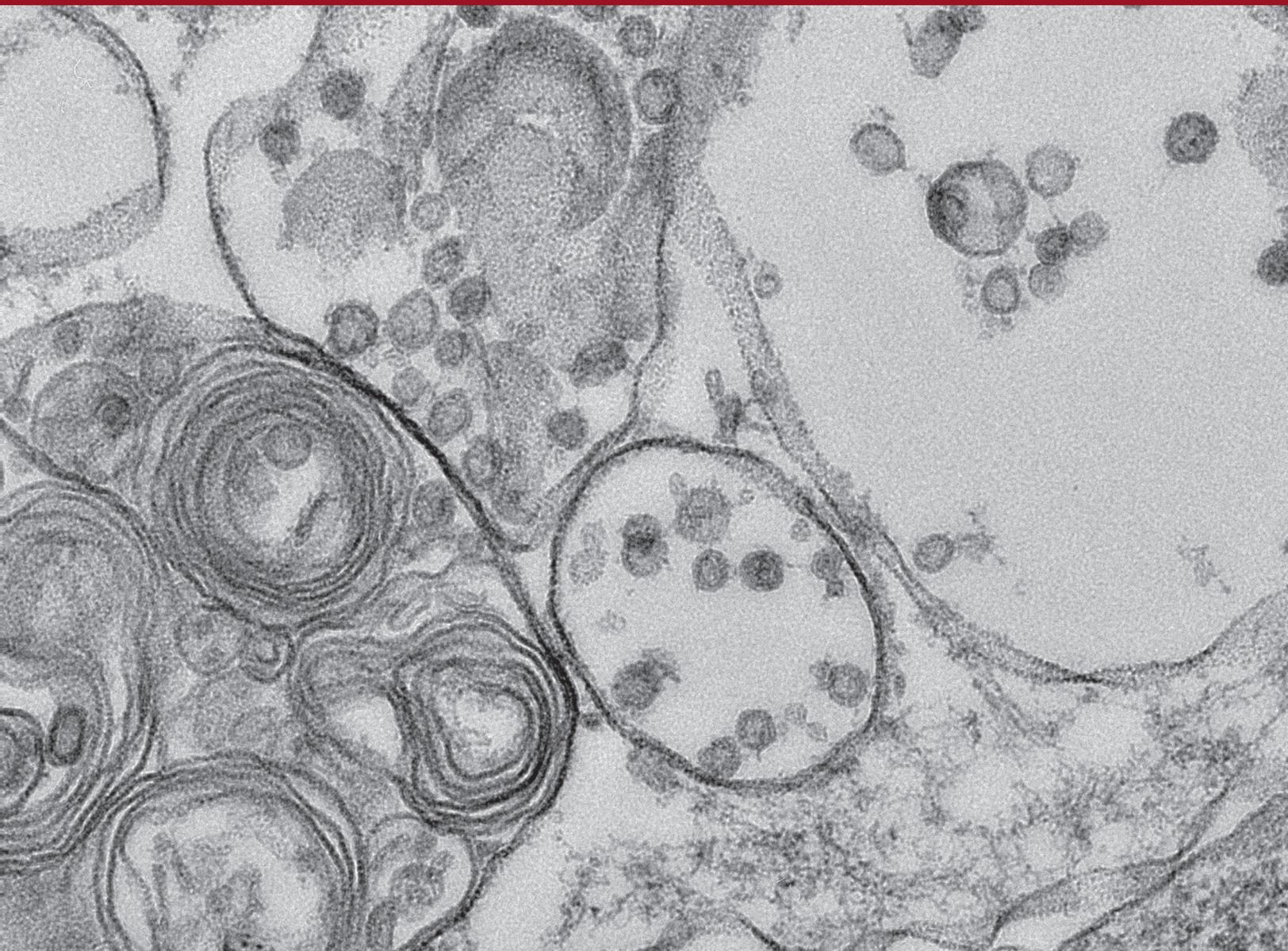


# La découverte ouverte de médicaments antiviraux est essentielle à la stratégie canadienne de lutte contre les pandémies

*Octobre 2020*



# La découverte ouverte de médicaments antiviraux est essentielle à la stratégie canadienne de lutte contre les pandémies

*Une note de breffage de la SRC*

## **Auteurs**

Tania Bubela, MSRC (Présidente)	Simon Fraser University
Aled Edwards	University of Toronto
E. Richard Gold	Université McGill
Vivek Goel	University of Toronto
Max Morgan	M4K Pharma, Inc.
Karen Mossman	McMaster University
Jason Nickerson	Université d'Ottawa
David Patrick	The University of British Columbia

## **Responsable de la surveillance du processus d'examen par les pairs**

Tom Marrie, MSRC	Dalhousie University
------------------	----------------------

## **Pairs examinateurs**

Chad Gaffield, MSRC	Université d'Ottawa
Heather Joseph	Scholarly Publishing and Academic Resources Coalition (SPARC)
Laszlo Radvanyi	University of Toronto

## **Forme suggérée pour les citations de cette note de breffage :**

Bubela, T., Edwards, A., Gold, E. R., Goel, V., Morgan, M., Mossman, K., Nickerson, J., Patrick, D. La découverte ouverte de médicaments antiviraux est essentielle à la stratégie canadienne de lutte contre les pandémies. Société royale du Canada. 2020

## **Image de couverture**

Micrographie électronique des cellules Vero-E6 six heures après l'infection par le SARS-CoV-2/SB3-TYAGNC. Agrandissement de l'image 36000x.

Crédits photo : Arinjay Banerjee, Robert Kozak, Lindsey Fiddes, Samira Mubareka et Karen Mossman

## **Reconnaissance territorial**

Le siège social de la Société royale du Canada est situé à Ottawa, territoire traditionnel et non cédé de la nation algonquine.

***Les opinions exprimées dans ce report sont celles des auteurs et ne représentent pas nécessairement les opinions de la Société royale du Canada.***

## Contexte concernant la préparation de cette note de breffage

Établi par le président de la Société royale du Canada en avril 2020, le Groupe de travail de la Société royale du Canada sur la COVID-19 s'est vu confier le mandat de dégager des perspectives éclairées par la recherche sur les grands enjeux sociétaux qui se posent au Canada relativement à sa réponse à la COVID-19 et à sa démarche subséquente de rétablissement.

Le Groupe de travail a établi un ensemble de sous-groupes de travail chargés de préparer rapidement des notes de breffage destinées à éclairer par des données probantes les réflexions des décideurs politiques.

### À propos des auteurs

*Tania Bubela*, Professeure et doyenne, Faculté des sciences de la santé, Simon Fraser University, Burnaby, C.-B., Canada

*Aled Edwards*, Professeur, génétique moléculaire et biophysique médicale, University of Toronto, Toronto, Ont., Canada, et directeur général, SGC, Londres, R.-U.

*E. Richard Gold*, Professeur James McGill, Faculté de droit, Université McGill, Montréal, Qc, Canada

*Vivek Goel*, Professeur, Institute of Health Policy, Management and Evaluation, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ont., Canada

*Max Morgan*, Juriste-conseil et secrétaire général, M4K Pharma Inc., Toronto, Ont., Canada; chargé principal des politiques et avocat principal, Structural Genomics Consortium (SGC), Toronto, Ont., Canada

*Karen Mossman*, Vice-présidente à la recherche et professeure, pathologie et médecine moléculaire, McMaster Immunology Research Centre, McMaster University, Hamilton, Ont., Canada

*Jason Nickerson*, Professeur auxiliaire, Université d'Ottawa et Institut de recherche Bruyère, Ottawa, Ont., Canada

*David Patrick*, Directeur de la recherche, British Columbia Centre for Disease Control; professeur, School of Population and Public Health, The University of British Columbia, Vancouver, C.-B., Canada

## Table des matières

Sommaire exécutif .....	4
Introduction .....	6
Pourquoi une stratégie antivirale ciblée et proactive?.....	7
Le rôle de l'état entrepreneurial et des organismes philanthropiques dans le soutien de la r-d utilitaire .....	9
Pourquoi la science ouverte? .....	12
Recherche utilitaire .....	14
Recherche fondamentale .....	14
Recherches pour la découverte de médicaments .....	15
Recherche clinique.....	16
Initiatives de science ouverte pour la découverte de médicaments antiviraux .....	18
Autres modèles : trop peu, trop tard .....	20
Obstacles à la science ouverte .....	20
Conclusion .....	21
Références .....	23

## Sommaire exécutif

Le Canada doit se doter d'une stratégie proactive en matière d'innovation pour répondre à la pandémie actuelle et pour se préparer aux pandémies futures. Le Canada et les autres gouvernements dans le monde ont commis une erreur tactique en omettant de renforcer la capacité publique de mettre au point de nouveaux médicaments antiviraux, préférant plutôt laisser la découverte et le développement des médicaments aux mains du secteur privé. Par contraste, la science ouverte pourrait être mise à profit pour soutenir les efforts de recherche-développement (R-D) utilitaire et de commercialisation. La science ouverte permet le partage des compétences et des ressources entre divers secteurs; supprime les doublons; et fournit les éléments de base nécessaires à la validation rapide et efficace des résultats parce qu'elle garantit une transparence complète. Il s'agit d'une stratégie qui peut être rapidement adaptée en réponse à l'évolution des incitations et des priorités, parce qu'elle ne dépend pas d'un acteur ou d'un secteur en particulier. Bien qu'elle ne conduise pas à l'obtention de brevets, elle peut générer des médicaments de grande qualité, à prix bas et accessibles au plus grand nombre dans le cadre des mécanismes réglementaires existants. Les pratiques et les partenariats conformes aux principes de la science ouverte réduisent les coûts transactionnels, accroissent la diversité des acteurs, réduisent les coûts globaux, ouvrent la voie à de nouvelles approches à risque et à impact plus élevés et permettent aux entrepreneurs de fonctionner et d'innover librement. Nous soutenons qu'il est temps de rouvrir la science, non seulement dans son champ d'application restreint actuel de la recherche fondamentale, mais également dans celui de l'ensemble du continuum de la translation clinique. Notre modèle et les recommandations associées s'articulent autour d'une stratégie destinée à accélérer la découverte de nouveaux médicaments antiviraux à large spectre, en partant du stade des essais de première administration chez l'humain, qui servent à déterminer l'innocuité de produit, jusqu'à la phase finale des essais cliniques, dont le but est d'en mesurer l'efficacité. L'objectif est de garantir un accès mondial abordable et rapide et de faire en sorte que les Canadiens et les Canadiennes n'aient pas à payer trop cher pour des médicaments issus de la recherche canadienne.

### Recommandations

1. En plus du soutien de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et de l'aide financière fournie aux personnes et aux entreprises, le Canada devrait mettre en place un troisième pilier d'intervention contre les pandémies : une entité de découverte de médicaments à but non lucratif flexible, ouverte et stable qui coordonnerait un programme soutenant le développement proactif de médicaments antiviraux (et possiblement de vaccins) ciblant les virus potentiellement pandémiques et qui investirait dans ce programme.
2. Cet organisme à but non lucratif indépendant devrait recevoir un financement stable et durable afin qu'il soit isolé des pressions politiques du moment. L'organisme investira inévitablement dans des médicaments antiviraux et d'autres interventions qui échoueront, puisque l'échec fait partie intégrante de l'innovation. La tolérance à l'échec exige que l'entité soit totalement indépendante (Kenney and Patton, 2009).
3. L'organisme et la préparation du Canada à l'innovation pour lutter contre les pandémies devraient s'inscrire dans le cadre d'un effort international ouvert visant à coordonner la R-D sur les nouveaux produits. Un exemple serait les environnements dans lesquels fonctionnent le CGS et l'initiative DNDi. Plus le réseau de collaboration sera large, plus les efforts de

découverte seront efficaces. En participant à des efforts internationaux de R-D, le Canada pourra obtenir un accès plus grand et à moindre coût aux interventions développées ailleurs dans le monde.

