l'intérêt commercial de la multinationale, par exemple lorsque le transfert de technologies est une condition pour l'entrée sur des marchés potentiellement lucratifs.

Comme alternative au transfert bilatéral de technologies entre des entreprises, l'OMS et l'Institut Néerlandais des Vaccins (NVI) sont en train d'établir un 'hub technologique' pour les vaccins contre la grippe qui permettra à de multiples fabricants d'acquérir le savoir-faire et le matériel nécessaires à la production du vaccin.⁵⁵ Le NVI a aussi joué un rôle important dans le développement de vaccins Hib par des fabricants indiens.

Résumé des défis pour la R&D

- Le système de R&D actuel basé sur la taille du marché et l'importance des revenus promis ne permet pas de développer des vaccins pour des maladies comme la tuberculose et le paludisme, qui touchent un grand nombre de personnes, ainsi que des vaccins destinés à des marchés plus réduits, comme la dengue ou la méningite A. En plus des nouveaux vaccins, il y a également un besoin de versions améliorées, moins coûteuses et plus adaptées de vaccins existants.
- Bien qu'il y ait eu des progrès et un certain nombre d'initiatives prometteuses, ces efforts dépendent encore trop des entreprises multinationales, qui financent et mènent la plupart des travaux pour les dernières étapes de la R&D en matière de vaccins. Il faut exploiter et accroître la capacité des pays du Sud à développer des vaccins répondant aux besoins en santé publique.
- Une grande partie des technologies des vaccins est développée d'abord dans des institutions gouvernementales et universitaires, puis les licences pour ces inventions sont en général octroyées à de grandes entreprises pharmaceutiques pour des applications dans les pays riches.
- De nouveaux mécanismes sont requis pour soutenir le transfert de technologie et financer le développement de vaccins.

Conclusions

Garantir l'accès aux vaccins déjà existants dans les pays en développement et stimuler la R&D pour de nouveaux vaccins répondant aux besoins santé de ces pays sont les deux défis majeurs. Il est temps de mobiliser les activistes en santé, les bailleurs de fonds et les gouvernements sur la question des vaccins, en s'inspirant des avancées faites dans le domaine de l'accès aux médicaments.

L'implication des fournisseurs émergents est décisive pour réussir à améliorer l'accès aux vaccins

Le développement récent de trois nouveaux vaccins cruciaux a permis de prévenir des millions de décès au cours des années à venir dans les pays en développement. Cependant, l'Alliance GAVI ne sera pas en mesure de fournir ces nouveaux vaccins aux pays les plus pauvres si les prix ne diminuent pas considérablement et si la crise de financement à laquelle elle fait face – en partie causée par les prix élevés des vaccins – n'est pas résolue. Il est devenu évident qu'une demande prévisible n'est pas suffisante pour accélérer l'entrée de nouveaux producteurs sur le marché, et ainsi faire baisser les prix.

Par conséquent, il faut s'assurer que les fonds des donateurs sont utilisés pour faire baisser les prix des vaccins de manière proactive. Entre-temps, les bailleurs de fonds doivent de toute urgence s'engager à combler le déficit de GAVI. Les conséquences de ce manque de fonds se font alarmantes: il a été décidé qu'un nombre inférieur de pays introduiraient moins de vaccins et sur un calendrier plus long.

Pour les pays à revenu intermédiaire qui ne satisfont pas les critères leur donnant droit au soutien de GAVI, la politique de prix différenciés des multinationales pharmaceutiques montre ses limites, et se traduit par un rationnement des nouveaux vaccins. Il faut donc exercer une pression sur les entreprises pour qu'elles réduisent encore leurs prix pour les pays à revenu intermédiaire, jusqu'à ce que la concurrence arrive sur les marchés. En parallèle, il faut que les prix négociés par GAVI profitent aux pays qui ne sont ou ne seront bientôt plus soutenus par l'organisation. Autrement, ces pays devront faire le choix difficile entre couper dans les budgets destinés à d'autres priorités de la santé et renoncer tout simplement à introduire de nouveaux vaccins. Pour maintenir cette pression, les pays à revenu intermédiaire doivent considérer la négociation collective, comme le fait le mécanisme d'achats groupés du Fonds renouvelable de l'OPS, ainsi que l'exportation régionale de vaccins provenant de producteurs gouvernementaux comme l'entreprise brésilienne BioManguinhos.

