



HAL
open science

Les enjeux liés à l'accès au marché des médicaments orphelins en France, aux États-Unis et au Japon

Charlotte Litrowski

► **To cite this version:**

Charlotte Litrowski. Les enjeux liés à l'accès au marché des médicaments orphelins en France, aux États-Unis et au Japon. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01319224

HAL Id: dumas-01319224

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01319224>

Submitted on 20 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

2016

N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 février 2016

par

Litrowski Charlotte

Né(e) le 12 Octobre 1990

à Montivilliers

***LES ENJEUX LIES A L'ACCES AU MARCHÉ DES
MÉDICAMENTS ORPHELINS EN FRANCE, AUX
ÉTATS-UNIS ET AU JAPON***

Président du jury : GUERBET Michel, Professeur de Toxicologie

Membres du jury : COSSET Diane, Directrice chez Simon-Kucher & Partners

VERITE Philippe, Professeur de Chimie analytique

*CHEMTOB-CONCE Marie-Catherine, Maître de conférences de
Législation*

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de
Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux
opinions émises dans cette thèse.**

Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 – 2016
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I-MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN Chirurgie Plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et Biologie Moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	HCN Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
(Surnombre)	
Mr Olivier BOYER	UFR Immunologie
Mr François CARON	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB Médecine interne (Gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB Pneumologie

Mr Pierre CZERNICHOW	HCH Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean - Nicolas DACHER	HCN Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN Informatique Médicale/Techniques de
communication	
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mr Frédéric DI FIORE	CB Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	HB Thérapeutique - Médecine interne et
Gériatrie	
Mr Bernard DUBRAY	CB Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN Hépto – Gastro - Entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN Chirurgie Orthopédique -
Traumatologique	
Mr Fabrice DUPARC	HCN Anatomie - Chirurgie Orthopédique et
Traumatologique	
Mr Bertrand DUREUIL	HCN Anesthésiologie et réanimation
chirurgicale	
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN Anatomie/Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN Médecine et Santé au Travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN Pédiopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB Néphrologie
Mr Guillaume GOURCEROL	HCN Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN Dermato - vénéréologie

Mme Annie LAQUERRIERE	HCN Anatomie cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN Physiologie
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN Chirurgie Cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN Histologie, embryologie, cytogénétique
Mr David MALTETE	HCN Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB Médecine Interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN ORL
Mr Loïc MARPEAU	HCN Gynécologie - obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN Hépto - Gastro - Entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
Mr Christian PFISTER	HCN Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN Médecine légale
Mr François PROUST	HCN Neurochirurgie

Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN Réanimation Médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN Gynécologie Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN Anatomie – Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN Hépto – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB Hématologie et transfusion
Mr. François TROST	HCN Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	C.B Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN Biochimie
Mme BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR Biologie Cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN Biochimie et Biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR Physiologie de le Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR Communication

II-PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGER-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III-MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (Groupe ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

Remerciements

En réalisant la mise en page de cette thèse, j'ai été amenée à me demander pourquoi nous placions les remerciements en début de document, alors qu'ils se situent le plus souvent en fin d'œuvre dans la littérature. Puis, en y réfléchissant, j'ai réalisé que finalement, quand on parvient à terminer une thèse, c'est avant tout grâce aux nombreuses personnes qui nous accompagnent et nous entourent tout au long de sa rédaction, et qu'il était donc important de commencer par remercier ceux sans qui, aujourd'hui, les pages qui suivront n'auraient pas vu le jour.

A mon président de thèse, Monsieur Michel Guerbet, Doyen de la faculté de pharmacie de Rouen et Professeur de toxicologie

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour votre soutien tout au long de cette thèse et pour le temps que vous m'avez accordé, ainsi que pour tout ce que vous m'avez apporté tout au long de mes études de pharmacie et votre gentillesse. Mon cursus universitaire n'aurait pas été le même sans votre support, notamment grâce à l'opportunité que vous m'avez donné de réaliser un trimestre à Shanghai, qui restera une de mes plus atypiques et inoubliables expériences.

A ma directrice de thèse, Madame Diane Cosset, Directrice chez Simon-Kucher & Partners

Maitre de thèse, collègue, et amie, il y a plus d'un an et demi maintenant tu acceptais de m'accompagner dans cette aventure qu'est ma thèse de Docteur en Pharmacie et me proposais ce sujet. Je pense qu'on ne s'imaginait alors pas toutes les deux que le chemin serait si long, mais je ne saurais te remercier assez de m'avoir guidée, conseillée et encouragée tout au long de ce travail.

Aux membres du jury :

Monsieur Philippe Vérité, *Professeur de chimie analytique*

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant mes études.

Madame Marie-Catherine Chemtob-Concé, *Maître de conférences de Législation*

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant mes études.

Je dédie cette thèse :

A mes parents, Karine et Richard :

Pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ces études, ainsi que le bonheur que vous m'apportez et tout ce que vous faites pour moi au quotidien.

A toi maman, pour ta gentillesse et ta patience, pour m'avoir toujours guidé quand j'hésitais, pour avoir finalement un peu étudié la Pharmacie avec moi en me faisant réciter tous mes cours, et pour les multiples relectures de cette thèse !

A toi papa, pour m'avoir encouragé dans les différents projets que j'ai entrepris : la pharmacie, les voyages, l'ESSEC, ma thèse, et bientôt, le marathon.

Cette thèse est l'occasion de vous exprimer combien je suis fière d'être votre fille, et de vous dire une nouvelle fois MERCI.

A mes sœurs, Noémie et Maya :

Pour tout ce qui nous unit et nous rapproche, pour la complicité et l'amour qui nous lient. J'ai eu la chance de vous avoir eu comme modèles en grandissant, et ne serais pas aujourd'hui celle que je suis devenue sans votre soutien et vos conseils.

A mes grands-parents, Serge, Magigi, Papi et Mamie :

Un grand merci pour tous les merveilleux moments que nous avons passé en famille.

Serge et Magigi, merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis 25 ans, pour votre gentillesse et votre générosité qui font de vous des grands-parents exceptionnels. Je suis fière d'être votre petite fille.

Papi, Mamie, je pense toujours à vous lors de moments importants, je sais que vous auriez été fiers et heureux pour moi aujourd'hui si vous aviez été parmi nous.

A mes beaux-frères, Hervé et Guillaume :

Hervé et Guillaume, merci pour les bons moments passés et à venir, et pour le bonheur que vous apportez à mes sœurs.

A mes cousines, Wladia, Leora, Saskia, Solange et Thaïs :

A Wladia, Leora, Solange et Thaïs, un grand merci pour les diners inoubliables du club de B.C., pour votre écoute et votre joie de vivre.

A ma petite Saskia, partie bien loin chez nos amis les Québécois pour de nouvelles aventures, je te souhaite plein de réussite et j'ai hâte de venir te voir.

A mes amies de fac Camille, Laure, Manon et Sophie :

Pour avoir été mes piliers depuis près de 10 ans. Pour l'amitié sans faille qui nous unit et qui malgré les années et la distance ne perd pas de sa force et de sa sincérité.

Laure, Bibi, tu as été le cœur de mes études, ma binôme de TP et ma conseillère attirée. Même si plus de kilomètres nous séparent aujourd'hui, chaque retrouvaille me remplit de joie et je sais que tu es et seras toujours là pour moi.

Camille, pour ton affection et ton amour, les années passent et tu restes la Camille qu'on aime depuis le premier jour.

Manon, pour ton grain de folie et ta gentillesse, c'est toujours un plaisir de te retrouver autour d'un thé à LH ou pour un weekend à Paris.

Sophie, pour ta tendresse et ton écoute, je suis ravie de t'avoir maintenant dans ma ville d'origine et de pouvoir te voir plus souvent.

A Quentin :

Pour toutes les années que l'on a partagées et les bons souvenirs qui nous rapprochent. Longue vie au Quidditch, à Sookie et à B&J. (B)

A Myriam :

Pour avoir été là depuis le premier jour de mes études de pharmacie, pour ta patience et ton soutien en Ph1 au foyer Sainte Marie qui n'aurait pas été la même sans toi, pour ton amour partagé pour Jared. Merci pour ta bonne humeur et tous les bons moments passés ensemble.

A Aneso, Audrey et Thibault :

Si l'ESSEC m'a apporté une chose que je garderai toute ma vie, c'est cette incroyable team Leon.

Titi, notre amitié m'est très précieuse. Peu importe les moments heureux ou moins heureux, tu es toujours là pour moi et tu sais trouver les mots pour me redonner le sourire.

Audrey, merci pour ton écoute, ta bonne humeur et ta curiosité, qui font de toi une amie exceptionnelle sur qui je sais que je peux compter.

Ma copine Aneso (« que j'aime trop »), je pense que tu sais à quel point je tiens à toi, les années passent et nous rapprochent. Merci pour ton amitié sincère, ton optimisme et pour le soutien fidèle que tu m'apportes.

A la division Life Science du cabinet Simon-Kucher & Partners, et plus particulièrement à mes collègues du bureau de Paris :

Pour m'avoir fait découvrir le milieu passionnant du P&MA en life science, pour m'avoir formée depuis le premier jour de mon stage, pour m'avoir fait confiance et m'avoir accueillie au sein de cette belle équipe.

Table des matières

INTRODUCTION	1
1. MALADIES RARES ET MEDICAMENTS ORPHELINS	3
1.1. MALADIES RARES : DEFINITION.....	3
1.2. LES MEDICAMENTS ORPHELINS.....	8
1.2.1 <i>Origine et définition</i>	8
1.2.2 <i>Un enjeu de santé publique</i>	12
1.2.3 <i>Les barrières au développement et à la commercialisation des MO</i>	13
1.2.4 <i>Un intérêt de plus en plus marqué pour les MO</i>	14
2. ACCES AU MARCHÉ : REGLEMENTATIONS PARTICULIERES AUX MO	21
2.1. EN EUROPE ET EN FRANCE.....	21
2.1.1 <i>Désignation orpheline</i>	21
2.1.2 <i>Obtention de la désignation et accès au marché du MO au niveau Européen</i>	23
2.1.2.1. Obtention de la désignation orpheline.....	23
2.1.2.2. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché Européenne.....	27
2.1.3. <i>Mesures incitatives et aides Européennes</i>	29
2.1.3.1. Assistance protocolaire et scientifique (Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, article 6).....	29
2.1.3.2. Accès à la procédure centralisée de demande d'AMM ((Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, considérant 8).....	30
2.1.3.3. Exclusivité commerciale (Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, article 8).....	31
2.1.3.4. Groupe d'experts de la commission sur les maladies rares.....	32
2.1.3.5. EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Development).....	33
2.1.3.6. Incitations financières.....	34
2.1.4. <i>Mesures Incitatives françaises</i>	37
2.2. AUX ETATS-UNIS.....	42
2.2.1. <i>Désignation orpheline</i>	42

2.2.2.	<i>Obtention de la désignation et accès au marché du MO</i>	44
2.2.2.1.	Obtention de la désignation Orpheline	45
2.2.2.2.	Obtention de l'autorisation de mise sur le marché	48
2.2.3.	<i>Mesures incitatives et aides américaines</i>	51
2.2.3.1.	Assistance protocolaire et scientifique	51
2.2.3.2.	Exclusivité commerciale	51
2.2.3.3.	Incitations financières	52
2.3.	AU JAPON	57
2.3.2.	<i>Désignation Orpheline</i>	57
2.3.3.	<i>Obtention de la désignation et accès au marché du MO</i>	58
2.3.3.1.	Obtention de la désignation orpheline	58
2.3.3.2.	Obtention de l'autorisation de mise sur le marché	60
2.3.4.	<i>Mesures incitatives et aides Japonaises</i>	61
2.3.4.1.	Assistance protocolaire et scientifique	62
2.3.4.2.	Extension de la période de réévaluation	63
2.3.4.3.	Incitations Financières	63
3.	PRIX ET REMBOURSEMENT (P&R) : REGLEMENTATIONS PARTICULIERES AUX MO	67
3.1.	CADRES REGLEMENTAIRE DE P&R POUR LES MO	67
3.1.1.	<i>En France</i>	67
3.1.1.1.	Fixation du prix des médicaments en général	68
3.1.1.2.	Fixation du prix des MO	72
3.1.1.3.	Mise à disposition des MO	73
3.1.1.4.	MO en ATU : prix et remboursement	75
3.1.2.	<i>Aux Etats-Unis</i>	76
3.1.2.1.	Fixation du prix des MO	76
3.1.2.2.	Mise à disposition et remboursement des MO	77
3.1.3.	<i>Au Japon</i>	80
3.1.3.1.	Fixation du prix des médicaments en général	80
3.1.3.2.	Fixation du prix des MO	84
3.2.	ETUDES DE CAS	86
3.2.1.	<i>Kalydeco</i>	86

3.2.2. <i>Maladie de gaucher</i>	100
DISCUSSION ET CONCLUSION	115
4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	129
Articles et ouvrages	129
Thèses et mémoires	130
Documents électroniques trouvés sur internet	130
Documents extraits d'un site web	136
SERMENT DE GALIEN	144

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Top 20 mondial compagnies vendant des MO (en milliards de \$ et market share), comparé au rang global (en chiffre d'affaire) de ces compagnies, en 2012	16
Tableau 2: Rôle des différentes agences dans l'assistance aux laboratoires pharmaceutiques pour les MO et dispositifs médicaux	62
Tableau 3: Récapitulatif des réglementations et mesures incitatives principales mises en place en Europe, en France, aux Etats-Unis et au Japon	66
Tableau 4: Critères de définition du premium d'un médicament au Japon.....	82
Tableau 5: Tier correspondant à Kalydeco et restrictions en place selon les plans de couverture aux Etats-Unis.....	94
Tableau 6: Récapitulatif de la situation concernant les traitements de la maladie de Gaucher en France.....	104
Tableau 7: Récapitulatif de la situation concernant les traitements de la maladie de Gaucher aux Etats-Unis.....	107
Tableau 8 : Récapitulatif de la situation concernant les traitements de la maladie de Gaucher au Japon	110
Tableau 9: Politiques, réglementations, limites de prévalence en matière de MO dans le monde.....	117
Tableau 10: Médicaments ayant obtenu au moins une désignation orpheline et des ventes supérieures à 1 milliard de dollars en 2008.....	121
Tableau 11: Exemples de médicament utilisés pour des maladies non-rares, ayant réussi à accéder au marché pour une indication orpheline avec une augmentation de prix significative	124

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Existence ou non d'une politique particulière au sein des pays à travers le monde .	2
Figure 2: Distribution des maladies rares selon la prévalence (source: ORPHANET 2011)	4
Figure 3: Nombre de MO en Europe avec désignation orpheline et autorisation de mise sur le marché européennes par date d'AMM	11
Figure 4: Désignations orphelines par région ou pays (Europe, USA, Japon) entre 1983 et 2012, par an	11
Figure 5: Coûts et création de valeur associés à la phase III de développement de MO et non-orphelins (en milliards de US\$), et % correspondants vis à vis de l'industrie générale.....	17
Figure 6: Potentielles stratégies pour augmenter les revenus associés à un MO (protection de marché ou augmentation des ventes)	19
Figure 7: Schéma général des étapes de la désignation et l'accès au marché des MO au niveau Européen, en fonction du stade de développement	23
Figure 8: Détail du déroulement de la procédure européenne centralisée (accélérée ou non) de demande d'AMM.....	28
Figure 9: Schéma général des étapes de la désignation et l'accès au marché des MO aux Etats-Unis, en fonction du stade de développement	44
Figure 10 : Cumul des désignations orphelines par région ou pays (Europe, USA, Japon) entre 1983 et 2012	47
Figure 11: Nombre de désignations orphelines et de MO approuvés par an aux Etats-Unis entre 1983 et 2012	49
Figure 12: Nombre annuel de demande de financement par Orphan Product Grants Program et nombre de produits financés entre 1993 et 2013	54
Figure 13: Produits financés par l'Orphan Product Grants Program	54

Figure 14: Processus d'obtention de désignation orpheline au Japon	58
Figure 15: Nombre de MO désignés, approuvés, et ayant perdu leur désignation orpheline, entre 1993 et 2013 au Japon	60
Figure 16: Etape de l'accès au marché des MO et dispositifs médicaux orphelins au Japon ..	60
Figure 17: Processus du programme de recherche et développement des médicaments et dispositifs médicaux orphelins au Japon	61
Figure 18: Nombre de bourses (et budget correspondant) délivrées au Japon entre 1993 et 2012 dans le cadre du Grant Program du NIBIO.....	64
Figure 19: Détermination du prix et remboursement des médicaments en France	72
Figure 20: Répartition de la population américaine en fonction des différents plans de couverture d'assurance maladie (en 2012) ⁷⁴	78
Figure 21: Instances impliquées dans la détermination du prix et remboursement des médicaments au Japon	80
Figure 22: Méthodes de détermination du prix des médicaments au Japon.....	84
Figure 23: Schéma représentant les étapes de demande, revue et processus d'approbation de mise sur le marché d'un MO au Japon	85
Figure 24: Chronologies des obtentions d'AMM européennes et américaines de Kalydeco en fonctions des indications	88
Figure 25: Graphique récapitulatif des coûts de traitement annuel de Kalydeco au lancement dans les différents pays (Etat-Unis, France, Japon)	96
Figure 26:« Marché » des principaux médicaments dédiés à la mucoviscidose, au début de l'année 2014 (d'après Syed 2014).....	98
Figure 27: Graphique récapitulatif des coûts annuel de traitement des médicaments indiqués dans la maladie de Gaucher dans les différents pays (Etat-Unis, France, Japon)	112