4. Pour favoriser un équilibre entre la R-D ouverte et exclusive sur les médicaments, les conseils subventionnaires et autres organismes de financement devraient établir des appels d'offres axés exclusivement sur la science ouverte et offrir un financement substantiel pour les projets de recherche dont les responsables accepteraient les exigences suivantes : 1) fournir un accès libre, gratuit et de manière continue à toutes les données pendant toute la durée du processus de recherche; 2) publier les résultats dans une revue adhérant aux principes FAIR ; 3) ne prendre aucun brevet sur aucun résultat de recherche, même si ce résultat a été obtenu en collaboration avec des partenaires externes. Un tel financement devrait comprendre un soutien pour la normalisation des données, la saisie des données, etc.
5. Les gouvernements, les conseils subventionnaires et les organismes philanthropiques devraient établir un mécanisme de financement de la collecte et de l'analyse des données sur les partenariats de science ouverte au Canada et dans le monde, ce qui permettrait d'évaluer leur impact, leurs coûts et les obstacles qui se posent à leur mise en œuvre. Cela nécessiterait une infrastructure de traitement des données, telle que la nouvelle organisation nationale de l'infrastructure de recherche numérique, qui assurerait le stockage et la collecte des données ouvertes, veillerait au respect des normes et exigences relatives au stockage des données ouvertes, établirait des règles et des normes pour régir l'utilisation des données (notamment en matière de protection de la vie privée et de sécurité) et financerait la saisie des données.
6. Les subventions et les contrats gouvernementaux ou quasi gouvernementaux soutenant les recherches de lutte contre les pandémies devraient imposer les exigences de ne pas breveter les résultats des recherches et d'assurer la diffusion rapide des données et des résultats, conformément aux principes FAIR.
7. Les organismes philanthropiques devraient accorder la priorité aux projets de recherche de prévention des pandémies qui sont ouverts et qui ne visent pas la prise de brevets.
8. Le Canada devrait faire preuve de leadership quant à la promotion des partenariats de science ouverte qui se conforment aux pratiques exemplaires recommandées par les organismes internationaux, tels que l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (WIPO), l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).
9. Le Canada devrait faire en sorte de devenir un chef de file mondial des politiques sur la science ouverte, par exemple en soutenant Santé Canada (et/ou d'autres organismes de réglementation) pour favoriser la mise en œuvre de mécanismes réglementaires qui encouragent le développement de médicaments dans un cadre de science ouverte. La réglementation pourrait accorder des périodes de protection des données pour les produits autorisés dont les promoteurs ont donné librement accès à leurs données d'essais précliniques et cliniques à la communauté de la recherche, n'ont pas pris de brevets contraignants et ont accepté de rendre leurs produits largement accessibles à un prix abordable.

## **La découverte ouverte de médicaments antiviraux est essentielle à la stratégie canadienne de lutte contre les pandémies**

### **Introduction**

En période de crise, nous nous tournons instinctivement vers la science ouverte pour trouver des solutions. (OECD, 2020). Le ministre canadien de l'Innovation, des Sciences et de l'Industrie, M. Navdeep Bains, a loué les chercheurs ontariens pour la rapidité avec laquelle ils ont isolé le virus SRAS-CoV-2 qui cause la COVID-19 et pour leur contribution à l'effort scientifique mondial de lutte contre la pandémie. Il a publié le mot suivant sur Twitter : « La science ouverte est un élément essentiel des efforts qui sont menés partout dans le monde pour traiter la COVID-19 et pour empêcher sa propagation. »

La découverte scientifique a été de tout temps une entreprise ouverte et la science ouverte est reconnue pour sa capacité à accélérer la recherche scientifique. La science ouverte englobe un ensemble de politiques et de pratiques institutionnelles qui favorisent la collaboration sur le plan des relations et des infrastructures et qui s'appuie de façon minimale sur les droits de propriété intellectuelle et autres droits de propriété restrictifs (Ali-Khan, et al., 2018). La science ouverte a joué un rôle de premier plan dans les efforts internationaux, coordonnés et utilitaires menés dans l'intérêt public, tels que le projet Génome humain. Toutefois, l'importance croissante accordée à la commercialisation des découvertes scientifiques financées par le secteur public — le brevetage universitaire, la création d'entreprises par essaimage et l'octroi de licences d'utilisation des avancées technologiques pour générer des revenus — a réduit la portée de la science ouverte (Bubela and Caulfield, 2010, David, 2008, David, 2014, Popp Berman, 2012). L'accent mis actuellement sur l'application des principes de la propriété intellectuelle aux technologies fondamentales et à toutes les étapes du continuum de la découverte des médicaments réduit notre capacité collective à agir pour résoudre les problèmes de santé complexes (Sampat, 2020). En ce moment, nous nous trouvons confrontés à un tel problème de santé complexe : la pandémie de la COVID-19. Sans compter qu'une prochaine pandémie pointe peut-être déjà l'horizon, par exemple l'éventuelle pandémie du virus « G4 » de la grippe porcine (Centres for Disease Control and Prevention, 2020).

Le Canada doit se doter d'une stratégie proactive d'innovation pour répondre aux besoins actuels et pour se préparer aux pandémies futures. Le Canada et les autres gouvernements dans le monde ont commis une erreur tactique en omettant de renforcer la capacité publique de mettre au point de nouveaux médicaments antiviraux, préférant plutôt laisser la découverte et le développement des médicaments aux mains du secteur privé. Le défaut de cette logique en ce qui concerne les pathogènes en émergence, c'est qu'elle suppose que le secteur privé est incité à investir dans la recherche de médicaments destinés à prévenir des menaces qui pourraient ne jamais se concrétiser. Mais le secteur privé ne l'est pas, ce qui aboutit à une défaillance du marché. Nous préparer en amont à lutter contre d'éventuelles pandémies par la mise au point de nouveaux médicaments est possible, mais il faudra une stratégie commune, du leadership et de la coordination entre l'industrie, les chercheurs universitaires, les gouvernements et les organismes philanthropiques, ce qui, soutenons-nous, pourrait être assuré par un modèle de découverte de médicaments fondé sur la recherche ouverte. Le Canada a investi dans la science ouverte et pourrait occuper une place de chef de file dans le monde au regard de la préparation aux futures pandémies en soutenant une stratégie d'innovation basée sur la science ouverte.

Nous décrivons ici comment un modèle de découverte de médicaments basé sur la science ouverte pourrait permettre de soutenir les efforts de recherche-développement (R-D) utilitaire et de commercialisation. Dans le modèle de la science ouverte, les compétences et les ressources sont partagées entre divers secteurs, ce qui réduit le risque d'échec individuel et collectif. La science ouverte supprime les doublons, puisque tous les acteurs savent ce que font les autres, et fournit les éléments de base nécessaires à une validation rapide et efficace parce que le processus est totalement transparent. Ne dépendant d'aucune entreprise ni d'aucun secteur en particulier, cette stratégie pourrait s'adapter rapidement en réponse à l'évolution des incitations et des priorités. Bien qu'elle ne conduise pas à l'obtention de brevets, elle peut générer des médicaments de grande qualité, à prix bas et accessibles au plus grand nombre dans le cadre des mécanismes réglementaires existants. Les pratiques et les partenariats conformes aux principes de la science ouverte réduisent les coûts transactionnels, accroissent la diversité des acteurs, réduisent les coûts globaux, ouvrent la voie à de nouvelles approches à risque et à impact plus élevés et permettent aux entrepreneurs de fonctionner et d'innover librement.

Nous soutenons qu'il est temps de rouvrir la science, non seulement dans son champ d'application restreint actuel de la recherche fondamentale, mais également dans celui de l'ensemble du continuum de la découverte des médicaments. Notre modèle et les recommandations associées s'articulent autour d'une stratégie destinée à accélérer la découverte de nouveaux médicaments antiviraux à large spectre, en partant du stade des essais de première administration chez l'humain, qui servent à déterminer l'innocuité de produit, jusqu'à la phase finale des essais cliniques, dont le but est d'en mesurer l'efficacité. L'objectif est de garantir un accès mondial abordable et rapide et de faire en sorte que les Canadiens et les Canadiennes n'aient pas à payer trop cher pour des médicaments issus de la recherche canadienne. L'utilité de la science ouverte est on ne peut plus claire pour la lutte contre les pandémies. Elle s'applique toutefois aussi à d'autres situations où le marché et l'action collective ont failli – les maladies orphelines et extrêmement rares – et à d'autres encore.

Nous amorcerons notre argumentaire en justifiant pourquoi le Canada et le monde doivent se doter d'une stratégie ciblée et proactive de développement des médicaments antiviraux (l'objectif utilitaire). Nous examinerons ensuite le rôle que pourrait jouer l'État dans le soutien de la recherche-développement utilitaire, en particulier lorsque le marché ne donne pas les résultats escomptés, ce qu'on appelle la défaillance du marché. Les défaillances du marché surviennent lorsque les entreprises à but lucratif n'ont pas d'incitations suffisantes pour investir et qu'elles ne peuvent compter sur aucun modèle de financement pour réaliser les objectifs poursuivis par la société. Nous démontrerons ensuite pourquoi la science ouverte pourrait accélérer à chaque étape du continuum de la recherche et de la découverte des médicaments l'objectif de la préparation aux pandémies et nous concluons en formulant des recommandations quant à la façon dont un tel modèle pourrait être mis en œuvre.

## **Pourquoi une stratégie antivirale ciblée et proactive?**

Dépendre d'une seule stratégie pour combattre et contrôler le SRAS-CoV-2 et d'autres virus susceptibles de causer des pandémies expose le Canada et le monde entier à un risque prolongé et élevé de problèmes sanitaires, sociaux et économiques. La pandémie actuelle de la COVID-19 en constitue un exemple frappant. Tandis que nous attendons avec espoir un vaccin efficace, l'immunologie des coronavirus nous enseigne qu'il n'y a aucune garantie qu'un vaccin confèrera

une immunité durable à la majorité de la population. Le délai moyen entre le développement préclinique et l'autorisation de commercialisation d'un vaccin est de plus de dix ans, et seulement six pour cent des produits parviennent au stade de la commercialisation (Pronker *et al.*, 2013). En guise d'illustration, les investissements et les efforts internationaux colossaux consentis n'ont pas encore abouti à un vaccin efficace contre le VIH et il a fallu 43 ans pour passer de la découverte du virus Ebola à un vaccin (Mullard, 2020). Bien que quelques vaccins candidats pour la COVID-19 se soient montrés prometteurs, d'autres sont victimes du modèle propriétaire dans le cadre duquel ils ont été mis au point, et leur développement a été freiné par les préoccupations croissantes liées aux coûts, aux priorités nationales et à l'accès mondial.

De même, bien que la remise au banc d'essai de vieux médicaments pour leur trouver des propriétés antivirales apparaisse comme une voie rapide intéressante, cette stratégie présente de grands risques et n'a montré que peu de chances de succès par le passé. Des centaines de traitements sont actuellement considérés comme solutions antivirales pour la COVID-19. La majorité des travaux menés dans cet objectif sont des travaux d'adaptation, y compris la vingtaine de programmes et plus d'essais précliniques de médicaments antiviraux candidats entrepris dans le monde par une combinaison d'acteurs des secteurs public et privé (Milken Institute, 2020). Les trois projets d'adaptation les plus notables pour trouver des traitements antiviraux contre la COVID-19 sont ceux de l'hydroxychloroquine, un médicament antimalarique repositionné; du Remdesivir, de Gilead, un inhibiteur d'ARN polymérase qui a échoué dans le cas du virus Ébola et dont l'espoir est fondé sur sa puissante activité antivirale démontrée *in vitro* ainsi que sur son efficacité contre la COVID-19 chez des modèles animaux; et de la combinaison lopinavir-ritonavir, utilisée pour traiter le VIH, laquelle n'a pas démontré d'avantage clinique pour les patients hospitalisés pour la COVID-19 (RECOVERY: Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy, 2020, World Health Organization, 2020b).