Pour améliorer l'accès aux vaccins dans les pays en développement, il est essentiel d'accélérer l'entrée de produits compétitifs sur le marché pour faire baisser les prix durablement. Un investissement considérable est nécessaire pour le transfert de savoir-faire, afin de faciliter l'entrée des fournisseurs émergents sur le marché. Avec

l'approche 'hub', le transfert de technologies s'effectue au travers de plateformes de formation et non du lien direct entre deux entreprises; cette stratégie s'est révélée efficace pour le développement du vaccin contre la grippe. Ce modèle devrait être également utilisé pour le développement de vaccins par des fournisseurs émergents. Les initiatives publiques (ou financées par le secteur public) telles que les instituts de vaccins de l'Union Européenne constituent une base idéale pour les hubs de transfert de technologies de ce type.

Pour faciliter l'entrée de fournisseurs émergents sur le marché, il faut également mettre en place des mécanismes pour dépasser les barrières relatives aux brevets: les universités et les institutions de recherche publiques doivent adopter des politiques de licences ouvertes. De plus, les pays doivent tirer le meilleur parti des flexibilités inscrites dans les accords sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC). Les politiques d'achats devraient également encourager la concurrence, et non renforcer la domination exercée par plusieurs fournisseurs multinationaux.

Des modèles alternatifs pour réduire le manque de R&D

On constate qu'un système qui dépend de la taille des marchés ne permet pas de développer des vaccins pour des maladies qui touchent les populations les plus démunies, comme le paludisme ou la tuberculose. Ce système ne parvient pas non plus à développer des versions des vaccins existants qui soient plus abordables et mieux adaptées pour les pays en développement, comme par exemple des vaccins qui ne nécessitent pas de réfrigération. Il faut renforcer le rôle joué par les fournisseurs émergents dans la R&D des vaccins, et plusieurs efforts ont déjà donné des résultats prometteurs dans ce sens.

Alors qu'une grande partie de la recherche initiale est réalisée par des institutions gouvernementales et des universités, les licences sont en général octroyées à des multinationales pharmaceutiques qui finissent le développement des produits, les adaptent aux marchés des pays développés, tout en étant libres de fixer les prix au plus élevé. Ainsi, les besoins en matière de santé dans le monde ne sont pas satisfaits. Pour renverser cette tendance, les institutions publiques doivent adopter des politiques de licences ouvertes, de manière à ce que les fournisseurs émergents puissent aussi fabriquer des produits qui cherchent à satisfaire les besoins des populations des pays en développement. En outre, il est primordial de réexaminer les capacités du secteur public à jouer à nouveau un rôle important dans la R&D des vaccins.

Les investissements dans la R&D à but non lucratif manquent. L'Organisation Mondiale de la Santé devrait capitaliser sur sa position et sa légitimité à identifier des priorités internationales de santé et occuper un rôle plus

important dans la R&D des vaccins. Le modèle d'une R&D fondée sur les besoins en santé s'appuie sur des financements pérennes et prévisibles et sur la négociation à l'avance des conditions d'un accès abordable aux produits développés.

Plusieurs mécanismes de financement de la R&D en amont et en aval ('push' et 'pull' en anglais) ont d'ores et déjà donné des résultats prometteurs. Plusieurs projets sont désormais sur le point de fournir des vaccins aux enfants de pays en développement, notamment le Projet vaccins méningite de PATH en partenariat avec l'OMS et la garantie de marché (AMC) pour un vaccin anti-pneumococcique. Le Projet vaccins méningite a été un modèle innovant, efficace et rentable, qui a donné une adaptation réussie d'un vaccin existant. Ce modèle devrait être reproduit autant que faire ce peut.

Toutefois, l'AMC reçoit des critiques qui la jugent coûteuse et trop complexe; au lieu de permettre le développement d'un nouveau produit, elle a finalement joué le rôle d'un mécanisme d'achat pour un vaccin qui était à l'étape final de son développement. Il sera important de suivre de près l'évolution de ces projets et d'examiner la manière dont les enseignements tirés peuvent être appliqués à d'éventuels projets futurs. Étant donné les difficultés rencontrées avec l'AMC actuelle, il faut se montrer prudent au moment d'en entreprendre une autre. Si une nouvelle AMC est considérée, elle devrait être conçue comme un véritable mécanisme de financement en aval pour la recherche et le développement d'un nouveau vaccin, et non comme un système d'achat, comme avec l'AMC anti-pneumococcique. De plus, il faudrait examiner les propositions en vue de l'établissement de mécanismes de récompenses pour les vaccins qui réduiraient l'écart en matière de R&D, tout en garantissant un accès durable au moyen de prix abordables.

