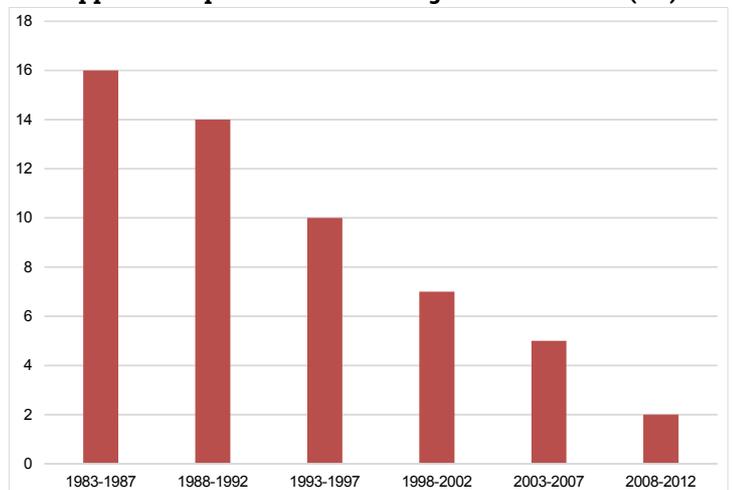


## Quels instruments économiques pour lutter contre la résistance aux antibiotiques ?

- La consommation d'antibiotiques par les humains et les animaux conduit à des mutations bactériologiques qui menacent de rendre les médicaments existants inefficaces dans le traitement de certaines pathologies. Une hausse de la résistance aux antibiotiques pourrait dès les prochaines décennies provoquer chaque année plusieurs millions de décès dans le monde et une réduction de l'activité pouvant aller jusqu'à 0,8 point par an d'ici 2050 dans les pays développés.
- Ce risque sanitaire appelle une réponse coordonnée au niveau mondial, comme souhaité par le G20. Il faut, quand c'est possible, réduire et diversifier la consommation des antibiotiques existants, mais aussi renforcer les incitations à la recherche de nouveaux antibiotiques efficaces contre les bactéries potentiellement résistantes. Le niveau actuel de la R&D en la matière paraît en effet insuffisant face au risque. Dans le domaine pharmaceutique, le droit de la propriété intellectuelle permet à l'innovateur d'exploiter une rente limitée dans le temps, dépendant du service médical rendu, et à partir de la date de l'enregistrement d'un brevet ou de l'autorisation de mise sur le marché. Ces règles sont mal adaptées aux nouveaux antibiotiques, dont l'utilité immédiate peut être faible du fait de traitements déjà existants, et dont la date à laquelle ils deviendront utiles est incertaine.
- Pour pallier l'insuffisance de R&D pour contrer la résistance aux antibiotiques, il conviendrait d'abord, pour ces médicaments, d'harmoniser le régime de la propriété intellectuelle entre les pays et de faire courir la protection à partir de la commercialisation effective de la nouvelle molécule.
- La faisabilité au niveau mondial d'un fonds de récompense pour l'innovation dans le domaine de la résistance antimicrobienne devrait aussi être examinée. Un tel fonds permettrait à l'innovateur de céder ses droits de propriété intellectuelle en échange d'une récompense prédéterminée. Cela aurait l'avantage d'offrir à l'investisseur la certitude d'une rémunération minimale pour une découverte, mais aussi de rendre possible sa diffusion immédiate selon le mode le plus efficace, sans la perte sociale associée à la période d'exploitation de la rente de monopole.
- Un tel fonds pourrait servir de test à la mise en place de systèmes de récompense pour d'autres types d'innovation, pour lesquels le régime actuel d'incitation par le brevet ne semble pas assurer à lui seul le niveau socialement optimal d'investissement dans la R&D, comme cela semble être le cas par exemple dans le domaine de la lutte contre les conséquences du réchauffement climatique.

**Nouvelles entités de molécules antibactériennes systémiques approuvées par la Food and Drug Administration (US)**



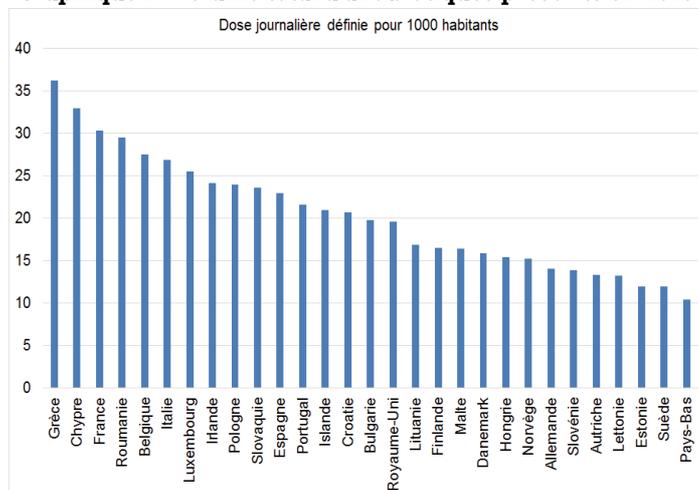
Source : Spellberg et al. (2008), "The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America".