Le pendule de l'enthousiasme pour l'HQC est bien documenté, ayant initialement été l'objet de messages publiés sur les médias sociaux par Elon Musk, quelques chercheurs français et le président Trump, qui a allégué en mars 2020 qu'il s'agissait d'un produit qui allait complètement changer la donne (Sattui *et al.*, 2020). Des études préliminaires, mal conçues, ont indiqué qu'il pourrait être efficace (Funck-Brentano and Salem, 2020) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé une autorisation d'utilisation expérimentale (EUA, pour Experimental Use Authorization) du traitement. Une étude maintenant désavouée avait mis en relief les effets néfastes du médicament (Lenzer, 2020, Offord, 2020) et l'OMS avait interrompu sur cette base le volet de l'HQC de son essai clinique Solidarity (World Health Organization, 2020b); d'autres essais ont également été abandonnés. Une étude observationnelle américaine de grande envergure n'a trouvé aucun avantage au médicament (Geleris *et al.*, 2020), et le dernier clou dans le cercueil des essais cliniques de l'HQC menés dans le monde est venu de l'essai britannique RECOVERY, un essai clinique bien conçu et pragmatique qui a démontré l'efficacité du produit au début de juin (RECOVERY: Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy, 2020). L'HQC ne prévenait pas non plus la COVID-19 lorsque prise à des fins prophylactiques, comme le recommandait le président Trump (Boulware *et al.*, 2020). Le 15 juin, la FDA avait révoqué son autorisation d'utilisation expérimentale. Ce qui est décourageant, c'est que près de 200 essais de l'HQC ont été réalisés, y compris plusieurs enregistrés auprès de Santé Canada, et que plus du tiers de ces essais prévoyaient recruter moins de 100 participants, ce qui est trop peu pour tirer des conclusions. Cela a par surcroît empêché les patients de participer aux essais d'autres médicaments.

Le Remdesivir n'est pas non plus un médicament miracle (Kmietowicz, 2020, Mahase, 2020a). Un essai clinique contrôlé par placebo, randomisé à double insu mené en Chine n'a démontré aucun bénéfice clinique statistiquement significatif pour les patients (Wang et al., 2020). Les résultats d'un essai clinique contrôlé randomisé réalisé au Royaume-Uni ont démontré une réduction statistiquement significative du temps d'hospitalisation (15 jours à 11 jours), chez les patients ayant une infection des voies respiratoires, mais aucune diminution globale du taux de mortalité (Beigel et al., 2020). Un prolongement de la période de traitement de cinq à dix jours n'a pas amélioré le sort des patients (Goldman et al., 2020). Le prix actuel du produit dans les pays développés a été fixé à 2 340 \$US pour un traitement de cinq jours, les assureurs et les régimes d'assurance-maladie Medicare et Medicaid aux États-Unis payant un supplément de 33 %. Gilead a octroyé des licences à des fabricants génériques, ce qui a permis d'abaisser son prix dans les pays en voie de développement (Herper, 2020). Les détracteurs affirment cependant que la valeur pour les systèmes de santé, calculée d'après le rapport coût-efficacité, pourrait être aussi basse que 310 \$ si le médicament ne diminue pas le taux de mortalité lié au virus (Herper, 2020). Un comité international comprenant des Canadiens, qui a récemment examiné les 23 essais randomisés contrôlés réalisés, a estimé que la base de données probantes demeurerait insuffisante et que « l'utilisation du médicament pourrait détourner des fonds, du temps, de l'attention et de la main-d'œuvre qui auraient pu autrement été utilisés pour administrer d'autres traitements potentiellement salutaires (Mahase, 2020b). En effet, l'essai RECOVERY a démontré que le stéroïde anti-inflammatoire dexaméthasone, un médicament peu coûteux, représentait possiblement une meilleure option, parce qu'il a permis de réduire de jusqu'à un tiers le taux de mortalité chez les patients hospitalisés qui présentaient de graves complications respiratoires liées à la COVID-19 (The RECOVERY Collaborative Group, 2020, Mahase, 2020 #18354).

Compte tenu des limites citées ci-dessus, il est évident que nous ne pouvons miser sur l'adaptation des composés pour nous sortir de la pandémie actuelle ou de toute éventuelle pandémie. Nous devons accorder la priorité à la découverte et à la mise au point de nouveaux médicaments antiviraux ciblés, qui constitueront un élément essentiel de l'arsenal mondial utilisé pour prévenir et traiter la COVID-19 et les virus pandémiques en émergence. En effet, tous les plus grands experts savent que même si nos efforts de création d'un vaccin portent leurs fruits, nous aurons besoin d'antiviraux (et probablement d'une combinaison d'antiviraux) pour traiter une partie importante de la population infectée. Les personnes ne pourront pas ou ne voudront pas toutes être vaccinées (Schaffer DeRoo et al., 2020), ces derniers ne conféreront peut-être pas une immunité complète, spécialement aux personnes âgées, et l'immunité pourrait diminuer avec le temps (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

## **Le rôle de l'état entrepreneurial et des organismes philanthropiques dans le soutien de la R-D utilitaire**

En tant que biens collectifs mondiaux, les nouveaux antiviraux devront être abordables. C'est pourquoi la forme des investissements faits dans la R-D, le coût et la mise à échelle du processus de fabrication, l'adoption par les systèmes de santé et la disponibilité d'un procédé économique d'administration aux patients constituent des facteurs importants. Toutefois, puisque la société traite la majorité des nouveaux médicaments comme des biens privés, la recherche sur les médicaments de lutte contre les pandémies se butte à des problèmes semblables à ceux auxquels sont confrontés les domaines de recherche associés à des besoins médicaux non

comblés, comme celui des maladies orphelines et extrêmement rares, pour lesquels le marché n'offre pas d'incitations suffisantes en raison, respectivement, des marges de profit trop basses et de la faible taille de la population. Certains économistes considèrent ces cas comme des défaillances du marché, qui surviennent lorsque la distribution de biens ou de services par des marchés concurrentiels se révèle inefficace; les incitations qui poussent à prendre les décisions individuelles ne produisent pas de résultats rationnels pour la collectivité (Stiglitz, 1989). La défaillance d'une action collective survient lorsque deux personnes ou plus ne réussissent pas à coordonner leurs actions pour obtenir le résultat souhaité. Une telle défaillance peut être due à un manque d'incitations appropriées, à un manque de confiance, à des asymétries d'information ou à une gouvernance inadéquate (Olson, 1965, Ostrom, 2005, Ostrom, 2015).

Mais justifier l'intervention de l'État sur la base de la défaillance du marché « c'est accorder une trop grande crédibilité aux fondamentalistes du marché » (Kay, 2007), parce que cette justification s'appuie sur la prémisse que les marchés peuvent être en soi complets et efficaces (Janeway, 2012). Dans *The Entrepreneurial State*, Mariana Mazzucato soutient que le rôle historique de l'État par rapport à l'innovation ne s'est pas limité à intervenir pour corriger les défaillances du marché (Mazzucato, 2011). L'État est capable d'assumer des risques sur des périodes de temps que le capital privé trouverait inacceptables; il peut créer de nouveaux marchés et des réseaux d'acteurs. Ces réseaux peuvent tirer le meilleur parti des secteurs privé et public dans l'intérêt national ou mondial, d'une manière symbiotique et non parasite. En effet, les innovations qui ont transformé les sociétés, des systèmes de transport jusqu'à l'exploration de l'espace, en passant par les ordinateurs personnels et Internet, sont toutes le résultat d'investissements massifs de l'État dans la science et les réseaux d'innovation, où les investissements étaient découplés des pures considérations de rentabilité économique et où les efforts « gaspillés », c'est-à-dire ceux qui ne procuraient pas un rendement économique immédiat étaient considérés comme le tribut à payer (Janeway, 2012). Même si ces investissements de l'État étaient généralement faits pour répondre à des préoccupations de défense et de sécurité, d'autres initiatives, telles que les systèmes de santé publics, ont également eu besoin de l'État pour soutenir l'action collective. Ces systèmes ne sont pas non plus régis par le marché. Ils sont fondés sur d'autres motivations, telles que la compassion, l'équité et la solidarité (Kay, 2007, Janeway, 2012)(p. 232).

En réponse à la pandémie de la COVID-19, des fonds publics ont été investis dans la R-D pour des vaccins et des médicaments. Par exemple, le Sénat américain a adopté le 27 mars 2020 la *Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security (CARES) Act*, qui a réservé une enveloppe de plus de 6 milliards de dollars à la R-D. Plus précisément, cette loi a octroyé 3,5 G\$ US à la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) pour la fabrication, la production et l'achat de vaccins, de produits thérapeutiques, de diagnostics et de produits connexes, créant de fait un marché soutenu par l'État pour ceux-ci (2020a). Le Canada et d'autres pays ont également fortement investi dans la R-D. Le 20 juillet 2020, le Milken Institute avait cité 197 vaccins candidats en développement dans le monde, dont 19 faisaient déjà l'objet d'essais cliniques (COVID-19 Vaccine Tracker, 2020). Certains candidats de pointe sont en train d'être développés dans le cadre de partenariats publics-privés conclus entre BARDA ou d'autres organismes gouvernementaux américains et des sociétés pharmaceutiques et/ou biotechnologiques. Preuve que l'État peut être un puissant moteur pour les marchés liés à la pandémie, le gouvernement des États-Unis s'est engagé à verser 2,1 milliards de dollars à Sanofi et GlaxoSmithKline pour qu'ils fournissent 100 millions de doses du vaccin qu'ils sont en train de développer ensemble. Ce financement fédéral vise à soutenir entre autres les essais cliniques et la fabrication en série du vaccin (Thomas,

2020). Néanmoins, des préoccupations subsistent quant à la distribution équitable dans le monde d'un vaccin contre la pandémie (Liu *et al.*, 2020) et à sa disponibilité au fil du temps, étant donné que le vaccin pourrait devoir être administré de façon récurrente pendant toute la période où le virus posera un risque.

Ce degré d'intervention de l'État dans la R-D dans le but de générer un vaccin et des produits thérapeutiques est proportionnel à l'impact que le virus a eu sur l'économie mondiale. La Banque mondiale, dans ses *Perspectives économiques mondiales* de juin 2020, a anticipé une contraction de 5,2 pour cent du PIB mondial en 2020 et le plus grand pourcentage de pays en récession depuis les 150 dernières années (<https://www.worldbank.org/fr/publication/global-economic-prospects>). Bien que la Banque recommande le renforcement des systèmes de santé publics partout dans le monde en réponse à la pandémie actuelle, l'histoire nous indique que les leçons tirées en 2020 seront vite oubliées.

En 2002, un autre coronavirus, le virus SRAS-CoV, qui causait un syndrome respiratoire aigu sévère, avait tout d'abord infecté des humains dans le sud de la Chine. Il s'était ensuite propagé dans 26 pays. Environ 8000 cas et 700 décès avaient été recensés, dont 44 au Canada (World Health Organization, 2020a). L'industrie du voyage et du tourisme avait été gravement touchée, mais des règles strictes de quarantaine et de traçage des contacts avaient limité la propagation du virus et, à la mi-2003, l'Organisation mondiale de la santé avait déclaré l'épidémie enrayée. Cet épisode aurait dû servir de sonnette d'alarme mondiale et nous inciter à nous préparer davantage à affronter des virus zoonotiques potentiellement pandémiques. Toutefois, les efforts visant à mettre au point un vaccin se sont arrêtés au stade des études précliniques, au moment où l'éclosion prenait fin (Jiang *et al.*, 2005), et aucun médicament antiviral n'a finalement été développé.

Outre les États, les organismes philanthropiques ont aussi historiquement financé des recherches historiques. Dans le contexte actuel, on pourrait citer en exemple l'initiative Médicaments contre les maladies négligées (DNDi, pour Drugs for neglected Diseases), un organisme de R-D sans but lucratif international initialement financé par des fonds du Prix Nobel octroyés à Médecins sans frontières (MSF) pour mettre au point des traitements abordables contre les maladies orphelines (DNDi: Drugs for Neglected Diseases Initiative, 2020a). Outre MSF, ses partenaires fondateurs sont l'Institut Pasteur, Fundação Oswaldo Cruz, le Programme de recherche et de formation concernant les maladies tropicales de l'OMS, le ministère de la Santé de la Malaisie et le Conseil pour la recherche médicale de l'Inde. DNDi lance et coordonne des collaborations mondiales, regroupant les forces des secteurs public, privé, universitaire, sans but lucratif et philanthropique. L'initiative compte plus de 180 partenaires dans plus de 40 pays.