GAVI redéfinira sa stratégie en cette année 2010, la dixième de son existence. Il lui sera crucial d'inclure des mesures visant à encourager la concurrence, de renforcer la négociation de prix plus faibles et de soutenir des mécanismes qui favorisent autant le développement de nouveaux vaccins que l'adaptation de vaccins existants. Veiller à ce que les enfants du monde reçoivent les vaccins les plus récents et des vaccins mieux adaptés est un défi qui exigera un engagement solide de la part des gouvernements, des bailleurs de fonds et des organisations et individus œuvrant pour la santé publique.

Abréviations et acronymes

ADPIC

Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce

AMC

Garantie de marché, Advance Market Commitment

ARN

Autorité de Réglementation Nationale

BPF

Bonnes Pratiques de Fabrication

CDC

Centers for Disease Control – Centres de contrôle des maladies des États-Unis

DTC

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche

EMA

European Medicines Agency – Agence européenne des médicaments

FDA

U.S. Food and Drug Administration – autorité de règlement pharmaceutique des États-Unis

GAVI

Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (Alliance GAVI)

GSK

GlaxoSmithKline

Hib

Haemophilus influenzae type b

HPV

Papillomavirus Humains

IFFIm

Facilité Internationale de Financement pour la Vaccination

MVI

Malaria Vaccine Initiative – Initiative pour un vaccin contre le paludisme

MVP

Meningitis Vaccine Project – Projet Vaccins Méningite

NIH

National Institutes of Health – Instituts Nationaux de la Santé des États-Unis

OMS

Organisation Mondiale de la Santé

OPS

Organisation Panaméricaine de la Santé

PDP

Partenariat de Développement de Produits

PEV

Programme Elargi de Vaccination (Organisation Mondiale de la Santé)

PI

Propriété intellectuelle

R&D

Recherche et Développement

RNB

Revenu National Brut

SIDA

Syndrome d'Immunodéficience Acquis

TB

Tuberculose

UNICEF

Fonds des Nations Unies pour l'Enfance

VIH

Virus de l'Immunodéficience Humaine

Glossaire

AMC

voir Garantie de Marché

Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Système de qualité décrivant la manière dont les principes actifs de médicaments, les diagnostics, les aliments, les produits pharmaceutiques et les appareils médicaux sont produits et testés. Les BPF sont des lignes directrices, mais elles peuvent aussi être réglementaires dans certains pays, comme aux États-Unis.

Cofinancement

Avec le cofinancement, introduit par GAVI en 2007, les pays prennent en charge une partie du coût des vaccins fournis par l'Alliance GAVI. L'objectif est de veiller à ce que les programmes de vaccination soient durables à long terme. Les pays satisfaisant aux critères de GAVI ont été groupés en fonction de leur aptitude à payer et les niveaux de cofinancement varient d'un groupe à l'autre.

Concentration des investissements en début de période (*frontloading*)

Le *frontloading* se base sur le concept selon lequel des investissements initiaux considérables aboutissent à un impact proportionnellement supérieur que les investissements distribués sur une longue période. La Facilité internationale de financement pour la vaccination (IFFIm) en est un exemple.

Facilité internationale de financement pour la vaccination (IFFIm)

La Facilité internationale de financement pour la vaccination (IFFIm) est une nouvelle institution de développement multilatérale créée pour accélérer la disponibilité de fonds prévisibles à long terme pour les programmes de santé et de vaccination. La base financière de l'IFFIm consiste en des versements de subventions à caractère contraignant de la part de ses bailleurs de fonds souverains, sur la base desquelles l'IFFIm émet des obligations cotées AAA/Aaa/AAA sur les marchés internationaux des capitaux. La Banque mondiale est le trésorier principal de l'IFFIm. Les premières obligations de l'IFFIm s'élevant à un milliard de dollars ont été émises le 14 novembre 2006. Les fonds de l'IFFIm sont des subventions – et non des prêts – versées par l'intermédiaire de l'Alliance GAVI; tous les pays satisfaisant aux critères de GAVI peuvent donc bénéficier de ces fonds. L'investissement prévu de l'IFFIm de 4 milliards de dollars sur les 10 années à venir devrait permettre la vaccination de 500 000 personnes de plus et prévenir jusqu'à 10 millions de décès. L'IFFIm a été établie en tant qu'organisme de bienfaisance auprès de la Charity Commission for England and Wales et est enregistrée en tant qu'entreprise en Angleterre et au Pays de Galles. Fin 2007, les sept gouvernements de la France, l'Italie, la Norvège, l'Afrique du Sud, l'Espagne, la Suède et du Royaume-Uni avaient engagé des fonds auprès de l'IFFIm. On s'attend à ce que