GLOSSAIRE

AFM	Association Française de lutte contre les Myopathies
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CBER	Center for Biological Evaluation and Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CE	Commission Européenne
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIP	Programme pour la Compétitivité et l'Innovation
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Commission de la Transparence
DPO	Drug Pricing Organisation
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzyme Replacement Therapy
EUCERD	European Commission Expert Group on Rare Diseases
EURODIS	European Rare Diseases Organisation
EUROPLAN	European Project for Rare Diseases National Plans Development
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HMO	Health Maintenance Organisation
KOL	Key Opinion Leader
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MCO	Managed Care Organisation
MG	Maladie de Gaucher
MIGAC	Mission d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
MLHW	Minister of Health, Labour and Welfare
MO	Médicament Orphelin
NDA	New Drug Application
NHI	New Health Insurance
NIBIO	National Institute of Biomedical Innovation

NPV	Net Present Value (Valeur actuelle nette)
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OOPD	Office of Orphan Drug Evaluation
P&R	Prix et Remboursement
PAFSC	Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council
PCRD	Programmes Cadres pour la Recherche et Développement
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PPO	Preferred Provider Organisation
PSO	Public Summary of Opinion
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
R&D	Recherche et développement
ROI	Return On Investment (Retour sur investissement)
SAWP	Scientific Advice Working Party
SmPC	Summary of Product Characteristics
SMR	Service Médical Rendu
SRT	Substrate Reduction Therapy
T2A	Tarification à l'activité
TES	Traitement Enzymatique de Substitution
TIND	Treatment Investigational New Drugs
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
Vs.	Versus

INTRODUCTION

En raison du nombre restreint de patients atteints d'une maladie unique et du caractère fragmentaire des connaissances sur les maladies rares, il est difficile pour les personnes concernées d'obtenir un diagnostic précis, un conseil médical judicieux et le médicament approprié. Très souvent, le médicament dont ces personnes ont besoin n'a pas encore été développé.

Les médicaments orphelins (MO) concernent le traitement des maladies rares (qui ne touchent pas plus de cinq personnes sur dix mille dans l'UE). En conséquence, ces médicaments représentent un potentiel économique très limité qui n'incite pas à les développer.

Cependant, à l'heure actuelle, l'industrie pharmaceutique doit faire face à des changements majeurs expliqués en partie par l'importance prise par les médicaments génériques et par l'apparition de contraintes réglementaires de plus en plus strictes.

Cela a eu pour conséquences de freiner la recherche et le développement de « blockbusters » (médicaments générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires) au profit de thérapies plus personnalisées et de marchés moins importants comme que celui des médicaments orphelins (MO), encore épargné par la concurrence des génériques.

Par ailleurs, au cours de ces dernières décennies, des textes et décisions majeures ont été mis en place afin de favoriser le développement des MO. Le rationnel de la mise en place de ces nouvelles législations réside dans le constat que le développement des MO était souvent délaissé par les industries pharmaceutiques. En effet, le retour sur investissement (ROI) étant dépendant de la taille de la population cible et du prix du produit, la recherche et le développement de ces médicaments étaient bien souvent jugés trop risqué ou d'une rentabilité insuffisante. Le nombre record de 1.000 désignations orphelines atteint en 2012 en Europe démontre que le cadre juridique des désignations de MO fonctionne pleinement ; non seulement il soutient la recherche, mais il facilite aussi l'identification et le

développement de médicaments prometteurs dans la perspective de leur autorisation de mise sur le marché.

Cependant, la disponibilité et mise en place de législations nationales ou internationales pour du développement et de la commercialisation des MO restent encore très variables selon les pays et les zones géographiques (Figure 1).

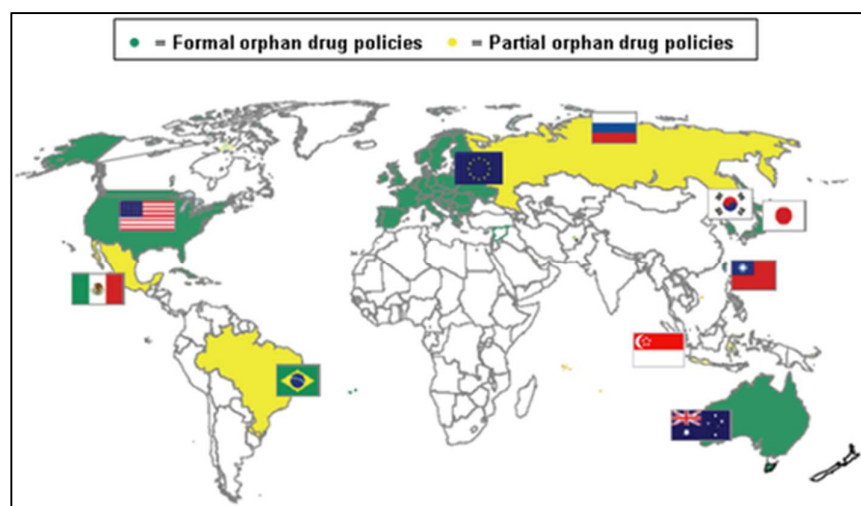


Figure 1: Existence ou non d'une politique particulière au sein des pays à travers le monde¹

Afin de construire une vue d'ensemble de la situation actuelle, nous concentrerons notre étude sur les règles de désignation, accès au marché, prix et remboursement des MO en Europe (avec plus particulièrement l'exemple de la France), aux Etats-Unis et au Japon.

Nous chercherons à comprendre les points communs et les différences qui existent aujourd'hui entre ces systèmes et, à travers différentes études de cas, nous aboutirons notre étude sur l'établissement de recommandations qui permettraient d'aboutir à un système plus approprié qui permettrait d'optimiser l'accès au marché des MO.

¹ DATAMONITOR. Adapted from Pomponio, 2008; <http://www.icord.se>. Consulté le 28 décembre 2014

1. MALADIES RARES ET MEDICAMENTS ORPHELINS

1.1. Maladies rares : définition

Les maladies rares sont des maladies qui affectent une partie restreinte de la population. Le seuil de prévalence (*cf encadré page 6*) varie selon les régions du monde² :

- L'Union Européenne a fixé le seuil maximal de prévalence à 5 personnes atteintes sur 10.000 (soit pour la France moins de 30.000 personnes pour une maladie donnée) ;
- Aux Etats-Unis, le seuil maximal est de 7,5 personnes atteintes sur 10.000 (soit 200.00 personnes atteintes dans le pays pour une maladie donnée) ;
- Au Japon, le seuil maximal de prévalence est de 4 personnes atteintes sur 10.000 (soit 50.000 personnes atteintes dans le pays pour une maladie donnée).

On estime qu'il y aurait de 5.000 à 8.000 maladies rares et que de 6% à 8% de la population serait affectée par l'une de ces maladies (ce qui représenterait environ 4 millions de Français, 24 millions d'Européens et 27 millions d'Américains du Nord)³.

Cependant, on distingue de grandes disparités en termes de prévalence au sein du groupe des maladies rares : le nombre de malades peut varier de quelques cas à plusieurs dizaines de milliers⁴ (Figure 2). Certaines maladies comme le lupus érythémateux cutané (prévalence estimée 50/100.000), le purpura thrombopénique immunologique (prévalence estimée 25/100.000), la drépanocytose (prévalence estimée 15/100.000) ou la mucoviscidose

² ORPHANET. What is an orphan drug? http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS. Consulté le 16 juillet 2014.

³ MINISTERE DE LA SANTE. Les maladies rares : qu'est-ce-que c'est ? <http://www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares-qu-est-ce-que-c-est.html>. Consulté le 16 juillet 2014.

⁴ AYME S., HIVERT V., Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward. INSERM. Paris. 2011.

(prévalence estimée 12,6/100.000)⁵ touchent des populations importantes et sont assez connues (des professionnels de santé, associations de patients, population générale, etc.). D'autres, appelées maladies « ultra-rares » ne touchent que quelques patients par pays. En France, le seuil de prévalence de ces dernières est fixé à 1 personne sur 50.000. Par exemple, la Maladie de Gaucher, affection génétique due à un déficit en une enzyme lysosomale (la bêta-glucocérébrosidase), a une prévalence se situant autour de 1/100.000 dans la population générale.

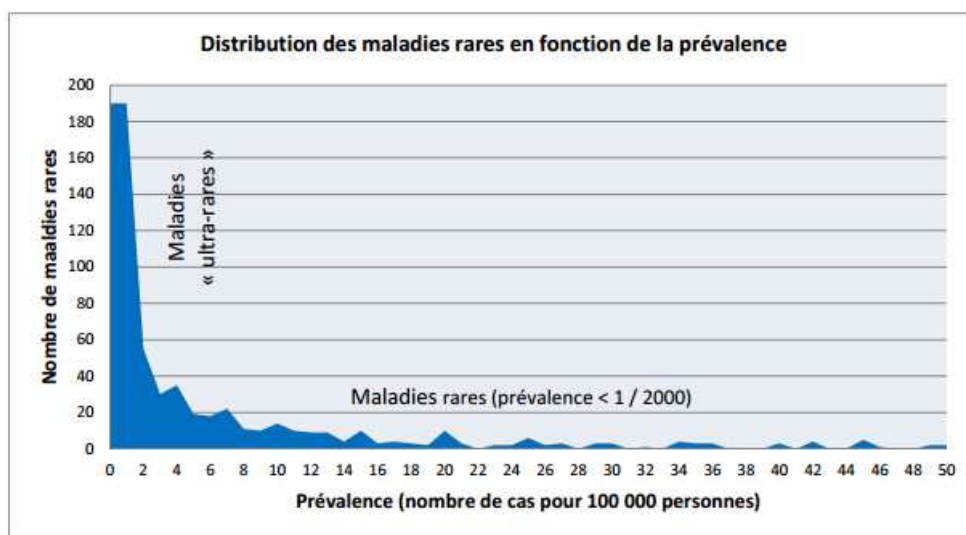


Figure 2: Distribution des maladies rares selon la prévalence (source: ORPHANET 2011)

Il faut par ailleurs être conscient qu'une maladie peut être rare dans une certaine zone ou au sein de certaines populations et fréquente dans d'autres. Par exemple, l'alpha-thalassémie, une anémie d'origine génétique, est rare dans le Nord de l'Europe, alors qu'elle est fréquente autour de la Méditerranée, en Asie (Cambodge, Laos, Birmanie, Thaïlande notamment) et en

⁵ ORPHANET. Les cahiers d'Orphanet mai 2014 : prévalence des maladies rares par prévalence décroissante, mai 2014. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf. Consulté le 18 juillet 2014.

Afrique équatoriale⁶. L'anomalie génétique en cause dans l'alpha-thalassémie confère une résistance naturelle au paludisme, ce qui explique qu'elle soit plus fréquente dans ces régions très exposées au paludisme. Ainsi, la prévalence de l'alpha-thalassémie varie énormément selon les régions du monde, avec une prévalence allant de 1 personne atteinte par million d'habitants dans les pays du nord à 1 sur 10.000 dans les pays du sud. En France, environ 200 personnes sont atteintes, soit une prévalence de 1 personne sur 350.000.

⁶ ORPHANET. L'alpha-thalassémie. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=846. . consulté le 18 juillet 2014.

PREVALENCE / INCIDENCE

En épidémiologie, la **prévalence** est la proportion des personnes d'une population d'effectif N présentant à un moment donné un problème de santé donné, incluant à la fois les cas nouveaux et les anciens. Il s'agit de cas prévalent C. La prévalence est le rapport **C/N**. On distingue 2 types de prévalence :

- La prévalence instantanée, calculée à un instant donné
- La prévalence de période, qui mesure le nombre de personnes atteintes par une affection à un moment quelconque au cours d'une période donnée.

Par exemple, si parmi 1.000 malades présents hospitalisés un jour donné, 100 sont porteurs d'une infection nosocomiale ce jour même, la prévalence est de 100/1.000 soit 10%.

Remarque : il ne faut pas confondre la prévalence avec l'incidence. L'**incidence** mesure le nombre de nouveaux cas d'un problème de santé donné survenus dans une population donnée pendant une période donnée (ex. : on a compté 250 cas d'infection nosocomiale dans un hôpital donné au cours de l'année passée).

En ce qui concerne les maladies orphelines, il s'agit souvent de maladies durables de par une déficience génétique, il est donc plus intéressant de regarder la prévalence que l'incidence, car l'incidence dans ces cas-là est faible, il y a peu de nouveaux cas sur une période donnée.

Les maladies rares englobent des maladies génétiques (à 80%), des cancers rares, des maladies auto-immunes, des malformations congénitales, des maladies d'origine toxique ou infectieuse.

En dépit d'une grande hétérogénéité, les maladies rares présentent des caractéristiques communes. Très souvent graves, chroniques et évolutives, elles peuvent mettre en jeu le

pronostic vital. L'atteinte des fonctions implique souvent une perte d'autonomie et des invalidités qui peuvent altérer la qualité de vie et donc être à l'origine de handicap.

Selon le ministère français de la Santé et des Solidarités, 65% de ces maladies sont « graves et invalidantes ». Elles comportent des douleurs chroniques dans 20% des cas, une déficience motrice, sensorielle ou intellectuelle dans 50% des cas, une déficience qui réduit l'autonomie dans 33% des cas et elles affectent l'espérance de vie dans 50% des cas⁷. L'atteinte peut être visible dès la naissance ou l'enfance, comme par exemple pour l'amyotrophie spinale infantile, la neurofibromatose, l'ostéogenèse imparfaite ou le syndrome de Rett. Cependant plus de 50% des maladies rares apparaissent à l'âge adulte, comme la maladie de Huntington, la maladie de Crohn, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la sclérose latérale amyotrophique ou le sarcome de Kaposi.⁸

Maladie rare vs. maladie orpheline

Le terme « orphelin » est apparu au début des années 1980 aux États-Unis en rapport avec le traitement des maladies rares. Ainsi, on disait qu'une maladie était orpheline s'il n'existait pas de traitement pour cette maladie autre que le traitement des symptômes. Les compagnies ou chercheurs étaient peu disposés à développer un médicament pour une maladie rare, car ce ne serait pas économiquement rentable. Le terme « maladie orpheline » a été généralisé et « maladie rare » et « maladie orpheline » sont souvent confondues, car la grande majorité des maladies rares sont orphelines sur bien des plans : manque d'information sur la maladie, retard dans le diagnostic, peu d'information sur la prise en charge médicale, peu ou pas de recherche et pas de traitement, etc. Les maladies orphelines sont donc des maladies

⁷ ELGER S., Prise en charge des maladies rares. INESS (Institut National En Santé et en Service Sociaux) Québec, p.7. <https://www.iness.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/OrganisationsSoins/ETMIS2011>. Consulté le 16 juillet 2014.

⁸ VIDOUDEZ M., Médicaments orphelins : un statut particulier ? DESS en économie et management de la santé. Décembre 2005. p.3.

«orphelines» de traitement efficace, de recherche et représentant un marché apparaissant comme peu intéressant.

Remarque : les maladies orphelines comprennent aussi les maladies négligées, qui sont des maladies communes transmissibles qui affectent principalement les personnes vivant dans des pays en développement (ex. : des parasites tels que les vers ronds, la maladie de Chagas, le leishmaniasis, etc.). Parce qu'elles ne sont pas une priorité de santé publique dans les pays industrialisés, elles font l'objet de peu de recherche et de peu de développement de médicaments. Elles sont « négligées » par l'industrie pharmaceutique parce que le marché est généralement perçu comme non profitable.

Il est important de noter qu'un très faible pourcentage des maladies rares identifiées sont couvertes par un traitement⁹.

1.2. Les médicaments orphelins

1.2.1 Origine et définition

Un médicament est désigné orphelin principalement selon des critères de prévalence de la pathologie dans la population générale. Les MO sont des produits médicaux destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement des maladies rares. De plus, ces médicaments sont dits « orphelins » parce que, dans des conditions de marché normales, il n'est pas rentable pour l'industrie pharmaceutique de développer et de mettre sur le marché des produits destinés à une population restreinte de malades souffrant de maladies rares. Les critères précis de désignation d'un médicament comme orphelin varient selon les pays et seront étudiés par la suite (Partie II).