Les facteurs cités plus haut mènent à la conclusion que les États et les organismes philanthropiques ont un rôle à jouer, non seulement pour maîtriser la pandémie actuelle, mais aussi pour soutenir les recherches scientifiques utilitaires qui nous permettront de nous préparer à affronter les pandémies futures. Plusieurs familles de virus capables de franchir la barrière des espèces et qui pourraient par conséquent causer une pandémie au sein d'une population humaine naïve sont déjà connues. Bien que plusieurs mesures de santé publique aient été adoptées, dont l'amélioration des systèmes de surveillance et le déploiement rapide de mesures de réduction de la propagation, nous avons en ce moment l'occasion de mettre à profit les atouts de la R-D pour découvrir de nouveaux médicaments antiviraux et coordonner les efforts des secteurs privé et public. La préparation aux pandémies ne peut être laissée entièrement aux mains du marché. Des

médicaments prometteurs qui devraient être mis au point pour contrer des menaces pourraient ne jamais être utilisés si la pandémie visée ne réalise pas ou si elle ne survient que plusieurs années au-delà de la période de protection par monopole. Considérant le nombre de médicaments qui franchissent en moyenne l'étape du développement clinique (moins de 10 %) (Hay *et al.*, 2014), une certaine quantité d'efforts « perdus » pour mettre au point des médicaments qui ne fonctionneront pas ou qui ne seront jamais utilisés doit être acceptée. Un exemple analogue pourrait être celui des extincteurs à incendie, qui ne sont en majorité jamais employés. L'autre choix serait de laisser de nombreuses personnes mourir et d'accepter de subir une catastrophe économique à l'échelle mondiale. Dans la prochaine section, nous soutiendrons que la meilleure stratégie pour développer des médicaments antiviraux et combattre les pandémies est la science ouverte, une science ouverte soutenue par l'État et les organismes philanthropiques.

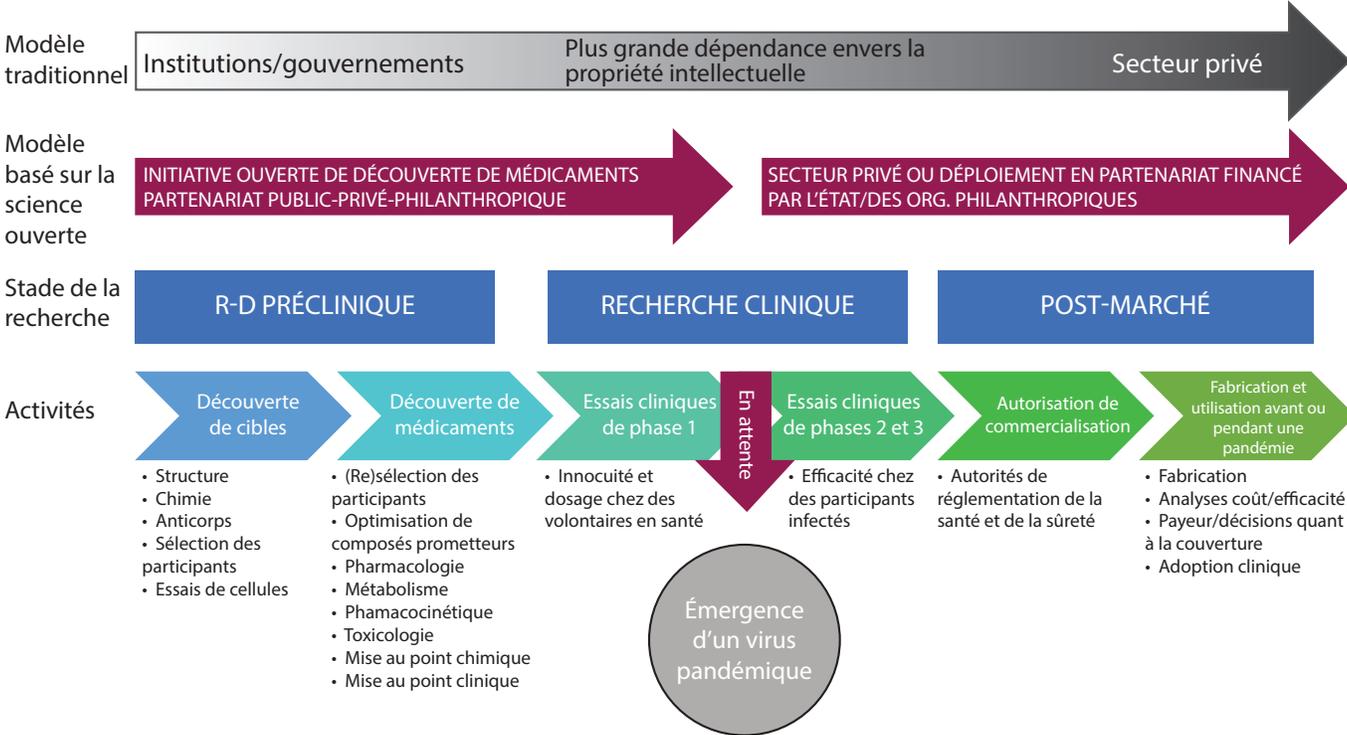
## **Pourquoi la science ouverte?**

La science ouverte est essentielle à la fois pour promouvoir la R-D d'antiviraux et pour assurer la poursuite dans le temps des efforts de R-D menés pour nous préparer en vue des pandémies futures. La science ouverte englobe un ensemble de pratiques qui rejettent les droits restrictifs de propriété intellectuelle. Ces pratiques ont trait à la publication, aux données, aux réactifs utilisés pour les recherches, aux méthodes, aux logiciels et autres outils et à l'infrastructure. Elle vise à réduire les coûts associés à la négociation des droits de propriété intellectuelle afin de lever les barrières transactionnelles à la collaboration; à promouvoir la réutilisation et la rediffusion des données; à répartir les risques associés aux projets; à accroître la rigueur et la confiance par la transparence et la reproductibilité des résultats (Jasny *et al.*, 2017); à limiter la redondance de la recherche, en permettant, par exemple, l'accès aux données qui infirment une hypothèse ou un mécanisme d'action; et à accélérer la génération de nouvelles hypothèses (Gold *et al.*, 2019). Dans le contexte des essais cliniques, élargir la portée de la science ouverte le long du continuum de la découverte des médicaments procure un mécanisme qui permet de mettre en commun les résultats des projets et des essais qui n'atteignent pas leurs objectifs et d'éviter par conséquent la répétition d'essais qui partiraient des mêmes hypothèses infirmées, ce qui a comme avantage supplémentaire de ne pas exposer les participants des essais cliniques aux risques inutiles associés à des interventions inefficaces réalisées en double. (Guizzaro, 2018) La science ouverte redéfinit même la notion de l'échec perçu comme une « perte », puisque les résultats négatifs ou équivoques mis en commun contribueront au processus d'apprentissage – plus un grand nombre d'interventions non toxiques seront testées sur des sujets humains, plus nous en apprendrons sur la biologie et la physiologie humaine.

Ironiquement, l'histoire de l'hydroxychloroquine pour la COVID-19 illustre les dangers que pose la science exclusive et la nécessité de l'ouverture et de la transparence dans la recherche clinique (Offord, 2020). Les revues *The Lancet* et *New England Journal of Medicine* ont toutes deux été forcées de désavouer des études très médiatisées (Mehra *et al.*, 2020a, Mehra *et al.*, 2020c) qui prétendaient démontrer les effets néfastes du médicament, y compris certaines complications cardiaques (The Lancet Editors, 2020, Mehra *et al.*, 2020b). Ces études se fondaient sur une base de données sur des patients des systèmes de santé américains détenue exclusivement par la société Surgisphere. Cette base de données n'avait pas été vérifiée de manière indépendante ni rendue accessible aux universitaires et cliniciens auteurs des articles. De même, les histoires du développement des vaccins de Moderna et de Gilead Sciences mettent en relief le risque

associé au fait de dépendre des intérêts commerciaux exclusifs et soutenus par du capital-risque d'une entreprise biotechnologique (Sampat, 2020). Il est peu probable que Gilead fixe le prix du Remdesivir à un niveau qui permettra un accès mondial et la société Moderna est maintenant embourbée dans un litige pour une question de brevets. Une décision récente de la Commission de première instance et d'appel du Patent and Trademark Office (Bureau des brevets et des marques de commerce) pose une menace pour le vaccin candidat principal de la société biotechnologique américaine Moderna (2020b). Moderna avait tenté d'invalidier un brevet qui s'appliquait à une partie de sa technologie d'ARN, laquelle appartient à Arbutus Biopharma (bien qu'Arbutus ait un bureau à Vancouver, toute sa R-D et ses autres actifs sont basés en Pennsylvanie). Cette décision génère de l'incertitude et des retards, puisque des négociations de licence pourraient devoir se tenir, selon que le brevet d'Arbutus couvre ou non à la fois la découverte d'un médicament et le développement d'un vaccin (Garde, 2020).

Dans le contexte de la préparation aux pandémies, la science ouverte doit s'appliquer davantage en aval du continuum de la découverte de médicaments que ce que les normes actuelles prévoient (figure 1). La science ouverte offre une plateforme qui permet de simplifier la création et l'administration de partenariats publics-privés-philanthropiques pour la découverte de cibles et de médicaments en éliminant la barrière de la propriété intellectuelle. La science ouverte est également susceptible de favoriser la diversification des équipes chargées des projets en permettant aux petites entreprises, petits groupes et à d'autres de participer plus facilement, plus rapidement et à moindre coût à des projets (Gold, 2016). Enfin, les initiatives de science ouverte peuvent mettre à contribution certains mécanismes – tels que des mécanismes contractuels ou réglementaires – pour réduire le prix final des médicaments.



**Figure 1.** Modèle de la découverte ouverte de médicaments pour la recherche-développement (R-D) d'antiviraux destinés à se préparer aux virus en émergence susceptibles d'engendrer des pandémies.

Nous recommandons d'adopter une stratégie axée sur la coordination du développement rapide de nouveaux médicaments antiviraux candidats et sur la sélection des candidats les plus prometteurs pour les essais cliniques de phase 1 (détermination de l'innocuité et du dosage), qui sont habituellement réalisés avec des volontaires en santé. Ces candidats à faible risque, dont l'innocuité pour les humains a été démontrée, pourraient alors être mis en réserve pour être éventuellement testés sur le plan de l'efficacité si un nouveau virus susceptible de causer une pandémie fait son apparition. Le médicament candidat pourrait être administré à des patients dans le cadre d'essais cliniques de phases 2 et 3 par toute entité compétente dans le monde. Ces essais pourraient être financés par des sources publiques ou philanthropiques, ou possiblement par des sources privées, qui s'engageraient à établir des prix et des modalités de distribution qui favorisent l'accès. Ces sources créeraient ensuite le marché pour la fabrication, la distribution et l'utilisation du produit. Nous aborderons maintenant les avantages et les inconvénients du recours à la science ouverte à tous les stades du continuum de la découverte des médicaments.

### **Recherche utilitaire**

La science ouverte peut accélérer la recherche utilitaire. À titre d'exemple, le séquençage du génome humain a constitué l'une des plus importantes réalisations de l'histoire. Le projet est passé de la conception à l'achèvement en moins de 15 ans. Cette réussite n'est pas uniquement attribuable à des avancées technologiques, toutefois. Le projet Génome humain n'aurait jamais abouti aussi rapidement ou eu des retombées sociales et économiques aussi retentissantes si la communauté scientifique n'avait pas poursuivi sa quête en suivant les principes de la science ouverte. Cette position transformationnelle a permis aux scientifiques, aux établissements et aux pays de mettre de côté la question des droits de propriété, qui ralentissait les progrès, et de se concentrer plutôt sur l'action collective coordonnée, sur la réduction de la duplication des efforts et sur l'importance de laisser la liberté nécessaire aux innovateurs d'utiliser les informations générées pour faire avancer la R-D des secteurs public et privé. En somme, la science ouverte fut la clé de la réussite du projet. D'autres initiatives de séquençage ont suivi la même voie, y compris certains projets de séquençage menés pour d'autres modèles d'organismes et de pathogènes. Les chercheurs continuent d'ajouter de la valeur aux bases de données génomiques publiques, telles que GenBank, en fournissant des données améliorées ou nouvelles ou en contribuant à l'acquisition de nouvelles connaissances par l'annotation de la fonction des gènes. La communication rapide du génome du SRAS-CoV-2 par les chercheurs en Chine a permis de mettre en route la R-D sur des diagnostics, des produits thérapeutiques et des vaccins partout dans le monde.