d'autres bailleurs de fonds suivent leur exemple. Le Brésil, par exemple, a annoncé qu'il contribuerait à hauteur de 20 millions de dollars sur 20 ans.

Garantie de marché (ou garantie d'achat futur) (AMC)

Une garantie de marché (*advance market commitment* – AMC) est un modèle innovant de financement qui incite les entreprises pharmaceutiques à développer et produire de nouveaux vaccins en créant un marché subventionné. La subvention est censée réduire le risque lié à l'investissement pour des produits destinés à des marchés de pays en développement dotés d'un pouvoir d'achat limité; elle n'est versée qu'une fois qu'un vaccin remplissant certaines spécifications est acheté à un prix préétabli par des pays en développement satisfaisant les critères requis (ou des bailleurs de fonds en leur nom). La subvention couvre un volume convenu de vaccins, après quoi un prix prédéterminé et plus bas à long terme (désigné aussi comme le prix final ou 'tail price') est offert aux pays. Le but en est de veiller à ce que l'utilisation du vaccin soit maintenue au-delà de la durée de la subvention.

Haemophilus influenzae type b (Hib)

Hib est une infection bactérienne qui affecte principalement les enfants de moins de cinq ans et peut entraîner une méningite ou une pneumonie mortelle. Des vaccins conjugués anti-Hib sûrs et efficaces ont été autorisés pour la première fois au début des années 1990 et sont maintenant introduits dans les pays soutenus par GAVI.

Hépatite B (Hep B)

L'hépatite B est une maladie grave causée par un virus qui attaque le foie et qui peut provoquer le cancer du foie, la défaillance hépatique et le décès chez des adultes par ailleurs en bonne santé. Un vaccin sûr et efficace a été autorisé pour la première fois en 1982, mais il n'avait pas encore été largement utilisé dans les pays en développement jusqu'à ce que GAVI fournisse un financement à partir de l'an 2000. GAVI soutient le vaccin contre l'hépatite B en combinaison avec d'autres vaccins comme le DTC et Hib.

Maladie pneumococcique

La maladie pneumococcique est causée par la bactérie *Streptococcus pneumoniae*. Celle-ci peut provoquer une gamme d'infections – d'infections de l'oreille relativement légères à des cas mortels de pneumonie, méningite et septicémie. Les infections pneumococciques graves peuvent survenir à tout moment de la vie, mais les enfants de moins de deux ans et les personnes âgées sont les plus vulnérables. Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 1,6 million de personnes – y compris jusqu'à un million d'enfants de moins de cinq ans – meurent tous les ans des suites d'infections pneumococciques. En 2000, un nouveau vaccin est devenu disponible – un vaccin conjugué anti-pneumococcique 7-valent – sûr et efficace parmi les enfants de moins de deux ans. Deux

vaccins anti-pneumococciques efficaces contre d'autres sérotypes – les versions 10-valentes et 13-valentes – sont sortis en mars 2009 et février 2010 respectivement.

Mécanismes de financement en aval

Les mécanismes de financement en aval stimulent la recherche et le développement en matière de médicaments et de vaccins. Dans le cas du financement en aval, l'entreprise pharmaceutique est attirée par la promesse d'une somme d'argent versée une fois que le produit a été développé. Si un fabricant échoue, on ne lui verse rien. L'AMC du vaccin anti-pneumococcique est un exemple de mécanisme de financement en aval.

Mécanismes de financement en amont

Un mécanisme de financement en amont utilise le financement direct pour accélérer le développement d'un vaccin (comme par exemple le financement direct de la recherche en laboratoires ou dans les universités). Les mécanismes en amont visent à réduire les risques et les coûts des investissements dans la R&D, puisqu'ils paient avant que le produit ne soit disponible. GAVI ne finance pas de mécanismes en amont à l'heure actuelle.