# 1. La résistance aux antibiotiques est un enjeu majeur de santé publique à aborder au niveau international

## 1.1 L'efficacité des antibiotiques, qui décroît avec leur utilisation, est un enjeu de santé publique

Il existe une externalité négative liée à la consommation des antibiotiques : en réponse aux traitements auxquelles elles sont exposées, bactéries et virus mutent et acquièrent un gène de résistance en provenance d'une autre bactérie. Une utilisation prolongée et massive des mêmes antibiotiques entraîne donc une résistance accrue des bactéries, et diminue l'efficacité du traitement. Ce problème peut être important, notamment en milieu hospitalier où les bactéries résistantes entraînent des complications médicales et des surcoûts de traitements.

**Graphique 1 : Volume total d'antibiotiques prescrits en 2016**



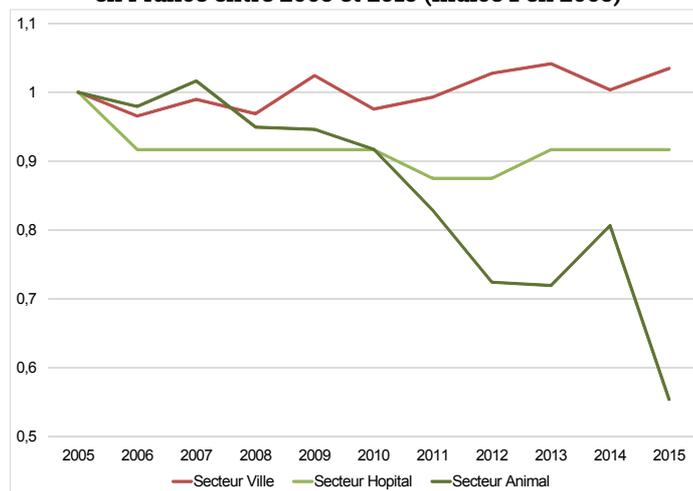
Sources : European Centre for Disease Prevention and Control.

Le développement de cette résistance (« anti microbial resistance » ou AMR) résulte en partie d'une surconsommation d'antibiotiques dans le domaine de la santé humaine mais aussi de la santé animale. La France, avec environ 1 300 tonnes d'antibiotiques consommés en 2015, dont environ 800 tonnes en santé humaine, est un consommateur important (cf. graphique 1). Elle se situe au 3<sup>ème</sup> rang européen concernant les antibiotiques consommés « en ville »<sup>2</sup>, avec un niveau de consommation par habitant et par jour en légère hausse sur les 10 dernières années (+3%). La consommation en

établissement de santé et en santé animale sont moins importantes (respectivement 7<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup>) et en baisse (cf graphique 2).

L'AMR est un enjeu mondial de santé publique. Selon une estimation de KPMG (2014), une hausse de 40 % du taux de résistance aux antibiotiques pourrait entraîner environ 10 millions de décès par an dans le monde d'ici 2050, dont 330 000 en Europe. Si la fiabilité du chiffrage reste contestée<sup>3</sup>, l'importance du problème fait consensus, comme en attestent les résolutions de l'assemblée générale de l'Organisation Mondiale de la Santé qui se sont succédées depuis 1998. Dans les pays de l'OCDE, l'impact économique d'une hausse de la résistance serait important, estimé entre -0,1 et -0,8 point de PIB par an d'ici 2050 selon l'intensité de la hausse<sup>4</sup>.

**Graphique 2 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en France entre 2005 et 2015 (Indice 1 en 2005)**



Sources : ANSM, Anses, calculs DG Trésor.

L'AMR fait aujourd'hui l'objet d'une surveillance de la part des services sanitaires, qui notent par exemple l'apparition de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (les BHR), qui développent par exemple des résistances transmissibles à la colistine<sup>5</sup>, menaçant l'efficacité globale des systèmes de soin. L'AMR a d'ores et déjà des conséquences sanitaires en France : Santé Publique France a estimé à 158 000 les infections à bactéries multi-résistantes en France, provoquant 12 000 décès en 2012.