### **Recherche fondamentale**

Les initiatives de science ouverte entreprises sur la COVID-19 font écho à des initiatives menées de longue date dans le monde pour rendre les publications, les réactifs et les données de recherche plus ouverts et accessibles. L'accès au savoir, aux données et aux réactifs favorise la transparence, permet de reproduire les résultats – un élément essentiel de la méthode scientifique – et d'éviter la duplication des efforts et génère de nouvelles hypothèses et pistes de recherche. Sans les restrictions imposées par les droits de propriété intellectuelle, tels que les brevets, les recherches complémentaires peuvent se faire sans encombre. En d'autres termes, les chercheurs qui réalisent des études complémentaires se voient garantir une liberté d'exploitation, c'est-à-dire d'utiliser et d'améliorer les connaissances, les données et les réactifs et, possiblement, de commercialiser les innovations résultantes.

Dans le contexte de la COVID-19, des éditeurs de revues scientifiques et des bailleurs de fonds de recherche de par le monde se sont engagés à donner libre accès aux préimpressions des articles qui leur ont été présentés, mais qui n'ont pas encore été examinés par des pairs et à leurs articles de recherche examinés par des pairs (OASPA: Open Access Scholarly Publishers Association, 2020). Ces éditeurs se sont de plus engagés à faire en sorte que les articles soumis à leur examen sur la COVID-19 incluent une déclaration sur l'accès aux données conforme aux principes FAIR de la Research Data Alliance; ceux-ci s'appliquent aux données (ou à tout objet numérique), aux métadonnées (les données relatives à l'objet numérique) et à l'infrastructure. Les données FAIR doivent être : faciles à trouver dans un registre ou une ressource consultable à l'aide de métadonnées et d'identificateurs (Findable); accessibles y compris de manière libre ou par voie d'authentification ou d'autorisation (Accessible); interopérables avec d'autres données, applications ou flux de travail (Interoperable); et réutilisables (Reusable), ce qui suppose que les métadonnées et les données doivent être suffisamment bien décrites pour qu'elles puissent être reproduites ou combinées dans différents contextes (Wilkinson *et al.*, 2016). S'appuyant sur des bases de données de recherches ouvertes, d'autres initiatives offrent des outils d'analyse automatisés. D'autres se sont engagés à donner « libre accès à leur propriété intellectuelle si elle est utilisée pour mettre fin à la pandémie de la COVID-19 et pour limiter les répercussions de la maladie » par la voie de licences d'utilisation (Open Covid Pledge). De même, au Canada et ailleurs dans le monde, certains groupes du domaine de la génomique, comme le réseau RCanGéCO ([www.genomecanada.ca/fr/rcangéco](http://www.genomecanada.ca/fr/rcangéco)), ont mené des recherches sur la COVID-19 fondées sur les principes de la science ouverte, mais nous n'aborderons pas ces initiatives ici parce qu'elles dépassent la portée de cet article.

### **Recherches pour la découverte de médicaments**

Le Canada est l'hôte d'initiatives de science ouverte de calibre mondial menées à l'appui de la R-D biomédicale pré-concurrentielle. Par exemple, le Consortium de génomique structurale (CGS) est un partenariat public-privé mondial de science ouverte qui possède à Toronto un campus où se font des recherches préliminaires de découverte de médicaments et qui donne librement accès à tous les résultats de ses travaux. Ses partenaires financiers et de recherche de nouveaux médicaments incluent des organismes subventionnaires nationaux et provinciaux, des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques internationales, des organisations de patients et des fondations de recherche sur des maladies. Ses travaux visant à établir la structure tridimensionnelle de protéines médicalement pertinentes sont à l'origine de 15 % de la production de nouvelles structures de protéines humaines dans le monde ([www.thesgc.org](http://www.thesgc.org)). Les dirigeants du CGS avaient noté en 2011 que 75 % de la recherche menée sur les protéines humaines ne portaient encore que sur 10 % de l'ensemble des protéines, dont plusieurs étaient connues avant la cartographie du génome humain en 2001 (Edwards *et al.*, 2011). Ils avaient noté, toutefois, que l'accès sans restriction à des outils de qualité, dans ce cas à des sondes chimiques pour le repérage de cibles médicamenteuses sur les protéines, favorisait la diversification de la recherche. Par suite de cette observation, le CGS avait commencé à rendre disponibles des sondes chimiques de qualité pour soutenir la découverte de médicaments (Edwards *et al.*, 2009). Les sondes chimiques pour étudier les nouvelles cibles protéiques sont mises à la disposition de la communauté scientifique sans restrictions d'utilisation de la PI, ce qui permet aux scientifiques de par le monde de déterminer la fonction biologique de ces protéines, leurs liens avec certaines maladies et leur pharmacopotentialité. L'accès libre à ces sondes chimiques du CGS (plus de 25 000 échantillons

ont été distribués à des scientifiques dans le monde) a stimulé l'innovation dans le développement clinique en aval de nouvelles cibles pathologiques, y compris ici au Canada (Arshad *et al.*, 2016). La première sonde chimique (un inhibiteur) de la protéine WDR5, qui fait partie d'une famille très importante de protéines qui présentent des mutations dans certains types de cancer et qui a été mise au point dans le cadre d'une collaboration fondée sur la science ouverte entre le CGS et l'Institut ontarien de la recherche sur le cancer (IORC), a été à l'origine d'un nouveau médicament prometteur contre la leucémie développé par la jeune entreprise de Toronto Propellon therapeutics (Gold and Morgan, 2019).

Le CGS donne accès à toutes ses données et à toute sa documentation sans restriction ayant trait à la propriété intellectuelle (PI). Seulement quelques semaines après la publication de la séquence virale du SRAS-CoV-2, le CGS avait purifié la moitié des quelque 25 différentes protéines du SRAS-CoV-2 et avait commencé à les fournir aux scientifiques canadiens de tous les secteurs. Ces protéines sont des réactifs essentiels pour la mise au point de médicaments. Elles constituent des vaccins candidats potentiels et facilitent la mise au point de diagnostics sérologiques. De même, le Centre for Phenogenomics (TCP), basé à Toronto, fait partie d'un réseau international de banques de données et de tissus biologiques pour les modèles de rongeurs utilisés pour la R-D biomédicale. Les banques de tissus biologiques, telles que le TCP et son équivalent américain, le Jackson Laboratory (JAX), facilitent l'échange aussi libre que possible de réactifs de rongeurs (p. ex. de sperme, d'embryons, de souris et de rats) et des données associées suivant des dispositions d'utilisation simplifiées qui réduisent les coûts de transactions qui seraient normalement associées à des accords de transfert de matériel et de données plus compliqués (ATM et ATD) (Bubela *et al.*, 2017). Le TCP en est aux dernières étapes de la validation de son modèle de souris pour la COVID-19, qui est essentiel pour la recherche préclinique; le modèle sera bientôt prêt pour la distribution à la communauté canadienne de la recherche.

### **Recherche clinique**

Les normes qui s'appliquent à la découverte des médicaments dictent que les idées issues de la recherche fondamentale doivent être validées par des essais cliniques réalisés par le secteur privé, ce qui engendre donc un déplacement le long du continuum de la découverte des médicaments, de la recherche pré-concurrentielle à la recherche concurrentielle protégée par des brevets et d'autres formes de propriété intellectuelle. En effet, un bon nombre des efforts menés en aval de projets de science ouverte du CGS ont suivi cette voie. L'IORC et son entité responsable de la commercialisation, FACIT, ont récemment vendu leur programme de recherche sur la leucémie, Propellon Therapeutics, à Celgene dans le cadre de la plus importante transaction jamais enregistrée au Canada pour un médicament préclinique (OICRNEWS, 2019). Cette approche traditionnelle présente l'avantage d'attirer du capital de risque essentiel pour poursuivre le développement du médicament, mais en l'absence d'autres modèles, a comme contrepartie que toute connaissance acquise demeure protégée par des droits d'exclusivité et que les pressions du secteur privé peuvent influencer le programme de recherche et, potentiellement, le degré d'accès à tout médicament dont la mise en marché a été autorisée ainsi que son prix. La mise au point du vaccin contre le virus Ébola par les laboratoires de Winnipeg de l'Agence de la santé publique du Canada et le processus subséquent d'essais cliniques du vaccin mené par le secteur public à la suite de l'écllosion du virus en 2014 démontrent que le secteur public a la capacité voulue d'assurer l'ensemble du développement de médicaments (Herder *et al.*, 2020).

Considérant que le premier essai chez l'humain d'une idée ou d'une cible novatrice est essentiellement un exercice de recherche fondamentale et un bien public, la science ouverte est particulièrement apte, dans le contexte d'une pandémie, à mener à bien le développement de cibles et de médicaments jusqu'au terme de la phase 1. Répartir les risques entre les différents secteurs et placer les données dans le domaine public ont non seulement comme effets de diminuer les doublons et d'améliorer la coordination, mais aussi de faire en sorte que d'autres acteurs puissent accélérer leurs propres efforts de développement ou prendre le relais d'un projet abandonné par un autre acteur. Le CGS repousse les limites de la science ouverte le long du continuum de la découverte par l'incorporation d'une série d'entreprises à but non lucratif spécialisées dans la découverte de médicaments (Edwards *et al.*, 2017, Morgan *et al.*, 2018). Par exemple, M4K Pharma Inc., une entreprise essaimée du CGS, entreprend actuellement des études d'enregistrement d'un nouveau médicament de recherche (IND, Investigational New Drug) pour une forme rare de cancer du cerveau pédiatrique, le gliome pontique intrinsèque diffus. M4K Pharma a pour mission de fournir des médicaments sûrs, efficaces et surtout abordables, ce qui permet aux patients qui en ont besoin d'y avoir accès. La R-D de M4K Pharma est soutenue par de multiples sources publiques, privées et philanthropiques de financement, entre autres l'Institut ontarien de recherche sur le cancer (IORC).

M4K Pharma suit le modèle du CGS, qui est de communiquer rapidement les connaissances, les résultats, les données et la documentation sans restrictions liées à des brevets (Morgan *et al.*, 2018). Ces pratiques sont incompatibles avec une position relative aux brevets qui récompense les inventions qui ne font pas déjà partie du domaine public. Le marché proposé pour l'obtention d'un brevet échange le droit d'empêcher pendant 20 ans autrui d'exploiter l'invention contre la divulgation publique de l'invention dans la demande de brevet. Les brevets sont publiés 18 mois après la date initiale de la présentation de la demande de brevet, laquelle devrait contenir suffisamment d'informations pour qu'une personne compétente en la matière puisse exploiter l'invention. En réalité, 18 mois n'est pas seulement trop long pendant une pandémie, mais les informations sont rarement directement exploitables sans le savoir-faire tacite uniquement transmis dans le cadre d'une collaboration entre personnes ou par le biais d'accords de licence. Les coûts associés à la préparation des demandes de l'ensemble des brevets qui couvriraient tous les aspects de la découverte d'un médicament (p. ex., les ingrédients actifs, la formulation, les méthodes de fabrication, les nouveaux usages, les formes de dosage) pour de multiples territoires politiques pourraient atteindre des dizaines, voire des centaines de milliers de dollars. Par la suite, les coûts liés à la protection de ces droits de propriété contre d'éventuelles violations, engagés par exemple pour poursuivre des concurrents génériques potentiels, pourraient s'élever à plusieurs millions de dollars.