Pays satisfaisant aux critères de GAVI

Il y a 72 pays dotés d'un revenu national brut (RNB) par habitant de 1 000 dollars ou moins en 2003 qui satisfont les critères leur permettant de demander le soutien de GAVI.

Programme Elargi de Vaccination (PEV)

Depuis son lancement en 1974, le Programme Elargi de Vaccination a rassemblé des partenaires sous la coordination de l'Organisation Mondiale de la Santé afin d'accroître la couverture de vaccination du niveau alors faible de 5% au niveau actuel, qui est proche de 80%. Les vaccins traditionnels du PEV sont le BCG (Bacille Calmette-Guérin, contre la tuberculose), le DTC (contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche), le vaccin anti-polio oral (VPO), et le vaccin de la rougeole.

Pneumococcique

Voir maladie pneumococcique

Rotavirus

Les rotavirus sont la cause la plus commune de la diarrhée grave parmi les jeunes enfants dans le monde. Ils peuvent entraîner une déshydratation aiguë, des vomissements et de la fièvre et causent presque 600 000 décès d'enfants par an, principalement dans les pays en développement – plus d'un tiers des décès liés à la diarrhée dans le monde. Les rotavirus sont extrêmement contagieux. L'utilisation de vaccins de prévention des infections par rotavirus a été autorisée en Europe, en Amérique latine et aux Etats-Unis.

Vaccin anti-méningococcique A/C conjugué

La méningite (inflammation des membranes du cerveau et de la moelle épinière) peut être causée par un virus ou une infection bactérienne. La bactérie *Neisseria meningitidis* (méningocoque) est une des principales causes de méningite bactérienne dans le monde, et en particulier dans la 'ceinture de la méningite' en Afrique, où la maladie survient dans le cadre d'épidémies de grande échelle qui touchent la population tout entière tous les deux ou trois ans. Il existe de nombreux sérotypes de méningocoque. À l'heure actuelle, des vaccins à base de polysaccharides dotés d'une efficacité limitée sont utilisés pour répondre aux épidémies. Le développement d'un vaccin anti-méningocoque A ou A/C conjugué plus efficace pouvant être administré aux nourrissons est l'une des trois priorités de vaccins identifiées par le conseil d'administration de GAVI.

Vaccin combiné

Un vaccin combiné contient des antigènes contre plusieurs agents infectieux ou pathogènes dans une seule injection (par exemple DTC, DTC-Hep B, ou DTC-Hep B+Hib).

Vaccin conjugué

Il s'agit d'un vaccin formulé en reliant chimiquement les chaînes de molécules de sucre dérivées du pathogène à une protéine porteuse. Parmi les vaccins conjugués soutenus par GAVI figurent les vaccins anti-Hib et anti-pneumococciques.

Vaccin monovalent

Un vaccin monovalent cible un seul agent infectieux ou un seul sérotype d'un groupe d'agents infectieux similaires.

Vaccin multivalent

Un vaccin multivalent peut désigner soit un vaccin ciblant plusieurs sérotypes d'un agent infectieux donné soit une combinaison de vaccins contre une sélection de pathogènes très différents (Cf. «Vaccins combinés» ci-dessus).

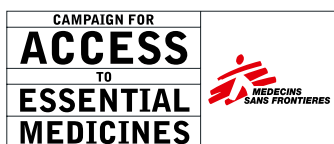
Vaccin pentavalent

Un vaccin pentavalent est un vaccin multivalent qui englobe cinq antigènes. GAVI finance un vaccin pentavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, et la maladie à Hib (DTC- Hep B-Hib).

