

# Medicines for the developing world : innovation and economic policy

## Citation for published version (APA):

Daems, R. (2008). Medicines for the developing world : innovation and economic policy. Maastricht: Universitaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2008

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

The lack of novel medicines and health technology products (drugs, vaccines, and diagnostic tests) for diseases that cause poverty primarily in developing countries, is one of the most pressing socio-economic issues the world faces. Both the public and private sectors are increasingly involved in innovative R&D on poverty-related or 'neglected' diseases. Because of the often huge technical-scientific hurdles, however, and the low purchasing power of the poverty stricken population in the world, the private sector has little incentives to engage in these high risk projects. To develop novel and improved medicines basic scientific challenges need to be addressed first. Even if these efforts are successful, it can still take ten to twenty years before the final medicine becomes available. By the time a viable pharmacological product has been fully developed, and has been registered in each of the countries where the new product should come to market, the company has gone through a series of large investments. In the 'traditional' market-based innovation model, the costs incurred at each of the various research and development stages can be recouped through sales once the new product has been launched on the market. But would-be innovators and firms have no assurance of recouping these sunk-investment costs that need to be made beforehand, regardless of market success or failure. In addition, poor countries may not be able to afford prices high enough to cover the investment costs. Even when financial resources are available, the demand for any given medicine in these countries is unpredictable as institutional and administrative factors may delay decision-making and constrain actual uptake.

Empirical evidence suggests that both multinational and local pharmaceutical and biotechnology firms view developing-country medicines market as small, fragile, and risky. These companies do not expect a significant enough return on the products sold in these markets in order for them to warrant the hundreds of millions of investment that would be desirable

from a public health point of view. Private investment is further discouraged because of the possibility of political pressure exerted on producers to sell their newly developed drugs, vaccines, or diagnostic tests at very low prices. As a result, many of the children and adults living in the developing countries only have access to these new health technology tools, at best 10 to 15 years after the initial licensure has been obtained in the industrialized countries. In short, the discovery, development, and delivery of new medicines predominantly targeted at developing countries and emerging economies is either undeveloped, or on a much slower track, compared to the pipeline of pharmaceutical and other health technology products for more profitable markets. This is a major challenge and a solution needs to be found. This dissertation has demonstrated that 'win-win' solutions, that are sustainable from a socio-economic perspective and that are not solely depended on corporate goodwill and philanthropy, can be created.

Improving the supply and at the same time guaranteeing access to novel and existing medicines in developing countries poses indeed an enormous challenge. The scale of the problem, as well as the technical innovation challenge, is simply too large for any stakeholder to act on, while expecting to succeed in any other projects. We have demonstrated that only a holistic approach and a concerted effort will work. All stakeholders have a role to play: (i) Pharmaceutical companies must actively invest in research of neglected diseases, as better preventive tools and treatments are urgently needed, and seek to make these medicines as affordable as possible to the world's poorest countries in a sustainable manner; (ii) Wealthy nations must provide more development aid and keep their promise of allocating 0.7% of their GDP to international development - new funding sources and mechanisms are coming through but funds are still inadequate; (iii) Developing countries themselves must show genuine political commitment to prioritizing health in their national budgets - this includes addressing stigma and improving affordability by removing import tariffs on medicines and harmonize regulatory requirements. While national governments have the primary responsibility for delivering healthcare, supported by intergovernmental agencies, and non-governmental organizations (NGOs), the pharmaceutical and biotech industry can play a significant role. Access to new and existing medicines for people at the bottom of the pyramid should be firmly integrated into corporate policy and become one of the cornerstones of business strategy.

In this thesis, we have endeavored to gain a much deeper insight into the R&D 'risk-investment-incentive' relationship by focusing on the association between a number of risk factors (technical, market and financial) and the decision to invest in the discovery, development and production of medicines holding great potential benefit for developing countries. We have been closely involved in the design, development, and testing of new economic incentive systems that have the potential to stimulate, accelerate and complement R&D in the field of neglected diseases such as malaria, tuberculosis, HIV/AIDS, and other



tropical diseases. To achieve this ambitious goal of developing medicines for developing country diseases and accelerate access to them, the national governments of industrialized and developing countries, together with supranational agencies, academia and public medical research institutes, as well as the research-based pharmaceutical and biotech industry, must work together to create even stronger partnerships and funding to support these grand projects. This may in the first place require a paradigm shift for both the private and public sectors. Issues can be resolved through an improved mutual understanding of each other's viewpoint and the willingness to reach a consensus. For instance, in the debate about stimulating the availability and use of either innovative pharmaceuticals or generic medicines, the fact simply is that we need them both. Hence, we must encourage quality-controlled local manufacturing of generic versions of critical medicines, like antiretroviral agents to treat HIV infection, since this has proven to be the most efficient way to provide large-scale treatment at hugely discounted prices. However, without the development of novel and dramatically improved medicines that address either existing or unmet medical needs, there will be no follow-on generic medicines. It is, therefore, equally important to provide incentives to firms to continue developing second and third generation products to secure both the short and long-term benefits of treatment of HIV-infected people globally, and to overcome resistance against the first-generation medicines.

This book proposes a conceptual framework and practical model of how constructive collaboration can be achieved in pharmaceutical and biotech R&D between the public and private sector. We also developed an integrated analytical decision model that calculates the resources that are needed to fund this endeavor. Furthermore, we have argued that patents are crucial to pharmaceutical innovation and that without them there would be no financial incentive to fund the cost of discovery and development. Protection of intellectual property rights in conjunction with tiered pricing arrangements are key elements in maintaining the commitment to develop medicines for diseases that are prevalent in developing countries. Tiered or differential pricing is the commercial practice of using different price levels that take into account the purchasing power of the customer (or country) and the size and timeframe of orders. Although - at the nominal level - prices appear unequal, the system is equitable because by and large countries pay according to their own purchasing power. The joint costs and corresponding capital investments in pharmaceutical research and development are thus charged in a modulated fashion: a higher than proportional part of the fixed costs is carried into the higher prices charged to wealthier countries. Prices in poor countries or population segments carry no or a lower part of these charges. So, research and development costs are recovered primarily from wealthier markets, allowing poorer markets to benefit from lower price levels.

It is important to strike a balance between the public health concerns and the interest of the patent owner. This balance generally exists within the patent system. Some of the discus-

sions around patents are based on misunderstandings or misconceptions. Most stakeholders agree that patents form an essential role in stimulating the development of essential medicines by offering incentives for investing in expensive and long-term R&D. Without patents, the existing anti-AIDS drugs would not have been produced, and new and better medicines that are needed to overcome the increasing resistance of the HIV virus would not be developed. Less appreciated is the fact that the patent system requires significant disclosure of the information leading to the creation of new and similar medicines that compete with each other. Through this quid-pro-quo agreement between society and the inventor, key information on the invention is made available to the public and to other researchers, thus adding to the general body of accessible technical knowledge in the world. Without the patent system, this key technical information would remain unavailable or even secret. As a result, many new product innovators, health researchers and pharmaceutical companies that depend heavily on this information for their work would have to reinvent the wheel.

What is more, patents are not the determining factor in the pricing of medicines. The price of a medicine depends on a number of factors, including the cost of research and development, production, distribution, and the value it brings to the marketplace. Even reducing the price to the costs of basic manufacturing and distribution alone does not guarantee medicines will be within reach of patients in least developed countries. Moreover, this methodology of price setting makes no provision for recouping the cost of R&D. After all, when the original innovator's patent expires, the protection ends and the product enters into the public domain, which means that anyone can freely use or reproduce the product without having to ask for permission or pay license fees. Importantly, during the patent period, anyone can obtain a patent on an improved invention on the basis of the patent of others. The patent system is designed to allow new entrants to compete with existing patent holders. Patent protection can also be tailored to suit local conditions using the flexibilities in international agreements such as TRIPS so as to maximize access to innovative products. A related problem is that in many developing countries access and affordability is significantly affected by high taxes and tariffs. Eliminating the tariffs imposed on medicines and medical devices will therefore have a significant impact on reducing prices. Stakeholders should also recognize the threats from counterfeiting of medicines in the developing world, and ensure that appropriate early warning systems and regulatory procedures are in place and enforced. Counterfeit medicines waste scarce resources and may kill people.

Despite its many advantages, however, the existence of patents is not sufficient *in itself* to invest in the research and development of medicines which aim it is to combat diseases primarily ruining the lives of thousands of individuals in developing countries. For that purpose, a new and performance-based economic incentive mechanism - named 'Advance Market Commitment' (AMC) - has been designed and introduced to the international



community. Through the AMC system the more affluent OECD nations guarantee a viable market by means of binding contracts to purchase a newly developed medical product on behalf of developing countries if it meets predetermined criteria. We extensively tested the concept and the robustness of the AMC system by running a series of computer-assisted scenarios. The objective was to measure the impact of key parameters of the 'risk-investment-incentive' equation governing pharmaceutical R&D on neglected diseases. We have not only presented evidence that the newly designed economic incentive system, AMC, increases the incentive for R&D into diseases of the poor, but also acts as a supplementary incentive scheme to patents and research grants. Based on these findings, hypotheses have been formulated on how to significantly improve the design of the AMC incentive program. Further experimentation in practice with this mechanism will take place over the coming years since it will be applied to different disease areas. These field experiments may yield anticipated and unanticipated outcomes, some positive and some not so positive. However, we firmly believe that the opportunity for this new incentive tool to succeed is high since it has already gained endorsement among public and private stakeholders. Several countries have announced support for testing the new approach. The first AMC pilot case, announced in February 2007, is now being applied to a novel pneumococcal vaccine.

We recommend that governments not seek to own or control the disposition of intellectual property developed by contestants in the course of seeking the AMC incentive (in full or part depending on being first on the market with a better product to capture market share). The exception would be if the winner(s) of the AMC choose(s) not to put the winning innovation into commercial practice within a reasonable time period, and/or if the firm declines to supply developing country markets long-term at low cost after the AMC fund has been depleted. In that case, the winner would be required to have entered into good faith negotiations with other manufacturers for a license to be awarded under terms and conditions typical for the industry. We counsel against requirements that AMC winners make the intellectual property underlying their innovation available to the world at no cost or on concessionary terms. At the extreme, such a requirement will most likely discourage potential entrants from participating in innovative activities for fear that if they win, they lose control over their innovations. We do recommend that governments and private sector decision-makers not only embrace the challenge of finding novel cures for developing world diseases, but regard this as an opportunity to explore new modes of research and innovation support that may prove valuable for developing countries and would-be innovators. In that regard, we have examined a number of alternative innovation systems to stimulate and reward innovation, and to lower the barrier to more collaborative and less competitive efforts.

Potential alternative approaches include creating open access enterprises and patent pools, and de-coupling the rewards for invention from the subsequent pricing of the products. The problem with awards however lies in determining what fair compensation really means and how the prize is calculated. Due to political pressure, the intrinsic value of the new medicine is likely to be undervalued and the payback diminished by politicians. A controversial alternative is the patent buy-out system, in which governments purchase the patent rights of the innovator(s). While there are difficulties in this system related to the problem of (not) knowing how much to pay and to which innovator, under which conditions, and by which government - the chief shortfall in patent buy-outs is that they basically do nothing to change the incentive for the individual researcher and/or firm. Ironically, in a IP buyout system the original innovator or firm is actually discouraged from further carrying out his/her own project and, in effect is stopped short by governments to serve the ultimate customer and patient - unless of course he/she is prepared to buy his/her own patent. In our opinion, patent buy-outs are thus ineffective as a solution because they do not create an incentive for innovation-driven entrepreneurs. They are likely to act as a disincentive, and may actually discourage investment in complex, risky and lengthy R&D projects. What is more, innovators will likely try to pass on the risk of final product testing - and finding out it does not work well in humans - to the government after the medical award has been received. As a final point, we are more optimistic about the fiercely debated concept of 'patent pooling' and 'open-source innovation', especially if applied in upstream pharmaceutical R&D. These concepts warrant further theoretical and practical research by scholars and practitioners interested in accelerating medical innovation in the area of neglected diseases.