- (1) Par exemple, les traitements affectant le système immunitaire, comme les traitements d'oncologie, sont tributaires d'antibiotiques efficaces pour limiter la probabilité de complications.
- (2) La consommation « de ville » s'oppose à la consommation en établissement de santé. Environ 90 % des antibiotiques destinés à la santé humaine sont consommés en ville.
- (3) Voir par exemple, de Kraker *et al.* (2016).
- (4) Taylor J., Hafner M., Yerushalmi E., Smith R., Bellasio J., Vardavas R., Bienkowska-Gibbs T., & Rubin J. (2014), « Estimating the economic cost of antimicrobial resistance - model and results », *RAND Europe*, Cambridge.
- (5) La colistine est catégorisée par l'ANSM (2013) comme un traitement de dernier recours.

Les infections bactériologiques pourraient ainsi redevenir une cause importante de mortalité, alors que celles-ci ne représentent plus que 2 % des décès en France aujourd'hui.

## 1.2 La résistance aux antibiotiques appelle une réponse internationale coordonnée

Parce que la capacité de résister aux bactéries est un bien public mondial et que le marché des antibiotiques est fortement mondialisé, la question de l'AMR doit être abordée au niveau international. Elle exige la mise en œuvre coordonnée de trois types de politiques afin de réduire et rationaliser la consommation des antibiotiques existants, mais aussi de favoriser l'émergence de nouveaux médicaments capables de traiter les bactéries résistantes, telles les BHRé pour lesquels aucun traitement efficace n'existe aujourd'hui.

Il faut d'abord chercher à réduire la consommation des antibiotiques existants là où c'est possible, à travers la prévention en santé humaine et animale, l'innovation dans les méthodes de diagnostic, et l'incitation auprès des prescripteurs et des consommateurs. À cet égard, la taxation des antibiotiques à usage humain ne semble pas la solution la plus adéquate, car les objectifs de santé

publique et les systèmes de protection sociale rendent généralement leur consommation peu sensible au prix.

Ensuite, il faut rationaliser l'utilisation des antibiotiques existants, pour limiter l'exposition des pathogènes à un même mécanisme thérapeutique. Cette rationalisation pourrait notamment passer par une amélioration des méthodes de diagnostic<sup>6</sup>, permettant l'utilisation d'antibiotiques ciblés plutôt qu'à large spectre, ainsi qu'une diversification des molécules utilisées, s'appuyant sur une meilleure information des praticiens sur les médicaments existants, et par des procédures dédiées d'extension d'indication thérapeutique, lorsqu'un antibiotique existant se révèle efficace contre des bactéries contre lesquelles il n'était pas initialement prévu.

Enfin, il faut stimuler l'innovation pour faire émerger de nouveaux antibiotiques efficaces contre les bactéries résistantes (cf. Encadré 1). S'il est difficile d'être normatif en matière d'un niveau de R&D sur l'AMR qui serait optimal, l'importance du problème potentiel de santé publique et l'inadaptation du cadre actuel de la valorisation de l'innovation (cf. *infra*) suggèrent que le niveau actuellement observé est insuffisant.

### Encadré 1 : État des lieux de l'investissement actuel dans la R&D sur la résistance antimicrobienne

L'innovation dans le domaine des antibiotiques semble être peu dynamique, mais pourrait voir émerger de nouvelles molécules dans les années à venir. Selon Cecchini *et al.* (2015), la majeure partie des grands laboratoires pharmaceutiques se sont éloignés de la recherche sur les antibiotiques, et la dernière innovation majeure dans le domaine daterait de 1987<sup>a</sup>. Depuis le milieu des années 1980, le nombre annuel moyen de nouvelles molécules approuvées par la FDA, l'autorité sanitaire américaine, aurait été divisé par 8, passant de 16 médicaments pour la période 1983-1987 à seulement 2 entre 2008-2012. L'innovation se serait toutefois légèrement redressée ces dernières années, avec 5 nouveaux médicaments autorisés sur la période 2013-2016. Cette faible innovation pourrait résulter de rendement décroissant dans la recherche pharmaceutique (DiMasi, 2014), en interaction avec des défaillances de marché propres à celui des antibiotiques et à un régime de propriété intellectuelle peu adapté.

La R&D n'est toutefois pas inexistante : le Pew Charitable Trust liste en décembre 2017 48 molécules enregistrées pour des essais cliniques aux États-Unis dont 15 en phase III (la plus avancée), 1 en attente d'autorisation de commercialisation, et 2 qui viennent de l'obtenir. Les laboratoires américains sont surreprésentés dans cette liste (14 parmi 40<sup>b</sup>), aucun français n'y figure, et seulement trois laboratoires font parties des 10 plus grands, la R&D semble donc essentiellement conduite par des laboratoires de taille moyenne. Cela n'empêche pas qu'elle soit plus ou moins directement dirigée par des grands laboratoires (cas de la sous-traitance), ou que le laboratoire innovant soit in fine absorbé. En supposant que, dans le domaine de l'infectiologie, environ un médicament candidat sur cinq soit finalement introduit sur le marché (Hay *et al.*, 2014) et que la durée des essais cliniques d'un médicament soit d'environ 8 ans (DiMasi, 2014), le pipeline actuel aboutirait à un nouveau médicament par an dans les années à venir.

a. Ciprofloxacine, sous le nom Ciflox, du laboratoire Bayer.

b. Contre 15 parmi 32 fin 2016. Ils concentrent cependant 19 des 48 molécules enregistrées.