Références

- Vaccins et vaccination: la situation dans le monde. Organisation mondiale de la santé. 2009. Disponible en anglais sur: <http://www.who.int/immunization/sowvi/en/index.html>
- Countdown 2008 Equity Analysis Group, Boerma JT et al. Mind the gap: equity and trends in coverage of maternal, newborn, and child health services in 54 countdown countries. *The Lancet*, 2008, 371(9620): 1259-67.
- WHO/UNICEF/World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2009. Il convient de considérer ces estimations avec un degré de scepticisme, car elles se basent principalement sur des données nationales incertaines. Mais il ne fait guère de doute que la couverture de la vaccination dans les pays en développement a augmenté.
- OMS. Compte rendu du huitième Forum mondial de recherche sur les vaccins et des symposiums des satellites parallèles. WHO/IVB/09.04. Genève. Organisation mondiale de la santé, 2009. Disponible en anglais sur: http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_09.04/en/index.html
- Vaccins et vaccination: la situation dans le monde. Organisation mondiale de la santé. 2009. Disponible en anglais sur: <http://www.who.int/immunization/sowvi/en/index.html>
- Le vaccin anti-Hib a été introduit en France en 1992 et le vaccin anti-hépatite B en 1994 d'après l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Disponible sur: <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php>
- Données mondiales sur la vaccination. Organisation mondiale de la santé. 2009. Disponible en anglais sur: <http://www.who.int/immunization/sowvi/en/index.html>
- La vaccination en dix points. Organisation mondiale de la santé. 2009. Disponible en anglais sur: <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/en/index.html>
- GAVI. Financing Country Demand for Accelerated Access to New and Underused Vaccines 2010-2015. 2010. Disponible en anglais sur: http://www.gavi.org/resources/Financing_Country_Demand_March_2010.pdf
- GAVI. Investing in immunization through the GAVI alliance. The evidence base. 2010. Disponible en anglais sur: http://www.gavi.org/resources/GAVI_Alliance_Evidence_Base_March_2010.pdf
- Scott JAG. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. *Vaccine*, 2007, 25(13): 2398-2405.
- OMS. Rotavirus vaccines – WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(32): 285-296. Disponible en anglais sur: <http://www.who.int/wer/2007/wer8232.pdf>
- Maggon K. Industrial R&D paradigm shift to vaccines. *Biotechnology Journal*, 2009, 4(4): 458-461.
- RNCOS. Global Vaccine Market Forecast to 2012. RNCOS, Noida/India, 2007. Disponible en anglais sur: <http://www.marketresearch.com/product/display.asp?productid=2284570&SID=80125379-468695639-522790804>
- GlaxoSmithKline. Q2 Results 2009. Presentation to Investors & Analysts. 22 juillet 2009. Disponible en anglais sur http://www.gsk.com/investors/reports/q22009/q22009_presentation_colour.pdf
- International AIDS Vaccine Initiative Policy Brief. Procurement and Pricing of New Vaccines for Developing Countries. 2008. Disponible en anglais sur: http://www.iavi.org/Lists/IAVI/Publications/attachments/1367/IAVI_Procurement_and_Pricing_of_New_Vaccines_for_Developing_Countries_2008_ENG.pdf
- Maggon K. Industrial R&D paradigm shift to vaccines. *Biotechnology Journal*, 2009, 4(4): 458-461.
- Offit PA. Why are pharmaceutical companies gradually abandoning vaccines? *Health Affairs*, 2005, 24(3): 622-630.
- Singer N. In Wyeth, Pfizer saw a promise of biological drugs. *The New York Times*, 26 janvier 2009.
- Aux Etats-Unis, le nombre d'entreprises détenant des licences de vaccins a diminué de 26 en 1967 à 12 en 2002. Douglas RG et al. The vaccine industry, in: Plotkin S, Orenstein W, Offit P (eds). *Vaccines*, 5th ed., Elsevier 2008.
- Sheridan C. Vaccine Market Boosters. *Nature Biotechnology*, 2009, 27(6): 499-501.
- Pour Merck, il s'agissait de revenir sur le marché après l'avoir quitté en 1982.
- Jadhav S et al. The Developing Countries Vaccine Manufacturers' Network (DCVMN) is a critical constituency to ensure access to vaccines in developing countries. *Vaccine*, 2008, 26 (13): 1611-5
- UNICEF. Vaccination: situation dans le monde – La vaccination des enfants atteint un niveau record. 21 oct. 2009. Disponible en anglais sur: http://www.unicef.org/immunization/index_51482.html
- Les critères d'admissibilité utilisaient au départ les données de 1998 de la Banque mondiale sur le RNB par habitant. En 2004, la liste de pays admissibles a été mise à jour sur la base des données de 2003 de la Banque mondiale relatives au RNB par habitant. Secrétariat de GAVI. Eligibility Policy. Doc 06a for the GAVI Alliance Board meeting, 17-18 novembre 2009, disponible en anglais sur: http://www.gavi.org/about/governance/boards/reports/2009_11_17_allianceboardmeeting.php