The findings and implications in relation to public policy and corporate strategy can be summarized as follows:

**1) Healthcare issues were initially not included in the G8 macro-economic agenda, but have become central to discussions at the international forum, especially in the context of international development goals as summarized in the MDGs to reduce poverty.**

Access to health services and products is one of the world's most pressing social challenges. The difference in the worldwide level of health care stems from differences in the availability of international financial, human, and scientific resources to fight illnesses and epidemics. The health crisis that predominantly affects Africa, Asia, and Latin America can only be overcome by a concerted effort between governments and non-governmental agencies. The G8 has been paying more attention in the new millennium to global health issues, adopting bolder plans and greater financial commitments to support efforts to implement the United Nations MDGs. Ill health has been proven to be expensive for both the individual and society as a whole. It is often a result of poverty but can also be a cause of poverty. For patients it means loss of quality of life, loss of earnings and shortened life expectancy. It



places a great burden on families – the need to care for sick relatives can reduce attendance at work or at school. For governments, employers and tax payers it represents increased healthcare costs and loss of workforce productivity. Diseases such as HIV/AIDS, tuberculosis, malaria, and looming epidemics like avian flu grossly impede nations economically and socially, and are a threat to sustainable development. These epidemics continue to predominantly affect developing countries causing human tragedy, deepening the poverty level and reversing the relatively small gains in life expectancy made over the last 30 years. Although medical-scientific breakthroughs are by no means the answer to all problems for low-income countries, they will without doubt help achieve the MDGs to reduce poverty through the delivery of better health for all, which leads to increased productivity, economic growth and improved trade. MDG health strategies must aim at intensifying efforts in medical research, upgrading methods of preventing and treating diseases, and developing or improving health care delivery infrastructures.

**2) Infectious diseases account for 7% of the burden of diseases in affluent countries, but 68% in Africa. More than 6 million deaths annually are caused by three conditions alone: Malaria, TB, and HIV/AIDS - almost all victims live in the developing world. These deserve to be prioritized.**

If infectious (communicable) diseases throughout the developing world were reduced to levels comparable to those in industrialized countries, much of the global difference in life expectancy and mortality would disappear. The range of products existing today are not effective enough to tackle the killer infectious diseases, nor sufficiently robust to newly emerging drug-resistant strains to offer a rapid, sustainable solution in fighting these illnesses through treatment and prevention. Disease prevention can however play a critically important role in reducing the global disease burden and the economic costs of ill health. Immunization plays a major role and is the cornerstone of public health programs around the world. From a health economist's perspective, immunization of a population cohort is not purely a health sector issue. It has resonance for wider macro-economic planning and for long-term socioeconomic progress due to the positive external effects it provides to the rest of the community. Such prophylactic products to shield populations from diseases and that have the potential to stop for instance the ever expanding HIV/AIDS pandemic do not yet exist, and no long-term, life-saving inoculation against malaria is available either. Before any powerful preventative medicines and improved therapeutic drugs to combat diseases like HIV/AIDS, TB, and malaria can be developed, significant scientific, technical and financial obstacles must be overcome. Without intensive efforts from basic scientific research through technical product development, new innovative medicines needed primarily in the developing world may be considerably delayed. Much of the advanced scientific-technical knowledge, experience and expertise required for being successful in research, development and production of medicines of high-quality, safety and efficacy is residing in the private sector. Mobilization of these industrial resources is needed especially for the



downstream stages of product development and engineering, as well as for the scaling up of manufacturing capacity. These critical stages happen to be the more costly activities and require the ability to manage wide-ranging resources, that is, high-tech infrastructure, highly skilled people, and the indispensable risk capital to invest in complex pharmaceutical projects of long duration.

**3) The economics of new medicines discovery, development and delivery are challenging. Developing a new medicine can take on average 7 to 20 years – assuming success at each stage of the process – and each R&D project may cost several hundreds of million US dollars.**

Pharmaceutical R&D is a risky and expensive proposition despite all the modern tools available and the progress made in biological, chemical and physical science and technology. It usually takes between 7 and 20 years to develop and produce a novel preventive or therapeutic medicine, and this endeavor may cost up to US\$1 billion in capital outlay. Fundamental biomedical science and research leading to the discovery of new mechanisms at the cellular and molecular level increasingly require the use of more sophisticated and expensive tools like genetic mapping, molecular biology and engineering, nanotechnology and proteomics. Developing a chemical or biological pharmaceutical ‘lead’ compound to the point of scientific ‘proof of concept’ – that is, proving that the compound under investigation has the intrinsic ability to cure, or if it is a vaccine to stimulate protection from a target disease or condition – remains a high risk proposition. Public private partnerships between specialized laboratories at universities, public institutions and industry are often needed to elucidate these scientific mechanisms. For some high priority diseases, and in particular those prevalent in the least developed countries, basic data are not available, and the scientific uncertainty is increased by a range of factors including dearth of information on the pathogenesis of the disease, or the lack of animal models that accurately mimic the human response. Publicly funded ‘basic’ research that is often carried out by universities and research institutions is therefore a vitally important component in the underpinning of the more applied work that is undertaken by private-sector pharmaceutical and biotech companies. The findings of any basic discovery should be made available as a public good through free information and knowledge sharing. This in turn creates a foundation for further product design and development, clinical testing, industrial production, and delivery. Moving progressively along the product pipeline, that is, from an ‘upstream’ scientific idea to the ‘downstream’ development and production of a pharmaceutical compound is a process that entails scientific uncertainty, unpredictable timelines, and substantial development costs, with the potential for failure at each stage of this protracted pathway. Finally, the transfer of expertise and technology provided by transnational companies operating in developing countries is just as important to sustain supply. Businesses should consider making a considerable development-related investment by transferring technology and

management expertise that helps improve local staff qualifications. This enables a basis to be established for effective economic and social development.

**4) The pharmaceutical and life sciences industry has a business model that heavily relies on incentives provided by limited market exclusivity resulting from intellectual property protection. Nonetheless, IP rules are not the fundamental barrier to medicine access.**

We have argued that robust IP protection is essential to incentivize pharmaceutical R&D. Pharmaceutical and biotech R&D for the most part takes place in the industrialized countries and emerging economies. Quite understandably, there is an increasing volume of R&D and manufacturing in specifically those countries that have created a favorable economic and regulatory environment. We recommend to encourage pharmaceutical and biotech foreign direct investment (FDI). This can start with transnational firms that already play a significant role in trade and technology transfer via the interaction of the parent firm and affiliates. Through productivity enhancing applications of new technologies, these investments have positive effects on the national economy. The reality however is that trade and investments are often hampered by opaque and bureaucratic processes and by the difficulty of properly enforcing contractual claims. Cooperation should promote better governance in areas pertaining to the economy, such as a functioning fiscal and customs administration system, clear private property rights and an independent and effective judiciary. Contrary to popular belief, the prevailing IP rules are not the fundamental barrier to access to medicines. Of the 325 medicines on the WHO's Essential Medicines List, over 95% are off patent and yet one-third of the world's population has no reliable access to these medicines. India, for example, has the best developed industry of generics in the world and until recently had no IP protection for pharmaceutical products. Yet, access to antiviral drugs to combat HIV/AIDS in India is arguably not any better than in Africa. Lack of healthcare infrastructure and resources are the key problems; and this is where the focus should be, rather than on IP. Even so, reports from NGOs continue to overstate the importance of IP in access to medicines and fail to recognize the importance of IP as an incentive to biomedical R&D. Abolishing patents may represent a significant disincentive, and act as a deterrent for attracting much needed private investments. Similarly, compulsory licensing is another attempt to weaken intellectual property rights. Compulsory licenses are a legitimate policy option, but LDC governments should not resort to it as a routine policy tool or for local commercial advantage. Rather than unilaterally using compulsory licenses to increase access to medicines, we believe it would be more effective to engage in a dialogue with industry and stakeholders to find sustainable ways to address health supply issues, if needed through voluntary licensing. As a last resort, there is the Doha Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health that allows developing countries to take measures to limit IPR, including for emergency and public health priority purposes. Each member is free to determine the grounds upon which compulsory licenses



are granted, and the Declaration clarifies that each member has the right to determine what constitutes a national emergency or other circumstance of extreme urgency. The Declaration provides the least developed countries with an extension of their transition period for protecting and enforcing the patents and rights with respect to pharmaceutical products until January 2016.

**5) Building up pharmaceutical and biotech production capacity, in addition to conducting multi-country and multi-population clinical trials, carries a high fixed cost and represents a major sunk cost to innovation-driven manufacturers of health products.**

Building up production capacity takes time and occurs only when manufacturers perceive relatively low risk. Due to the complexity and scale of new medicines development, pharmaceutical and in particular biological manufacturing facilities require large investments early on. Manufacturers must allocate the necessary funds years before a new compound is projected to enter the market, and often before data is available that shows the effectiveness of the product. At times producers must make investment decisions before a new product's potential market is assured, or even before its clinical efficacy and safety have been established to a level sufficient for marketing licensure. Once a pharmaceutical or biological manufacturing facility has been built, its production capacity is relatively fixed. It is difficult to quickly scale-up and expand the production of an existing medicine, and even more difficult to change totally the focus of a facility, as changes to the production process must be validated and approved by a range of regulatory authorities. Scaling up product filling lines can take anywhere from two to five years. Clinical testing in humans and particularly multi-country and multi-population clinical trials represent the single largest incremental cost manufacturers face when bringing a new medicine to the market, be it in the industrialized or developing world. Clinical testing programs in humans constitute a higher risk, because their costs are sunk, not flexible, and cannot be recouped. In research-based companies, every phase in clinical trials in humans (Phases I, II, III) is often a 'go/no go' decision point, and can be pivotal in a firm's resource allocation and multi-pronged decision-making process with regard to capital budgeting. As soon as the new medicine is licensed for general use, information concerning potential adverse reactions continues to be collected, and must be reported to both the authorized national centers of pharmacovigilance, and to the original manufacturer of the product. Additional studies are conducted to monitor any rare or previously unseen side effects of the medicine that may not have surfaced during previous field trials. Clearly, the wider the coverage in a given population, the more likely rare reactions will appear. For this reason, post-marketing surveillance is deemed essential by authorities. It is recommended that equally stringent procedures are followed by all manufacturers, because they guarantee the use of high-quality, safe and effective medicines around the world.

**6) Companies use a formal decision process for managing projects based on a 'stage-and-gate' approach. Real-option valuation methods are recommended to guide the allocation of resources in a project. Assessment methods based on decision tree analysis offer advantages over other methods.**

Pharmaceutical and biotech companies, faced with increasing development costs and global pressure on pricing, must make difficult choices regarding which products in their pipeline to pursue with the limited resources they are able to mobilize. Given the long development timelines and high risk of failure, companies feel compelled to select products that are likely to generate real market and consumer demand, and for that reason may offer a higher return on their capital investment or ability to attract venture capital. As pointed out before, effective intellectual property protection through patents enables inventors, research-based MNCs and local firms alike, to recoup their investment through a limited period of exclusive marketing rights. While guaranteeing intellectual property rights is an important and necessary incentive mechanism for stimulating private investment in pharmaceutical R&D, they are not expected to trigger investment in itself. A more comprehensive risk management process is needed. Therefore, the multinational companies, as well as the mid-size companies and even the smaller biotech start-ups, follow a strategic portfolio process. This includes continuously measuring and optimising value and risk for each opportunity across the pipeline. Limited resources - staff, equipment, and capital - will force them to make tradeoffs. We have provided evidence that companies and investors of risk capital are likely to accept a number of key risk factors when examining the decision and extent of financing for a new research and development project. In this formal process, the independent risk factors have been clustered into the following three categories: (1) Technical Risk Factors - including pharmaceutical project parameters such as the likelihood of success in conducting clinical trials, seeking regulatory approval, and scaling up production capacity; (ii) Market Risk Factors - including the size of the market, expected market penetration, and market competition; and (iii) Capital Risk Factors - depending principally on the correct selection of time discount factors, which then become the hurdle rates used by investors to appropriately reflect the capital investment risk of either the project, business unit, or industry respectively.