(6) La réalisation d'un antibiogramme, permettant une connaissance précise de l'infection est actuellement long et coûteux.

## 2. Le cadre actuel de protection intellectuelle de l'innovation pharmaceutique ne convient pas à la R&D sur l'AMR

### 2.1 Les laboratoires pharmaceutiques sous investissent structurellement dans la R&D sur la résistance antimicrobienne

Les usagers et prescripteurs sont indifférents au traitement tant que celui-ci est efficace. Ils ne consommeront donc pas spontanément un médicament innovant (et plus onéreux), même si celui-ci réduit le risque d'apparition d'une bactérie résistante. Ceci limite la demande pour de nouveaux antibiotiques aussi longtemps que les anciens sont efficaces. Dans le cas d'antibiotiques ciblés, cette demande est encore réduite par le coût des diagnostics, qui rend l'utilisation d'antibiotiques à large spectre plus économique, mais aussi plus porteuse de risques de développement de résistance. La consommation de ces médicaments génère donc un coût social non pris en compte par les acteurs privés (une externalité négative).

Par ailleurs, la date à laquelle un marché pourrait apparaître pour les nouvelles molécules, parce que des antibiotiques anciens, jusqu'alors massivement utilisés, deviendraient inefficaces, est incertaine.

### 2.2 Le cadre actuel de valorisation de l'innovation ne permet pas de stimuler efficacement la R&D dans le champ des antibiotiques

De manière générale, une innovation peut être protégée par un brevet pendant 20 ans. Dans le domaine pharmaceutique, le délai entre le dépôt de brevet et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est très important, parfois supérieur à 10 ans. Afin de conserver une période d'exploitation commerciale exclusive suffisante, il existe des extensions de protection dans de nombreux pays (Union Européenne, États-Unis, Japon). En Europe, ce titre spécial est un certificat complémentaire de protection (CCP) qui offre une extension de la protection pour une

durée correspondant à celle qui s'est écoulée entre le dépôt du brevet et la délivrance de l'AMM, avec un plafond d'extension fixé à 5 ans.

Mais ce système est insuffisant concernant la R&D sur l'AMR pour plusieurs raisons. D'une part, les protections ne sont pas harmonisées au niveau mondial et n'existent pas dans certaines économies émergentes où la problématique de la résistance aux antibiotiques est particulièrement importante. D'autre part, en prenant la date de l'AMM comme référence, elles ne prennent pas en compte l'incertitude concernant l'émergence effective d'un marché pour le nouvel antibiotique, qui dépend de l'apparition d'une bactérie résistante aux traitements classiques.

En outre, le cadre réglementaire des essais cliniques est peu propice à la R&D sur l'AMR, puisque la procédure prévoit que les essais cliniques évaluent l'efficacité du traitement par rapport aux médicaments existants, ce qui sert par exemple en France de base à la définition du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui déterminent respectivement le taux de remboursement et le prix du médicament<sup>7</sup>. En l'absence de bactéries déjà résistantes aux autres antibiotiques, le SMR n'aurait pas de raison d'être plus important que ceux des médicaments existants, et l'ASMR apparaît comme nulle. Le prix fixé pour une nouvelle molécule sera donc nécessairement au plus celui de la molécule de référence, souvent ancienne, générique et vendue à un prix non viable pour un nouveau médicament. Aussi, les innovations dans la résistance aux antibiotiques ont un rôle préventif, de sorte que le SMR ou l'ASMR peuvent être modifiés significativement au cours du temps, alors qu'aucun dispositif d'actualisation de ces paramètres n'est prévu.

## 3. La R&D sur l'AMR pourrait être favorisée par une adaptation du régime de valorisation de l'innovation

### 3.1 Le régime de propriété intellectuelle pourrait être adapté aux spécificités de l'AMR

Des adaptations du régime de propriété intellectuelle pourraient améliorer les incitations à la R&D sur l'AMR. Deux pistes semblent devoir être privilégiées dans le cadre actuel

de la protection de l'innovation et ont commencé à être débattues au sein du G20 sous présidence allemande. Il s'agirait d'abord de généraliser et d'harmoniser le principe du CCP au niveau mondial. Ceci permettrait de couvrir l'ensemble des marchés potentiels des innovations en matière d'AMR.

(7) Par exemple, un médicament avec une ASMR jugée inexistante ne peut être commercialisé et remboursé à un prix supérieur à celui des médicaments de comparaison.