Comment alors une initiative ou une entité, par exemple M4K Pharma, pourrait-elle conserver le contrôle de ses innovations et remplir en même temps sa mission de fournir des médicaments abordables et accessibles? Les brevets sont généralement considérés comme l'outil le plus efficace pour protéger une invention. Dans le domaine de la découverte des médicaments, ils ont pour but d'empêcher toute concurrence de la part d'une entreprise de médicaments génériques ou d'autres groupes. La durée des brevets est prolongée le plus possible pour pouvoir fixer un prix de monopole.

Au lieu des brevets, nous recommandons d'utiliser la protection réglementaire des données et les exclusivités commerciales comme mécanismes de contrôle (Morgan *et al.*, 2018). Ces mécanismes

réglementaires, décrits en détail dans Morgan *et al.*, 2018, se déclenchent automatiquement au moment de l'enregistrement d'un nouveau composé comme médicament, et ce, sans coût supplémentaire. Ils procurent une protection puissante, quelle que soit la protection fournie par un brevet ou la durée restante de la période de validité du brevet. L'exclusivité est octroyée par les organismes de réglementation des médicaments, tels que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, Santé Canada et l'Agence européenne des médicaments (EMA), quant à l'utilisation des informations associées aux études précliniques et cliniques qui sous-tendent le dossier de demande d'autorisation de mise en marché pour l'intervention en question. Elle a pour effet d'empêcher d'autres entreprises d'exploiter les informations protégées pendant des périodes déterminées (5 à 12 ans) et se prolonge souvent au-delà de la date d'expiration de la période de 20 ans de validité du brevet, dont la plus grande partie est perdue pendant les 10 à 14 ans qu'il faut pour mettre en marché un médicament (Hay *et al.*, 2014). Avant l'expiration de la protection des données, tout concurrent potentiel voulant obtenir une autorisation de mise en marché serait obligé de mener à terme un programme complet de développement préclinique et clinique suffisamment étoffé pour étayer son propre dossier de produit indépendant, ce qui en pratique constitue une puissante barrière à l'entrée. Les exclusivités réglementaires accordées aux produits de traitement des maladies orphelines et aux nouveaux antimicrobiens offrent des protections commerciales encore plus larges (p. ex., la *Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act* des États-Unis, adoptée en 2012) (Darrow and Kesselheim, 2020).

Les entreprises de médicaments génériques sont capables de produire des médicaments hors brevet à moindre coût parce qu'elles peuvent citer les informations appartenant aux autorités de réglementation en matière de sûreté et d'efficacité, sans avoir à payer pour reprendre des études déjà réalisées. Les dossiers réglementaires des produits protégés par des dispositions d'exclusivité des données peuvent faire l'objet de licences qui permettent leur fabrication, d'imposer des prix plafonds et d'assurer un accès mondial. L'avantage de la solution de l'exclusivité des données est que, contrairement aux brevets, elle n'est pas invalidée par une divulgation publique antérieure, ce qui rend possible la communication ouverte et rapide des progrès scientifiques (Morgan *et al.*, 2018). Elle élimine aussi les coûts supplémentaires de l'obtention et de la défense des brevets. De plus, elle n'exclut pas ni n'exige de longues négociations pour les innovations complémentaires, puisqu'elle ne s'oppose pas à l'innovation indépendante.

### ***Initiatives de science ouverte pour la découverte de médicaments antiviraux***

Un programme de découverte de médicaments antiviraux nécessite la coordination de multiples projets parallèles pour alimenter un programme de découverte de médicaments et remédier aux échecs de l'action collective. Un des modèles utilisés pour une telle approche est celui de l'initiative DNDi, dont la structure de gouvernance réduit les obstacles à la collaboration tout en favorisant la R-D complémentaire, la fabrication et l'accès équitable et abordable à ses produits (DNDi.org). Sa politique en matière de propriété intellectuelle précise que dans la mesure du possible, les résultats de ses travaux doivent être placés dans le domaine public; le brevetage en est l'exception, puisque la nécessité de toute forme de propriété intellectuelle est évaluée au cas par cas (DNDi). Les brevets ne sont pas utilisés pour extraire une rente ou pour faire obstacle à des recherches complémentaires, mais servent à négocier des contrats qui procureront les plus grands avantages possibles aux patients. DNDi peut également acquérir les droits sur des technologies pour permettre des recherches complémentaires et en donner l'accès aux patients. Jusqu'à maintenant, DNDi a développé un nouveau médicament curatif entièrement

oral, le Fexinidazole, pour la maladie du sommeil causée par le parasite *T.b. gambiense* (DNDi: Drugs for Neglected Diseases Initiative, 2020b), un traitement pédiatrique pour la maladie de Chagas, un traitement pédiatrique contre le VIH à saveur de framboise et des traitements plus abordables contre l'hépatite C. DNDi mène aussi activement des programmes de découverte de médicaments pour la leishmaniose viscérale et cutanée, la maladie de Chagas et l'onchocercose (cécité des rivières), ainsi que des essais cliniques pour le mycétome (DNDi: Drugs for Neglected Diseases Initiative, 2020c).

En combinant la structure de gouvernance coordonnée de DNDi et l'approche de science ouverte du CGS et de M4K Pharma, le Canada et la communauté mondiale peuvent se donner la capacité d'entreprendre des initiatives internationales de découverte de médicaments antiviraux et de mieux se préparer à affronter les pandémies futures. Deux initiatives de ce type ont été lancées aux États-Unis ([www.READDI.org](http://www.READDI.org)) et au Canada ([www.VIMlpen.org](http://www.VIMlpen.org)). Travaillant de concert, ces initiatives coordonneront et évalueront des antiviraux candidats de centres universitaires ou autres qui accepteront d'adhérer à leurs principes de science ouverte dans le contexte de la préparation aux pandémies. Leurs activités coordonnées couvriront la découverte de cibles, principalement des nouvelles cibles liées à des protéines humaines (non des protéines virales) comme celles qui aident aux virus à éluder le système immunitaire de l'hôte ou qui permettent au virus d'infecter les cellules humaines; la découverte de composés prometteurs qui atteindront ces cibles; la mise au point de composés intéressants initiaux; l'optimisation des composés intéressants et la sélection des composés candidats; les études précliniques d'enregistrement des candidats prometteurs; et les études de phase 1 destinées à tester l'innocuité chez des volontaires sains et à établir la posologie optimale. Les composés validés sont prêts à passer au stade des études de phase 2 et 3 pour l'éventualité où un nouveau virus apparaîtrait. Moyennant le financement garanti par l'État et plusieurs organismes philanthropiques pour les essais cliniques et la fabrication et l'utilisation de leurs produits, des sociétés pharmaceutiques et génériques seront prêtes à participer à la lutte contre de futures pandémies et leurs répercussions économiques et sociales. Ces participants du secteur privé seront assurés d'obtenir un rendement raisonnable de tout investissement fait en fin de processus, mais les prix pourraient être plafonnés en reconnaissance de la contribution initiale à risque élevé apportée par l'État et les organismes philanthropiques à la R-D.

Placer rapidement les méthodes, les réactifs, les données et les analyses dans le domaine public crée une antériorité qui empêche la prise de brevets par autrui sur les produits et les méthodes de l'initiative. Les initiatives conservent leurs droits sur les dossiers de données présentés aux autorités réglementaires pour les études précliniques et cliniques de phase 1, lesquels constituent une puissante forme de propriété intellectuelle qui pourra être utilisée pour exercer un contrôle. Une structure de gouvernance consolidée permet d'utiliser des accords normalisés qui soutiennent des stratégies socialement acceptables d'octroi de licences pour les données et les réactifs (Roskams-Edris and Gold, 2019). Comme en témoignent la DNDi et le CGS, de telles initiatives encouragent des partenaires de tous les secteurs à travailler avec des chercheurs et des établissements de pointe, ce qui permet un partage des connaissances et des infrastructures de recherche. Ces partenariats avantagent particulièrement les chercheurs des petites et moyennes entreprises (PME), qui n'auraient peut-être pas autrement accès à un savoir-faire et à un équipement de pointe. Par exemple, des PME spécialisées en intelligence artificielle (IA) participant en partenariat à la découverte de médicaments auraient alors la possibilité de développer, de mettre à l'épreuve et d'améliorer leurs algorithmes et modèles informatiques grâce à leur accès aux données expérimentales de l'initiative (Gold et al., 2019).

### **Autres modèles : trop peu, trop tard**

Parmi les autres modèles qui pourraient être suivis pour surmonter les difficultés liées à la découverte de médicaments pour contrer les maladies orphelines et pandémiques, on retrouve les communautés de brevets et les centres d'échange de brevets. Une communauté de brevets (patent pool) est un accord conclu entre deux titulaires de brevets ou plus en vue d'octroyer des licences d'utilisation de ces brevets aux membres de la communauté ou à des tiers. Les communautés de brevets sont souvent associées à des technologies complexes devant répondre à des exigences technologiques interdépendantes (Aoki and Schiff, 2008). Comme exemples dans le domaine de la découverte des médicaments, on pourrait citer le Medicines Patent Pool, une organisation soutenue par les Nations Unies qui a conclu des accords avec dix titulaires de brevets pour treize antirétroviraux (VIH), une plateforme technologique axée sur le VIH, trois antiviraux à action directe contre l'hépatite C et un traitement contre la tuberculose pour permettre la fabrication générique de doses de médicaments abordables destinés aux milieux à faibles ressources (Medicines Patent Pool, 2020). Il existe deux types de centres d'échange de brevets : ceux qui fournissent des informations sur la propriété intellectuelle et ceux qui facilitent l'octroi de licences de droits de propriété. Ceux-ci sont surtout répandus dans les industries où les entreprises doivent acquitter des droits d'auteurs, par exemple dans l'industrie de la musique (Aoki and Schiff, 2008).

Les communautés et centres d'échange de brevets sont peu utiles pour lutter contre une pandémie. Il s'agit toutes deux de solutions *ex ante* au problème de la restriction de la liberté d'exploitation qui entrave la R-D complémentaire. Elles ont un effet semblable à celui de fermer la porte de l'écurie après que le cheval se soit enfui ou, dans ce cas, après que les processus de brevetage et de négociation aient retardé les recherches. Bien que quelques sociétés aient conclu un pacte, l'Open COVID Pledge, pour rendre toute la propriété intellectuelle liée à la COVID accessible pendant la crise de la COVID-19 (Open Covid Pledge, 2020), cela a engendré de la résistance de la part de l'industrie pharmaceutique, ce qui a occasionné des délais supplémentaires (Silverman, 2020). De même, les mécanismes gouvernementaux destinés à forcer l'accès aux médicaments, tels que l'octroi de licences obligatoires, ou à obtenir l'accès à des thérapies dont le développement a été financé par des deniers publics, tels que les *march-in rights* des National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis, ont rarement été utilisés et constituent eux aussi des mesures *post-hoc* qui visent à pallier les excès du système fondé sur les brevets (Bubela and Cook-Deegan, 2015, De Beer and Gold, 2020).

### **Obstacles à la science ouverte**

Malgré les avantages de la science ouverte, sa mise en œuvre plus en aval dans le continuum de la découverte des médicaments se bute à des obstacles importants. Ces obstacles incluent : 1) la position très ferme, particulièrement des décideurs et responsables des politiques gouvernementaux, des établissements universitaires et de certains chercheurs éminents, selon laquelle la prise de brevets au début du processus de recherche est nécessaire pour soutenir ou financer la découverte et la distribution des médicaments; 2) les structures incitatives qui encadrent l'avancement et la titularisation des chercheurs et les subventions publiques de la recherche qui favorisent et souvent imposent la prise de brevets; 3) une méconnaissance des différentes façons dont la science ouverte réduit les coûts transactionnels et accélère la recherche au sein du continuum de la recherche et de la découverte des médicaments; 4) l'absence de

modèles de financement qui soutiennent la recherche fondamentale et commerciale ouverte; 5) un système d'examen par les pairs et de financement qui favorise la recherche à faible risque; et 6) la rareté des exemples qui permettraient de convaincre les gouvernements et l'industrie des avantages qu'offre la science ouverte. Et surtout, une aide financière substantielle et à long terme doit être assurée par les gouvernements et les organismes philanthropiques avant même que puissent décoller de tels partenariats. Les gouvernements doivent reconnaître les retombées de leurs investissements qui découleront de la réduction des coûts futurs du système de santé promise par les initiatives ouvertes de découverte de médicaments.