⁹ ORPHANET. Les cahiers d'Orphanet mai 2014 : liste des médicaments orphelins en Europe, Avril 2014. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf. Consulté le 18 juillet 2014.

L'émergence du concept de MO a eu lieu aux Etats-Unis. Le peu d'intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour les produits traitant les maladies rares privait de traitement des patients n'ayant donc aucune alternative thérapeutique. Une prise de conscience collective de groupes de patients incita la création en 1982 au sein de la FDA (*Food and Drug Administration*) d'une entité dédiée aux maladies rares, qui engendra en 1983 l'Orphan Drug Act¹⁰, définissant le statut de MO et les avantages associés à l'obtention de ce statut. Cette loi est toujours en vigueur aux Etats-Unis et constitue un socle fondateur pour les MO dans le monde.

Plus tard, le 1^{er} Octobre 1993, le gouvernement Japonais a modifié les réglementations de prix et d'accès au marché des médicaments (Orphan Drug Regulation) afin de promouvoir la recherche et le développement des MO. Comme aux Etats-Unis, la reconnaissance du statut « orphelin » offre de nouvelles opportunités aux grandes multinationales mais aussi aux petites et moyennes entreprises souhaitant commercialiser ces médicaments au Japon. En revanche, les instituts publics de recherche, les universités et les industries de biotechnologie sont moins actifs au Japon qu'aux Etats-Unis dans ce domaine.

Une politique relative aux MO a été mise en œuvre beaucoup plus tard en Europe qu'aux Etats-Unis. La raison réside principalement dans le fait que son territoire est divisé et ses compétences en matière de santé sont dispersées. Des efforts ont été réalisés conjointement aux niveaux national et européen par l'industrie et les autorités sanitaires (EMA – European Medicines Agency), afin d'offrir les incitations nécessaires pour stimuler le développement de MO. Le but était de rendre rapidement disponibles, pour les maladies rares, des médicaments avec un niveau de qualité équivalent à celui requis pour tout autre médicament.

¹⁰ FDA. Regulatory Information, Orphan Drug Act.
<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdca/significantamendmentstotheact/orphandrugact/default.htm>. Consulté le 18 juillet 2014.

Le 16 Décembre 1999, le Parlement européen et le Conseil ont adopté le règlement (CE) N° 141/2000¹¹ sur les MO. Il a été largement inspiré par la réglementation américaine et ses objectifs étaient les suivants :

- Encourager le développement du marché des MO au sein de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique ;
- Créer un Comité des Médicaments Orphelins (COMP) au sein de l'EMA. Ce comité est chargé d'étudier les demandes de désignation orpheline et de conseiller et d'assister la Commission dans les discussions sur les MO.

Il est important de noter que le nombre de MO mis sur le marché ne correspond qu'à une partie du nombre de médicaments ayant obtenus une désignation orpheline. Cela s'explique entre autre par la difficulté à démontrer une activité clinique en pratique ou alors une supériorité clinique dans le cas où un médicament similaire est déjà sur le marché (la désignation orpheline pouvant être obtenue en amont, au cours même des phases précoces de développement du médicament).

A ce jour, en Europe, on dénombre 70 médicaments avec désignation orpheline et autorisation européenne de mise sur le marché. Si entre 2000 et 2014, 898 molécules ont reçu la désignation orpheline, seulement environ 8% d'entre elles ont finalement été mises sur le marché (Figures 3 et 4).

Aux Etats-Unis, sur les 2.729 molécules ayant reçu une désignation orpheline entre 1983 et 2012, seules 15% d'entre elles ont obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Cependant, au Japon, sur les 300 molécules ayant reçu une désignation orpheline entre 1983 et 2012, environ 70% d'entre elles ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. On note

¹¹ COMMISSION EUROPEENE. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>. Consulté le 18 juillet 2014.

donc que si le nombre de désignations orphelines délivrées est beaucoup plus faible au Japon, la plupart des médicaments obtenant la désignation se verront par la suite délivrer une AMM.

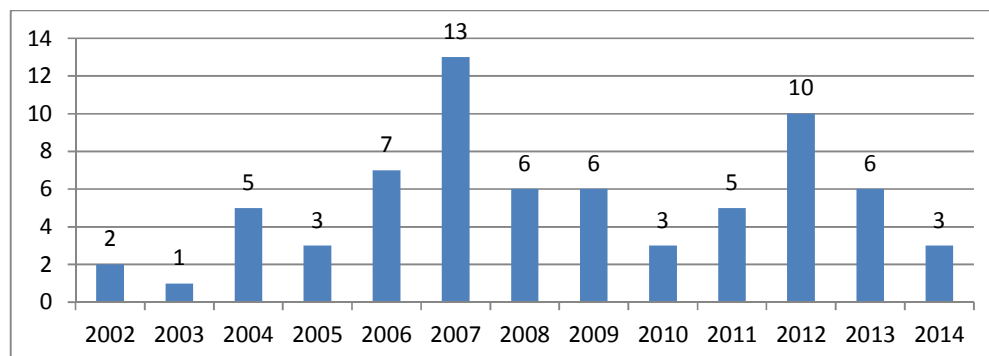


Figure 3: Nombre de MO en Europe avec désignation orpheline et autorisation de mise sur le marché européennes par date d'AMM

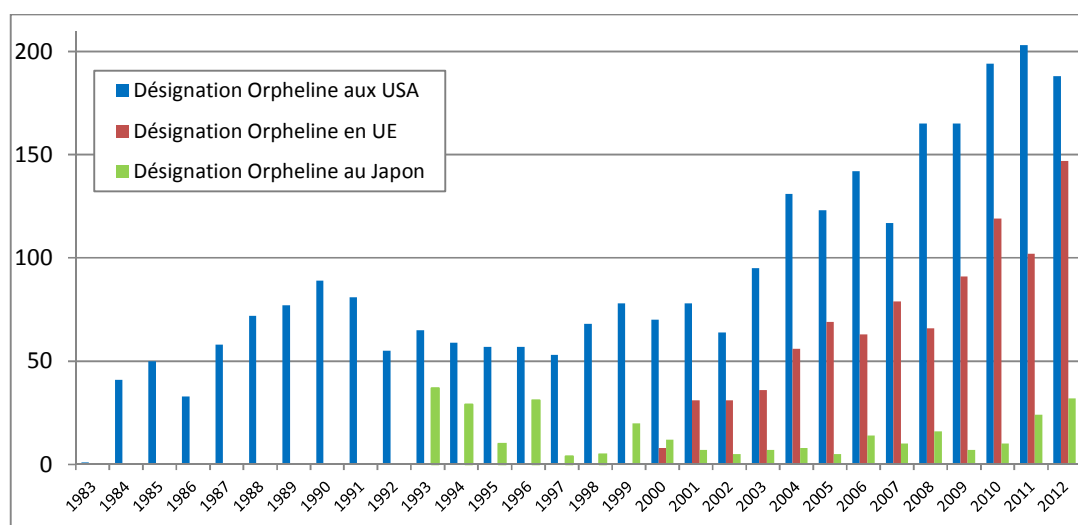


Figure 4: Désignations orphelines par région ou pays (Europe, USA, Japon) entre 1983 et 2012, par an^{12 13 14}

¹² EVALUATE PHARMA. Orphan drug report 2013. http://cataloniabio.org/wp-content/uploads/EP_OrphanDrugReport2013-reduced1.pdf. p.12. Consulté le 18 juillet 2014.

¹³ FDA. Rare Diseases and FDA: Perspectives from the Office of Orphan Products Development (OOPD). <http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2013/06/Katherine-Needleman.pdf>. Consulté le 18 juillet 2014.

¹⁴ NIBIO. Référencement des désignations orphelines de 1993 à 2013. http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2603s_jyokyo.pdf?140331. Consulté le 18 juillet 2014.

Remarque : La variation à la baisse dans la courbe des désignations orphelines (Figure 4) entre 1990 et 1997 aux Etats-Unis s'explique par le fait que de nombreux amendements et révisions de l'Orphan drug Act de 1983 ont été discutés à partir de cette période (par exemple, lorsque les ventes d'un médicament atteindraient le cap des 200 millions US\$, le médicament perdrait son statut d'orphelin, ou encore réduction du temps d'exclusivité de 7 à 5 ans¹⁵), créant ainsi un climat d'incertitude pour les laboratoires faisant de la R&D dans le domaine des maladies rares, alors plus réticents à l'idée d'investir dans ce domaine. Ces amendements n'ont cela dit jamais été adoptés.

1.2.2. Un enjeu de santé publique

On dénombre aujourd'hui entre 5.000 et 8.000 maladies rares. Bien que nombreuses, elles restent difficiles à comptabiliser du fait de la diversité des symptômes, leur rareté et la faible proportion de données épidémiologiques disponibles.

Ces maladies, du fait de leur nombre important, concernent malgré leur rareté une partie importante de la population mondiale et sont à l'origine de handicaps, perte d'autonomie ou encore de désocialisation. De ce fait, elles constituent un véritable **enjeu en terme de santé publique, tant sur le plan social et sanitaire, que sur le plan économique** du fait du coût important des MO.

Nous verrons par la suite que de nombreuses mesures ont été prises ces dernières années au niveau européen (et national au sein des pays de l'UE), américain et japonais afin de soutenir la recherche, l'accès au marché et le remboursement des MO (aide à la recherche, incitations financières, prolongation de brevet, etc.)

¹⁵ CQ ALMANAC. Attempt to revise Orphan drug law stall. 1992.
<http://library.cqpress.com/cqalmanac/document.php?id=cqal92-1108319>. Consulté le 19 juillet 2014.

1.2.3. Les barrières au développement et à la commercialisation des MO

Il existe un nombre important de facteurs qui vont à l'encontre du développement de nouveaux MO :

- **Les laboratoires pharmaceutiques sont réticents à l'investissement dans les MO.** Pour ces médicaments, le risque en termes de retour sur investissement (ROI) (particulièrement lors des premières étapes du développement) est plus important et celui-ci est potentiellement plus limité (même taux d'échec entre la désignation et la mise sur le marché, mais les coûts de R&D seront répercutés sur un plus faible nombre de patients). Cependant, nous verrons que les mesures prises par les différents pays permettent de rendre la recherche dans ce domaine attrayante pour les laboratoires pharmaceutiques.
- **Les ventes, notamment en termes de volume, sont bien inférieures aux médicaments non-orphelins ;** tout simplement du fait de la plus petite population de patients concernés.
- **Le nombre d'institutions ou centres de recherches étudiant les maladies orphelines est plus limité;** ainsi celles-ci sont moins connues et il est plus difficile de développer les traitements correspondants.
- **L'expertise médicale pour chaque maladie est dispersée** (se trouvant plus au niveau international que national) **et restreinte à très peu de professionnels de santé.**
- **Les lignées de cellules ou populations animales permettant d'étudier les médicaments en développement sont plus rares ;** ceci est à l'origine de coûts de développement supplémentaires et d'un faible taux de réussite des essais précliniques lors du développement de MO.
- **Le nombre de patients pouvant être recrutés pour les essais cliniques est limité ;** dans chaque pays, le nombre de patients souffrant d'une maladie orpheline donnée est très faible, ce qui rend difficile la réalisation d'études cliniques.

- **Il est difficile d’instaurer des études randomisées en présence d’un groupe contrôle :** en effet, les patients acceptant de participer aux études cliniques sont réticents à l’idée de faire partie d’un groupe contrôle plutôt que du groupe recevant le traitement testé. Notons que cette notion est valable de manière générale dans la recherche clinique pour tout type de traitement, mais que les patients atteints de maladie orpheline, donc sans alternative de traitement, peuvent présenter une réticence encore plus importante à la possibilité de faire partie d’un groupe contrôle.
- **Lorsqu’un traitement potentiel existe, le temps d’accès au traitement pour un patient donné peut être long ;** notamment en fonction du lieu de diagnostic et traitement du patient, puisque l’accès aux MO est très limité dans de nombreux pays.
- **Il existe des incertitudes pharmaco-économiques ;** les coûts associés au diagnostic d’une maladie rare, additionnés au traitement par des thérapies en générale chères, rendent les compagnies pharmaceutiques et les payeurs inquiets en termes de politique de remboursement.

1.2.4. Un intérêt de plus en plus marqué pour les MO

Si les maladies rares et les MO représentent de véritables challenges pour les laboratoires pharmaceutiques (pour les raisons citées précédemment), on observe depuis quelques années un intérêt grandissant pour ceux-ci.

Le développement de MO était auparavant presque uniquement réalisé par des petites et moyennes entreprises (PME) spécialisées dans les biotechnologies et les médicaments innovants (Genzyme, Axelion, Celgene, Orpan Europe, Shire, etc). Aujourd’hui, les grands groupes pharmaceutiques eux aussi s’intéressent au secteur et manifestent un intérêt pour le marché de niche que représente le marché des MO (Figure 4). Ainsi, de grands acteurs tels que Novartis, Roche, Pfizer, Sanofi ou BMS sont eux aussi aujourd’hui activement impliqués dans la recherche de traitements pour les maladies rares. Certains ont fait le choix de développer leur propre recherche dans le domaine (Novartis par exemple), et d’autres ont

opté pour la fusion-acquisition d'une des PME déjà spécialisée dans ce type de recherche (on pensera ici à la fusion-acquisition de Genzyme par Sanofi-Aventis en 2011, pour 20,1 milliards de dollars US).

Comme nous le montre le tableau ci-dessous (Tableau 1), la plupart des compagnies leader des ventes de MO en 2012 font partie du top 50 des compagnies pharmaceutiques mondiales (à l'exception de 2), et 13 d'entre elles font même partie du top 20. On voit donc bien que les géants de l'industrie pharmaceutique sont aujourd'hui leader également dans le marché des MO.

Tableau 1 : Top 20 mondial compagnies vendant des MO (en milliards de \$ et market share), comparé au rang global (en chiffre d'affaire) de ces compagnies, en 2012¹⁶

Rang MO	Compagnie	Ventes MO mondiales en 2012 (en milliards de \$)	Part de Marché MO en 2012	Rang global 2012 (rapport au CA) ¹⁷
1	Novartis	10,9	13,1%	2
2	Roche	8	10,8%	5
3	Pfizer	5,4	6,6%	1
4	Celgene	4,9	6,0%	27
5	Bayer	4,2	5,1%	16
6	Merck KGaA	3	3,6%	3
7	Sanofi	2,9	3,5%	4
8	Biogen Idec	2,9	3,5%	34
9	Eli Lilly	2,6	3,1%	9
10	Amgen	2,6	3,1%	13
11	Baxter International	2,5	3,0%	23
12	Actelion	1,8	2,2%	48
13	Merck & Co	1,8	2,2%	3
14	Johnson & Johnson	1,8	2,1%	8
15	Bristol-Myers Squibb	1,7	2,1%	11
16	Shire	1,7	2,0%	32
17	Novo Nordisk	1,5	1,9%	18
18	GlaxoSmithKline	1,4	1,6%	6
19	Alexion Pharmaceuticals	1,1	1,4%	>50
20	Vertex Pharmaceuticals	0,2	0,2%	>50
Total top 20		62,9	77,1%	
Autres		19	22,9%	

Mais pourquoi ces géants de l'industrie pharmaceutique portent-ils un intérêt si grand pour les maladies rares et MO ?

La croissance d'intérêt pour ce secteur est tout d'abord liée au fait que le potentiel de retour sur investissement (ROI) est dorénavant important grâce aux différentes facilitations financières et à la simplification de la recherche dans le domaine des maladies rares (ces points seront développés par la suite).

¹⁶ EVALUATE PHARMA. Orphan drug report 2013. http://cataloniabio.org/wp-content/uploads/EP_OrphanDrugReport2013-reduced1.pdf. p.7. Consulté le 18 juillet 2014.

¹⁷ PHARMEXEC. Top 50 Global de l'Industrie Pharmaceutique, selon le classement «Pharm Exec 50» de 2012. <http://pharmactuposition.blogspot.fr/2012/06/classt-mondial-labos-pharma-2012.html>. Consulté le 18 juillet 2014.

Par ailleurs, la phase III de la recherche pour les MO est beaucoup moins coûteuse grâce au nombre de patients très inférieur par rapport aux médicaments non-orphelins (selon une étude d'Evaluate pharma¹⁸, la taille moyenne d'une étude de phase III pour le développement d'un MO est de 633 patients, contre 3.758 patients pour un médicament non-orphelin). La taille de la population a un impact important sur le coût final de cette phase de développement, et sur le ROI final. Ainsi la même étude estime que le ROI de la phase III d'un MO est 1,7 fois plus important que celui d'un médicament non-orphelin, et que si les MO ne représentent que 20% des investissements de phase III dans le secteur pharmaceutique, ils sont responsables de 32% de la NPV (Net Present Value, illustrant la création de valeur). Dans le secteur des MO, le ROI espéré (NPV/coût de phase III) est de 10,3 fois l'investissement, vs. 6 fois l'investissement pour les médicaments non-orphelins (Figure 5).