**7) We constructed an R&D 'risk-investment' model that explains the cause-effect relationship between a new medicine project's independent variables (technical, market, and financial risks), and the dependent outcome (the decision to invest, or not to invest).**

Decisions to invest in pharmaceutical R&D are complex and based on a variety of considerations. We designed a management decision model to compare a number of investment strategies with their respective risk factors in order to calculate the expected return-on-investment outcome under uncertainty. Besides the scientific risks inherent in the development of the new medicine, market considerations play an important role at each stage of



the process. A candidate pharmaceutical product moves progressively from discovery to testing, licensing, production, distribution, and delivery. Given the irreversible nature of this R&D process and associated investment decisions, as well as the uncertainty of the market environment in developing countries, we recommend using a stochastic model rather than a deterministic model for informed decision-making. The method uses computer simulation modeling to assist corporate executives and public policymakers in carrying out a risk-adjusted investment appraisal. This evaluation method provides real options to bail out of the project if at a certain point in the R&D process this looks opportune, accordingly reducing the risk by cutting potential losses. The method can be applied to any new medicine research and development project, including R&D projects aimed at serving industrialized and established market economies only, as well as those projects targeting primarily, or even exclusively, the least developed countries in the world. For this reason the proposed decision-support tool enables decision makers to compare a number of geographic strategies at a worldwide scale with their respective risk factors and investment outcomes. To gain supplementary insight into the dynamics of the interaction between the different variables of the model, we have scrutinized the dimensions of each cluster of key risk factors (i.e. technical, market and financial), and placed each of them separately under the microscope. Although the miscellaneous risk factors are considered to be independent, in combination they have the capability to collectively predict a firm's decision to invest (or alternatively not to invest) in a particular pharmaceutical R&D project. The investment scenarios and decisions points can be visualized using the decision tree analysis technique in combination with Monte Carlo risk assessment. Eventually the 'risk-investment' model, as proposed, is designed as one single analytical framework that incorporates the influence of public funded incentive systems. These incentive systems - termed 'push' and 'pull' – have a positive influence on the key parameters underpinning a firm's decision to invest in risky, complex and expensive R&D projects. We recommend that both private and public sector policymakers use this integrated risk-adjusted model to evaluate the effect of different economic incentive schemes. Several incentives mechanisms are currently being designed and will be further developed in the near future, with the objective to stimulate greater involvement of the private sector in the development of novel medicines for use in the developing world.

**8) For diseases prevalent in the developing world, lack of credible markets is one of the major barriers to entry for MNCs and local companies alike. This is true, regardless of whether these firms have a broad or narrow scope in managing R&D portfolios.**

In order to shape a social contract between businesses and the community, private companies must work with other stakeholders to address the important problems that society faces. We urge companies to treat corporate social responsibility (CSR), not as a luxury, but as a true responsibility. On the other hand, this in itself will not be enough to increase access to medicines for diseases mostly endemic in the developing world. A sustainable

commitment from the private sector to provide these medicines to the developing world has hitherto been compromised by the potential of inadequate returns. In the case of neglected diseases of the poor in LDCs, the limiting purchasing power of governments and the expected poor returns on investment make attracting venture capital for the private sector particularly difficult. The problem of private companies to develop medicines for diseases that are prevalent mostly in the developing world is sometimes referred to as 'market failure'. Instead of being an economic 'market failure', it actually represents an affordability problem. In spite of the vast number of sufferers in the developing world, these countries do not represent a sufficiently attractive market that allows transnational or even local pharmaceutical or biotechnology companies to recover the initial investments, let alone make a profit on these programs. Many of the companies operating in this space frequently use public supported grants to initiate this type of R&D, but their funding often runs out as products progress through the increasingly more expensive stages of development (encompassing clinical testing, registration, manufacturing, distribution and delivery). While external financial support that is made available through direct 'push' funding, may reduce the cost and risk of pharmaceutical product development, and has so far been the driving force behind the increase in R&D output, it will once again in itself not lead innovators and research-driven companies to allocate sufficient resources to guarantee the development, distribution and marketing of products for LDC markets. Both multinational and local firms may face many demands and unmet needs, but they will not pursue R&D projects for the developing world unless they are seen as significant or reliable opportunities. If the demand is uncertain or too small, the opportunity cost of allocating scarce resources from other project teams is too great, particularly when large investments are needed to tackle complex diseases of the poor worldwide.

**9) The risk and uncertainties related to the inexistence of markets in LDCs are strongly affecting the development and availability of new medicines for these areas. This state of affairs can be altered by 'technology-push' and 'market-pull' incentives.**

Over the last few years both governments and the public are increasingly focusing on the need to improve access to medicines which has led to the discussion of a wider range of potential public policy measures to improve incentives for R&D in neglected therapeutic areas. To that end, a critical analysis has been performed of the advantages and drawbacks of some existing and new public incentive mechanisms that are expected to stimulate pharmaceutical R&D on LDC-diseases. Historically, the public sector preferred to invest in 'push' incentive mechanisms, particularly those stimulating basic research and some early product development. Less work had been done around 'pull' incentive mechanisms that are to create a viable market which, in turn, would attract investment. We have argued that intellectual property rights (IPR) conferring copyright, patent or trademark protection in theory provide an essential incentive for private sector investment in pharmaceutical research and development. However, this measure in itself is not enough. Therefore,



promising new ideas about novel incentive schemes need to be thoroughly evaluated and tested. For instance, special public purchase funds to help develop preventative and therapeutic medicines against HIV/AIDS, malaria and TB may resolve the problem, at least partially. Under such an external funding scheme, governments would guarantee to buy vaccines and drugs for developing countries, at subsidized prices, from any firm that develops a safe and effective breakthrough product that meets pre-determined specifications. This scheme would provide private sector investors with the financial incentive that it is now missing. Through this commitment, donor governments would incur the expenditure, only if and when a medical product that is proven safe and effective has been successfully developed. Another economic incentive system that has generated great interest relies on extending the period of intellectual property protection. This scheme entails granting companies exclusive rights to market one of their existing products over a longer period. It has been termed 'roaming exclusivity', which means transferable patents and therefore offers little advantage to SME firms that have a limited, or no, commercial product portfolio. Other more classic 'push' incentive mechanisms like, for instance, tax credits on R&D remain very important. They are also complementary to novel economic 'pull' incentive schemes that aim to stimulate and accelerate R&D - the latest of which is the Advanced Market Commitment (AMC).

**10) Comprehensive public pledges are needed to implement a novel incentive system termed Advance Market Commitment. This system catalyzes industry investment and can significantly stimulate pharmaceutical and biotech R&D on developing-country diseases.**

An Advance Market Commitment (AMC) is a new economic incentive for research-based companies to take on the risks associated with bringing promising medicines from the laboratory to the poorest populations. By definition, an AMC for a medicine against a disease affecting primarily the developing world is a commitment by governments from more wealthy countries to finance the purchase of a medicine not yet available up to an agreed subsidized price, if and when an appropriate product has been developed. A two-stage pricing model is proposed. Initially the subsidized price will be paid by donor governments with a relatively small co-payment from the developing country that uses the product. In the second stage, after the product's research and development costs have been recovered, a lower, more affordable, so-called tail price would be paid by the developing country. Although the AMC is essentially a public health financing tool, the approach greatly helps to replicate market forces. In other words, the system makes money available only if companies or other institutions succeed in producing the desired medicines. As in any other business, private companies will have to decide individually if they are able and willing to take on the risks of making the large investments that are needed to take a candidate medicine through the various development stages, satisfy all regulatory requirements, and deliver a safe and effective product that generates sufficient revenue to justify its

initial capital outlay. Of the different 'pull' incentive mechanisms for stimulating R&D, advance market commitments (AMC), if designed properly, has the intrinsic potential to meet the goals of (i) creating a market 'pull' incentive for commercial investment in R&D for until now neglected therapeutic areas; and 2) ensuring rapid uptake of, and affordable access to, new medicines in developing countries, the moment the product has been marketed; as well as 3) introducing market and price competition among suppliers while leaving space for the development of improved second or third generation products. In-depth interviews and roundtable discussions with key stakeholders, including senior executives of leading pharmaceutical and biotech companies, have indicated that an accurate design of AMC programs is a prerequisite for ensuring wide-ranging acceptance and adoption by stakeholders. Therefore, we recommend that the AMC economic incentive system is made a critical component of a package of incentives to attract public and private investment in endemic disease categories.

**11) The AMC offers an incentive for accelerating the early and late-stages of R&D provided that the remaining design-issues are resolved. We developed an integrated 'risk-investment-incentive' model to calculate the minimum size of the AMC subsidy.**

The size of the *incremental* AMC subsidy that is required depends on the global disease prevalence. If an illness is prevalent in rich and poor countries, a system of tiered pricing can be applied where the joint costs of research and development are largely paid for by the industrialized countries. In the case of a characteristic tropical disease like malaria, the investment will have to be regained by the developing country markets, and consequently a larger fund would need to be created. To become an effective incentive system, we recommend that a number of currently outstanding issues with regard to AMC design are addressed. We have proposed solutions for: (1) adequately calculating the minimum size of the AMC subsidy needed in view of the market uncertainties; (2) determining the long-term pricing policy, that is, the price applied during the post-AMC supply period; (3) incorporating variances in attitudes toward risk-taking between individual firms; and 4) ensuring compatibility with voluntary differential pricing to achieve equity in world-wide health and development. In order to factor in the different risks and uncertainties, and determine the threshold level for an AMC fund, an analytical framework has been developed that assists decision-makers in calculating the 'risk-adjusted' R&D investment to be made in each of the LDC disease categories. We recommend a 'zero-sum' approach to determine the minimum size of AMC funds that are necessary. The impact of the technical, market and financial variables on any firm's return-on-investment are measured through simulation using stochastic 'Monte Carlo' analysis. Input data for each of the parameters is obtained from triangular estimates made by experts following a Delphi expert consensus process. The model exemplifies how different risk aversion profiles and attitudes practiced by pharmaceutical company executives, in turn, being supervised by their stakeholder investor-boards, influence the selection of R&D projects targeting poverty-related diseases.



The model can be applied to a range of projects at different stages of development, provided scientific-medical 'proof of concept' has been delivered. From then onwards probability estimates and decision-tree simulation analysis can be used to calculate the subsidy. In true markets, however, the price is agreed through a purchase negotiation and typically reflects the value of the product. Price is usually a function of the quantities purchased and the duration of the agreement. In order to succeed, AMCs have to be complemented with extra commitments by partners and countries to make certain that demand forecasts are translated into actual demand. To allay fears that a special purpose production plant would not be used because demand does not materialize, government donors should commit to buying a specific volume.

**12) The world's next pandemic may be sparked by bird flu. This would affect individuals in the developed and developing countries. A public private partnership to support biomedical innovation in this area is needed to anticipate this looming crisis.**

Pandemic influenza (flu) has in the past occurred at irregular and unpredictable intervals and has been associated with substantial human suffering, mortality, and huge direct and indirect economic costs. A new virus (H5N1) at the moment kills birds, but is widely seen as the candidate to trigger a pandemic in humans. The WHO stated that a worldwide outbreak is a matter of time and considers this to be one of the largest public health threats. Preventative medicines that avoid, or at least mitigate, the consequences of this infectious disease caused by strains with pandemic potential do not yet exist. In this case, pharmaceutical companies, even more so, must make important decisions about investing in R&D on an uncertain but possibly dramatic disease. Today, very few companies have the production capacity and required bio-containment facilities to produce virus-derived products. The existing biological production methods and processes are unlikely to deliver enough, and in particular quickly enough, pandemic-strain vaccines to stop a pandemic outbreak when it occurs. Building extra capacity to meet the world's needs would take several years and require huge investments. We have looked into pathways for managing these risks and uncertainties. We propose an integrated framework for pandemic vaccine development based on public-private partnerships. The framework consists of economic 'push' and 'pull' incentive mechanisms to stimulate R&D and global supply in this area. AMC funding will not help in this case because there is no market for 'pandemic' vaccines before the pandemic takes place. Alternatively, disease prevention strategies can be used that make use of novel product formulations that offer cross-protection against multiple (possible) pandemic strains. If these products are stockpiled or administered prior to any outbreak, they might avert the worst effect of this looming threat. Thus, substantial investment in research, development and manufacturing of pre-pandemic vaccines is essential. If stockpiling or vaccinating high-risk groups in the pre-pandemic era is envisaged, mass-production could be spread over a period of several months and years at a time when there is no panic. Accordingly, production surge capacity becomes far less a constraint. We recommend that

governments consider actively supporting these prevention-oriented R&D programs rather than waiting for disaster to strike and having to pay for treatment and economic damage after the event occurred. To guarantee an equitable distribution across countries, governments in the developed and developing world should contribute to building an international strategic stockpile of pre-pandemic vaccines in collaboration with the United Nations.