Il conviendrait ensuite d'envisager, pour les nouvelles molécules découvertes dans le cadre de la recherche sur l'AMR, que le bénéfice du CCP ne compense pas seulement la période entre le dépôt de brevet et l'obtention de l'AMM, mais prolonge cette période jusqu'à la première commercialisation. Ceci permettrait de faire mieux coïncider la protection avec la période de demande pour le médicament innovant.

Ces deux mesures seraient de nature à augmenter les incitations à la R&D sur l'AMR. Elles modifieraient certes le régime de la protection intellectuelle pour l'innovation pharmaceutique en matière de résistance antimicrobienne, mais sans remettre en cause le fait que c'est de cette protection qu'on attend l'incitation à la R&D et à l'innovation dans ce domaine. Étant donné l'importance sanitaire et économique de l'AMR, il est cependant licite de s'interroger sur les possibilités de recourir à d'autres types d'incitations à la R&D pour y faire face (cf. Encadré 2).

### Encadré 2 : Différents systèmes d'incitations à la R&D

Le brevet crée une incitation à l'innovation en permettant aux inventeurs ayant gagné la course au brevet de capter temporairement les bénéfices de leur découverte, tout en assurant à terme une diffusion importante de l'innovation. La période de protection par un brevet est une phase transitoire au cours de laquelle le surplus total n'est pas maximisé, car le monopole conféré engendre une perte sèche pour la société en limitant la diffusion de l'innovation. Le recours au brevet se justifie néanmoins lorsque la transition de la situation avant l'invention à la situation après la chute du brevet dans le domaine public ne peut se faire spontanément sans recourir à une situation transitoire de monopole.

Des systèmes alternatifs à la protection de l'innovation par délivrance de brevets sont envisageables, qui cherchent à éviter la perte sèche engendrée par le monopole qu'induit le brevet, mais aussi parfois à limiter les problèmes liés à la forte augmentation du nombre de brevets en circulation. Les avantages et inconvénients de ces systèmes sont débattus entre économistes, notamment pour l'industrie pharmaceutique, caractérisée par un coût de recherche très élevé, un faible coût marginal de production et une relative facilité de la copie.

Les systèmes alternatifs (cf. tableau 1) partent de la prescription de Samuelson (1954) qui, en présence de biens collectifs purs, recommandait un système public de prime ou subvention qui permette ensuite un libre accès à l'innovation maximisant le surplus total sans période de transition. Dans un tel système, à la différence d'un système de délivrance de droits de propriété intellectuelle, le financement de l'effort de R&D est assuré par la puissance publique et non par le secteur privé.

Ce soutien public peut se faire par le biais d'une action qui aura pour effet de réduire les coûts de l'invention (« Push »), comme une subvention directe à la R&D, sélective ou non.

Le soutien sélectif induit un problème de décision, du fait que la valeur sociale d'une innovation n'est pas observable *ex ante* par les pouvoirs publics, ainsi qu'un problème de délégation pour identifier l'entreprise la plus efficiente pour la développer. Cette difficulté peut être surmontée par la mise en place d'un système d'enchères à destination des entreprises souhaitant développer l'innovation (Gandal & Scotchmer, 1993).

Dans le cas du soutien non sélectif, la distorsion liée au financement du dispositif est a priori plus importante car l'absence de décision conduit à financer toutes les innovations, qu'elles présentent ou non une valeur sociale importante, et toutes les entreprises, qu'elles soient ou non efficaces, donc à un coût total plus élevé.

Ce soutien peut aussi passer par une action qui aura pour effet de déplacer la courbe de demande (« Pull »), par exemple un engagement de l'État à acheter une quantité minimum de produits ou le versement de primes en contrepartie de l'engagement de l'entreprise à mettre le produit nouveau à disposition au coût marginal ou à le transférer dans le domaine public. Ce dispositif peut permettre de sélectionner, comme le brevet, l'entreprise la plus efficiente, selon le système choisi (un système de prime unique ne récompense par exemple que l'entreprise ayant mis au point l'innovation la première).

Un système public de primes à l'innovation a été appliqué, en France, aux XVIII<sup>ème</sup> et XIX<sup>ème</sup> siècles par l'Académie des Sciences, avant d'être abandonné en raison des nombreux conflits entre membres du jury sur le choix des innovations à récompenser. En 1988, le parlement Britannique a choisi de réintroduire un système public de primes pour récompenser l'inventeur d'un vaccin contre la variole. Aux États-Unis, le « *Medical Innovation Prize Act* », initiative parlementaire de 2005 restée sans effet, visait à remplacer le système de brevets par un système public de primes pour les innovations médicales et biomédicales.