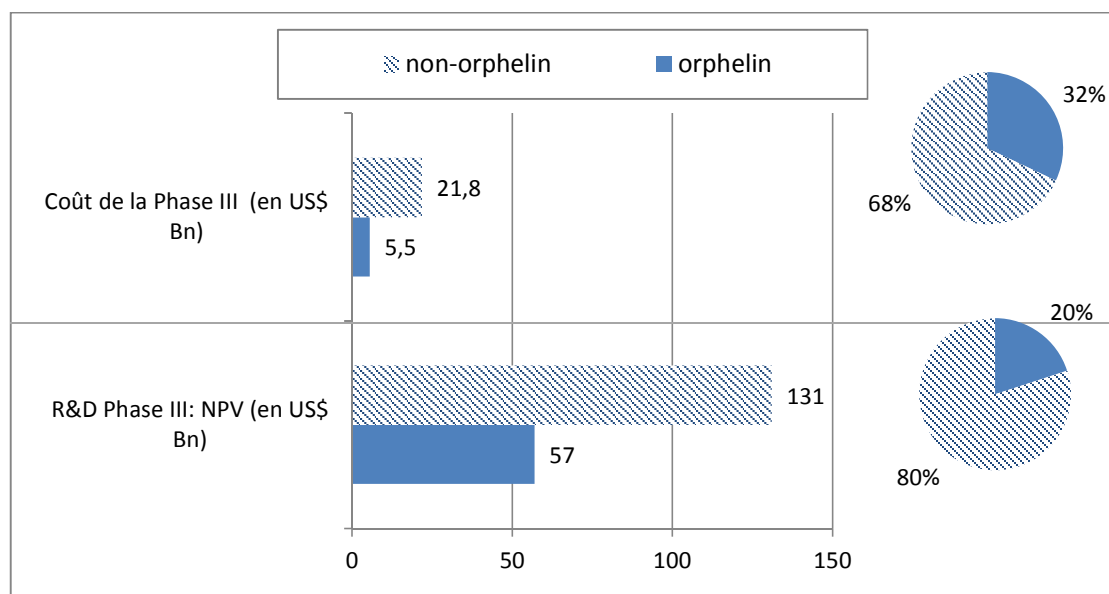


Figure 5: Coûts et création de valeur associés à la phase III de développement de MO et non-orphelins (en milliards de US\$), et % correspondants vis à vis de l'industrie générale¹⁹

¹⁸ EVALUATE PHARMA. Orphan drug report 2013. http://cataloniabio.org/wp-content/uploads/EP_OrphanDrugReport2013-reduced1.pdf. p.9. Consulté le 19 juillet 2014.

¹⁹ EVALUATE PHARMA. Orphan drug report 2013. http://cataloniabio.org/wp-content/uploads/EP_OrphanDrugReport2013-reduced1.pdf. p.10. Consulté le 19 juillet 2014.

Les géants de l'industrie pharmaceutique s'intéressent également de plus en plus aux MO du fait de la probable extension d'indication de ceux-ci à des indications non-orphelines, pouvant représenter une source de revenus importante. En effet, faisant face à la forte concurrence que représentent les génériques pour leurs blockbusters, les laboratoires pharmaceutiques cherchent aujourd'hui à diversifier leur activité, se tournant principalement vers des thérapies de niches à fort potentiel en termes de création de valeur, à savoir les thérapies ciblées, les biotechnologies et les MO.

Plusieurs stratégies sont ensuite utilisées par les laboratoires pharmaceutiques afin d'assurer une croissance de revenus attribuée au MO concerné (Figure 6). Celle-ci peut être liée à différents facteurs :

- Soit le médicament a pour première indication le traitement d'une maladie orpheline : le revenu associé à celui-ci pourra être potentialisé en cherchant à réaliser une augmentation de la population cible et donc du volume (ce sera le cas des stratégies 1 et 2, qui correspondent à des extensions d'indications soit à une maladie non-orpheline (stratégie 1), soit à une autre maladie orpheline, différente de l'indication première (stratégie 2))
- Si le médicament a pour première indication une pathologie non-orpheline, l'extension d'indication à une maladie orpheline et donc la pénétration d'un marché de niche peut permettre d'optimiser le prix et l'accès au marché de celui-ci, et donc également mener à une croissance de revenu (il s'agira de la stratégie 3)

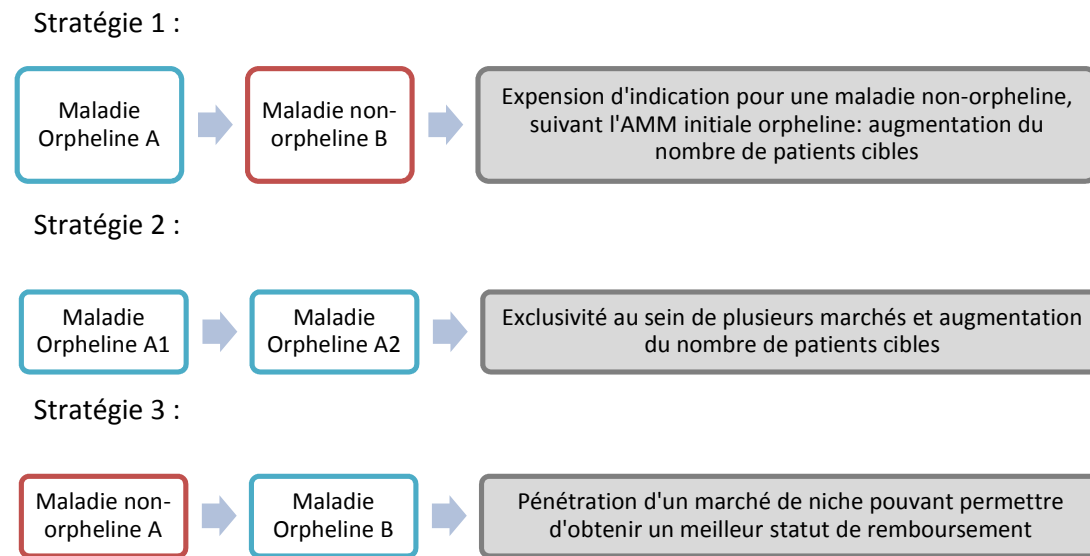


Figure 6: Potentielles stratégies pour augmenter les revenus associés à un MO (protection de marché ou augmentation des ventes)

Un exemple classique de la stratégie 1 (extension d'indication à une ou plusieurs indications non-orphelines) est celui du Remicade (infliximab). Initialement indiqué dans la maladie de Crohn (maladie orpheline), il a ensuite été approuvé pour d'autres indications non-orphelines telles que la polyarthrite rhumatoïde, les rhumatismes psoriasiques, la rectocolite hémorragique et la spondylarthrite ankylosante, ainsi que dans la forme pédiatrique de la maladie de Crohn. Toutes ces nouvelles indications ont été à l'origine d'une forte croissance des prescriptions dans les années suivantes.

La stratégie 2 (extension d'indication à d'autres indications orphelines) peut être illustrée par le Gleevec (imatinib mesylate [Glivec en UE]), initialement indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2003 [FDA²⁰] (indication orpheline). Par la suite, il obtiendra des indications dans d'autres maladies orphelines comme les tumeurs stromales gastro-

²⁰ FDA. Gleevec approval. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>. Consulté le 19 juillet 2014.

intestinales (2004, FDA) et d'autres indications orphelines en oncologie au cours de 2006. Ce médicament, indiqué uniquement dans des pathologies orphelines, a dépassé en 2007 le seuil des 3 milliards de dollars US (ventes mondiales).

Enfin, un bon exemple de la stratégie 3 (extension d'indication à une indication orpheline, pour une molécule auparavant non désignée comme telle) est celui du Prograf (tacrolimus). En 1994, cette molécule est approuvée par la FDA dans le traitement des rejets post-transplantation (indication non-orpheline). Douze ans plus tard, en 2006, le Prograf obtient le statut de MO dans le traitement de la prophylaxie des rejets de transplantation chez les patients recevant un transplant cardiaque²¹.

Malgré l'intérêt croissant des grandes industries pharmaceutiques, il faut noter qu'environ 85%²² des demandes de désignation orpheline sont réalisées par les PME durant ces dernières années. La réglementation européenne sur les MO et les mesures incitatives qu'elle propose a donc permis de stimuler le développement de ces compagnies pharmaceutiques, qui pour bon nombre d'entre elles sont spécialisées dans les biotechnologies.

Nous allons par la suite étudier les réglementations d'accès au marché et fixation de prix particulières aux MO en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. Cela nous permettra de faire aboutir notre analyse sur différentes études de cas qui nous permettront de comprendre les différences entre les systèmes et d'évaluer quels changements permettraient d'aboutir à un système optimal.

²¹ FDA. Prograf approval. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>. Consulté le 19 juillet 2014.

²² HEEMSTRA, H.E. et al. (2008) Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. *Drug Discov. Today* 13, 670– 676.

2. ACCES AU MARCHÉ : REGLEMENTATIONS PARTICULIERES AUX MO

Des critères particuliers à chaque marché permettent de désigner un médicament comme orphelin, correspondant en général à des critères de prévalence (fréquence de l'affection que l'on cherche à diagnostiquer, prévenir ou traiter avec le médicament concerné) et économique (rentabilité). La reconnaissance de ces critères requiert ensuite une procédure particulière dans le but d'obtenir la désignation orpheline puis l'accès au marché. Dans cette partie, nous étudierons les critères et procédures qui s'appliquent dans chacun des pays concernés (France [Europe], Etats-Unis, Japon).

2.1. En Europe et en France

2.1.1 Désignation orpheline

Selon l'article 3, §1 du Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil²³, « un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique **ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté**, au moment où la demande est introduite,

ou

qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est **peu probable que, en l'absence de mesures**

²³ COMMISSION EUROPEENE. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins, article 3,§1. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>. Consulté le 17 juillet 2014.

d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire

et

b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. »

Conformément à la réglementation européenne n° 141/2000, seuls les médicaments à usage humain peuvent être désignés comme «MO». Par conséquent, il ne concerne pas les médicaments vétérinaires, les dispositifs médicaux, les compléments alimentaires et les produits diététiques. Cette réglementation diffère de la législation américaine, qui autorise également le statut de MO pour ces types de produits²⁴.

On notera ici que le premier critère correspond bien au critère de prévalence (correspondant à la prévalence des maladies rares selon l'UE), mais que si le critère de prévalence n'est pas rempli, un critère économique (non rentabilité) peut également justifier l'obtention de la désignation.

²⁴ COMMISSION EUROPEENE. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>. Consulté le 18 juillet 2014.

2.1.2. Obtention de la désignation et accès au marché du MO au niveau Européen

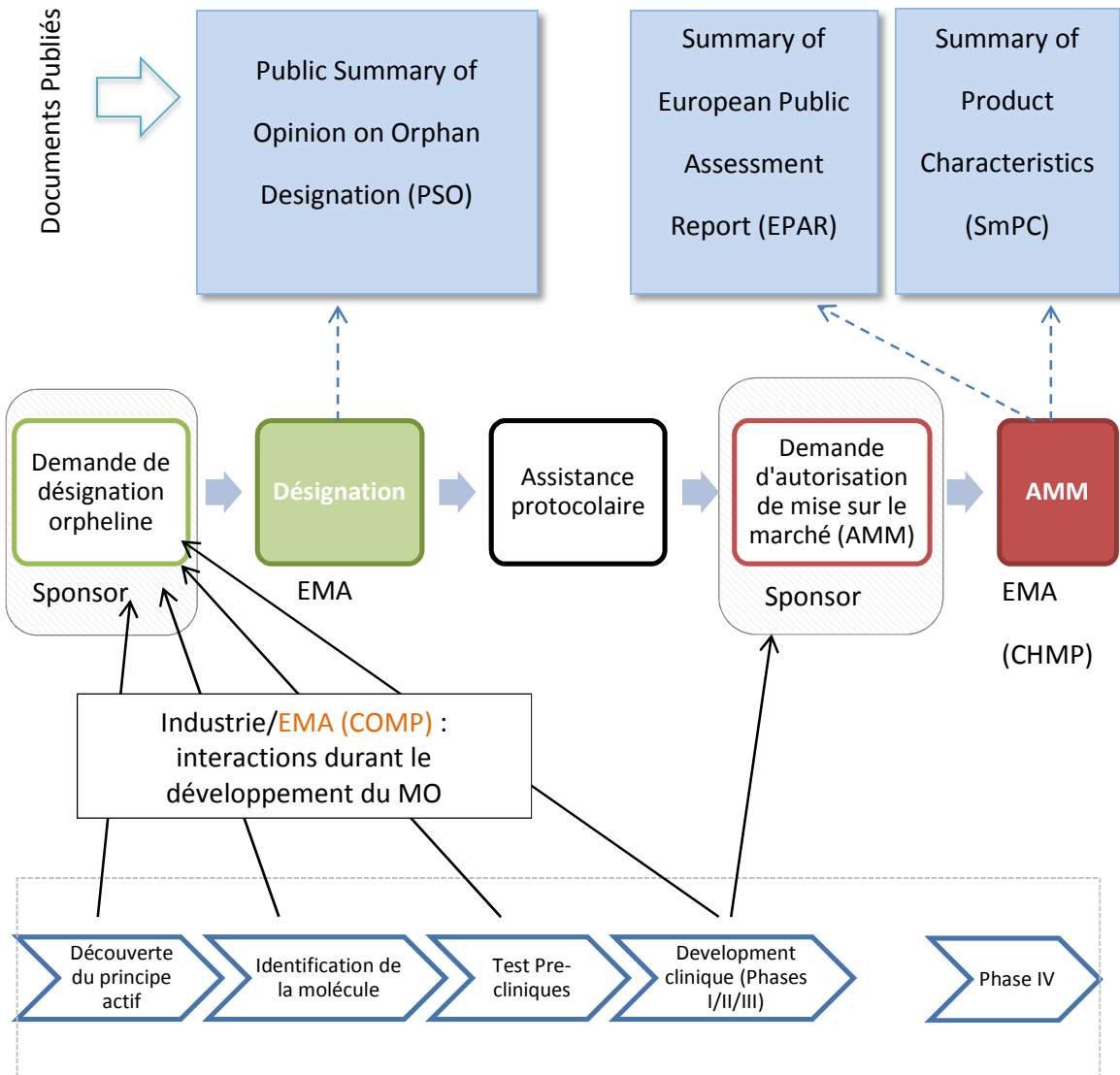


Figure 7: Schéma général des étapes de la désignation et l'accès au marché des MO au niveau Européen, en fonction du stade de développement

2.1.2.1. Obtention de la désignation orpheline

La première étape dans l'accès au marché d'un MO au niveau Européen est l'**obtention de la désignation orpheline**. Pour cela, le laboratoire (appelé sponsor) dépose un dossier de demande de désignation orpheline au COMP (comité de l'EMA responsable des MO [cf encadré ci-dessous]). Le délai d'évaluation du dossier est de maximum 90 jours. Le sponsor

doit notifier l'EMA (par email) de l'intention de soumettre une demande le plus tôt possible, au plus tard deux mois avant la soumission du dossier.

Il est recommandé de demander la désignation de MO le plus tôt possible. Un faisceau de preuves démontrant l'intérêt d'une molécule ou traitement pour une maladie rare (résultats de tests in vitro, résultats pré-cliniques, revue de la littérature, etc.), suffit pour constituer un dossier de demande de désignation de MO.

Le plus souvent a lieu une réunion de pré-soumission (fortement recommandée par l'Agence Européenne), environ deux mois avant la soumission du dossier, gratuite. L'objectif est de s'assurer de la conformité du dossier et de vérifier que toutes les données requises sont incluses. Le délai d'évaluation étant de maximum 90 jours et ne pouvant pas être prolongé en cas de dossier incomplet (attente de complément de données), il est judicieux de la part du sponsor de le vérifier en amont avec l'Agence, et cette réunion a souvent un impact positif sur le succès de la demande. Les formulaires d'application, détails des données requises, etc. sont toutes disponibles sur le site de l'EMA. Le dossier soumis à l'EMA, rédigé en anglais, comprend une description détaillée de la maladie, de sa prévalence, de la prise en charge des patients, du médicament proposé, des preuves de concept et du stade de développement. Le dossier soumis est d'abord évalué par le COMP (qui rend son avis dans les 60 à 90 jours), puis évalué par la commission Européenne qui prend la décision finale (dans les 30 jours).