**13) Alternative innovation models that spur interest in R&D on diseases affecting the developing world have been examined: (i) A Global Medical R&D Treaty, (ii) An IPR Buy-out & Prize System, (iii) Patent Pooling & Open-Source Innovation, and (iv) New Public-Private Partnerships.**

A Global Medical Research and Development Treaty (MRDT) has been proposed in the literature and at conferences. If such MRDT concept is endorsed it would require that every government sets aside a fixed percentage of its national output to finance globally defined pharmaceutical R&D. But we found no evidence that such a treaty would address and reduce the lack of innovation in the area of neglected diseases. The proposal unnecessarily complicates the matter and is unlikely to be accepted by the majority of stakeholders for reasons that have been explained in the book. In the same way, offering a prize or award would have serious drawbacks in that holding them does not guarantee that a viable, affordable medicine will result. In this scheme, governments, sponsors and politicians would have an active role in picking 'winners' from an early stage onwards and backing them throughout the entire process. In our opinion, the objectives of the proponents of a Prize Award or IPR Buy-out approach would be better served by a system of Advance Market Commitments (AMCs). Furthermore, we recommend that systems based on open innovation and patent pooling deserve much more attention. Patent pools are likely to have the ability to attenuate the monopolistic nature of patents, while creating new opportunities for innovation. The existence of a patent pool to facilitate early R&D in therapeutic areas of interest to the developing world, would eliminate the need for constant renegotiating of licensing rights since new innovations are made by one or more members of the pool. This would represent a welcome reduction in coordinating costs. However, whereas in principle some corporate risks can be mitigated by using patent pools, this could raise concerns about antitrust. Hence, they should not be treated as a universal remedy to resolving IP issues. Quasi-compulsory patent pools should be regarded with as much caution as the compulsory licensing measures their advocates hope to substitute them for. Lastly, public private partnerships like the 'Innovative Medicines Initiative' (IMI) should be encouraged because they require public and private-sector partners to actively work together. The IMI initiative, as supported by the European Commission in cooperation with the European Pharmaceutical Industry Association advises each of the participants to focus on their core competencies. What is more, it offers a unique opportunity for collaboration between patient organizations, universities, hospitals, regulatory authorities, and pharma-



ceutical and health technology companies. Of the collaborating partners, the large MNCs will have to fund their own contributions 100%. Furthermore, the initiative is not expected to deliver new medicines *per se*. The IMI delivers common technical tools that catalyze the innovation process. For that reason it represents a new pharmaceutical and medical innovation paradigm.

In summary, there are a number of promising alternative innovation models that could be used in addition to the proposed AMC 'pull' economic incentive mechanism, particularly in specific areas of the new medicines discovery and development process. However, few of these new incentive mechanisms to support new medicines R&D investment – if any - are able to replace the patent-based pharmaceutical R&D process wholesale, especially if patents are used in conjunction with AMC economic incentives and tiered or differential pricing. We therefore strongly advocate using the AMC system in conjunction to tiered pricing wherever possible while respecting IPR as defined under TRIPS. AMC market 'pull' mechanisms are also complementary to existing and more conventional technology 'push' mechanisms that aim to promote early-stage research activities through grants and open innovation.

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Voor vele ziektes geldt dat hoe meer ze voorkomt in de rijkere landen hoe sneller men een geneesmiddel ertegen zal ontwikkelen. Het gebrek aan de nodige R&D voor ziektes die voornamelijk voorkomen in arme landen is één van de grootste socio-economische problemen in de wereld.

Meer en meer innoverend onderzoek en ontwikkeling (O&O) wordt gedaan voor aan armoede gebonden 'veronachtzaamde' ziektes. De technische moeilijkheidsgraad om een geneesmiddel te vinden gecombineerd met de geringe koopkracht van armere mensen leidt echter tot een situatie waar de private sector verkiest om zich te richten op lucratievere projecten. De ontwikkeling van nieuwe en verbeterde medicijnen houdt in dat men wetenschappelijke en technische obstakels dient te overwinnen. Zelfs na het nemen van deze horde zal de ontwikkeling van beginfase tot eindfase bijna twintig jaar duren en meerdere zware investeringen vereisen. Nadien dient men het patent te registreren in de landen waar het product zal verdeeld worden. In het traditionele bedrijfskundig model kunnen alle gedane kosten gerecupereerd worden door de verkoop van het product. Investeerders en bedrijven zullen echter steeds een serie van investeringen dienen te doen ongeacht of het product succesvol of onsuccesvol zal blijken te zijn. Deze in het verleden gemaakte kosten vormen dan een risico dat in acht zal genomen worden bij de beslissing tot investeren of niet investeren. Een reëel risico is dat arme landen zelfs niet de marginale kostprijs van het product kunnen betalen. Voeg daaraan toe dat de vraag naar medicatie in deze landen onstabiel is omwille van structurele, budgettaire of administratieve redenen. Dit alles draagt bij tot het ontstaan van een investeringsonvriendelijk klimaat en leidt tot het uitblijven van investeringen in deze sector.

Studies tonen aan dat markt van ontwikkelingsmedicijnen gepercipieerd wordt door zowel de multinationale bedrijven als de plaatselijke farmaceutische en biotechnologische bedrijven als zijnde klein, onstabiel en risicovol. Bedrijven achten het niet waarschijnlijk dat de marktvraag voldoende groot zal zijn om de gedane investeringen terug te verdienen. Private investeringen worden daarenboven ontmoedigd door de mogelijkheid dat politieke druk de bedrijven zal verplichten de nieuw ontwikkelde medicijnen, vaccins of diagnose testen te verkopen aan dumpingprijzen. Het gevolg hiervan is dat vele kinderen en volwassenen in ontwikkelingslanden geen onmiddellijke toegang hebben tot dezelfde nieuwe gezondheids-



technieken en technologie die in de rijkere landen gebruikt worden. De intrede van deze technieken en technologie gebeurt met een vertraging van 10 tot 15 jaar. De ontdekking, ontwikkeling en implementatie van innoverende medicijnen gericht op gebruik voornamelijk in ontwikkelingslanden is ofwel onbestaande of gebeurt tegen een traag tempo. 'Win-win' oplossingen dienen gevonden te worden om deze problematiek aan te pakken. Men dient echter een duurzame oplossing te vinden voor dit socio-economische probleem, en men mag het vinden van dergelijke oplossing niet toevertrouwen aan louter en alleen de vrijgevigheid van de bedrijfswereld en de filantropische gunsten van derden. De schaal van deze problematiek en de technologische uitdaging zorgen ervoor dat enkel een samenwerkingverband tussen de publieke en de private sector realistische slaagkansen heeft.

In dit boek trachten we een dieper inzicht te ontwikkelen in de farmaceutische R&D processen en de relevante omgevingsfactoren door ons toe te spitsen op de 'risico-investering-stimulans' vergelijking. De nadruk ligt op het causale verband tussen aan de ene kant de interne en externe risicofactoren –technisch, marktgerelateerde en financieel- en aan de andere kant de beslissing om te investeren in de ontdekking, ontwikkeling en productie van nieuwe medicijnen met grote potentiële voordelen voor (voornamelijk) ontwikkelingslanden. De voorbije jaren zijn wij nauw betrokken geweest bij zowel de ontwikkeling als bij het testen van nieuwe publieke incentive systemen die het potentieel hebben om het onderzoek naar malaria, tuberculose, HIV/AIDS en andere tropische ziektes niet alleen te stimuleren en te versnellen maar ook om dit onderzoek aan te vullen. Een geïntegreerd structuurmodel wordt voorgesteld en een analytisch model werd opgesteld om de rekenkundige doelstellingen te bereiken. Om de doelstellingen vooropgesteld in dit boek te bereiken zullen alle betrokken partijen – regeringen van zowel ontwikkelde als van ontwikkelingslanden, nationale en supranationale agentschappen, academici en publieke biomedische ontwikkelingsinstituten, de op ontwikkeling en innovatie gerichte multinationals en plaatselijke farmaceutische/biomedische industrie - dienen samen te werken om op deze manier sterke samenwerkingsakkoorden af te sluiten met als uiteindelijk doel het steunen en sponsoren van de R&D projecten.

Allereerst vereist dit een aanpassing van de denkwijze van zowel de private als van de publieke sectoren. Een beter begrip van elkanders standpunt aangevuld door de wil om tot een consensus te komen zal een gunstige invloed hebben op verscheidene belangrijke punten. Een voorbeeld van een van deze punten is de discussie over het stimuleren van zowel de ontwikkeling als van het gebruik van ofwel generische medicijnen ofwel innoverende medicijnen. De simpele waarheid is dat beide nodig zijn. We dienen inderdaad de verspreiding van kwalitatief hoogstaande generische medicijnen te stimuleren om op deze manier ziektes zoals HIV/AIDS beter en goedkoper te kunnen bestrijden. Anderzijds dienen we de ontwikkeling van nieuwe medicijnen te stimuleren. Enkel op die manier kan men het resistent worden van ziektes tegen de bestaande medicatie voorblijven en dus het

algemeen belang dienen. Ook de generische markt is afhankelijk van nieuwe medicijnen aangezien deze op indirecte wijze hun markt vormt. Dit zal enkel kunnen indien investeerders weten dat ze de kans krijgen om de gedane investeringskosten terug te verdienen -elk succesvol medicijn heeft een gemiddelde ontwikkelingskost van \$800 miljoen.

Het gebrek aan betaalbare medicatie in ontwikkelingslanden is het gevolg van een gesloten markt, niet van het falen ervan. Op lange termijn betekent het verbeteren van de economische vraag dat de economische ontwikkeling gestimuleerd wordt, dat de belastingstarieven dalen en dat patenten erkend en beschermd worden. Dit te bereiken doel is echter een werk van lange adem. Gefrustreerd door deze langzame progressie wensen anders-globalisten dat ontwikkelingslanden het patentrecht van medicijnen mogen negeren om op deze manier de medicijnen toegankelijker te maken voor meer mensen. Hierop wensen wij wel te wijzen op het feit dat het octrooirecht van cruciaal belang is voor farmaceutische innovatie en dat afbreuk doen aan het patentrecht gelijk staat met het ontnemen van de financiële prikkels om te investeren in R&D. Voor ziektes die zowel mensen in ontwikkelde landen als in ontwikkelingslanden treft is een verschillend prijsmechanisme ontwikkeld zodat mensen in ontwikkelingslanden medicatie tegen een lagere prijs kunnen aanschaffen. In dit boek tonen wij aan dat de bescherming van de intellectuele rechten gekoppeld aan een verschillend prijsmechanisme voldoende waarborgen biedt voor zowel het stimuleren van innovatie als het dienen van het algemeen belang. Dit prijsmechanisme kan echter spijtig genoeg niet toegepast worden voor medicijnen tegen ziektes die voornamelijk ontwikkelingslanden bestrijdt. Desondanks willen we benadrukken dat het afbouwen of zelfs afschaffen van het patentrecht zal leiden tot een situatie waar investeerders zich zullen toespitsen op lucratievere markt van aandoeningen die enkel en alleen ontwikkelde landen (VSA, Japan en Europa) treft. Het voordeel van het hanteren van verschillende tarieven leidt tot een situatie waarin de meerprijs die gevraagd wordt in ontwikkelde landen de verminderde inkomsten in ontwikkelingslanden zal compenseren. Dit systeem kan echter enkel functioneren indien het systeem van gehanteerde prijzen transparant is en de politieke wil aanwezig is om de verschillende markten van elkaar te scheiden. Het gevaar bestaat dat lokale politieke druk ontstaat die kan leiden tot het eveneens willen hanteren van een lagere prijs zoals die gebruikt wordt in minder bevoordeelde landen. Enkel het bestrijden van namaak en de invoer van de goedkopere medicijnen naar landen met een duurdere prijszetting kan dit systeem van prijsverschillen in stand houden. Zonder deze garantie zal een situatie ontstaan waar mensen uit ontwikkelingslanden geen of minder toegang zullen hebben tot de nodige medicijnen.