Au total, le recours au système de primes à l'innovation reste aujourd'hui anecdotique.

Si chacun des dispositifs envisageables a fait l'objet d'analyses approfondies, il existe peu d'analyses comparées de ces différents systèmes. Gallini & Scotchmer (2002) soulignent que le choix dépend en partie des caractéristiques des secteurs économiques, mais qu'en l'absence de possibilité de lier la subvention au surplus net global de l'innovation, le brevet permet de discriminer et de sélectionner les projets à forte valeur ajoutée anticipée. Scotchmer (1999) confirme qu'un système de propriété intellectuelle semble le système le plus approprié en cas d'impossibilité, pour l'État, d'identifier *ex ante* le coût et la valeur sociale de l'innovation.

Ces analyses ne prennent cependant pas en compte la forte augmentation récente du nombre de brevets en circulation et l'incertitude juridique qui en découle. Si les coûts des litiges et de la gestion du système devenaient supérieurs aux coûts de l'inefficacité liée à un subventionnement public de la R&D, il conviendrait d'expérimenter des solutions alternatives. À mi-chemin entre le système de brevets et la subvention publique, il est possible à l'instar de Jaffe & Lerner (2006) d'envisager des solutions intermédiaires telles que la mise en place de certaines restrictions aux droits de propriété intellectuelle (licence obligatoire, obligation de licenciement à des conditions raisonnables et non discriminatoires, limitation des procédures d'injonction...) qui permettraient de réduire les coûts engendrés par la forte augmentation du nombre de brevets en circulation.

**Tableau 1**

	Avantages	Inefficacités
Système de brevets	- La décision est décentralisée aux entreprises - La protection de l'innovation n'est accordée qu'à l'entreprise la plus efficiente	- Perte sèche liée au monopole temporaire - Duplication des investissements
Système « Push » non sélectif	- Absence de perte sèche liée au monopole temporaire - Pas de problème de décision ni de délégation pour la puissance publique	- Aucune sélection (ni de l'innovation, ni de l'entreprise)- Distorsion liée au financement du dispositif - Duplication des investissements
Système « Push » sélectif	- Absence de perte sèche liée au monopole temporaire	- Problème de décision - Problème de délégation - Distorsion liée au financement de l'effort de R&D
Système « Pull »	- Absence de perte sèche liée au monopole temporaire - La valorisation de l'innovation n'est accordée qu'à l'entreprise la plus efficiente	- Problème de décision - Distorsion liée au financement de l'effort de R&D - Duplication des investissements

### 3.2 La création d'un fond de récompense pour l'innovation en matière d'AMR devrait être examinée

Plusieurs rapports ont recommandé de compléter le système actuel de protection de l'innovation pharmaceutique par la mise en place d'un fonds qui récompenserait la mise sur le marché d'un nouvel antibiotique. En contrepartie d'une récompense, le laboratoire céderait la propriété intellectuelle, permettant la fourniture du médicament à un prix abordable. Cela permettrait de rendre libre l'innovation après sa découverte et ainsi de limiter la perte sèche associée à la rente de monopole découlant du brevet, mais aussi de pallier la défaillance liée à l'incertitude sur la date d'apparition du marché. En outre, dans une perspective dynamique, ce dispositif permettrait de rendre le revenu de l'innovateur moins dépendant des volumes de vente du nouvel antibiotique, ce qui limiterait les incitations à la surconsommation et les externalités négatives qui en découlent.

L'intérêt d'un système de récompense dépend cependant de ses modalités d'application, qui devraient être examinées avec soin. La puissance publique doit en effet intervenir à différents niveaux : définition du montant de la récompense, gestion du processus d'octroi, gestion de la propriété intellectuelle, financement de la récompense,... et chacune de ces interventions doit être calibrée précisément pour éviter distorsions et inefficacités.

La détermination du bon niveau de récompense est cruciale pour éviter à la fois le sous-investissement et le sur-investissement en R&D. Elle suppose que la puissance publique puisse anticiper la valeur de marché du brevet de l'innovation au moment où elle apparaîtra, ainsi que les externalités générées par cette innovation. Dans le cas de l'AMR, cela est particulièrement difficile à estimer pour deux raisons :

- les antibiotiques sont utilisés dans le monde entier et complémentaires à de nombreux traitements médicaux ou parfois substituables à d'autres antibiotiques ;

- le besoin et l'efficacité du futur traitement dépendent à la fois de l'émergence de nouvelles bactéries résistantes, de l'efficacité absolue du médicament en lui-même, et de son efficacité relative par rapport à d'autres médicaments éventuellement découverts pour la même pathologie.

Le Boston Consulting Group<sup>8</sup>, ainsi que le rapport O'Neill de l'AMR Review<sup>9</sup>, évaluent autour de 1 Md\$ par molécule le montant souhaitable de la récompense, sur la base des coûts de développement et de la taille estimée du marché.