Remarque : Il existe depuis 2007 une procédure commune de demande de désignation de MO auprès de l'EMA et la FDA, qui a permis de réduire les contraintes administratives. D'ailleurs, si la demande n'a pas été soumise auparavant à la FDA, l'EMA recommande dans le cadre de la coopération EMA/FDA, de le faire conformément au document commun²⁵. Notons toutefois que les demandes doivent être faites selon les textes réglementaires de chaque région,

²⁵ EMA-FDA. Common EMA/FDA application form for orphan medicinal product designation. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048361.pdf>. Consulté le 18 juillet 2014.

puisqu'il n'y a pas d'harmonisation de la définition du MO et des critères de désignation correspondants entre les pays.

Même s'il n'existe pas encore d'accord entre le MHLW (Ministry for Health, Labour and Welfare) au Japon et l'EMA, l'Agence Européenne recommande également de réaliser une demande de désignation au Japon simultanément à la demande Européenne (si celle-ci n'a pas été faite au préalable)²⁶.

Il est important de noter qu'un médicament peut être désigné orphelin à n'importe quel moment de son développement, mais que cela ne correspond aucunement à une autorisation de commercialisation. Cela ne signifie pas que le médicament satisfera aux critères de tolérance, d'efficacité et de qualité indispensables à l'octroi d'AMM. La désignation permet donc d'avoir accès aux incitations qui sont liées au statut de MO, mais une demande d'AMM complète et indépendante devra être réalisée une fois que le développement clinique du médicament est terminé.

Une fois la désignation obtenue, le laboratoire bénéficie d'une **assistance protocolaire**, gratuite (une des incitations européennes que nous détaillerons par la suite) : l'EMA peut fournir un avis scientifique de manière à guider le demandeur dans ses choix lors du développement de son médicament, afin de répondre aux exigences réglementaires européennes et de préparer son dossier de demande d'AMM. Cette assistance augmente les chances de succès de la future demande d'AMM.

Chaque année, le titulaire d'un produit ayant reçu la désignation orpheline est tenu de soumettre un rapport sur l'état de développement du médicament. Ce rapport doit, pour l'indication orpheline concernée, contenir des informations sur :

- les études cliniques achevées ou en cours,

²⁶ EMA. How to apply for orphan designation.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000519.jsp&mid=WC0b01ac05804ece5e. Consulté le 24 juillet 2014.

- le plan des études à venir,
- le statut réglementaire du produit en Europe,
- les mesures incitatives attribuées.

COMP (Committee for Orphan Medicinal Products)

Le COMP a été créé en 2000 au sein de L'Agence européenne du médicament (EMA), qui comprend des représentants d'Etats de l'UE (ainsi que de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein), d'associations de malades (dont EURODIS) et de la Commission Européenne (CE).

Ses activités et son rôle : La tâche essentielle du Comité est **d'examiner les candidatures pour la désignation d'un MO**. En plus de ce rôle, le Comité:

- Conseille la CE sur la mise en place des politiques et des lignes directrices concernant les MO en Europe ;
- Aide la CE en étant responsable au niveau international des dossiers liés aux MO et en assurant la liaison avec les groupes de soutien de patients.

EURODIS (European Rare Diseases Organisation)

EURODIS est une ONG créée en 1997 financée en partie par l'AFM (Association Française de lutte contre les Myopathies, puissante association de patients financée en partie par les dons) et par la CE. Elle fédère 634 associations de patients atteints de maladies rares dans 58 pays, couvrant plus de 4.000 maladies, dans le but de soutenir les intérêts des patients en Europe et de favoriser le développement des MO. Elle est représentée au COMP et à l'EMA.

2.1.2.2. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché Européenne

Une fois les essais cliniques amenés à leurs termes, le sponsor peut adresser une demande d'AMM, évaluée par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Le règlement CE n°726/2004 rend obligatoire la **procédure centralisée d'AMM** pour les MO (sans que le sponsor n'ait besoin de prouver son éligibilité à celle-ci)²⁷. Le sponsor a également besoin de soumettre une demande de **réexamen de la désignation orpheline**²⁸ afin d'être éligible à l'obtention de l'extension d'exclusivité de marché à 10 ans (mesure incitative qui sera étudiée par la suite). En effet, la désignation comme MO et la délivrance d'une AMM sont conditionnées par des critères et des procédures indépendantes, et des décisions différentes peuvent être prises pour ce qui est de la condition désignée et de l'indication thérapeutique autorisée. Le sponsor peut demander une demande de révision de la désignation avant la présentation de la demande d'AMM²⁹, car si l'indication thérapeutique désignée ne correspond pas à l'indication thérapeutique autorisée pour l'AMM, le médicament ne bénéficiera pas des mesures incitatives.

Les rapporteur et co-rapporteur sont désignés par le CHMP et sont chargés d'évaluer le dossier d'AMM et de présenter un rapport d'évaluation sur ce dossier aux autres Etats Membres. Le CHMP émet ensuite un avis positif ou négatif et le transmet à la CE qui prendra la décision administrative d'octroyer ou non l'AMM.

²⁷ COMMISSION EUROPEENE. Règlement CE n°726/2004 du Parlement européen et du conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence Européenne des médicaments, Considérant 8. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf. Consulté le 24 juillet 2014.

²⁸ CHEMTOB-CONCÉ M.-C., Les médicaments orphelins – Cadre juridique international, européen et national, Les Études Hospitalières, Bordeaux, 2010.

²⁹ COMMISSION EUROPEENE. Document de la commission 2003/C 178/02, §C1, Condition désignée vs indication autorisée. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2003:178:0002:0008:en:PDF>. Consulté le 24 juillet 2014.

national uniquement, et non pas au niveau Européen, et ne sont pas spécifiques aux MO, mais à tous les médicaments répondant aux critères mentionnés précédemment. Deux cas peuvent se présenter :

- Soit une demande d'AMM a été déposée ou le sera bientôt par le laboratoire pharmaceutique développant le médicament dans le pays concerné; le laboratoire soumet alors à l'autorité administrative une demande d'autorisation temporaire d'utilisation pour un groupe de patients (ATU) de cohorte en France et en Italie, ou usage compassionnel dans les autres pays d'Europe, valable pour une durée limitée dans le pays considéré ;
- Soit le médecin traitant fait la demande aux autorités administratives d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU nominative en France) valable pour un malade nommément identifié et pour une durée limitée dans le pays considéré.

2.1.3. Mesures incitatives et aides Européennes

Un certain nombre de mesures incitatives et d'aide au développement de MO ont été mises en place dans l'UE. Selon l'article 9 du Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, celles-ci ont pour but de « *promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de MO et, en particulier, des mesures d'aide à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises telles que prévues par les programmes-cadres de recherche et développement technologique.* »

[2.1.3.1. Assistance protocolaire et scientifique \(Règlement \(CE\) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, article 6\)](#)

Une fois la désignation orpheline obtenue pour un médicament en cours de développement, l'EMA peut fournir un **avis scientifique** (non obligatoire, gratuit). Ceci a pour but de guider le

demandeur dans ses choix pour optimiser le développement du MO afin de répondre aux exigences réglementaires européennes et de préparer son dossier de demande d'AMM. Cette assistance augmente les chances de succès de la future demande d'AMM.

Un groupe de travail spécifique a été constitué au sein de l'EMA pour répondre à ces demandes (pour les MO et médicaments non-orphelins, pouvant également demander un avis scientifique à l'EMA mais non gratuit): le **Scientific Advice Working Party (SAWP)**. Ce groupe de travail peut fournir une expertise dans les différents domaines de développement scientifique (toxicologie, pharmacocinétique, statistique, etc.).

Le développement d'un MO implique des challenges importants et particuliers au statut de ce médicament, notamment la difficulté de trouver suffisamment de patients disposés à participer aux différentes phases des études cliniques. C'est pourquoi l'assistance du SAWP, permettant au sponsor de savoir comment outrepasser ces difficultés, constitue une incitation importante.

De manière générale, les conseils scientifiques fournis par l'EMA sont perçus comme un moyen de faciliter et d'améliorer la mise à disposition accélérée de produits médicinaux pour les patients et professionnels des soins de santé, ainsi que comme un moyen de promouvoir l'innovation et la recherche.

[2.1.3.2. Accès à la procédure centralisée de demande d'AMM \(\(Règlement \(CE\) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, considérant 8\)](#)

Comme nous l'avons vu précédemment, les MO ont accès automatiquement et obligatoirement à la procédure centralisée de demande d'AMM européenne. Ceci a pour but de simplifier les démarches du demandeur qui dépose un dossier unique d'AMM auprès de l'EMA, et la décision de la CE est valable dans tous les états membres de l'UE.

2.1.3.3. [Exclusivité commerciale \(Règlement \(CE\) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, article 8\)](#)

Indépendamment du brevet, une exclusivité commerciale dans la CE peut être accordée pour une indication thérapeutique donnée. Cela signifie que durant cette période, aucune autre demande d'AMM ou d'extension d'AMM pour cette indication ne sera acceptée par la communauté et ses états membres, sauf si le nouveau médicament dispose d'un mécanisme d'action différent. Cette incitation a pour objectif d'éviter que des médicaments de qualité et efficacité similaires se retrouvent sur le marché pour une même indication, pour laquelle le marché concerné est déjà petit.

Un bon exemple de MO n'ayant pas pu accéder à l'AMM européenne du fait de l'exclusivité commerciale au sein de l'UE est celui **d'Elelyso (taliglucerase alpha) de Proctalix Biotherapeutics**. En effet, celui-ci fut le troisième traitement par enzyme de substitution (ERT) pour la maladie de Gaucher. Ayant obtenu sa désignation orpheline aux Etats-Unis en mai 2012, l'EMA n'a pas pu accepter la demande d'AMM en UE à cause de l'exclusivité commerciale de 10 ans obtenue par Vpriv (velaglucerase) de Shire en 2010 et du fait de la similarité entre les deux produits.

Remarque : le premier ERT mis sur le marché fut Cerezyme (imiglucérase) de Genzyme, approuvé aux Etats-Unis en 1994 et en Europe en 1997, avant donc l'instauration des mesures d'incitation en Europe et dans tous les cas plus de dix ans avant l'arrivée sur le marché d'Elelyso.

Depuis 2009, un accord entre Proctalix et Pfizer donne à Pfizer tous les droits de développement et commercialisation du taliglucérase alpha, sauf en Israël et au Brésil. On notera qu'aux Etats-Unis, Elelyso se démarque par un prix beaucoup moins important que les autres ERT : à un prix de 1.190 US\$ pour 2 flacons (correspondant au total à 400 unités), il est

donc 25% moins cher que Cerezyme (1.586 US\$ le flacon de 400 unités) et 20% moins cher que Vpriv (1.377 US\$ le flacon de 400 unités).

L'article 8 prévoit la possibilité de réduire cette exclusivité à 6 ans s'il est prouvé en fin de 5^{ème} année que le MO ne répond plus aux critères de désignation orpheline, notamment si la rentabilité du MO est suffisante pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité commerciale.

L'article prévoit également des dérogations à l'exclusivité commerciale dans les cas suivants :

- « le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du MO initial a donné son consentement au second demandeur » ou
- « le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du MO initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantité suffisante » ou
- « le second demandeur peut établir, dans sa demande, que le second médicament, quoique similaire au MO déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects. »

Selon le règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique³², la période d'exclusivité commerciale pour le MO à usage pédiatrique est prolongée de 2 ans, et est donc de 12 ans.

2.1.3.4. [Groupe d'experts de la commission sur les maladies rares](#)

Instauré par la décision (2013/C 219/04) du 30 Juillet 2013 de la CE, il remplace le Comité d'experts de l'Union Européenne sur les maladies rares (EUCERD). L'EUCERD avait été officiellement créé par la décision de la CE du 30 novembre 2009 (2009/872/EC) et lui-même remplaçait la Task Force maladies rares (RDTF) mis en place en Janvier 2004.

³² COMMISSION EUROPEENE. Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique du 12 décembre 2006, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004. Considérant 29. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32006R1901&from=FR>. Consulté le 24 juillet 2014.

Le groupe d'experts de la commission sur les maladies rares, ayant pris fonction en 2014, est chargé, dans le domaine des maladies rares :

- d'assister la CE dans la préparation des recommandations et guidelines ;
- de conseiller la CE vis-à-vis de l'implémentation des mesures et de suggérer des moyens d'améliorer les mesures prises ;
- de conseiller la CE sur la surveillance, l'évaluation et la publication des résultats quant aux mesures prises par l'UE et aux niveaux nationaux ;
- de conseiller la CE sur la coopération internationale
- de fournir à la CE une vue d'ensemble des mesures européenne et nationales ;
- de favoriser les échanges d'expérience, les politiques et les pratiques entre ces entités.

2.1.3.5. [EUROPLAN \(European Project for Rare Diseases National Development\)](#)

EUROPLAN (The European Project for Rare Diseases National Plans Development) est un projet cofinancé par la CE lancé en avril 2008 et destiné à recenser les actions mises en place pour les maladies rares dans les pays membres de l'UE. Il doit également proposer des recommandations, de la méthodologie pour permettre à chaque état membre de l'UE de définir son propre plan national pour les maladies rares.

Le premier EUROPLAN fut lancé en 2008³³ pour un projet sur 3 ans, et a donné lieu à 15 conférences nationales EUROPLAN.

³³ EUROPLAN. The EUROPLAN project. <http://www.europlanproject.eu/europlanproject/project21.html>. Consulté le 25 juillet 2014.

Les objectifs principaux étaient :

- d'élaborer des recommandations servant d'outils au développement de plans nationaux pour les maladies rares ;
- d'élaborer des indicateurs pour la surveillance des plans nationaux ;
- de s'entretenir avec les différents acteurs du secteur des maladies rares dans chaque pays à propos des recommandations, afin de potentiellement les améliorer ;
- de promouvoir les recommandations et d'en assurer la communication via les conférences nationales EUROPLAN.

Ayant été à l'origine de résultats concluants, un deuxième EUROPLAN a été mis en place pour la période 2012-2015, reprenant les mêmes objectifs.

2.1.3.6. [Incitations financières](#)

- Exonérations de redevances

Selon le considérant 7 du Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, dans le cas des MO, « il y a lieu d'accorder une dispense, au moins partielle, de la redevance due à l'agence et de prévoir le dédommagement de la perte de recettes qui en résulte pour cette dernière au moyen d'une contribution prélevée sur le budget communautaire ».

Afin d'accorder de telles exonérations de redevances, l'EMA utilise une contribution spéciale accordée par la CE et soumise annuellement à l'approbation du Parlement Européen. Le directeur exécutif de l'EMA doit présenter à la fin de chaque année un rapport détaillé concernant l'utilisation de ce fond spécial, et s'il n'a pas été intégralement utilisé durant l'année, cela entraîne un report de l'excédent dégagé sur le montant de la contribution de l'année suivante, dont cette somme est déduite.

Les réductions de redevances sont envisagées pour toutes les activités de l'EMA concernant les MO, en particulier les redevances relatives à la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, aux inspections et à l'assistance au développement (élaboration des protocoles).

La dernière politique en matière de réduction des redevances a pris effet au 1^{er} février 2009 et renforce les avantages financiers accordés aux PME³⁴ :

- Tous les sponsors de MO bénéficient d'une exonération totale des frais d'assistance protocolaire et d'inspection avant autorisation.
- L'exonération des frais de demande d'AMM est totale pour les PME (Petites et Moyennes Entreprises), et elle est de 50% pour les autres sponsors.
- La première année après l'obtention d'une AMM pour un MO, la taxe annuelle post-autorisation est supprimée uniquement pour les PME.

- Programmes-cadres pour la recherche et le développement technologique

Les structures développant des MO peuvent se voir allouer des crédits dans le cadre de programmes et initiatives de la Communauté et des États membres en faveur de la recherche et du développement (dont les **programmes-cadres communautaires**). Les **Programmes-cadres pour la recherche et le développement technologique (PCRD)**, appelés aussi Programmes-cadres ou en abrégé FP (du sigle anglais Framework Programme), sont des programmes de financement créés en 1984 par l'Union Européenne en vue de soutenir et d'encourager la recherche européenne à des fins de soutien à la compétitivité de l'industrie.

C'est dans le quatrième programme cadre (1994-1998) pour la « recherche et le développement technologique » que sont couvertes pour les premières fois les activités de recherche sur le développement des MO et le soutien de la recherche fondamentale et clinique sur les maladies rares (au sein du programme « Biomédecine et santé », qui comporte un domaine « Recherche sur les maladies rares »).

³⁴ EMA. EMEA/63200/2009 (4/02/2009) Public Statement on Fee Reduction for Designated Orphan Medicinal Products. http://s3.amazonaws.com/zanran_storage/www.emea.europa.eu/ContentPages/26134414.pdf. Consulté le 24 juillet 2014.