Het dient echter gezegd te worden – zonder afbreuk te doen aan het belang van de bescherming van patenten – dat de huidige situatie niet leidt tot het aanmoedigen van het ontwikkelen van medicijnen tegen ziektes die voornamelijk ontwikkelingslanden treffen. Zoals eerder vermeldt is de eenvoudige reden hiervoor dat mensen in ontwikkelingslanden



de financiële koopkracht niet bezitten om te kunnen voldoen aan de gevraagde prijzen (zelfs rekening houdend met verminderde prijzen). Net om deze situatie te corrigeren is een nieuw financiële constructie opgesteld 'Advance Market Commitment' (AMC) genoemd. Deze constructie werd opgesteld door de donorlanden en betrokken NGOs en creëert een vrije markt door middel van bindende contracten met als doel de aankoop van een nieuw ontwikkeld medicijn indien het aan de vooropgestelde criteria (kwalitatief, kwantitatief, . .) voldoet. In dit boek hebben we via verschillende simulaties de stevigheid en de flexibiliteit van deze constructie getest door middel van het veranderen van verscheidene parameters. Op basis van de resultaten van deze simulaties hebben we verscheidene hypothesen geformuleerd om tot een verbetering te komen van zowel het theoretisch aspect als de praktische kant van de constructie. Naarmate men na verloop van tijd voldoende ervaring heeft opgebouwd met betrekking tot de verscheidene mogelijkheden van de AMC, kan deze constructie ook gebruikt worden om de ontwikkeling van medicijnen tegen andere ziektes te stimuleren. Een evaluatie van AMC na enkele jaren zal onvermijdelijk zowel positieve als sommige minder positieve ervaringen opleveren. Desondanks zijn wij ervan overtuigd dat deze constructie een hoge slaagkans heeft, een optimisme dat wordt gedeeld door de belanghouders zowel uit de publieke sector als uit de private sector. Verscheidene ontwikkelde landen en privé donors hebben recentelijk hun steun publiekelijk betuigd in februari 2007 en tegelijkertijd een test fase aangekondigd, namelijk het lanceren van een AMC gericht op een pneumokokken vaccin.

We hebben aangetoond dat het hierboven vermeld AMC systeem niet alleen de nodige impulsen zal geven aan de farmaceutische R&D om onderzoek te doen naar ziektes uit armere landen maar ook kan dienen als supplementair systeem ter bescherming van patenten en onderzoeksbeurzen. We raden ten eerste af dat overheden invloed uitoefenen op de patenten van innoverende bedrijven die bereid zijn om de nodige medicijnen te ontwikkelen en op die manier het AMC fonds (geheel of gedeeltelijk) te verwerven . Een uitzondering hierop kan zijn de situatie waarin de ontwikkelaar weigert of faalt om na afloop van de AMC het ontwikkelde medicijn tegen een sterk gereduceerde prijs verder aan te bieden in de ontwikkelingslanden. De winnaar zal verplicht zijn in onderhandeling te treden met andere producenten voor het verlenen van een licentie – onder de voorwaarden zoals die doorgaans voorkomen binnen de sector zelf. We raden eventuele clausules af waarin gestipuleerd wordt dat het patent van de winnende innovatie tegen geen of een zeer geringe compensatie publiek goed zou worden. Het toevoegen van dergelijke clausule kan leiden tot het uitblijven van potentiële deelnemers aan de AMC uit schrik om het beste product te ontwikkelen en op die manier alle patentrechten hierop te verliezen.

We stellen eveneens voor dat regeringen en beslissingnemers uit de private sector niet alleen de uitdaging van het zoeken naar geneesmiddelen tegen belangrijke ziektes aangaan, maar dit ook aanschouwen als zijnde een unieke mogelijkheid tot het zoeken naar alternatieve

vormen van onderzoek en ontwikkeling die ontwikkelingslanden en potentiële investeerders ten goede zou komen. Een reeks van voorstellen ter bevordering van alternatieve innoverende systemen worden in deze thesis bestudeerd om zowel innovatie van nieuwe geneesmiddelen te stimuleren alsook stimuleren van meer samenwerking in plaats van concurrentie tussen de verscheidene sectoren. Sommige van deze voorstellen gaan over de creatie van een vrije toegangspoort tot geneesmiddeltechnologie of het bundelen van een reeks patenten waar iedereen nadien gebruik van kan maken. Andere voorstellen hanteren een andere aanpak zoals het instellen van wedstrijden waar het meest innoverende geneesmiddel een geldprijs wint zodat op deze manier de onderzoekskosten terugbetaald zijn, wat een gunstig effect zou hebben op de uiteindelijk gevormde prijs. Een controversieel alternatief voor het markt georiënteerde pull-mechanisme dat AMC is, is het voorstel om regeringen patenten te laten afkopen van de patenthouders. Hoewel dit op het eerste zicht een waardig alternatief lijkt zorgt het in de praktijk voor dat de oorspronkelijke ontwikkelaar zich – ondanks zijn expertise in de zaak – niet meer zal kunnen bezig houden met de verdere verbetering van het geneesmiddel. Dit zou uiteindelijk in het nadeel zijn van de uiteindelijke consument, namelijk de patiënten. Patenten afkopen is in onze opinie ineffectief als oplossing aangezien het bedrijven niet stimuleert om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Meer zelfs, ze nemen bepaalde stimulansen weg waardoor bedrijven minder snel geneigd zijn om te investeren in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Daartegenover staat dat de ‘open bron’ aanpak in R&D – namelijk collaboratie in plaats van concurrentie- zeker in basis wetenschappelijk-medisch onderzoek gunstige effecten kan hebben. We raden aan dat de alternatieven zoals ‘open bron’ en het bundelen van patentrechten verder onderzocht en uitgewerkt worden door ieder die verdere innovatie wenst op het gebied van de bestrijding van wereldwijd verzuimde ziektes.

De belangrijkste bevindingen en aanbevelingen uit dit onderzoek kunnen als volgt worden samengevat:

**1) Gezondheidsproblemen waren tot voor kort niet op de G8 macro-economische agenda. Nu wordt deze problematiek wel bediscussieerd op internationale fora vooral in de context van ontwikkelingsdoelstellingen zoals deze zijn vastgelegd in de MDGs tot armoedebestrijding.**

Besmettelijke aandoeningen blijven wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak, en vele nieuwe of opkomende aandoeningen blijven de gezondheid bedreigen. Elk jaar zorgen besmettelijke aandoeningen, veroorzaakt door virussen en bacteriën, voor 1/3<sup>de</sup> van het wereldwijde sterftecijfer. Ziektes zoals HIV/AIDS, tuberculosis, malaria en nieuwe epidemieën zoals het vogelgriep virus hinderen landen in hun sociaal-economische ontwikkeling en hebben een negatieve invloed op de duurzame internationale ontwikkeling. De epidemieën beïnvloeden voornamelijk ontwikkelingslanden waar als gevolg van dit menselijke leed niet alleen de aanwinsten in de levensverwachting van de voorbije 30 jaar teniet wordt



gedaan maar ook een verslechtering van de armoede in deze landen als gevolg heeft. De ongelijk verdeelde toegang tot anti-epidemische mogelijkheden en bijgevolg wereldwijd de verschillen in gezondheidszorg en ziektebestrijding vinden hun oorsprong in de verschillende mate waarin landen toegang hebben tot internationale fondsen, wetenschappelijke kennis en mankracht om deze ziektes en epidemieën te bestrijden. Rapporten van zowel gouvernementele als niet-gouvernementele organisaties benadrukken de het feit dat de gezondheidsbedreigingen in Afrika, Azië en Latijns-Amerika enkel en alleen overwonnen kunnen worden door middel van het samenbundelen van alle ter beschikking hebbende middelen. Sedert de eeuwwisseling hecht de G8 meer belang aan deze gezondheidskwesties, steunt ze ambitieuzere projecten en zorgt ze ook voor meer financiële steun om op deze manier de Millennium doelstellingen te helpen bereiken. Deze gezondheidsgerelateerde kwesties worden tegenwoordig samen besproken met andere kwesties zoals voedselveiligheid, biotechnologie, veroudering, sociaal demografische veranderingen, het verband tussen de opwarming van de aarde en de verspreiding van ziektekiemen. Hoewel het vaststaat dat technologische vooruitgang in de farmaceutische en de biotechnologische industrie deze problemen niet volledig zullen oplossen kunnen ze toch rechtstreeks bijdragen tot het bereiken van de Millennium doelstellingen. Het bevorderen van het algemene gezondheidspeil heeft namelijk een positief effect op de economische groei waardoor er minder mensen onder de armoedegrens zullen leven. Strategieën dienen zich te richten op het intensifiëren van onderzoek en ontwikkeling in deze ziektegebieden, het opwaarderen van preventiemethodes in de strijd tegen deze ziektes, en het opbouwen van duurzame gezondheidszorgstructuren.

**2) Besmettelijke ziektes vormen slechts 7% van het totale aantal gemelde ziektegevallen in rijkere landen, in Afrika bedraagt dit percentage 68%. Voornamelijk drie besmettelijke ziektes – malaria, TB en HIV/AIDS - zijn elk jaar verantwoordelijk voor 6 miljoen doden; en bijna alle slachtoffers leven in ontwikkelingslanden.**

Indien de besmettelijke ziektes in ontwikkelingslanden gereduceerd zouden worden tot het niveau waarop ze voorkomen in ontwikkelde landen zou het verschillen in levensverwachting en mortaliteitscijfers grotendeels verdwenen zijn. Het huidige arsenaal aan middelen om malaria, TB en de HIV/AIDS pandemie te bestrijden is niet doeltreffend genoeg – of krachtig genoeg om resistent geworden virussen en/of bacteriën voldoende te bestrijden om een snelle en duurzame oplossing te bieden in de strijd tegen deze dodelijke ziektes. Hoewel een uitgebreidere diagnose, preventie en behandelingsprogramma al in werking is om de ziekte te bestrijden is de enige hoop om deze ziektes uit te roeien het ontwikkelen van een veilig en doeltreffend vaccin. Vaccines die bescherming bieden tegen levensbedreigende ziektes - en die in staat zijn om de nog steeds uitbreidende HIV/AIDS pandemie een halt toe te roepen - bestaan momenteel nog niet, net zo min als er preventieve geneesmiddelen op de markt zijn die een langdurende werking hebben tegenover malaria. Alvorens er vaccines en verbeterde therapeutische middelen op de markt komen voor deze dodelijke

ziektes, dienen nog verscheidene significante obstakels – zowel van wetenschappelijke als van financiële aard- overwonnen te worden. Zonder intensieve wetenschappelijk-technische inspanningen gaande van basis wetenschappelijk onderzoek tot innovatieve productontwikkeling – waaronder biologisch/chemische moleculair onderzoek, klinische proeven in meerdere landen, nieuwe farmaceutische moleculaire registratie, grootschalige wereldwijde productiemogelijkheden- zal de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die van cruciaal belang zijn voor de derde wereld aanzienlijke vertraging oplopen. Veel van de noodzakelijke kennis, ervaring, expertise en andere vaardigheden of elementen die cruciaal zijn in de ontwikkeling van kwalitatief, veilig en efficiënte geneesmiddelen bevindt zich in de private sector. Het gebruik van private en industriële middelen is voornamelijk nodig voor de latere stadia in de ontwikkeling van het geneesmiddel en voor het opwaarderen van de productiecapaciteit. Deze stadia zijn ook de duurste in de ontwikkeling van een geneesmiddel en vereisen allereerst de ervaring om met zulke dure middelen om te gaan. Hieronder wordt verstaan het managen van hoogtechnologische infrastructuur, hoogopgeleid personeel en investeringen in risicovolle projecten met lange duurtijd.

**3) De economische gevolgen van de ontwikkeling en op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen is een ware uitdaging. Het kan tussen de 7 en de 20 jaar duren ervan uitgaande dat elk stadium in de ontwikkeling succesvol wordt afgerond; elk R&D project kan verscheidene honderden miljoenen euro's kosten.**

Farmaceutische R&D is een risicovolle en dure bedoening ondanks alle moderne biologische, chemische en fysische technologie die gebruikt wordt. De ontwikkeling van een geneesmiddel neemt doorgaans tussen de 7 en de 20 jaar in beslag met een globale ontwikkelingskost van € 1 miljard. Fundamenteel biomedisch onderzoek naar het ontwikkelen van nieuwe mechanismen op cellulair en moleculair niveau vereist het gebruik van moderne en steeds gesofisticeerdere hulpmiddelen zoals genomics, moleculaire biotechnologie, nanotechnologie en proteomics. Door de af te leggen weg tussen het ontwikkelen van een chemische of biologische farmaceutisch beloftevolle component en het leveren van de wetenschappelijk te bewijzen doeltreffendheid van die component blijft het een risicovolle investering. Samenwerking tussen de publieke en de private sector, zoals tussen laboratoria van de publieke en de private sector, zijn dan ook noodzakelijk. Voor sommige ziektes met een hoge prioriteit, en vooral voor deze die voornamelijk voorkomen in ontwikkelingslanden, is er weinig tot geen basis data voorhanden. De wetenschappelijke onzekerheid is in deze gevallen groter door het gebrek aan wetenschappelijke informatie en/of het gebrek aan proefdieren of modellen die de effecten op het menselijke lichaam kunnen simuleren. De weg van theoretisch concept of wetenschappelijke mogelijkheid tot het ontwikkelen en produceren van een nieuwe farmaceutische component is een proces dat wetenschappelijke onzekerheid, onzekere tijdschema's en aanzienlijke onderzoeks-en ontwikkelingskosten met zich meebrengt. Dit alles wordt overschaduwed door het gegeven dat de beloftevolle component elk ontwikkelingsstadium met succes zal moeten doorstaan. Door de overheid gespon-



sonde wetenschappelijk 'basis' onderzoek dat doorgaans uitgevoerd wordt in universiteiten en onderzoeksinstituten is dan ook van cruciaal belang in het ondersteunen van het meer toegepaste onderzoek dat zich voordoet in de onderzoeksinstituten van farmaceutische en biotechnologische bedrijven. De bevindingen van dit basis onderzoek kan best beschouwd worden als zijnde een publiek goed, met als gevolg het vrij bekend maken en verspreiden van deze informatie. Dit zorgt voor de creatie van een wetenschappelijk platform waarop verder onderzoek en productontwikkeling, klinische testen en industriële productie kan bouwen.