- Communiqué de presse de la Fondation Bill et Melinda Gates: Bill and Melinda Gates Pledge \$10 Billion in Call for Decade of Vaccines, 29 janvier 2010. Disponible en anglais sur: <http://www.gatesfoundation.org/press-releases/Pages/decade-of-vaccines-wec-announcement-100129.aspx>
- Secrétariat de GAVI. Managing GAVI's finances. Doc 3a for the GAVI Alliance Board meeting, 17-18 novembre 2009. Disponible sur en anglais: http://www.gavi.org/resources/03a_Managing_GAVI_s_finances.pdf
- Les nouveaux critères d'admissibilité utiliseront les données de la Banque mondiale sur le RNB par habitant qui seront publiées en 2010. À partir de 2011, les critères seront ajustés annuellement de manière à tenir compte de l'inflation. Réunion du conseil d'administration de l'Alliance GAVI, 17-19 novembre 2009, Rapport final. Disponible en anglais sur: http://www.gavi.org/about/governance/boards/reports/2009_11_17_allianceboardmeeting.php
- Selon les règles, les pays doivent présenter une couverture DTC3 supérieure à 50% pour avoir droit à un nouveau soutien en vaccination; à partir de 2011, ce seuil passera à 70%.
- Usher A. Dispute over pneumococcal vaccine initiative. *The Lancet*, 374: 1879-80.
- Communiqué de presse de Vaccine AMC. Pharmaceutical Firms and GAVI Alliance Agree to Provide Long-term Affordable Supply. Mars 2010. Disponible en anglais sur: http://www.vaccineamc.org/updatemar23_10.html
- http://www.unicef.org/supply/files/Product_Menu_FEB_2010_published.pdf (mis à jour février 2010); http://www.unicef.org/supply/files/2010_Vaccine_Projection.pdf (ce sont les prix de l'UNICEF, en supposant qu'ils s'appliquent aussi à GAVI); <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-price-list.htm#pediatric> (mis à jour 6 avril 2010); <http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/Sne3101.pdf> (dernière mise à jour février 2009); http://www.who.int/immunization/policy/immunization_routine_table1.pdf
- Danzon P, et al. Vaccine supply: A cross national perspective. *Health Affairs*, 2005, 24(3): 706-717.
- Drain PK, et al. Single-dose versus multi-dose vaccine vials for immunization programs in developing countries. *Bulletin de l'OMS*, 2003, 81(10): 726-731.
- Les frais de main-d'œuvre qualifiée pour la production de vaccins s'approchent des taux des pays industrialisés, mais la main-d'œuvre non qualifiée employée dans la construction des installations reste beaucoup moins chère.
- Source: communiqués de presse et document officiels de GSK, Wyeth, Merck et Sanofi. Un site Web utile qui suit ces informations est www.pharmaceutical-technology.com.
- Shotwell SL. 2007. Patent Consolidation and Equitable Access: PATH's Malaria Vaccines, in: Krattiger A, Mahoney RT, Nelsen L, et al. (eds.). *Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A Handbook of Best Practices*. MIHR: Oxford/UK and PIPRA: Davis/U.S.A. 2007. Disponible en anglais sur: www.ipHandbook.org.
- Patel M et al. Broadening the age restriction for initiating rotavirus vaccination in regions with high rotavirus mortality: benefits of mortality reduction versus risk of fatal intussusception. *Vaccine*, 2009, 27(22): 2916-22.
- Ces estimations ont été développées par Andrew Jones à partir de sources publiées et de consultations avec des experts et des entreprises de pays développés et en développement. Parmi les experts consultés figuraient Melinda Moree (BVGH, ex-MVI), Alan Brooks (MVI), Orin Levine (Johns Hopkins), Angeline Nanni (consultante indépendante), Mark Van Raden (NIH). Parmi les sources publiées figurait André FE. How the research-based industry approaches vaccine development and establishes priorities. *Dev Biol (Basel)*, 2002, 110: 25-39.
- Ce coût peut varier grandement. Pour le VIH, les coûts s'élèvent à des centaines de millions de dollars, mais c'est un cas exceptionnel.
- Sanchez-Padilla E et al. Burden of disease and circulating serotypes of rotavirus infection in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*, 2009, 9(9): 567-76.
- Alan Brooks de l'Initiative pour un vaccin contre le paludisme, communication personnelle avec Andrew Jones.
- La ceinture de la méningite s'étend de l'Ouest du Sénégal à l'Est de l'Éthiopie.
- OMS: Vaccination, vaccins et produits biologiques. Disponible en anglais sur: <http://www.who.int/vaccines/en/olddocs/meningACproject.shtml>
- Initiative internationale pour un vaccin contre le sida, Département de politique publique. R&D Models: Lessons from Vaccine History. juillet