## Conclusion

Dans le contexte des virus pandémiques en émergence, le statu quo d'un processus de découverte des médicaments qui repose sur le principe de l'exclusivité ne fonctionne pas. En mettant en œuvre une solution de rechange fondée sur la science ouverte, nous nous appuyerons sur la riche histoire du financement par l'État et les organismes philanthropiques de la recherche scientifique utilitaire. Une question politique demeure cependant : que craignons-nous davantage, l'échec ou la réussite des initiatives de science ouverte menées pour découvrir des médicaments? Si nous craignons la réussite de la science ouverte parce qu'elle perturbera des intérêts bien établis, nous devrions alors au moins vérifier son potentiel dans des domaines où ces intérêts établis ne livrent manifestement pas la marchandise.

En particulier, nous présentons les recommandations suivantes :

1. En plus du soutien de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et de l'aide financière fournie aux personnes et aux entreprises, le Canada devrait mettre en place un troisième pilier d'intervention contre les pandémies : une entité de découverte de médicaments à but non lucratif flexible, ouverte et stable qui coordonnerait un programme soutenant le développement proactif de médicaments antiviraux (et possiblement de vaccins) ciblant les virus potentiellement pandémiques et qui investirait dans ce programme.
2. Cet organisme à but non lucratif indépendant devrait recevoir un financement stable et durable afin qu'il soit isolé des pressions politiques du moment. L'organisme investira inévitablement dans des médicaments antiviraux et d'autres interventions qui échoueront, puisque l'échec fait partie intégrante de l'innovation. La tolérance à l'échec exige que l'entité soit totalement indépendante (Kenney and Patton, 2009).
3. L'organisme et la préparation du Canada à l'innovation pour lutter contre les pandémies devraient s'inscrire dans le cadre d'un effort international ouvert visant à coordonner la R-D sur les nouveaux produits. Un exemple serait les environnements dans lesquels fonctionnent le CGS et l'initiative DNDi. Plus le réseau de collaboration sera large, plus les efforts de découverte seront efficaces. En participant à des efforts internationaux de R-D, le Canada pourra obtenir un accès plus grand et à moindre coût aux interventions développées ailleurs dans le monde.
4. Pour favoriser un équilibre entre la R-D ouverte et exclusive sur les médicaments, les conseils subventionnaires et autres organismes de financement devraient établir des appels d'offres axés exclusivement sur la science ouverte et offrir un financement substantiel pour les projets de recherche dont les responsables accepteraient les exigences suivantes : 1) fournir un accès libre, gratuit et de manière continue à toutes les données pendant toute la durée du

processus de recherche; 2) publier les résultats dans une revue adhérant aux principes FAIR ; 3) ne prendre aucun brevet sur aucun résultat de recherche, même si ce résultat a été obtenu en collaboration avec des partenaires externes. Un tel financement devrait comprendre un soutien pour la normalisation des données, la saisie des données, etc.

5. Les gouvernements, les conseils subventionnaires et les organismes philanthropiques devraient établir un mécanisme de financement de la collecte et de l'analyse des données sur les partenariats de science ouverte au Canada et dans le monde, ce qui permettrait d'évaluer leur impact, leurs coûts et les obstacles qui se posent à leur mise en œuvre. Cela nécessiterait une infrastructure de traitement des données, telle que la nouvelle organisation nationale de l'infrastructure de recherche numérique, qui assurerait le stockage et la collecte des données ouvertes, veillerait au respect des normes et exigences relatives au stockage des données ouvertes, établirait des règles et des normes pour régir l'utilisation des données (notamment en matière de protection de la vie privée et de sécurité) et financerait la saisie des données.
6. Les subventions et les contrats gouvernementaux ou quasi gouvernementaux soutenant les recherches de lutte contre les pandémies devraient imposer les exigences de ne pas breveter les résultats des recherches et d'assurer la diffusion rapide des données et des résultats, conformément aux principes FAIR.
7. Les organismes philanthropiques devraient accorder la priorité aux projets de recherche de prévention des pandémies qui sont ouverts et qui ne visent pas la prise de brevets.
8. Le Canada devrait faire preuve de leadership quant à la promotion des partenariats de science ouverte qui se conforment aux pratiques exemplaires recommandées par les organismes internationaux, tels que l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (WIPO), l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).
9. Le Canada devrait faire en sorte de devenir un chef de file mondial des politiques sur la science ouverte, par exemple en soutenant Santé Canada (et/ou d'autres organismes de réglementation) pour favoriser la mise en œuvre de mécanismes réglementaires qui encouragent le développement de médicaments dans un cadre de science ouverte. La réglementation pourrait accorder des périodes de protection des données pour les produits autorisés dont les promoteurs ont donné librement accès à leurs données d'essais précliniques et cliniques à la communauté de la recherche, n'ont pas pris de brevets contraignants et ont accepté de rendre leurs produits largement accessibles à un prix abordable.

## Références

- 2020a. *Division B - Emergency Appropriations for Coronavirus Health Response and Agency Operations (CARES Act)*. US Senate. [Online]. Available: [https://www.appropriations.senate.gov/imo/media/doc/DIVB\\_EMSU2.pdf](https://www.appropriations.senate.gov/imo/media/doc/DIVB_EMSU2.pdf) [Accessed October 12, 2020].
- 2020b. IPR2019-00554 - *Moderna Therapeutics, Inc. et al. v. Arbutus Biopharma Corporation et al.*: US Patent and Trademark Office Patent Trial and Appeal Board. [Online]. Available: <https://portal.unifiedpatents.com/ptab/case/IPR2019-00554> [Accessed October 12, 2020].
- Ali-Khan, S. E., Jean, A. & Gold, E. R. 2018. Identifying the challenges in implementing open science. *MNI Open Res*, 2, 5.
- Aoki, R. & Schiff, A. 2008. Promoting access to intellectual property: patent pools, copyright collectives, and clearinghouses. *R&D Management*, 38, 189-204.
- Arshad, Z., Smith, J., Roberts, M., Lee, W. H., Davies, B., Bure, K., Hollander, G. A., Dopson, S., Bountra, C. & Brindley, D. 2016. Open Access Could Transform Drug Discovery: A Case Study of JQ1. *Expert Opin Drug Discov*, 11, 321-32.
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez De Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., Touloumi, G., Lye, D. C., Ohmagari, N., Oh, M. D., Ruiz-Palacios, G. M., Benfield, T., Fatkenheuer, G., Kortepeter, M. G., Atmar, R. L., Creech, C. B., Lundgren, J., Babiker, A. G., Pett, S., Neaton, J. D., Burgess, T. H., Bonnett, T., Green, M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S., Lane, H. C. & Members, A.-S. G. 2020. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440> [Accessed October 12, 2020].
- Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., Skipper, C. P., Nascene, A. A., Nicol, M. R., Abassi, M., Engen, N. W., Cheng, M. P., Labar, D., Lothar, S. A., Mackenzie, L. J., Drobot, G., Marten, N., Zarychanski, R., Kelly, L. E., Schwartz, I. S., McDonald, E. G., Rajasingham, R., Lee, T. C. & Hullsiek, K. H. 2020. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*, 383, 517-525.
- Bubela, T., Adams, R., Chandrasekharan, S., Mishra, A. & Liu, S. 2017. Governance of biomedical research commons to advance clinical translation: Lessons from the mouse model community. In: Strandburg, K. J., Frischmann, B. M. & Madison, M. J. (eds.) *Governing Medical Knowledge Commons*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bubela, T. & Cook-Deegan, R. 2015. Keeping score, strengthening policy and fighting bad actors over access to research tools. *Nat Biotechnol*, 33, 143-7.
- Bubela, T. M. & Caulfield, T. 2010. Role and reality: technology transfer at Canadian universities. *Trends Biotechnol*, 28, 447-51.
- Centers For Disease Control And Prevention. 2020. Influenza (Flu) [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm> [Accessed August 1, 2020].
- Centers For Disease Control And Prevention 2020. CDC Takes Action to Prepare Against “G4” Swine Flu Viruses in China with Pandemic Potential. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/2019-2020/cdc-prepare-swine-flu.html> [Accessed October 12, 2020].
- COVID-19 Vaccine Tracker. 2020. COVID-19 Vaccine Tracker [Online]. Available: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/> [Accessed August 1, 2020].
- Darrow, J. J. & Kesselheim, A. S. 2020. Incentivizing Antibiotic Development: Why Isn't the Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act Working? *Open Forum Infectious Diseases*, 7 [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa001> [Accessed October 13, 2020].
- David, P. 2008. The Historical origins of ‘open science’: an essay on patronage, reputation and common agency contracting in the scientific revolution. *Capitalism and Society*, 3, 1-103.
- David, P. 2014. The Republic of Open Science—The Institution’s Historical Origins and Prospects for Continued Vitality. Discussion Papers 13-037, Stanford Institute for Economic Policy Research. [Online]. Available: <https://ideas.repec.org/p/sip/dpaper/13-037.html> [Accessed October 13, 2020].
- De Beer, J. & Gold, E. R. 2020. International Trade, Intellectual Property, and Innovation Policy: Lessons from a Pandemic. In: Flood, C. M., Macdonnell, V., Philpott, J., Thériault, S. & Venkatapuram, S. (eds.) *Vulnerable: The Law, Policy and Ethics of COVID-19*. Ottawa: University of Ottawa Press.
- DNDi. Intellectual Property Policy [Online]. Available: [https://dndi.org/wp-content/uploads/2018/03/DNDi\\_Intellectual\\_Property\\_Policy.pdf](https://dndi.org/wp-content/uploads/2018/03/DNDi_Intellectual_Property_Policy.pdf) [Accessed August 8, 2020].
- DNDi: Drugs For Neglected Diseases Initiative. 2020a. DNDi: Drugs for Neglected Diseases Initiative [Online]. Available: <https://dndi.org/> [Accessed].
- DNDi: Drugs For Neglected Diseases Initiative. 2020b. First new chemical entity developed by DNDi and the first all-oral cure