**4) De farmaceutische/biotechnologische industrie heeft een model dat hevig steunt op het exclusieve gebruik kunnen maken van het patentrecht om op deze manier de nodige stimulansen te geven voor onderzoek. Exclusief gebruik van patenten geeft de investeerder de mogelijkheid om diens investeringen in onderzoek en ontwikkeling van het nieuwe geneesmiddel te recupereren.**

Het merendeel van de R&D van bedrijven in de farmaceutische en biotechnische sector neemt plaats in de ontwikkelde landen. Er is echter een stijgende tendens merkbaar in R&D activiteiten in ontwikkelingslanden die een gunstig economisch klimaat hebben geschapen met respect voor de intellectuele rechten. Deze tendens dient aangemoedigd te worden des te meer aangezien multinationale farmaceutische en biotechnische bedrijven een belangrijke rol kunnen spelen in de technologische en economische ontwikkeling van een land wegens de positieve invloed die de wisselwerking tussen het moederbedrijf en de plaatselijke afdeling(en) kan hebben op de productiviteit door middel van het plaatselijk toepassen van nieuwe technologieën. We bevelen aan dat nationale beleidsnormen geïmplementeerd worden met als doel de farmaceutische en biotechnologische investeringsafdelingen te overtuigen van de voordelen van verdere technologietransfers door middel van het aangaan van allianties, samenwerkingen met plaatselijke bedrijven, joint ventures. De succesvolle verhalen uit het verleden maken duidelijk dat een succesvolle samenwerking doorgaans leidt tot een versteviging van de intellectuele rechten. Landen zoals Singapore hebben in een relatieve korte tijdspanne diverse succesvolle beleidsnormen toegepast die gericht zijn op de problematiek aangaande intellectuele rechten en het aantrekken en verder ontwikkelen van R&D activiteiten van farmaceutische en biotechnische bedrijven. Naarmate de bescherming van intellectuele rechten in sommige landen stilaan op het niveau van dat in ontwikkelde landen begint te bereiken, kan men een geografische spreiding van investeringen in de farmaceutische sector waarnemen, zelfs in het geval van R&D investeringen. Daarenboven biedt de Doha verklaring met betrekking tot de TRIPS akkoorden antwoord op de vragen die waren gerezen in verband met de draagwijdte van de clausules omtrent patentbescherming in gevallen die de publieke gezondheid aangaan. De verklaring laat in bepaalde gevallen toe dat intellectuele rechten ingekort worden in zover dat dit nodig blijkt te zijn om het algemeen belang (zoals de publieke gezondheid) te kunnen dienen. Elke lidstaat heeft de bevoegdheid om te onderhandelen over de eventueel gedwon-

gen verlening van een licentie tot productie van een bepaald geneesmiddel. Ook staat het de lidstaten vrij om te oordelen wanneer het algemeen belang dermate in het gedrang komt dat er dient verwezen worden naar het systeem van gedwongen licentieverlening of andere middelen die het intellectueel eigendomsrecht beknotten. Deze mogelijkheden samen met het recht van een lidstaat om over te gaan tot het toelaten van parallelle import kunnen niet aangevochten worden via het gebruikelijke Wereldhandelsorganisatie disputensysteem. De verklaring erkent echter het belang van intellectuele eigendomsrechten voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Met betrekking tot ontwikkelingslanden gaat de verklaring akkoord met het hen verlenen van een langere transitieperiode (tot januari 2016) in verband met het verstevigen van zowel de intellectuele eigendomsrechten als het aanpakken van inbreuken hierop. Ten slotte raden we aan dat de overheid streng optreedt tegen onrechtmatige namaak. Op dit ogenblik bestaat de helft van de beschikbare geneesmiddelen in sommige ontwikkelingslanden uit namaak. Deze producten zijn niet veilig of bevatten in het beste geval geen actieve bestanddelen om de ziekte efficiënt te bestrijden.

**5) Het opbouwen van farmaceutische en medische biotechnologische productiecapaciteit evenals het voeren van klinische studies in meerdere landen en met meerdere bevolkingsprofielen heeft een hoge kostprijs. Deze kosten worden beschouwd als zijnde verzonken kosten door de door innovatie gedreven producenten van gezondheidsproducten.**

Het opbouwen van productiecapaciteit neemt tijd in beslag en gebeurt enkel wanneer producenten het risico van deze investering als laag tot zeer laag aanschouwen. Omwille van zijn complexiteit en grootte vereisen chemisch-farmaceutische en vooral biologisch-farmaceutische productiefaciliteiten aanzienlijke investeringen en dit zelfs relatief snel in het opbouwproces. Producenten dienen het budget voorhanden te hebben om een product in voldoende mate te produceren lang voordat klinische proeven kunnen uitwijzen of de onderzochte component succesvol is, laat staan vooraleer het op de markt verschijnt. Niet zelden dienen producenten investeringsbeslissingen te nemen ondanks het gebrek aan informatie omtrent de potentiële markt, de doeltreffendheid van het product of de veiligheid van het product. Eenmaal gebouwd ligt de productiecapaciteit van een chemisch-farmaceutisch of biotechnologische productiefaciliteit zo goed als vast. Het is uitermate moeilijk om de productiecapaciteit van een bepaald product aan te passen, laat staan om de totale productielijn te veranderen. Dit is een gevolg van de strikte reglementering van zulke productielijnen. Het opwaarderen van een productielijn kan twee tot vier jaar in beslag nemen. Klinische testen op menselijke proefpersonen en meerbepaald in meerdere landen en met meerdere bevolkingsprofielen zorgen voor de grootste stijgende kost bij producenten die een nieuw geneesmiddel zowel in ontwikkelde landen als in ontwikkelingslanden op de markt willen brengen. Over het algemeen bevatten klinische studies een hoger risico aangezien de verzonken kosten weinig flexibel of zelfs helemaal niet terugvorderbaar zijn (in tegenstelling tot investeringen zoals de aankoop van een R&D toestel). Gezien de verzon-



ken kost en de risicostructuur zijn klinische studies in mensen (fase I, II, III) doorgaans een 'Ja/Nee' beslissing voor op onderzoek gebaseerde producenten, en kan dergelijke beslissing een cruciaal obstakel zijn in het toekenningsproces van fondsen binnen het bedrijf en omvat meervoudige beslissingsstappen in zake het investeringsbudget. Zodra het nieuwe geneesmiddel een licentie krijgt om te produceren houdt dit eveneens in dat eventuele neveneffecten gerapporteerd worden aan de bevoegde overheidsdiensten en aan de producenten. Verdere studies zullen moeten gebeuren om verder onderzoek te doen naar eventuele neveneffecten, het kan namelijk zijn dat bepaalde neveneffecten niet tot uiting zijn gekomen tijdens de klinische studies. Aangezien de verspreiding van het geneesmiddel een grotere populatie zal bereiken dan tijdens de klinische studies is de kans groter dat men slechts na verloop van tijd bepaalde neveneffecten zal opmerken en kunnen rapporteren. Omwille van deze reden is het noodzakelijk om eventuele neveneffecten actief op te sporen. Dit opsporen is doorgaans verplicht door de bevoegde nationale overheden. We raden aan dat alle producenten deze procedures volgen aangezien het leidt tot de productie van geneesmiddelen die niet alleen veilig en efficiënt maar tevens van hoogstaande kwaliteit zijn.

**6) Bedrijven gebruiken een formeel beslissingsproces voor het begeleiden van R&D projecten in de ontwikkelingsfase gebaseerd op een 'fase-en-poort' aanpak. Dit houdt een verscheidenheid in van evaluatiemethodes voor de toekenning van schaarse middelen tussen de verschillende projecten in de portfolio. Risico gecorrigeerde beoordelingsmethodes gebaseerd op beslissingsbomen bieden voordelen ten opzichte van andere beoordelingsmethodes.**

Geconfronteerd met toenemende ontwikkelingskosten en wereldwijde druk op de prijszetting zorgt ervoor dat multinationale en nationale farmaceutische en biotechnologische producenten verplicht worden om een keuze te maken in hun selectie van producten die kunnen rekenen op de nodige fondsen om verder ontwikkeld te worden. Gezien het hoge falingspercentage en de lange ontwikkelingstermijnen zijn producenten geneigd om te kiezen voor producten waarvan de potentiële markt en de potentiële inkomsten zekerder zijn en daardoor ook een hoger rendement op de investering bieden of de mogelijkheid om nieuw kapitaal aan te trekken in de toekomst. Zoals voordien vermeld zorgen doeltreffende intellectuele rechtenbescherming door middel van patenten ervoor dat investeerders en op onderzoekgebaseerde ondernemingen hun gedane investeringen kunnen recupereren dankzij een gelimiteerde periode waarin ze hun exclusieve marketingrechten kunnen uitoefenen. Hoewel het garanderen van intellectuele eigendomsrechten een belangrijke en noodzakelijke stimulans biedt voor private investeringen in farmaceutische R&D zorgen zij op zich niet voor de prikkel die leidt tot daadwerkelijk investeren. Farmaceutische multinationale bedrijven zowel als KMO's en zelfs de kleine biotechnologische starterbedrijven volgen doorgaans een strategische portfolio aanpak waarbij ze voortdurend de kosten en baten van elke mogelijkheid in hun R&D ontwikkelingspijpleiding zullen monitoren en

aanpassen. Beperkte middelen dwingen hen om regelmatig investeringskeuzes aan te passen. We hebben aangetoond dat private bedrijven en hun investeerders doorgaans een minimum van drie cruciale risicofactoren onderzoeken in hun beslissing om al dan niet en in welke mate zij een nieuw farmaceutisch onderzoek en ontwikkelingsproject zullen financieren. In de evaluatie van farmaceutische R&D projecten bevelen wij aan dat de onafhankelijke risicofactoren als volgt gecatalogeerd worden: (i) Technische risicofactoren – deze bevatten onder andere parameters zoals de succesratio bij het uitvoeren van klinische testen, het verkrijgen van toestemming van de regelgever, en het opwaarderen van productiecapaciteit; (ii) Markt risicofactoren – deze omvat parameters zoals de marktgrootte, verwachte marktaandeel en concurrentie; en (iii) kapitaal risicofactoren – dit zijn overwegend afhankelijk van de selectie en het correcte gebruik van actuele waardefactoren en de zogehete kapitaalkost die gebruikt worden door investeerders voor hun berekening van het kapitaal investeringsrisico van een respectievelijk project of industrie.