Le cinquième programme cadre (1998-2002), correspondant à la période de début de législation au niveau Européen sur les MO, continuera dans la lignée avec le programme « qualité de la vie et gestion des ressources du vivant », qui apporte un soutien spécifique à la recherche sur les maladies rares.

Aujourd'hui, le programme en cours est le programme Horizon 2020³⁵ pour la recherche et le développement pour la période 2014-2020. Il prend la suite du Septième programme-cadre de recherche et du programme pour la compétitivité et l'innovation (CIP 2007-2013). Il est doté d'un budget de 80 milliards d'euros. Ce programme a pour but de favoriser l'utilisation et le développement des infrastructures de recherche, de renforcer les capacités d'innovation des PME, de permettre le développement des capacités régionales de recherche et de lancer des actions de coopération internationale.

- Les programmes d'Action Communautaire dans le champ de la santé publique

En septembre 2002, le Parlement Européen et le Conseil Européen ont adopté le **premier programme d'action communautaire pour la santé publique**. Ce programme couvre une période de six ans (**de 2003 à 2008**) et a été suivi par un **deuxième programme pour la période 2008-2013**³⁶. Les maladies rares sont au centre de ce deuxième programme, et pour ce secteur les deux lignes d'actions principales sont l'échange d'informations via les réseaux d'information déjà existants dans le domaine des maladies rares, et le développement de stratégies et de mécanismes d'échanges d'information et de coordination au niveau européen pour encourager la continuité du travail et la coopération transnationale. L'enveloppe

³⁵ COMMISSION EUROPEENE. What is horizon 2020? <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/what-horizon-2020>. Consulté le 15 novembre 2015.

³⁶ COMMISSION EUROPEENE. Décision No 1350/2007/CE du parlement européen et du conseil du 23 octobre 2007 établissant un deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2008-2013). http://ec.europa.eu/health/programme/policy/2008-2013/index_en.htm. Consulté le 24 juillet 2014.

financière pour l'exécution du programme pour la période a été établie à 321,5 millions d'euros.

Le « Troisième programme Santé (2014-2020) »³⁷ a ensuite été mise en place pour un budget de 449,4 millions d'euros, poursuivant 4 grands objectifs :

- Agir en faveur de la santé, prévenir les maladies et créer des conditions favorables à des modes de vie sains, en tenant compte du principe de l'intégration des questions de santé dans toutes les politiques ;
- Protéger les citoyens de l'Union des menaces transfrontières graves sur la santé ;
- Contribuer à des systèmes de santé innovants, efficaces et viables ;
- Améliorer l'accès des citoyens de l'Union à des soins de santé de meilleure qualité et plus sûrs

L'accent est également mis sur la nécessité d'augmenter l'accès à l'expertise médicale au-delà des frontières, ainsi qu'à l'information, notamment pour les maladies de faible prévalence, très spécifiques, ou pour les maladies rares. D'un point de vue implémentation, le plan prévoit la mise en place de Réseaux de Référence Européens, notamment pour les maladies rares.

2.1.4. Mesures Incitatives françaises

La France a pris depuis quelques années de nombreuses initiatives dans ce domaine en lien avec les associations de malades, grâce en particulier à l'Association Française contre les Myopathies :

- Création d'une mission des « médicaments orphelins » (1995) ;
- Financement d'une ligne d'assistance téléphonique pour les malades (1995) et d'un serveur d'information «Orphanet» (1997) ;

³⁷ COMMISSION EUROPEENE. Programme Santé. http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_fr.htm. Consulté le 29 novembre 2015.

- Financement de la recherche clinique sur les maladies rares dans le programme de recherche clinique hospitalier (depuis 2001) ;
- Mise à disposition de la liste des essais cliniques par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (2002) ;
- Création d'un groupement d'intérêt scientifique intitulé «Institut des Maladies Rares» (2002)

La politique volontariste française dans le domaine des maladies rares a en grande partie été à l'origine de l'adoption en décembre 1999 du règlement européen sur les MO.

Aujourd'hui, tous les pays de l'UE sont tenus d'appliquer le Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, et peuvent également ajouter leurs propres mesures incitatives Nationales. La France propose donc quelques mesures particulières au marché français, en termes financier et de facilitation d'accès au marché de MO.

- Incitations financières

Un certain nombre de mesures visant à favoriser le développement des MO en France, en ligne avec les mesures incitatives européennes (Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil), ont été instaurées et sont aujourd'hui référencées dans le Code de la Sécurité Sociale (articles L. 138 et L. 245) et dans le Code de la Santé Publique (article L. 5121 – 17)³⁸.

Tout d'abord, le Code de la Santé Publique (article L. 5121 – 17³⁹) rappelle l'exonération de taxes dues à la CE prévue par le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil dans le cas des MO. Cet article précise également que les MO sont exempts de la taxe

³⁸ CHEMTOB-CONCÉ M.-C., Les médicaments orphelins – Cadre juridique international, européen et national, Les Études Hospitalières, Bordeaux, 2010.

³⁹ LEGIFRANCE. Article L5121-17 du Code de la santé publique ; dispositions générales. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=97E0768FE309A63091C4DD0C27452EA4.tpdjo07v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171366&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140803. Consulté le 28 juillet 2014.

annuelle prélevée par l'AFSSAPS (maintenant ANSM) sur les médicaments et produits bénéficiaires d'une AMM nationale ou communautaire.

Le Code de la Sécurité Sociale, dans les articles L.138 et L.245 prévoit les exonérations de taxes suivantes (au profit de la Sécurité Sociale) pour les laboratoires pharmaceutiques produisant des MO :

- Une contribution est normalement due, par les entreprises produisant des spécialités pharmaceutiques ou les distribuant en gros, en cas d'accroissement du chiffre d'affaire par rapport à l'année précédente (supérieur au taux de progression de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie fixé par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale [LFSS])⁴⁰. Les MO ayant un chiffre d'affaire hors taxe inférieur à 30 millions d'euros sont exempts de cette contribution.
- Une remise de 30% du chiffre d'affaire⁴¹ (s'il ne dépasse pas 30 millions d'euros) est accordée au promoteur de MO sur la taxe liée à la promotion pharmaceutique au profit de la Sécurité Sociale.
- Les MO dont le chiffre d'affaire remboursable n'est pas supérieur à 20 millions d'euros sont exempts de la taxe sur les ventes réalisées en France métropolitaine, fixée à 0,17%⁴².

⁴⁰ LEGIFRANCE. Article L138-10 du Code de la Sécurité Sociale.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740405&dateTexte=&categorieLien=cid>. Consulté le 28 juillet 2014.

⁴¹ LEGIFRANCE. Article L245-2 du Code de la Sécurité Sociale.
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=99D76A2E153BD6E815546C462E792F39.tpdjo07v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006172589&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20140803. Consulté le 28 juillet 2014.

⁴² LEGIFRANCE. Article L245-6 du Code de la Sécurité Sociale.
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=99D76A2E153BD6E815546C462E792F39.tpdjo07v_1?idArticle=LEGIARTI000028392623&cidTexte=LEGITEXT000006073189&categorieLien=id&dateTexte=20140803. Consulté le 28 juillet 2014.

- Plan national maladies rares

Le premier **Plan national maladies rares**⁴³, lancé en 2005 pour une période de trois ans (**2005-2008**), vient développer, renforcer et donner une cohérence aux différentes initiatives déjà prises par la France à l'égard des MO. Il fixe comme priorité d'« assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge » des personnes souffrant d'une maladie rare.

Plus tard, le **plan national maladies rares 2011-2014**⁴⁴ a renouvelé l'ambition du plan précédent 2005-2008. Il vise à améliorer la qualité de la prise en charge des patients, à développer la recherche et à amplifier les coopérations européennes et internationales.

Pour améliorer les soins dus à chaque patient, le plan pose des objectifs concrets sur le suivi médical et médico-social. Mieux évaluer les centres de référence maladies rares, les aider à progresser dans la rédaction des protocoles de soins, mettre à disposition des médecins des équipements de haute technologie figurent parmi les objectifs prioritaires du ministère chargé de la santé, déclinés au plus près des patients grâce aux Agences Régionales de Santé (ARS) et aux hôpitaux.

- Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) sont délivrées pour des spécialités, dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques, destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares, pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié.

⁴³ SANTE.GOUV. Plan National Maladies Rares 2005-2008.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Maladies_rares_plan_sante_publique_2005_2008.pdf. Consulté le 28 juillet 2014.

⁴⁴ SANTE.GOUV. Plan National Maladies Rares 2011-2014.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf. Consulté le 28 juillet 2014.

Ce dispositif, mis en place en France depuis 1994, concerne plusieurs centaines de spécialités pharmaceutiques. Il a permis le traitement par de nouveaux médicaments, de milliers de patients atteints de pathologies graves et en situation d'échec thérapeutique, et ceci, plusieurs mois avant leur AMM.

En pratique, il existe deux types d'ATU (Article L.5121-12 du CSP) :

- *Les ATU nominatives* : concernent un seul malade, nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.
 - *Exemple* : Uplyso (Elelyso) de Pfizer/protalix : ne bénéficiant ni d'une AMM européenne du fait de l'exclusivité commerciale de Vpriv, ni d'une AMM en France, ce médicament est toutefois disponible en ATU nominative. Il a cependant été disponible en ATU de cohorte depuis l'autorisation de la FDA jusqu'au refus de la demande d'AMM en octobre 2012 par la CE. Le maintien d'une ATU de cohorte étant subordonnée au dépôt d'une demande d'AMM et à la suite qui y est donnée, le refus de l'AMM a entraîné de fait l'abrogation de l'ATU en cours. Néanmoins, la balance bénéfice/risque de ce traitement a été considérée comme positive par le CHMP, et il a donc été rendu disponible à partir du 31 janvier 2013⁴⁵ sous ATU nominative, devant être demandée auprès de l'ANSM selon les modalités définies dans le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) d'ATU nominative en vigueur.
- *Les ATU de cohorte* : concernent un groupe ou sous-groupe de patients. Ceux-ci sont traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un PUT et de recueil d'informations. L'ATU de cohorte est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

⁴⁵ COMMUNIQUE PFIZER. Uplyso, Abrogation de l'ATU de cohorte, Mise en place des ATU nominatives. http://www.cetl.net/IMG/doc/UPLY_Abrogation_ATUc_Passage_ATUn_11DEC12_valide_ANSM.doc. Consulté le 28 juillet 2014.

→ On dénombre 213 spécialités pour lesquelles des ATU de cohorte ont été octroyées du 01/01/2014 au 30/06/2014, et 16 spécialités pour lesquelles une date d'arrêt des ATU de cohorte a été prononcée par l'ANSM sur la même période⁴⁶.

Les ATU sont accordées pour une durée déterminée qui ne peut pas dépasser un an et peuvent être renouvelées.

Les médicaments qui font l'objet d'une ATU ne sont disponibles que dans les établissements de santé au sein desquels ils sont, soit administrés aux patients hospitalisés, soit, dans certaines conditions, vendus au public par les pharmacies hospitalières dûment autorisées.

Les médicaments faisant l'objet d'une ATU sont pris en charge par l'assurance maladie à prix libre à 100% pendant leur durée de validité.

2.2. Aux Etats-Unis

Les autorités responsables de la Santé Publique ont pris conscience de la nécessité d'une législation sur le MO dès 1983 avec la signature de l'Orphan Drug Act. Cette loi définit le MO par rapport à la prévalence de la maladie pour le traitement de laquelle il est indiqué, dans la population américaine.

2.2.1. Désignation orpheline

L'Orphan Drug Act⁴⁷ en 1983 définit pour la première fois le statut légal du MO aux Etats-Unis, indiquant que « tout MO est indiqué pour une maladie ou une circonstance assez rare aux

⁴⁶ SANTE.GOUV. Liste des Spécialités pour lesquelles des ATU ont été octroyées du 01/01/2014 au 30/06/2014. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Ministere_Tableau_ATU_janvier_2014_a_juin_2014_valide_ANSM_CIP_300714_2_.pdf. Consulté le 28 juillet 2014.

⁴⁷ FDA. SEC. 526 of the Federal Food Drug and Cosmetic Act. [21 USC 360bb]. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/significantamendmentstotheftdcact/orphandrugact/default.htm>. Consulté le 2 août 2014.

Etats-Unis pour que l'on ne puisse raisonnablement en amortir les coûts de développement et de distribution par les seules ventes sur le territoire national ».

Différents amendements préciseront par la suite la définition de maladie rare aux Etats-Unis. Tout d'abord, en termes de prévalence, celle-ci diffère de la définition Européenne. Selon l'amendement de 1984, le seuil de prévalence pour une maladie rare est de 7,5/10.000 et une maladie rare par définition :

- Affecte moins de 200.000 individus aux Etats-Unis ;
- Affecte plus de 200.000 individus aux Etats-Unis sans permettre d'amortir les coûts de développement et de distribution sur le territoire national.

L'amendement de 1985 précise que le concept de MO aux Etats-Unis ne se limite pas aux seuls produits pharmaceutiques ou biologiques, mais concerne aussi les dispositifs médicaux et les produits diététiques ou de régime.

L'amendement de 1988⁴⁸ indique que le produit ne doit pas avoir été précédemment approuvé au moyen d'une demande de nouveau médicament (New Drug Application - NDA) ou d'une demande de licence de produit (Product License Application) pour la maladie pour laquelle le fabricant demande un statut de MO. Notons qu'aux Etats-Unis, l'attribution du statut ne se fait pas pour un produit mais pour une indication.

Selon l'amendement de 1992, si le médicament est apparemment identique à un produit déjà approuvé dans la même maladie rare, le demandeur doit être capable de justifier la supériorité clinique de son traitement, qui sera alors considéré comme une nouvelle substance active. De plus, plusieurs promoteurs peuvent recevoir une désignation pour le même médicament et pour la même indication ; l'exclusivité commerciale de 7 ans est donnée

⁴⁸ PUBLIC LAW. PL 100-290, 18 avril 1988, Orphan drug amendments of 1988. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-102/pdf/STATUTE-102-Pg90.pdf>. Consulté le 2 août 2014.

au premier promoteur qui remplit une NDA complète. Les concurrents ont la possibilité de rendre le médicament disponible pour d'autres usages pendant les 7 années d'exclusivité.

En 1997, le « FDA Modernization Act » précise que les MO sont exempts des frais liés à la demande de mise sur le marché de nouveaux médicaments.

En 2013⁴⁹, une nouvelle version de l'Orphan Drug Act apporte des amendements à la version de 1992 visant à clarifier la réglementation sur le MO et à améliorer les problèmes soulevés au cours de la décennie passée concernant ces produits.

2.2.2. Obtention de la désignation et accès au marché du MO

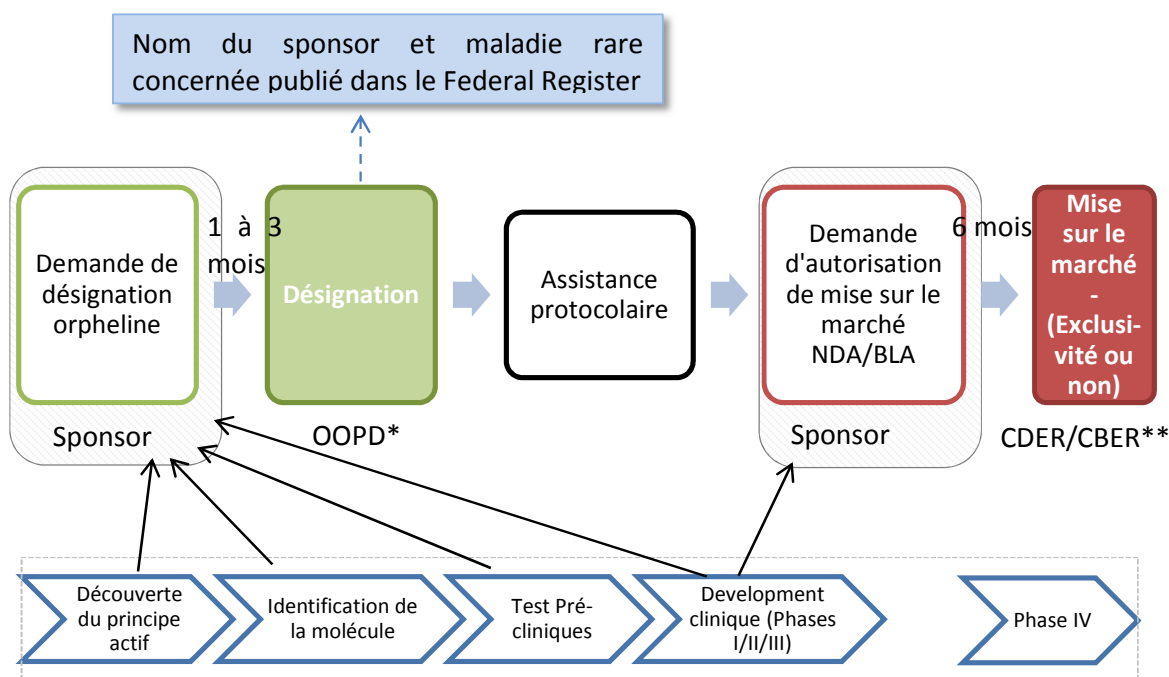


Figure 9: Schéma général des étapes de la désignation et l'accès au marché des MO aux Etats-Unis, en fonction du stade de développement

*Office of Orphan Products Development (OOPD)

** Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Biological Evaluation and Research (CBER)

⁴⁹ FEDERAL REGISTER. Federal Register / Vol. 78, No. 113 / Wednesday, June 12, 2013 / Rules and Regulations. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-06-12/pdf/2013-13930.pdf>. Consulté le 2 aout 2014.