Le fonds devrait récompenser des innovations qui répondent à des besoins et des objectifs bien définis *ex ante* par un comité d'expert. Mais le processus et le type de solution à rechercher pour remplir ces objectifs ne doivent pas être prédéterminés, afin de ne pas peser sur les orientations de la R&D dans une direction spécifique, ni conduire à des duplications. Il faudrait donc éviter une sélection préalable sur dossier des projets entrant dans le processus.

Pour que, de la phase pré-clinique à l'AMM, la recherche soit effectuée par l'entité la plus efficace, le système devrait prévoir une récompense pour chaque étape de développement. Ainsi, le détenteur initial du brevet va pouvoir, s'il le souhaite, céder sa propriété intellectuelle en échange d'une récompense et laisser les autres acteurs poursuivre la recherche et bénéficier à leur tour d'une récompense s'ils développent le produit. Le profil des récompenses au fil des différentes phases de développement devrait tenir compte de l'incertitude<sup>10</sup> sur l'innocuité et l'efficacité du traitement. Par ailleurs chaque récompense devrait être versée sur plusieurs périodes, pour prendre en compte d'éventuelles découvertes *ex post* de non-respect de certaines clauses (comme la pharmacovigilance) ou révisions de l'efficacité du traitement par les autorités sanitaires<sup>11</sup>.

L'innovateur, s'il accepte la récompense, devrait céder la propriété des brevets, qui seraient transférés au domaine

public. Ceci permettrait de distinguer l'innovateur du fabricant<sup>12</sup>, d'assurer ensuite une concurrence réelle entre les fabricants<sup>13</sup>, y compris en matière de productivité<sup>14</sup>, et de favoriser la diffusion de l'innovation et son utilisation dans des domaines connexes.

Enfin, afin de limiter les distorsions et de faciliter sa mise en place, le financement du fonds de récompense devrait provenir du budget général des États contributeurs. Des mécanismes différents ont été envisagés pour renforcer les incitations, par exemple une taxation sur les ventes d'antibiotiques assortie d'un mécanisme dit de « *pay or play* », où les dépenses de R&D sur l'AMR viendraient en déduction de la taxe pour un laboratoire. Ce mécanisme aurait cependant l'inconvénient de cibler l'incitation à la R&D vers les laboratoires déjà producteurs d'antibiotiques, ce qui n'a pas de raison d'être optimal, en particulier du fait que la majorité des antibiotiques est aujourd'hui génériques, et produite en grande partie par des façonniers ou laboratoires non spécialisés dans la recherche médicale, qui peuvent être très éloignés des inventeurs. Un autre mécanisme, plus assurantiel, dans lequel les découvreurs touchent la récompense, puis les profits tirés de l'exploitation commerciale du médicament sont en partie reversés au fonds dans la limite de la récompense, permettrait en théorie de créer une incitation au laboratoire pharmaceutique tout en limitant le coût budgétaire. Cependant, la propriété intellectuelle étant conservée par le laboratoire, ce dernier garderait le pouvoir de répercuter tout ou partie de sa contribution obligatoire dans le prix du médicament, et ce d'autant plus qu'il répondrait à un réel besoin.

Un argument supplémentaire en faveur d'un financement budgétaire d'un fonds de récompense est que, les dépenses de médicaments étant globalement prises en charge par les systèmes d'assurances maladies nationaux, l'incidence d'une taxe sur la vente d'antibiotiques ou d'une hausse de prix des médicaments et la façon dont elles pèseraient *in fine* sur la collectivité dépendraient des systèmes sociaux

(8) Boston Consulting Group (2017), Breaking through the Wall A Call for Concerted Action on Antibiotics Research and Development, Report for the German Guard Initiative.

(9) AMR-Review (2016), Tackling drug-resistant infractions globally : final report and recommendations - The review on antimicrobial resistance chaired by Jim O'Neill.

(10) On estime qu'environ 10 % des traitements testés sur l'humain sont finalement mis sur le marché. Voir par exemple Hay *et al.*, 2014.

(11) Ce type de mécanisme se rapproche des mécanismes de « *bounty* » parfois proposés pour l'innovation pharmaceutique (cf. Grinols & Lin, 2011, ou Lin, 2016) en alternative au système de brevets, et consistant à offrir en échange de la propriété intellectuelle de l'innovation une prime versée sur plusieurs périodes en fonction du volume de vente du traitement. Dans le cas spécifique des antibiotiques, le lien entre montant de la prime et volume de vente n'est toutefois pas souhaitable, l'efficacité du médicament étant décroissante avec son intensité d'utilisation.