**7) We hebben een ‘risico-investeringsmodel’ ontwikkeld dat het oorzakelijk verband aantoonst tussen de onafhankelijke variabelen in een R&D project (cruciale technische, marktgerelateerde, en financiële risicofactoren), en de daarvan afhankelijke uitkomst (de beslissing van een bedrijf om wel of niet te investeren in het project).**

Beslissingen om te investeren in R&D zijn complex en gebaseerd op een brede waaier van factoren die in acht genomen worden. De methode die wij voorstellen om risico's in te schatten en R&D investeringschattingen maakt gebruik van computeronderbouwde modellen. In principe kan dit toegepast worden op elke nieuwe projectontwikkeling van een geneesmiddel, onder andere ook voor projecten bedoeld voor overwegend de geïndustrialiseerde en ontwikkelde markten en voor deze projecten die voornamelijk gericht zijn op ontwikkelingslanden. We hebben een beslissingsondersteund kader uitgewerkt dat beleidsnemers en managers toelaat om een reeks van geografische strategieën te vergelijken op wereldwijde schaal met de risicofactoren en investeringsuitkomst van hun project. Om inzicht te verwerven in de dynamiek van de wisselwerking tussen verscheidene variabelen in het model, hebben we de verscheidene risicofactoren apart ontleed en bestudeerd. Hoewel de risicofactoren doorgaans beschouwd kunnen worden als zijnde onafhankelijk, gecombineerd geven ze de mogelijkheid om de beslissing van een bedrijf om wel of niet te investeren in een bepaald farmaceutische R&D project te voorspellen. Uiteindelijk zal dit geïntegreerde ‘risico-investering’ beslissingsmodel de incorporatie toelaten alsook het meten van de invloed en weerslag dat publiek gesponsorde stimulanssystemen – ‘push & pull’ mechanismen genaamd - hebben op de beslissing van een bedrijf om te investeren in risicovolle, complexe en dure R&D projecten. We raden dan ook aan dat beleidsnemers van zowel de private als van de publieke sector het voorgestelde model gebruiken bij het evalueren van de effecten van verschillende stimulanssystemen. Verscheidene van deze economische stimulanssystemen worden momenteel ontwikkeld. Ze zullen verder ontwikkeld en getest worden



met als doel het stimuleren van de betrokkenheid van voornamelijk de private sector in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen bedoeld voor gebruik in ontwikkelingslanden.

**8) Voor ziektes voornamelijk voorkomend in ontwikkelingslanden is het gebrek aan geloofwaardige marktmogelijkheden een van de voornaamste struikelblokken die deelname van multinationale en plaatselijke bedrijven aan deze markten hindert. Het hanteren van een brede of nauwe kijk op R&D portefeuilles zorgt hier niet voor een verschil.**

We raden aan dat bedrijven hun sociale verantwoordelijkheid als bedrijf niet beschouwen als zijnde een bijkomend gegeven. In de vorming van een sociaal contract tussen de bedrijfs wereld en de samenleving dienen bedrijven samen te werken met andere belanghebbers om samen naar een oplossing voor huidige maatschappelijke problemen te zoeken. In het geval van veronachtzaamde ziektes bij arme mensen zorgen de beperkte aankoopkracht van minder ontwikkelde landen gecombineerd met lage verwachtingsrendementen op investeringen ervoor dat het aantrekken van kapitaalinvesteringen door bedrijven in deze sector een moeilijk gegeven is en blijft. Het probleem van de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde geneesmiddelen voor ziektes en aandoeningen die voornamelijk aanwezig zijn in ontwikkelingslanden wordt doorgaans omschreven als zijnde een 'falen van de markt zelve'. Het is echter eerder een probleem van koopkracht. Ondanks het aantal geïnfecteerde personen in ontwikkelingslanden, zorgen ontwikkelingslanden niet voor de creatie van een gunstig marktklimaat, dat toelaat om gedane kosten te recupereren en eventueel zelfs een kleine winst te boeken, om op deze manier multinationale of nationale farmaceutische en biotechnologische bedrijven aan te trekken. Vele bedrijven die toch deze stap zetten worden doorgaans gesubsidieerd, met fondsen uit de publieke sector, in hun R&D onderzoek. Deze fondsen zijn echter niet voldoende om de kosten te recupereren die in de latere en duurdere fases van de ontwikkeling – zoals klinische testen, registratie, productie, verdeling en levering van de goederen- dienen gemaakt te worden. Hoewel externe financiële steun door middel van 'push' mechanismen een verlaging van de kosten en het risico van het nieuwe farmaceutische product met zich meebrengt – en omwille van die redenen tot dusver de voornaamste stimuleringsmethode was in het onderzoek naar geneesmiddelen tegen verwaarloosde ziektes- zorgt het er niet voor dat innoverende – vooral de meer capabele onderzoeksgerichte- bedrijven voldoende eigen kapitaal zullen investeren om de ontwikkeling, distributie en marketing van deze producten te garanderen. Het zijn de onderliggende wereldwijde markt opportuniteiten die investeringsbeslissingen beïnvloeden die in dit geval echter afwezig zijn. Multinationale bedrijven en plaatselijke biotechnologische bedrijven worden geconfronteerd met een grote vraag en meerdere medische uitdagingen. De beslissing om te investeren in R&D projecten voor ontwikkelingslanden zal dan ook slechts gebeuren indien deze investeringen gezien worden als zijnde significante of betrouwbare alternatieven. Indien de marktvraag onzeker of te klein is zorgt dit automatisch ervoor dat de opportuniteitskosten bij een herverdeling van de beperkte middelen van de technische,

medische en project-management teams der mate significant zijn dat het onmogelijk is om in dergelijke projecten te investeren; zeker indien grote investeringen nodig zijn om tot een geneesmiddel te komen voor deze doorgaans moeilijke ziektes.

**9) Onzekerheid met betrekking tot het ontbreken van markten in de minst ontwikkelde landen hebben een invloed op de ontwikkeling en beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen in deze regio's. Deze situatie kan veranderd worden door publiek gesponsorde technologie 'push' en/of marktgerelateerde 'pull' stimulans maatregelen.**

We verrichtten een kritische analyse van de voordelen en nadelen eigen aan de huidige en nieuw ontwikkelde publieke stimulansmechanismen waarvan verwacht wordt dat ze de farmaceutische R&D naar ziektes uit ontwikkelingslanden zal stimuleren. Historisch gezien geeft de publieke sector de voorkeur aan 'push' mechanismen, voornamelijk deze bedoelt tot het stimuleren van basis onderzoek en de basisstadia van productontwikkeling. Minder onderzoek is tot dusver verricht naar 'pull' mechanismen die gericht zijn op de creatie van een leefbare markt om op deze wijze kapitaalinvesteringen van de private sector aan te trekken. De sterke nadruk die regeringen en de publieke opinie de laatste jaren hebben in verband met het dienen te verbeteren van toegang tot medicijnen heeft voor een discussie gezorgd omtrent een bredere waaier van potentiële aanvullende publieke beleidsnormen die kunnen bijdragen tot het verbeteren van de stimulansen die nodig zijn voor ontwikkelingslanden op het vlak van R&D in gezondheidsgerelateerde gebieden. We hebben eerder al geargumenteed dat intellectuele eigendomsrechten – auteursrechten, patenten of octrooi- en een noodzakelijke stimulans bieden aan de private sector op het gebied van farmaceutisch onderzoek en ontwikkeling. Nochtans is deze maatregel op zich niet voldoende om een blijvende oplossing te bieden aan het probleem. Sommige beloftevolle initiatieven omtrent het bieden van stimuli worden momenteel geëvalueerd, zoals speciale publieke aankoopfondsen die de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen HIV/AIDS, malaria en TB steunen. Onder een extern gesponsorde constructie zouden regeringen de garantie geven dat de geneesmiddelen en vaccins voor de ontwikkelingslanden aangekocht zullen worden tegen een gesubsidieerde prijs indien een bedrijf een veilig en doeltreffend product kan leveren dat voldoet aan de vooraf gestelde specificaties. Dit zou de private sector de nodige financiële stimulans bieden die heden ten dage nog niet aanwezig is. De regeringen zullen deze uitgaven echter enkel doen indien een veilig en doeltreffend product volledig ontwikkeld is. Andere voorstellen bedoeld tot het ontwikkelen van nieuwe stimulanskaders worden bestudeerd zowel als alleenstaand project of in combinatie met andere mechanismen. Zoals eerder vermeld, een reeds bestaand en doeltreffend systeem is het systeem van prijsverschillen. Dit systeem zorgt voor het in standhouden van een lagere prijs voor het geneesmiddel in ontwikkelingslanden dankzij de hogere prijs die betaald wordt in ontwikkelde landen. Een ander systeem dat momenteel bestudeerd wordt richt zich op het uitbreiden van de termijn waarbinnen men op basis van zijn intellectueel eigendomsrecht zijn exclusieve verkoopsrechten voor een nieuw geneesmiddel kan overdragen op een ander reeds



bestaand geneesmiddel. . Naast dit systeem van 'zwerfende exclusiviteit' bestaan er uiteraard ook de klassieke systemen van belastingreductie op verkoop en/of R&D activiteiten.

**10) Publieke interventies zijn nodig voor de implementatie van een nieuw financieel stimulans systeem Advance Market Commitment (AMC) genaamd. AMC dient als katalysator voor de investeringen van de industrie en kan aanzienlijke stimulansen leveren voor farmaceutische en biotechnologische R&D op het vlak van ziektes die voorkomen in ontwikkelingslanden.**

AMC is een financiële stimulans voor op onderzoekgebaseerde farmaceutische bedrijven door het risico, eigen aan het ontwikkelen van geneesmiddelen van het laboratorium tot aan de uiteindelijke patiënt, te verminderen. Een AMC voor een bepaalde ziekte die voornamelijk voorkomt in ontwikkelingslanden is een financiële verplichting van de meer gegoede regeringen om de toekomstige aankopen te subsidiëren tegen een vooraf afgesproken subsidie voor een nog niet bestaand geneesmiddel, als en zodra dit geneesmiddel ontwikkeld is en aangekocht zal worden door ontwikkelingslanden. Vaccines worden momenteel geacht als zijnde de beste keuze voor een proefproject van AMC aangezien preventie beter is dan genezing. In onze opinie heeft AMC het potentieel om een belangrijk stimulansmechanisme te worden dat de ontwikkeling van gezondheidsgerelateerde producten voor veronachtzaamde aandoeningen (malaria, HIV/AIDS, TB, bepaalde buikdoopziekten en luchtwegeninfecties) in een stroomversnelling te brengen. De aanpak van AMC bootst ook de bewegingen van de vrije markt na aangezien enkel de bedrijven die de gewenste geneesmiddelen ontwikkeld hebben profijt uit de AMC zullen kunnen halen. Net zoals in andere sectoren zullen deze bedrijven de afweging dienen te maken om wel of niet het risico van zulke grote investeringen aan te gaan, ervan uitgaande dat het eindproduct niet alleen veilig en doeltreffend genoeg is om op de markt te brengen, maar ook tegen een kostprijs ontwikkeld kan worden die toelaat alle gedane kosten te recupereren. Van de verscheidene 'pull' mechanismen dienend als stimulans voor R&D, heeft AMC – indien nauwkeurig opgebouwd – het voordeel en het intrinsieke potentieel om tegelijkertijd de volgende doelstellingen te bereiken: (i) de creatie van een markt 'pull' stimulans voor verdere commerciële investeringen in R&D in daarvoor verwaarloosde therapeutische gebieden; (ii) het verwezenlijken van een snelle en betaalbare toegang tot nieuwe geneesmiddelen in ontwikkelingslanden zodra het product ontwikkeld is; (iii) het introduceren van markt en prijsconcurrentie tussen producenten samen met het laten van voldoende ruimte voor de introductie van verbeterde tweede- of derde generatie producten. We bevelen daarom aan dat het AMC stimulanssysteem een belangrijke component vormt van een bredere samenstelling van initiatieven om meer publieke en private investeringen aan te trekken in de hierboven vermelde endemische ziektecategorieën. Verregaande interviews en discussies met meerdere belanghebbende partijen inclusief bedrijfsleiders en kaderpersoneel van de belangrijkste farmaceutische en biotechnologische bedrijven hebben aangetoond dat een accuraat ontwerp van deze programma's van uiterst cruciaal belang is om de diverse

belanghebbenden – namelijk sponsorlanden, regeringen van ontwikkelingslanden, patiënten uit ontwikkelingslanden en de gezondheidssector in zowel de geïndustrialiseerde als de opkomende landen- aan boord te krijgen.

**11) AMC biedt een stimulans aan voor de versnelling van componenten in begin- of zelfs in latere stadia van ontwikkeling op voorwaarde dat de huidige ontwerproblemen opgelost zijn. Om de minimale grootte van de subsidie te berekenen hebben we een geïntegreerd ‘risico-investering-stimulans’ model ontworpen.**

De grootte van het AMC fonds dat nodig zal zijn is afhankelijk van de wereldwijde spreiding van de ziekte in kwestie. Indien deze ziekte voldoende aanwezig is in zowel rijkere als in armere landen dan kan een systeem van prijsverschillen worden toegepast waarbij het merendeel van de ontwikkelingskosten door patiënten in de rijkere landen betaald wordt. In het geval van tropische ziektes zoals malaria kan de gedane investering enkel en alleen gerecupereerd worden in de ontwikkelingslanden zelf, wat betekent dat een groter fonds nodig zal zijn. Om tot een efficiënt stimulanssysteem te komen raden wij aan dat volgende zaken veranderd worden:

1. het berekenen van de minimum grootte van de AMC subsidie die nodig is in aanmerking nemende de onzekerheid die heerst bij producenten omtrent de markt;
2. het bepalen van de lange termijn prijs, namelijk de prijs die zal aangerekend worden na afloop van de AMC;
3. het incalculeren van variabelen in de risiconemende houding van bedrijven;
4. het waarborgen van de compatibiliteit met het internationaal aanvaarde systeem van prijsverschillen tussen landen om op deze manier een evenwicht te garanderen tussen gezondheid en ontwikkeling.