2.2.2.1. Obtention de la désignation Orpheline

Comme pour l'UE, la première étape d'accès au marché d'un MO aux Etats-Unis est la demande de **désignation orpheline**⁵⁰.

Un sponsor peut demander une désignation orpheline pour :

- Un médicament n'ayant pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché au préalable ;
- Une nouvelle indication pour un médicament déjà mis sur le marché ;
- Un médicament pour lequel il existe déjà une désignation orpheline, à condition que le sponsor soit capable de fournir la preuve que leur produit possède une réelle supériorité clinique vis-à-vis du produit déjà sur le marché pour l'indication concernée.

Un comité de développement des produits orphelins (**Office of Orphan Products Development – OOPD**) a été créé en 1982 et est en charge du développement des produits de diagnostic ou de traitement des maladies rares. C'est donc à l'OOPD que la demande de désignation orpheline est adressée. C'est ce comité qui étudiera le dossier et vérifiera que les conditions de désignation sont remplies.

Si la demande est valide (selon le processus expliqué ci-dessous), l'OOPD peut fournir une désignation orpheline pour une molécule pour la même maladie rare à plus d'un sponsor.

La demande peut être faite à n'importe quel moment du stade de développement du produit.

Le dossier doit contenir les informations suivantes⁵¹ :

- Informations relatives au sponsor (nom, adresse, contact), numéro du/des produit(s), sources ;

⁵⁰ CARDINALHEALTH. The U.S. FDA Orphan Drug Product Program. Pages 2-4. <http://cardinalhealth.com/beckloff/documents/pdf/Orphan%20Drug%20Product%20White%20Paper.pdf>. Consulté le 5 août 2014.

⁵¹ Code of Federal Regulations – Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 316 : Orphan drugs. http://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=91b7be5e87481538e33a4c0a76ba7183&n=21y5.0.1.1.6&r=PART&ty=HTML#se21.5.316_121. Consulté le 24 décembre 2015.

- Description de la maladie rare et des raisons pour lesquelles un tel traitement est prévu ;
- Une description du médicament et l'explication scientifique de son utilisation pour la maladie rare concernée ;
- La preuve que le médicament visera à traiter moins de 200.000 individus aux Etats-Unis pour l'indication concernée (prévalence) ;
- La preuve que le médicament servira de moyen préventif ou de diagnostic (ex. : vaccins, tests de dépistages) pour moins de 200.000 individus par an aux Etats-Unis pour l'indication concernée (incidence) ;
- Si plus de 200.000 individus sont concernés, une estimation des coûts de développement et de distribution ainsi qu'une prévision des ventes aux Etats-Unis dans l'indication donnée démontrant l'absence de rentabilité du médicament.

Une fois la demande de désignation reçue, l'OOPD envoie une lettre de confirmation de réception et donnera une réponse officielle dans les 1 à 3 mois suivant la demande. Lorsque le médicament obtient le statut de MO, l'information est publiée dans le Federal Register.

Une fois qu'une désignation orpheline a été donnée par la FDA, elle peut uniquement être révoquée si de fausses données sont finalement trouvées dans le dossier ou si le promoteur ne produit pas assez d'unités pour satisfaire la demande du marché. En d'autres termes, cette attribution est quasiment définitive. En effet, il est important de préciser que cette désignation est même maintenue si la population à traiter après la désignation dépasse les 200.000 patients (prévalence maximum requise dans les conditions de désignation). Ainsi, cela ajouté au fait que le statut de MO a été créé très tôt, le nombre de médicaments désignés comme orphelins aux Etats-Unis est beaucoup plus important qu'en Europe (Figure 10). Ainsi,

en 2012, le nombre de MO désignés aux Etats-Unis s'élève à 2.729, contre seulement 898 en Europe⁵².

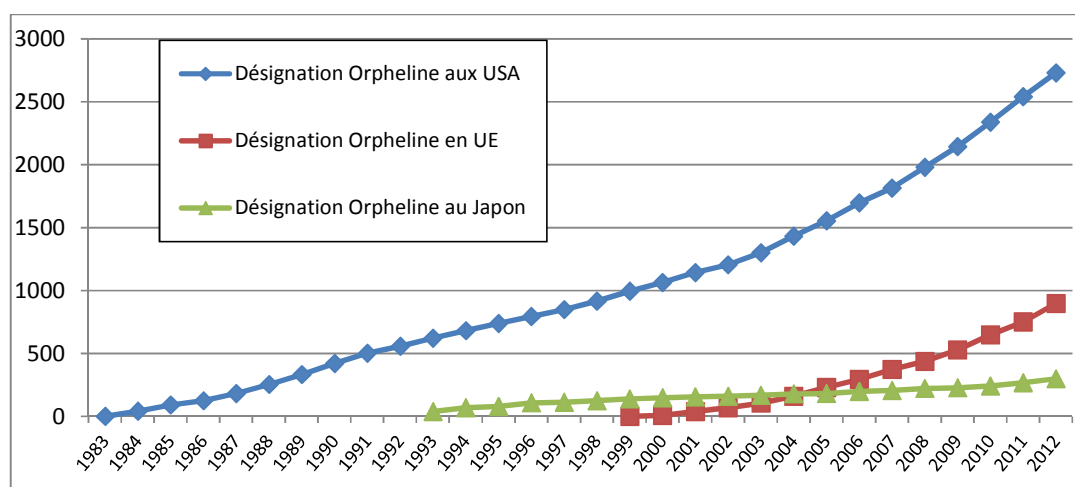


Figure 10 : Cumul des désignations orphelines par région ou pays (Europe, USA, Japon) entre 1983 et 2012^{53 54 55}

Comme en Europe, une fois la désignation obtenue, le laboratoire bénéficie d'une **assistance protocolaire** (une des incitations américaines que nous détaillerons par la suite) : l'OOPD peut fournir un avis scientifique de manière à guider le demandeur dans ses choix lors du développement de son médicament.

Le sponsor du MO désigné devra fournir annuellement des mises à jour sur le stade de développement du MO et sur les études cliniques et non cliniques à venir sur l'année suivante, ainsi qu'une discussion sur de potentielles difficultés de développement, d'essais ou marketing.

⁵² EVALUATE PHARMA. Orphan drug report 2013. http://cataloniabio.org/wp-content/uploads/EP_OrphanDrugReport2013-reduced1.pdf. Consulté le 18 juillet 2014.

⁵³ EVALUATE PHARMA. Orphan drug report 2013. http://cataloniabio.org/wp-content/uploads/EP_OrphanDrugReport2013-reduced1.pdf. p.12. Consulté le 18 juillet 2014

⁵⁴ NIBIO. Orphan drug and medical devices designations, Current as of the date March 27, 2014. http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2603s_jyokyo.pdf?140331. Consulté le 15 août 2014.

⁵⁵ FDA. Rare Diseases and FDA: Perspectives from the Office of Orphan Products Development (OOPD); page 13. <http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2013/06/Katherine-Needleman.pdf>. Consulté le 15 août 2014.

NB : Les données du Japon entre 1993 et 1998 sont approximatives, basées sur un total de 116 et évaluées par rapport au graphique source du rapport concerné.

2.2.2.2. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché

La demande d'autorisation de mise sur le marché pour un nouveau médicament (New Drug Application [NDA] ou Biological Licence Application [BLA]) est déposé au Center for Drug Evaluation and Research (CDER) ou au Center for Biological Evaluation and Research (CBER) respectivement dans le cas d'une molécule (désignée comme médicament selon la définition de la FDA) ou d'un produit biologique (et produits associés tels que les vaccins, les probiotiques, les produits dérivés du sang, les thérapies géniques, etc.). Le dossier de demande doit être complet et démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. La FDA accepte des études cliniques moins complètes pour les demandes concernant des MO du fait de la rareté des pathologies concernées et donc de la plus grande difficulté de développement. Les experts du CDER ou CBER, en association avec l'OOPD, évaluent le dossier et décident de la mise sur le marché ou non du médicament.

Par ailleurs, pour les nouveaux médicaments destinés à traiter des maladies graves ou mettant en jeu le pronostic vital (dont les MO), il existe une **procédure d'enregistrement accélérée**⁵⁶ au niveau de la FDA pour évaluer les dossiers d'enregistrement (6 mois au lieu de 10 mois habituels); le laboratoire devra par la suite fournir des études post-AMM confirmant l'efficacité et la sécurité d'utilisation du produit.

L'exclusivité commerciale de 7 ans (une des mesures incitatives étudiées par la suite) n'est accordée que si le médicament n'est pas le même qu'un médicament déjà approuvé auparavant pour la même indication, si le sponsor n'a pas réussi à démontrer la supériorité clinique de ce nouveau médicament.

Notons cependant que le nombre de MO recevant une autorisation de mise sur le marché chaque année reste beaucoup plus faible que le nombre de désignations orphelines délivrées

⁵⁶ FDA. CFR - Code of Federal Regulations Title 21.; Chapter I; Part 314; Subpart H.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=314&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.4.8>. Consulté le 18 juillet 2014.

annuellement (Figure 11). En effet le nombre de mises sur le marché ne correspond qu'à environ 20% du nombre de désignations. Cela peut peut-être s'expliquer par la difficulté à démontrer une activité clinique en pratique ou alors une supériorité clinique dans le cas où un médicament similaire est déjà sur le marché.

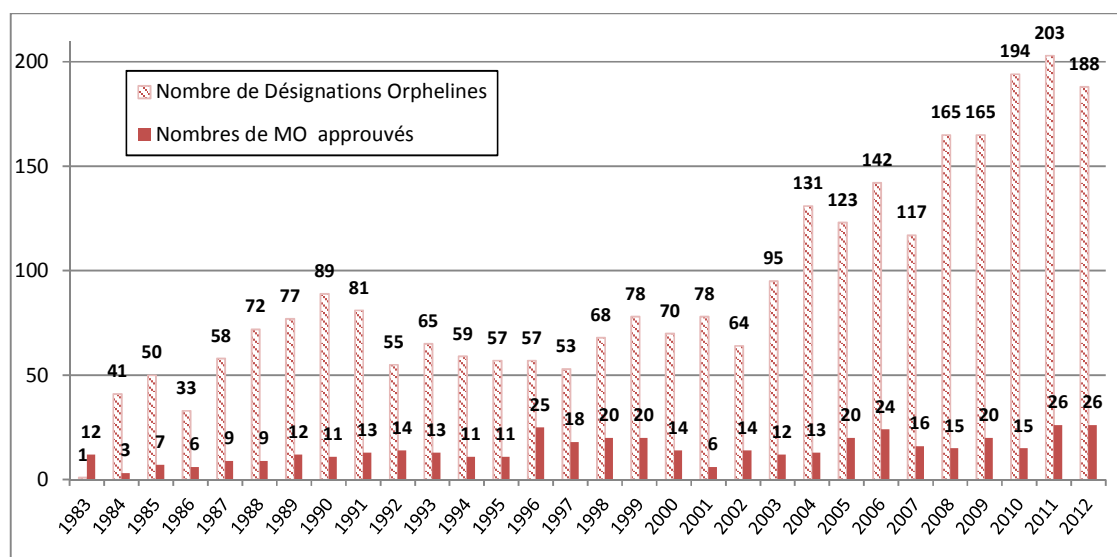


Figure 11: Nombre de désignations orphelines et de MO approuvés par an aux Etats-Unis entre 1983 et 2012

La mise à disposition des MO avant l'obtention d'AMM

L'utilisation d'un médicament avant sa mise sur le marché est rendue possible par le statut de «**Treatment Investigational New Drugs**» (TIND) ou traitement investigatif de nouveaux médicaments. Celui-ci est utilisé afin de produire de nouveaux médicaments prometteurs disponibles à des patients en attente de traitement. La FDA autorise qu'un médicament à l'état d'investigation soit utilisé sous certaines conditions précises :

- S'il existe une preuve préliminaire de son efficacité et qu'il est en cours d'essais cliniques et de demande de mise sur le marché (NDA) ;
- Si son usage projeté est de traiter une maladie sérieuse ou menaçant la vie ;

- S'il n'y a aucun médicament alternatif comparable ou thérapie disponible pour traiter cette maladie.

Ces traitements sont disponibles aux malades avant la phase de commercialisation du produit. Ce statut est attribué pour des médicaments qui vont être très certainement approuvés dans un laps de temps assez court (ils sont en phase III de développement clinique le plus souvent, mais il se peut que dans certaines circonstances, un médicament ne soit qu'en phase II).

L'utilisation de nouveaux médicaments par le TIND permet aussi à la FDA d'obtenir des données supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Il est important de souligner que ces patients sont hors essai clinique, ce qui signifie que leurs données ne peuvent pas être cumulées à celles des patients enrôlés dans le dit essai clinique. Il n'en demeure pas moins que cela reste tout de même une source d'information supplémentaire pour la FDA.

Pour les patients non inclus dans un protocole d'essai clinique ou dans le TIND, atteint d'une maladie rare, la FDA prévoit une procédure d'accès au traitement via l'« open protocol for investigations of drugs for rare diseases or conditions »⁵⁷. Celle-ci permet à ces patients de disposer de traitements n'ayant pas encore d'autorisation de mise sur le marché, s'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique possible.

⁵⁷ FDA. SEC. 528 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [21 USC 360dd]. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstothe fdact/orphandrugact/default.htm>. Consulté le 15 août 2014.

2.2.3. Mesures incitatives et aides américaines

2.2.3.1. Assistance protocolaire et scientifique

La FDA peut fournir au demandeur des recommandations concernant les études cliniques et non cliniques à développer pour le dossier de demande de mise sur le marché⁵⁸. Cependant, la nature de ces aides et les modalités de mise en place (coût, organismes concernés, etc.) ne sont pas clairement précisées dans l'Orphan Drug Act.

Une aide financière à la recherche est fournie par l'OOPD par l'intermédiaire de l'Orphan Products Grants Program (ce programme sera développé par la suite dans le point 2.2.3.3. Incitations Financières).

2.2.3.2. Exclusivité commerciale

D'une **durée de 7 ans après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché**, l'exclusivité commerciale est une des incitations les plus importantes amenées par l'Orphan Drug Act. Elle protège l'indication rare concernée et empêche tout autre médicament pour la même indication d'obtenir une AMM. Cette exclusivité peut cependant être levée si un nouveau demandeur peut prouver la supériorité clinique de son produit par rapport à celui bénéficiant de l'exclusivité commerciale, et si le promoteur du premier produit ne peut pas montrer l'équivalence clinique de son produit par rapport à celui du deuxième demandeur.

⁵⁸ FDA. SEC. 525 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [21 USC 360aa]
<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstothe fdact/orphandrugact/default.htm>. Consulté le 15 août 2014.

2.2.3.3. Incidations financières

- Réductions d'impôt

L'octroi du statut de MO permet au promoteur d'obtenir un **crédit d'impôt** pouvant atteindre 50% des sommes engagées pour les essais cliniques réalisés aux Etats-Unis dans l'indication orpheline.

- Exonérations de redevances

Le statut de MO permet l'exonération des frais (dus à la FDA) associés à la demande de mise sur le marché pour un nouveau médicament (Prescription Drug Fee Act filling fees). A titre informatif, en 2008, ces frais étaient de 1.178.000 US\$ pour les demandes requérant des données cliniques et 589.000 US\$ pour celles ne requérant pas de données cliniques ou par demande de données cliniques supplémentaires⁵⁹.

- Orphan Products Grants Program

Ce programme a été mis en place en 1983 dans le but de favoriser le développement clinique de produits pharmaceutiques ou biologiques, de dispositifs médicaux ou de produits diététiques ou de régime pour des maladies rares pour lesquelles nous ne disposons pas encore de traitement⁶⁰. Le programme participe au financement des études cliniques pour le développement de ces produits ou dispositifs, afin de contribuer à favoriser leur accès au marché. Chaque année, environ 14 million US\$ sont consacrés à ce programme.