(12) Pour un innovateur ne disposant pas d'un outil industriel adapté, la recherche d'un fabricant peut entraîner des incertitudes et des coûts de transaction, qui peuvent se répercuter dans les coûts de la R&D.

(13) Si des défaillances de marché apparaissent et qu'aucun industriel ne fabrique spontanément le médicament malgré une demande mondiale, les pouvoirs publics disposeront toujours de la possibilité de contractualiser avec un industriel et de commander un volume à un prix négocié.

(14) Si le laboratoire innovant s'engageait seulement à commercialiser un traitement à un prix proche de son coût marginal, mais conservait le monopole sur la production, il n'aurait aucune incitation à réduire ses coûts de production.

de chaque pays. Étant donné la nature mondiale du problème et la nécessité de l'aborder à travers des instances multilatérales telles que le G20, ces incidences différenciées par pays ne sont ni souhaitables économiquement, ni de nature à faciliter l'émergence d'un consensus global. Ce financement budgétaire ne règle néanmoins pas la question de la répartition des contributions au fond entre les différents pays. Il pourrait également être envisagé de rechercher pour un tel fonds, dans un cadre concerté au niveau international, des financements dits innovants, à l'image de ceux mis en place ou proposés en matière de lutte contre le changement climatique ou de santé mondiale. Par le passé, ces financements ont par exemple pris la forme de taxes sur un bien ou service lié à la mondialisation, comme la taxe de solidarité sur les billets d'avion (TSBA).

### 3.3 Tester l'efficacité du dispositif de fonds de récompense pourrait permettre d'autres applications

Si les fonds de récompense restent aujourd'hui peu utilisés pour inciter à l'innovation, le modèle standard du brevet protégeant la propriété intellectuelle montre lui aussi ses limites. C'est le cas en particulier dans les domaines où existent de fortes incertitudes sur les dates d'apparition des marchés, ce qui peut impliquer un sous-investissement en

R&D, socialement inefficace. L'AMR constitue un tel cas, mais il y en a d'autres.

Par exemple, l'enjeu du réchauffement climatique semble aussi présenter de telles caractéristiques. Bien qu'il existe une certitude croissante sur l'ampleur de l'enjeu global pour les populations, l'incertitude persiste, voire augmente, sur le calendrier et les conditions dans lesquelles pourraient être rentabilisés des investissements privés dans la recherche dans ces domaines. Cela tient à la fois à l'horizon lointain ou incertain de l'apparition des problèmes que la R&D d'aujourd'hui pourrait chercher à résoudre, et à leur intrication bien plus complexe que dans le cas de l'AMR, puisque divers marchés, des énergies, des instruments d'adaptation, existants ou à venir, interagiront avec des politiques publiques encore largement à définir pour déterminer la rentabilité d'une innovation. Ces caractéristiques affaiblissent le caractère incitatif du régime de la propriété intellectuelle et il paraît donc souhaitable d'examiner tous les instruments qui pourraient venir le compléter et le renforcer.

Outre ses bénéfices intrinsèques, la mise en place d'un fonds international de récompense pour stimuler l'innovation en matière d'AMR pourrait donc servir de test à l'utilisation de tels mécanismes pour favoriser la R&D dans d'autres domaines. La généralisation d'un tel système poserait cependant davantage la question du financement.

**Samuel MÉNARD, Léo ROESCH**

#### Éditeur :

Ministère de l'Économie  
et des Finances  
Direction générale du Trésor  
139, rue de Bercy  
75575 Paris CEDEX 12

#### Directeur de la

#### Publication :

Michel Houdebine

#### Rédacteur en chef :

Jean-Luc Schneider  
(01 44 87 18 51)  
tresor-eco@dgtresor.gouv.fr

#### Mise en page :

Maryse Dos Santos  
ISSN 1777-8050  
eISSN 2417-9620

**Derniers numéros parus**

#### Janvier 2018

**N°214.** La filière automobile aux États-Unis : quels enjeux et quelles perspectives ?

Jonas Anne-Braun

**N°213.** La taille du bilan des banques centrales, nouvel instrument de la politique monétaire

Laure Baquero, Mehdi Ezzaim, Stéphane Sorbe

#### Décembre 2017

**N°212.** Potentiels de commerce : quelle stratégie pour le commerce extérieur ?

Julien Arthur, Alisson Dray

**N°211.** Les défis de la démographie au Maghreb

Fabien Bertho, Christine Brodiak, Laurent Chopiton, Grégoire de Warren, Guillaume Dufour, Garance Skorzemski, Adrien Sperry, Aubin Weissmuller

<https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/tags/Tresor-Eco>

[in](#) Direction générale du Trésor

[t](#) @DGTresor

*Ce document a été élaboré sous la responsabilité de la direction générale du Trésor et ne reflète pas nécessairement la position du ministère de l'Économie et des Finances.*