Om met deze factoren en onzekerheden rekening te houden en om de instapdrempel voor een AMC fonds dat doeltreffend is in het stimuleren van R&D te berekenen, dient een aangepast kader ontwikkeld te worden. We hebben een kwantitatief model geconstrueerd dat beleidsnemers assisteert bij het berekenen van risico aangepaste investeringen die gemaakt dienen te worden in elk van de ziektecategorieën in ontwikkelingslanden. De ‘nul-som’ operatieaanpak die wij voorstellen zorgt voor op feiten gebaseerde beslissingsmethodes. Het laat beleidsmakers toe om de grootte van AMC fondsen te berekenen die nodig zijn om R&D onderzoek te stimuleren naar ziektes die elk jaar miljoenen mensen treft in ontwikkelingslanden. De impact van technische, marktgerelateerde en financiële variabelen op het rendement van een investering kan door een bedrijf berekend worden door gebruik te maken van de ‘Monte Carlo’ analyse gecombineerd met computersimulaties. Deze methode houdt rekening met de impact van variaties in het hiervoor vermelde R&D project en diens beslissingsparameters. Invoer data voor elk van deze parameters wordt verkregen door meetkundige schattingen van experts naar aanleiding van een Delphi



consensus proces. Het model toont eveneens aan hoe verschillende risicoaversieve profielen en houdingen zoals getoond door beleidsmakers van de geraadpleegde farmaceutische en biotechnologische bedrijven - die op hun beurt onderworpen zijn aan het toezicht door belangenpartijen en investeerders – een rol kunnen spelen in de selectie van R&D projecten gericht op armoedegerelateerde ziektes. Het analytische model kan toegepast worden op vergevorderde projecten en op nieuwe projecten op voorwaarde dat wetenschappelijke data voorhanden is. Zodra dit geleverd wordt kan men probabiliteitsschattingen en beslissingsboom-simulatie analyses gebruiken.

**12) De volgende pandemie die de wereld zal treffen kan veroorzaakt worden door het vogelgriepvirus. Dit virus zal zowel individuen in ontwikkelde als in ontwikkelingslanden treffen. Een publiekprivate samenwerking om onderzoek te verrichten in dit gebied is nodig om deze dreigende wereldwijde crisis te verhinderen.**

Influenza pandemicën hebben zich in het verleden voorgedaan op onregelmatige en onvoorspelbare intervallen. Ze worden geassocieerd met verregaande menselijk lijden, sterftes en hebben een zware directe en indirecte economische kost. Een nieuw virus (H5N1) doodt op dit ogenblik voornamelijk vogels maar wordt doorgaans beschouwd als zijnde een kandidaat voor het veroorzaken van een menselijke pandemie. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft bevestigd dat een uitbraak slechts een kwestie van tijd is en beschouwt dit als zijnde een van de grootste bedreigingen voor de wereldwijde publieke gezondheid en internationale groei. Menselijke vaccines die de gevolgen van influenza, alsook mutaties die eventueel een pandemie zouden kunnen veroorzaken, kunnen vermijden of op zijn minst kunnen verlichten zijn momenteel niet voorhanden. Farmaceutische bedrijven dienen beslissingen te nemen of men wel of niet zal investeren in dergelijk onzeker rampenscenario. Slechts enkele farmaceutische en biotechnologische bedrijven bezitten de productiecapaciteit en onderzoekslaboratoria om onderzoek te doen naar dergelijke vaccines. De huidige productiemethodes en processen laten echter niet toe om voldoende, laat staan snel genoeg, te produceren om een pandemie uitbraak te stoppen in het geval dat die zou uitbreken. Het opbouwen van extra productiecapaciteit om de wereld voldoende te voorzien van dergelijke geneesmiddelen is een werk van lange adem en neemt verscheidene jaren in beslag. We hebben verschillende mogelijkheden onderzocht voor het managen van de risico's en onzekerheden die gepaard gaan met deze globale dreiging. We stellen een economisch en bestuurskader voor met betrekking tot het ontwikkelen van een publiekprivate samenwerking met als doel het ontwikkelen van een vaccin in geval van een pandemie. Dit kader houdt zowel een 'push' als een 'pull' mechanisme in om op deze wijze het R&D onderzoek van de private sector te stimuleren en versnellen met als einddoel het opbouwen van een voldoende grote geneesmiddelenvoorraad. AMC fondsen kunnen in dit geval niet dienst doen aangezien er momenteel geen markt is voor pandemische vaccins. We besluiten echter door te wijzen op alternatieve strategieën die gebruikt kunnen worden als ziektepreventie. Een publiek gezondheidsbeleid dat gebruikt maakt van nieuwe productformulerin-

gen zou kunnen geïmplementeerd worden. Deze producten bieden bescherming tegen meerdere (potentiële) pandemische varianten. Indien deze opgeslagen en/of toegediend zouden worden voor het uitbreken van een pandemie, zou dit als gevolg hebben dat de ergste effecten van de dreiging afgewend wordt. Dit vereist echter aanzienlijke investeringen in onderzoek, ontwikkeling en productie van pandemische vaccins. Indien een publiek gezondheidsprogramma gebaseerd op het aanleggen van een reservestock en prevaccinatie van risicogroepen uitgevoerd wordt zodra deze producten op de markt komen, zou de productie verspreid kunnen worden over een langere termijn en deze maatregel vermijdt paniek. Het gevolg is dat de problemen in verband met productiecapaciteit minder ernstig zouden zijn. We raden regeringen aan om deze preventie initiatieven te steunen in plaats van het afwachten tot de dreiging reëel is en de behandelingskosten en economische kosten werkelijkheid worden. Om een evenwichtige verdeling van de producten doorheen de landen te garanderen dienen regeringen in zowel ontwikkelde als in ontwikkelingslanden samen te werken onder andere met de WGO om op deze manier een strategische voorraad van pre-pandemische vaccines aan te leggen.

**13) Alternatieve innovatie modellen die mogelijk leiden tot het stimuleren van onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen voor ontwikkelingslanden werden eveneens bestudeerd. (i) Een wereldwijd medisch onderzoek- en ontwikkelingsverdrag, (ii) Een afkoop van de intellectuele eigendomsrechten en een prijzensysteem, (iii) Het bundelen van patenten, en 'open bron' innovatie (iv) Nieuwe publiekprivate samenwerkingen.**

Een aantal alternatieve biomedische innovatieve modellen werden geëxamineerd die gericht zijn op het bespoedigen van R&D voor ziektes die voornamelijk ontwikkelingslanden treffen:

1. *Rechtstreekse Financiering* : een systeem waarbij de R&D direct gefinancierd wordt door middel van een wereldwijd belastingsmechanisme wat toelaat een vooraf afgesproken bedrag op te halen;
2. *Prijs/Trofee*: een systeem waarbij succesvolle innovatieve pogingen beloond worden met een prijs of een erkenning zodra het innovatieve product ontwikkeld is en aan de gemeenschap geschonken wordt;
3. *Open Bron/Patentenbundeling*: dit zijn systemen die gericht zijn op de samenwerking via vrij toegankelijk R&D onderzoek vanaf het prille begin van het onderzoek- en ontwikkelingsproject;
4. *O&O Samenwerkingsverbond*: een waaier van nieuwe samenwerkingsmechanismen en structuren gebaseerd op publiekprivate samenwerkingsakkoorden.

Het juiste evenwicht vinden tussen openheid van basis biomedisch onderzoek en het onderhouden van stimulansen om te kunnen garanderen dat mogelijkheden verder onder-



zocht en getest zullen worden in een commercieel stadium is een ware uitdaging in elk nieuw systeem ontwerp. Een wereldwijd medisch onderzoek en ontwikkelingsverdrag is voorgesteld geweest in de literatuur en op conferenties. Dit verdrag, zoals het werd voorgesteld, vereist dat elke regering een bepaald percentage van zijn bruto nationaal product opzij zet om op deze manier wereldwijde farmaceutische R&D voor ontwikkelingsziekten te financieren. Wij hebben geen bewijs gevonden dat het voorgestelde verdrag het gebrek aan R&D voor verwaarloosde ziektes zou wegwerken. Het zou naar ons inzien de gehele situatie onoverzichtelijker maken en heeft minieme kansen om aanvaard te worden door belanghebbenden zowel in de private als in de publieke sector. Daarbuiten wensen wij eveneens te wijzen op het feit dat het uitreiken van een geldprijs of een erkenning als groot nadeel heeft dat er geen enkele garantie is dat er uiteindelijk een veilig, doeltreffend en haalbaar medicament ontwikkeld zal worden. Regeringen, sponsors en politici dienen actief betrokken te zijn in het gehele proces waaronder het uitkiezen van de 'winnaars' die vanaf het begin en doorheen het proces gesteund dienen te worden. Ons lijkt dat de beoogde doelstellingen van zowel het Prijs/ Trofee en het afkopen van intellectuele eigendomsrechten beter verwezenlijkt kunnen worden door een systeem van Advance Market Commitment (AMC). Daarenboven wensen wij te wijzen op het feit dat systemen gebaseerd op open innovatie en patentenbundeling meer aandacht dienen te krijgen gezien het grote potentieel van een dergelijke aanpak.

Patentbundelingen hebben de mogelijkheid om het tijdelijke monopolie karakter van patenten te verminderen en toch nog altijd nieuwe mogelijkheden tot innovatie te behouden. Het bestaan van een patentenbundeling die de R&D in therapeutische gebieden van interesse voor de ontwikkelingslanden vergemakkelijkt zou de nood aan het herhaaldelijk onderhandelen over licentierechten elimineren aangezien nieuwe innovaties door de andere leden in de patentenbundeling verwezenlijkt zullen worden. Dit levert het oorspronkelijke bedrijf een kostenvermindering op. Hoewel sommige bedrijfsrisico's in principe verlicht kunnen worden door het gebruik van zulke patentenbundelingen dient men toch rekening te houden met de antitrust wetgevingen. Deze optie kan dus niet beschouwd worden als een universele oplossing voor intellectuele eigendomsrechtproblemen. Het gebruik van quasi-verplichte patentenbundelingen dient met argusogen bekeken te worden, als ook het idee van verplichte licentie maatregelen. Ten slotte, een ander systeem van publiekprivate samenwerking zoals de 'Innovative Medicines Initiative' (IMI) dienen aangemoedigd te worden. Het IMI initiatief zoals recentelijk voorgesteld door de Europese Commissie in samenwerking met de Europese farmaceutische industrie associatie moedigt de deelnemers aan om zich elk te richten op hun kernactiviteiten. Het biedt een unieke mogelijkheid om samenwerking op te bouwen tussen patiënten organisaties, universiteiten, ziekenhuizen, regelgevende overheden, kleine en grote biofarmaceutische bedrijven en gezondheidstechnologische bedrijven. Van de deelnemende partners dienen de grote multinationale bedrijven hun bijdrage volledig (100%) zelf te financieren. De fondsen dienen om andere deel-

nemers te kunnen steunen. Het IMI initiatief beoogt niet om *persé* zelf het geneesmiddel te ontwikkelen. Het doel is het aanreiken van multidisciplinaire werktuigen die dienen tot verbetering en versnelling van het biomedische innovatieve proces. Vandaar het nieuwe medische innovatie paradigma.

In conclusie, van de bovenvermelde alternatieve innovatie modellen zijn sommigen veelbelovend in deelgebieden van het medicamente onderzoek en ontwikkelingsproces. Weinige en misschien zelfs geen zijn echter in staat om het patent systeem te vervangen vooral indien dit gebruikt wordt samen met het AMC aanmoedigingsysteem, en een gedifferentieerde of verlaagde prijszetting ten voordele van ontwikkelingslanden. Daarenboven is het AMC 'pull' marktgerichte aanmoedigingmechanisme complementair aan een reeks 'push' mechanismen voor het stimuleren van onderzoek in een vroeg stadium door het gebruik van beurzen en open innovatie.