2007. Disponible sur: <http://www.iavi.org/publications-resources/pages/PublicationDetail.aspx?pubID=6e919e15-fb88-4519-af13-d312aa3806cd>
46. Le vaccin anti-paludisme de GSK, RTS,S, a beaucoup d'avance par rapport à tout autre candidat et son développement est d'ores et déjà largement financé. C'est pour ces raisons qu'une AMC pour un vaccin anti-paludisme exclurait probablement ce candidat et se concentrerait sur les vaccins de la génération suivante.
47. Le coût élevé d'une AMC pour le paludisme ou la tuberculose est lié, au moins en partie, à des risques et des coûts réels, et il n'y a aucune garantie qu'un financement en amont soit plus efficace. À moins que les gestionnaires de PDP ou les décideurs gouvernementaux soit meilleur que les entreprises pour détecter les vaccins-candidats qui peuvent aboutir, ils devront également financer de nombreux échecs pour chaque vaccin couronné de succès. Mais le coût inférieur du capital pour le secteur public – et l'exigence de bénéfices pour l'industrie – pourrait rendre le financement en amont moins coûteux dans certaines circonstances.
48. Ridley DB et al. Developing drugs for developing countries. *Health Affairs*, 2006, 25(2): 313-325.
49. Love J, Hubbard T. The big idea: Prizes to stimulate R&D for new medicines. The Ruby Hutchinson Memorial Address, Sydney/Australie, 2006. Disponible sur: <http://www.cklawreview.com/wp-content/uploads/vol82no3/Love.pdf>
50. Hollis A, Pogge T. The health impact fund: making new medicines accessible for all. Incentives for Global Health, Yale, Connecticut/États-Unis, 2008. Disponible en anglais sur: <http://www.yale.edu/macmillan/igh>.
51. Crager SE, Guillen E, Price M. University contributions to the HPV vaccine and implications for access to vaccines in developing countries: addressing material and know-how in university technology transfer policy. *American Journal of Law & Medicine*, 2009, 35(2-3): 253-279. Disponible en anglais sur: http://www.med4all.org/fileadmin/med/pdf/2_Crager_Formatted_June3_HPV-Impfung.pdf
52. So A. Creating an enabling IP environment for neglected and rare diseases. Presentation to the Institute of Medicine's workshop: Breakthrough Business Models: Drug Development for Rare and Neglected Diseases and Individualized Therapies, 23 juin 2008.
53. Friede M et al. Technology transfer hub for pandemic influenza vaccine. Letter to the Editor. *Vaccine*, 2009, 27(5): 631-632.
54. Extrait en grande partie du glossaire de GAVI, Disponible en anglais sur: http://www.gavialliance.org/media_centre/glossary/index.php
55. Afghanistan, Angola, Arménie, Azerbaïdjan, Bangladesh, Bénin, Bhoutan, Bolivie, Burkina Faso, Burundi, Cambodge, Cameroun, République centrafricaine, Tchad, Comores, Congo, Congo (République démocratique du), Côte d'Ivoire, Cuba, Djibouti, Érythrée, Éthiopie, Gambie, Géorgie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Guyana, Haïti, Honduras, Inde, Indonésie, Kenya, Kiribati, Corée (RDP), République du Kirghizistan, Laos (RDP lao), Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritanie, Moldavie, Mongolie, Mozambique, Myanmar, Népal, Nicaragua, Niger, Nigéria, Pakistan, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Rwanda, Sao Tomé-et-Principe, Sénégal, Sierra Leone, îles Salomon, Somalie, Sri Lanka, Soudan, Tadjikistan, Tanzanie, Timor-Oriental, Togo, Ouganda, Ukraine, Ouzbékistan, Viet Nam, Yémen, Zambie, Zimbabwe.



Campaign for Access to Essential Medicines
Médecins Sans Frontières
Rue de Lausanne 78, CP 116
CH-1211 Genève 21, Suisse
Tél: + 41 (0) 22 849 84 05

www.msfacecess.org

www.facebook.com/MSFacecess

twitter.com/MSF_access