- for all stages of sleeping sickness [Online]. Available: <https://dndi.org/research-development/portfolio/fexinidazole/> [Accessed August 1, 2020].
- DNDi: Drugs For Neglected Diseases Initiative. 2020c. Research & Development portfolio [Online]. Available: <https://dndi.org/research-development/portfolio/> [Accessed August 1, 2020].
- Edwards, A., Morgan, M., Al Chawaf, A., Andrusiak, K., Charney, R., Cynader, Z., Eldessouki, A., Lee, Y., Moeser, A., Stern, S. & Zuercher, W. J. 2017. A trust approach for sharing research reagents. *Sci Transl Med*, 9. [Online]. Available: <https://stm.sciencemag.org/content/9/392/eaai9055> [Accessed October 13, 2020].
- Edwards, A. M., Bountra, C., Kerr, D. J. & Willson, T. M. 2009. Open access chemical and clinical probes to support drug discovery. *Nat Chem Biol*, 5, 436-40.
- Edwards, A. M., Isserlin, R., Bader, G. D., Frye, S. V., Willson, T. M. & Yu, F. H. 2011. Too many roads not taken. *Nature*, 470, 163-5.
- Funk-Brentano, C. & Salem, J. E. 2020. Retracted: Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? *Lancet*. [Online]. Available: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31174-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31174-0/fulltext) [Accessed October 13, 2020].
- Garde, D. 2020. Ruling threatens to upend patents on Moderna's Covid-19 vaccine. STAT, July 23, 2020. [Online]. Available: <https://www.statnews.com/2020/07/23/ruling-threatens-to-upend-patents-on-modernas-covid-19-vaccine/> [Accessed October 13, 2020].
- Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripcsak, G., Labella, A., Manson, D. K., Kubin, C., Barr, R. G., Sobieszczyk, M. E. & Schluger, N. W. 2020. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 382, 2411-2418.
- Gold, E. R. 2016. Accelerating Translational Research through Open Science: The Neuro Experiment. *PLoS Biol*, 14, e2001259.
- Gold, E. R., Ali-Khan, S. E., Allen, L., Ballell, L., Barral-Netto, M., Carr, D., Chalaud, D., Chaplin, S., Clancy, M. S., Clarke, P., Cook-Deegan, R., Dinsmore, A. P., Doerr, M., Federer, L., Hill, S. A., Jacobs, N., Jean, A., Jefferson, O. A., Jones, C., Kahl, L. J., Kariuki, T. M., Kassel, S. N., Kiley, R., Kitzie, E. R., Kramer, B., Lee, W. H., Macdonald, E., Mangravite, L. M., Maricola, E., Mietchen, D., Molloy, J. C., Namchuk, M., Nosek, B. A., Paquet, S., Pirmez, C., Seyller, A., Skingle, M., Spadotto, S. N., Staniszewska, S. & Thelwall, M. 2019. An open toolkit for tracking open science partnership implementation and impact. *Gates Open Res*, 3, 1442.
- Gold, E. R. & Morgan, M. 2019. For Innovation, Open Science Means Open for Business. *Globe and Mail*, February 7, 2019.
- Goldman, J. D., Lye, D. C. B., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., Spinner, C. D., Galli, M., Ahn, M. Y., Nahass, R. G., Chen, Y. S., Sengupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., Cao, H., Blair, C., Wei, X., Gaggar, A., Brainard, D. M., Towner, W. J., Munoz, J., Mullane, K. M., Marty, F. M., Tashima, K. T., Diaz, G., Subramanian, A. & Investigators, G.-U.-. 2020. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. [Online]. Available: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301> [Accessed October 13, 2020].
- Guizzaro, L. 2018. Be open about drug failures to speed up research. *Nature*, 563, 317-319.
- Hay, M., Thomas, D. W., Craighead, J. L., Economides, C. & Rosenthal, J. 2014. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*, 32, 40-51.
- Herder, M., Graham, J. E. & Gold, R. 2020. From discovery to delivery: public sector development of the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. *Journal of Law and the Biosciences*. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/jlb/lbz019> [Accessed October 13, 2020].
- Herper, M. 2020. Gilead announces long-awaited price for Covid-19 drug remdesivir. STAT. Boston: Boston Globe Media. [Online]. Available: <https://www.statnews.com/2020/06/29/gilead-announces-remdesivir-price-covid-19/> [Accessed October 13, 2020].
- Janeway, W. H. 2012. *Doing Capitalism in the Innovation Economy: Markets, Speculation and the State*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Jasny, B. R., Wigginton, N., Mcnutt, M., Bubela, T., Buck, S., Cook-Deegan, R., Gardner, T., Hanson, B., Hustad, C., Kiermer, V., Lazer, D., Lupia, A., Manrai, A., McConnell, L., Noonan, K., Phimister, E., Simon, B., Strandburg, K., Summers, Z. & Watts, D. 2017. Fostering reproducibility in industry-academia research. *Science*, 357, 759-761.
- Jiang, S., He, Y. & Liu, S. 2005. SARS vaccine development. *Emerging Infectious Diseases*, 11, 1016-1020.
- Kay, J. 2007. The Failure of Market Failures. *Prospect Magazine*, 137. [Online]. Available: <https://www.prospectmagazine.co.uk/magazine/thefailureofmarketfailurehttps://www.prospectmagazine.co.uk/magazine/thefailureofmarketfailure> [Accessed October 13, 2020].
- Kenney, M. & Patton, D. 2009. Reconsidering the Bayh-Dole Act and the Current University Invention Ownership Model.

*Research Policy*, 38, 1407-1422.

Kmietowicz, Z. 2020. Covid-19: Selected NHS patients will be treated with remdesivir. *BMJ*, 369, m2097.

Lenzer, J. 2020. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ*, 369, m1335.

Liu, Y., Salwi, S. & Drolet, B. 2020. Multivalued ethical framework for fair global allocation of a COVID-19 vaccine. *J Med Ethics*. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2020-106516> [Accessed October 13, 2020].

Mahase, E. 2020a. Covid-19: Remdesivir is helpful but not a wonder drug, say researchers. *BMJ*, 369, m1798.

Mahase, E. 2020b. Covid-19: Remdesivir probably reduces recovery time, but evidence is uncertain, panel finds. *BMJ*, 370, m3049.

Mazzacuto, M. 2011. *The Entrepreneurial State: Debunking Public vs. Private Sector Myths*. Anthem Press, New York.

Medicines Patent Pool. 2020. About Us [Online]. Available: <https://medicinespatentpool.org/> [Accessed August 1, 2020].

Mehra, M. R., Desai, S. S., Kuy, S., Henry, T. D. & Patel, A. N. 2020a. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*, 382, e102.

Mehra, M. R., Desai, S. S., Kuy, S., Henry, T. D. & Patel, A. N. 2020b. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*, 382, 2582.

Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F. & Patel, A. N. 2020c. Retracted: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. [Online]. Available: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext) [Accessed August 1, 2020].

Milken Institute. 2020. COVID-19 Treatment and Vaccine Tracker [Online]. Available: [https://covid-19tracker.milkeninstitute.org/#treatment\\_antibodies](https://covid-19tracker.milkeninstitute.org/#treatment_antibodies) [Accessed August 1, 2020].

Morgan, M. R., Roberts, O. G. & Edwards, A. M. 2018. Ideation and implementation of an open science drug discovery business model - M4K Pharma. *Wellcome Open Res*, 3, 154.

Mullard, A. 2020. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *Lancet*, 395, 1751-1752.

Oaspa: Open Access Scholarly Publishers Association. 2020. COVID-19 Publishers Open Letter of Intent – Rapid Review [Online]. Available: <https://oaspa.org/covid-19-publishers-open-letter-of-intent-rapid-review/> [Accessed August 1, 2020].

OECD 2020. Why open science is critical to combatting COVID-19. [Online]. Available: <http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/why-open-science-is-critical-to-combatting-covid-19-cd6ab2f9/> [Accessed August 1, 2020].

Offord, C. 2020. Lancet, NEJM Retract Surgisphere Studies on COVID-19 Patients. *The Scientist*. [Online]. Available: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/lancet-retracts-surgispheres-study-on-hydroxychloroquine-67613> [Accessed October 13, 2020].

OICR News. 2019. New potential treatment for leukemia discovered by OICR scientists draws major industry investment [Online]. Available: <https://news.oicr.on.ca/2019/01/new-potential-treatment-for-leukemia-discovered-by-oicr-scientists-draws-major-industry-investment%E2%80%9F> [Accessed October 13, 2020].

Olson, M. 1965. *The logic of collective action; public goods and the theory of groups*, Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Open COVID Pledge. [Online]. Available: <https://opencovidpledge.org/> [Accessed August 8, 2020].

Open COVID Pledge. 2020. Let's share intellectual property to fight COVID-19 [Online]. Available: <https://opencovidpledge.org/> [Accessed August 4, 2020].

Ostrom, E. 2005. *Understanding institutional diversity*, Princeton University Press, Princeton, NJ.

Ostrom, E. 2015. *Governing the commons: the evolution of institutions for collective action*, Cambridge Univ Press, Cambridge, United Kingdom.

Popp Berman, E. 2012. *Creating the Market University: How Academic Science Became an Economic Engine*. Princeton University Press, Princeton, NJ.

Pronker, E. S., Weenen, T. C., Commandeur, H., Claassen, E. H. J. H. M. & Osterhaus, A. D. M. E. 2013. Risk in vaccine research and development quantified. *PLoS one*, 8, e57755-e57755.

RECOVERY: Randomised Evaluation Of COVID-19 Therapy. 2020a. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY [Online]. Available: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery> [Accessed August 1, 2020].

RECOVERY: Randomised Evaluation Of COVID-19 Therapy. 2020b. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 [Online]. Available: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief->

- investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19 [Accessed August 1, 2020].
- Roskams-Edris, D. & GOLD, E. R. 2019. OSFHOME: Open Science Agreements Toolkit (OSAT) [Online]. Available: <https://osf.io/4s8at/> [Accessed August 4, 2020].
- Sampat, B. 2020. Whose drugs are these? *Issues in Science and Technology Summer*, 42-48.
- Sattui, S. E., Liew, J. W., Graef, E. R., Coler-Reilly, A., Berenbaum, F., Duarte-García, A., Harrison, C., Konig, M. F., Korsten, P., Putman, M. S., Robinson, P. C., Sirotych, E., Ugarte-Gil, M. F., Webb, K., Young, K. J., Kim, A. H. J. & Sparks, J. A. 2020. Swinging the pendulum: lessons learned from public discourse concerning hydroxychloroquine and COVID-19. *Expert Review of Clinical Immunology*, 16, 659-666.
- Schaffer Deroo, S., Pudalov, N. J. & Fu, L. Y. 2020. Planning for a COVID-19 Vaccination Program. *JAMA*, 323, 2458-2459.
- Silverman, E. 2020. Pharma leaders shoot down WHO voluntary pool for patent rights on Covid-19 products. *STAT*, May 28, 2020. [Online]. Available: <https://www.statnews.com/pharmalot/2020/05/28/who-voluntary-pool-patents-pfizer/> [Accessed October 13, 2020].
- Stiglitz, J. E. 1989. Markets, Market Failures, and Development. *The American Economic Review*, 79, 197-203.
- The Lancet Editors 2020. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*, 395, e102.
- The Recovery Collaborative Group 2020. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. [Online]. Available: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436> [Accessed October 13, 2020].
- Thomas, K. 2020. Sanofi and GlaxoSmithKline Snag Biggest Coronavirus Vaccine Deal Yet. *New York Times*, July 31, 2020.
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Y., Ding, D., Wu, F., Tang, X., Ye, X., Ye, Y., Liu, B., Yang, J., Yin, W., Wang, A., Fan, G., Zhou, F., Liu, Z., Gu, X., Xu, J., Shang, L., Zhang, Y., Cao, L., Guo, T., Wan, Y., Qin, H., Jiang, Y., Jaki, T., Hayden, F. G., Horby, P. W., Cao, B. & Wang, C. 2020. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 395, 1569-1578.
- Wilkinson, M. D., Dumontier, M., Aalbersberg, I. J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., Blomberg, N., Boiten, J.-W., Da Silva Santos, L. B., Bourne, P. E., Bouwman, J., Brookes, A. J., Clark, T., Crosas, M., Dillo, I., Dumon, O., Edmunds, S., Evelo, C. T., Finkers, R., Gonzalez-Beltran, A., Gray, A. J. G., Groth, P., Goble, C., Grethe, J. S., Heringa, J., 'T Hoen, P. A. C., Hooft, R., Kuhn, T., Kok, R., Kok, J., Lusher, S. J., Martone, M. E., Mons, A., Packer, A. L., Persson, B., Rocca-Serra, P., Roos, M., Van Schaik, R., Sansone, S.-A., Schultes, E., Sengstag, T., Slater, T., Strawn, G., Swertz, M. A., Thompson, M., Van Der Lei, J., Van Mulligen, E., Velterop, J., Waagmeester, A., Wittenburg, P., Wolstencroft, K., Zhao, J. & Mons, B. 2016. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data*, 3, 160018.
- World Health Organization. 2020a. SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) [Online]. Available: <https://www.who.int/ith/diseases/sars/en/> [Accessed October 13, 2020].
- World Health Organization. 2020b. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19> [Accessed August 1, 2020].



RSC SRC

**The Royal Society of Canada**

282 Somerset Street West  
Ottawa, Ontario K2P 0J6

[www.rsc-src.ca](http://www.rsc-src.ca)

613-991-6990

**La Société royale du Canada**

282, rue Somerset ouest  
Ottawa (Ontario) K2P 0J6

[www.rsc-src.ca](http://www.rsc-src.ca)

613-991-6990