Selon le niveau de développement du produit, différents niveaux de financements sont fixés :

⁵⁹ FDA. Federal Register / Vol. 72, No. 197 / Friday, October 12, 2007 / Notices? Prescription Drug User Fee Rates for Fiscal Year 2008, table 4 page 3. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/07-5052.pdf>. Consulté le 15 août 2014.

⁶⁰ FDA. Rare Diseases and FDA: Perspectives from the Office of Orphan Products Development (OOPD); page 20-22. <http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2013/06/Katherine-Needleman.pdf>. Consulté le 15 août 2014.

- Etudes de phase I : jusqu'à 200.000 US\$ par an, pour un maximum de 3 ans ;
- Etudes de phase II et III : jusqu'à 350.000 US\$ par an, pour un maximum de 4 ans.

Une fois par an, des demandes de financement sont annoncées dans le Federal Register. L'OOPD est chargé de réaliser les analyses administrative et scientifique des demandes. Une deuxième analyse est réalisée par le National Advisory Council, et un « score de priorité » est attribué à chaque demande. Les financements sont ensuite distribués en fonction de ce score, le score le plus haut recevant un financement plus élevé.

Depuis la mise en place du programme, l'OOPD a reçu plus de 1.800 demandes, revu plus de 1.400 d'entre elles et financé plus de 500 études⁶¹. En moyenne, l'OOPD reçoit chaque année environ 100 demandes et finance approximativement 15-20 nouveaux produits (Figure 12). Environ 25% des produits financés sont en développement de phase I, contre 55% pour la phase II et 20% pour la phase III. La moitié des fonds est utilisée pour financer des projets académiques, et un quart pour le financement de recherches industrielles. Enfin, plus de la moitié du budget est utilisé pour le développement de produits pharmaceutiques, contre seulement 6% pour les dispositifs médicaux (Figure 13).

⁶¹ FDA. Information on the Orphan Products Grants Program.
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/WhomtoContactaboutOrphanProductDevelopment/ucm134580.htm> and
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/WhomtoContactaboutOrphanProductDevelopment/ucm224956.htm>. Consulté le 15 août 2014.

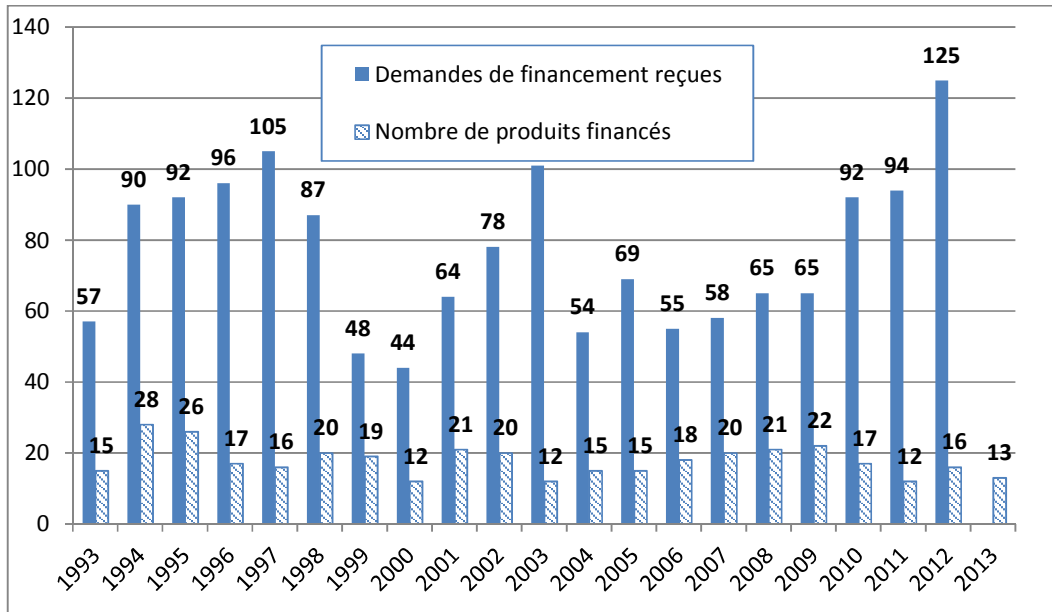


Figure 12: Nombre annuel de demandes de financement par Orphan Product Grants Program et nombre de produits financés entre 1993 et 2013⁶²

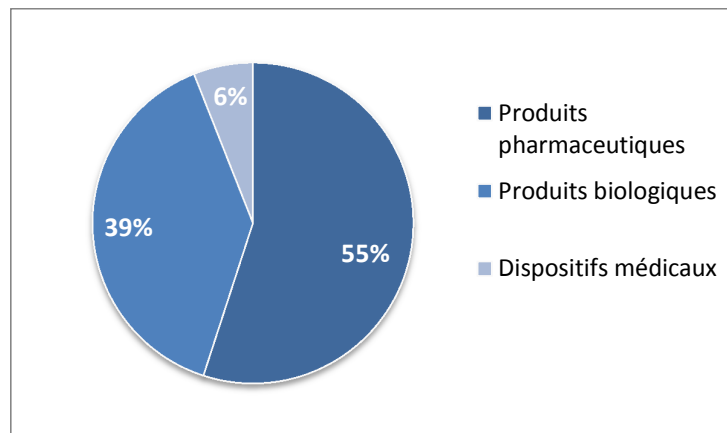


Figure 13: Produits financés par l'Orphan Product Grants Program

Aujourd'hui, plus de 45 produits dont le développement a été partiellement financé par l'Orphan Products Grants Program ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. A titre

⁶² FDA. Search for Orphan Products Grants Program. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopdgrants/OOPD_Grants_Results_2.cfm. Consulté le 15 août 2014.

d'exemple, en 2012, sur les 26 MO ayant reçu une autorisation de mise sur le marché, 2 avaient reçu un financement par ce programme :

- Kalydeco (ivacaflor), traitement de la mucoviscidose,
- Juxtapid (lomitapide), traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Exemples de MO financés par l'Orphan Products Grants Program ⁶³:

→ **Remicade (infliximab)** : En Novembre 1995, l'inhibiteur du TNF-alpha infliximab (alors connu comme cA2) reçoit la désignation orpheline pour le traitement de la maladie de Crohn. En 1996, l'OOPD (via le Orphan Products Grants Program) décide de financer une étude de phase II/III, de 12 semaines, chez des adultes souffrant de maladie de Crohn modérée à sévère, résistant à tout autre traitement. A la fin des 12 semaines d'étude, le taux de réponse dans le groupe de l'infliximab était de 41% contre seulement 12% pour le groupe placebo. En 1998, le produit reçoit donc une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients ne répondant pas au traitement conventionnel ou pour les patients avec une maladie de Crohn fistulissante. Le Remicade a de plus bénéficié des 7 ans d'exclusivité commerciale.

→ **Kalydeco (ivacaftor)** : L'Orphan Products Grants Program a financé une étude de phase II chez 39 patients atteints de mucoviscidose avec au moins un exemplaire de la mutation G551D du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la sécurité et les effets indésirables de Kalydeco, et secondairement d'en évaluer l'efficacité. Cette étude a montré tant la sécurité d'utilisation que l'efficacité

⁶³ RDR. FDA Orphan Products Grants Program. <http://www.raredr.com/articles/fda-orphan-products-grants-program>. Consulté le 15 août 2014.

de Kalydeco, si bien qu'une étude de phase III a été développée avec l'aide du programme, qui a été à la base de l'autorisation de mise sur le marché de Kalydeco. L'autorisation, accompagnée de l'exclusivité commerciale de 7 ans, lui sera délivrée en Janvier 2012 pour le traitement des patients (6 ans ou plus) atteint de mucoviscidose et présentant la mutation G551D du gène CFTR.

2.3. Au Japon

C'est le 1^{er} Octobre 1993 qu'entre en vigueur « l'Orphan Drug Act » japonais, largement inspiré du modèle américain, tout en cherchant à en pallier les faiblesses (notamment en termes de contrôle du suivi des MO).

2.3.2. Désignation Orpheline

Le Minister of Health, Labour and Welfare (MHLW) est chargé de délivrer le statut de MO selon des critères particuliers, sous les conseils du Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council (PAFSC).

Les critères suivants définissent quels médicaments ou dispositifs médicaux peuvent recevoir la désignation orpheline au Japon (article 77-2 du Japanese Medicines Act)⁶⁴ :

- **Nombre de patients** : le nombre de patients susceptibles d'utiliser le médicament ou dispositif médical doit être inférieur à 50.000 individus sur le territoire du Japon. Le seuil de prévalence est donc d'environ 4/10.000⁶⁵. L'estimation doit être faite à partir de données publiées par des sociétés savantes fiables.
- **Besoins médicaux** : le médicament doit être indiqué pour une maladie incurable au moment de la demande. Il ne doit donc y avoir aucune autre alternative thérapeutique possible ou l'efficacité attendue et l'innocuité du médicament doivent être excellentes en comparaison avec d'autres médicaments disponibles.
- **Possibilité de développement** : il doit y avoir une raison théorique à l'utilisation du médicament concerné pour la maladie rare donnée, et le plan de développement doit être adéquat. Par exemple, pour un MO, la possibilité de développement peut être

⁶⁴ MHLW. Overview of Orphan Drug/Medical device Designation system. http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html. Consulté le 20 août 2014.

⁶⁵ Population Japonaise en 2014 : 127,1 millions (données de la banque mondiale ; <http://populationsdumonde.com/fiches-pays/japon>.), soit 50.000/127 100.000 équivaut à 3,9/10.0001. Consulté le 20 août 2014.

expliquée en faisant référence à des données cliniques ou non cliniques existantes via des études de phase I ou de début de phase II, sauf si celui-ci est déjà autorisé dans d'autres pays ou si des données cliniques suffisantes sont déjà disponibles.

2.3.3. Obtention de la désignation et accès au marché du MO

2.3.3.1. Obtention de la désignation orpheline

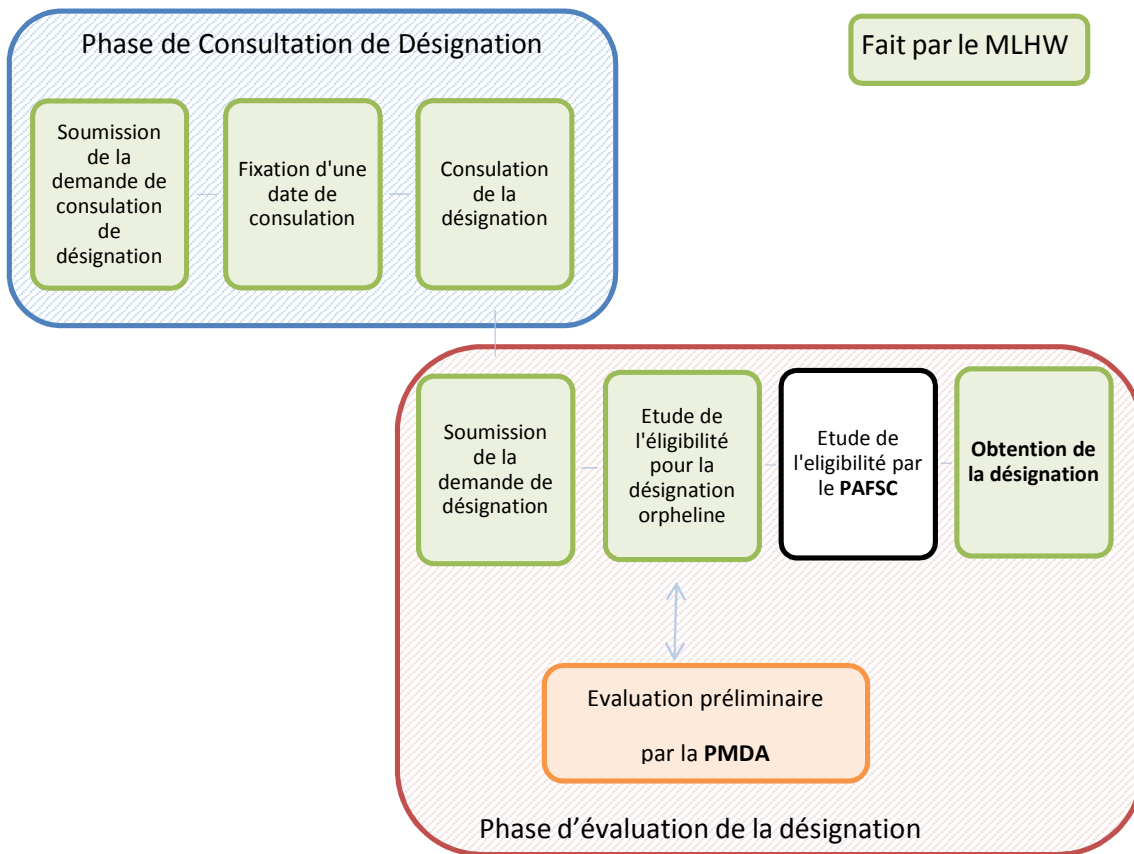


Figure 14: Processus d'obtention de désignation orpheline au Japon

Les sponsors souhaitant obtenir une désignation orpheline doivent soumettre une demande de consultation de désignation à l’Evaluation and Licensing Division du MHLW, selon un formulaire prédéterminé. Une date sera fixée pour la réunion de consultation, consistant en une session de 30 minutes réunissant les deux parties. Si aucun problème spécifique n’est identifié, le sponsor peut alors faire une demande de désignation auprès de la même division du MHLW.

Le dossier de demande de désignation orpheline doit contenir les informations suivantes :

- Données sur le nombre de patients concernés au Japon ;
- Données sur les besoins médicaux, notamment concernant les traitements actuellement disponibles pour la pathologie concernée ;
- Plan de développement clinique (statut actuel de développement, études cliniques à venir, budget correspondant, etc.)
- Préparation du résumé des caractéristiques du produit.

Le dossier sera d’abord évalué par la **PMDA** (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), et si l’avis est favorable, le Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council (**PAFSC**) sera ensuite consulté. Si le PAFSC rend également un avis favorable, le médicament se verra attribué le statut de MO.

Remarque : Contrairement à la désignation orpheline américaine qui est définitive une fois obtenue, la désignation japonaise peut être retirée si les conditions d’obtention ne sont plus remplies (notamment en termes de prévalence). Ainsi, de nombreux médicaments se voient retirer leur désignation orpheline par la suite⁶⁶ (Figure 15).

⁶⁶ NIBIO. Orphan drug and medical devices designations, Current as of the date March 27, 2014. http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2603s_jyokyo.pdf?140331. Consulté le 15 août 2014.

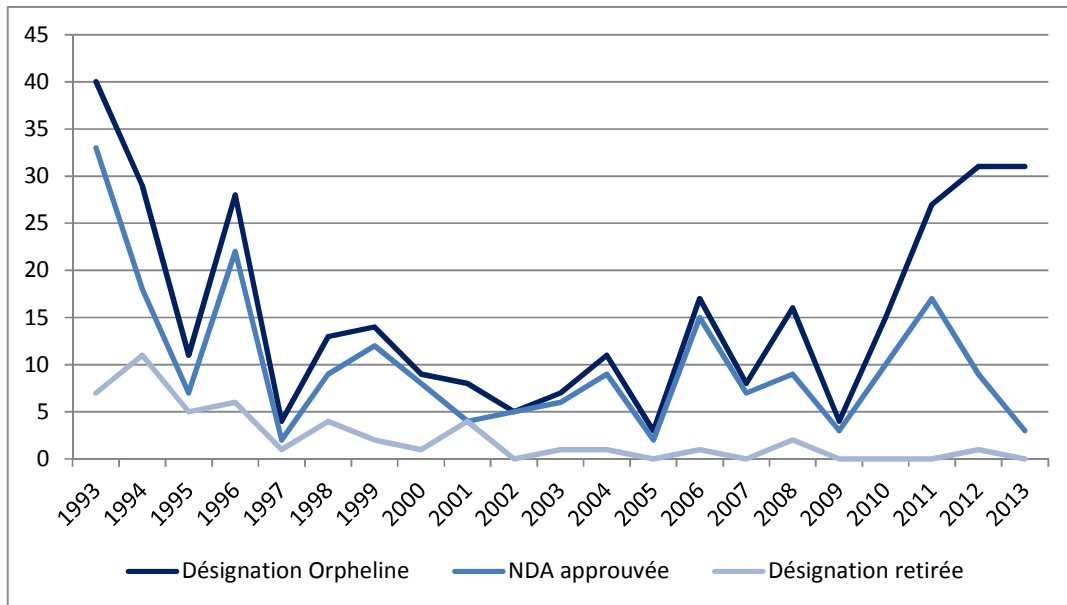


Figure 15: Nombre de MO désignés, approuvés, et ayant perdu leur désignation orpheline, entre 1993 et 2013 au Japon

2.3.3.2. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché

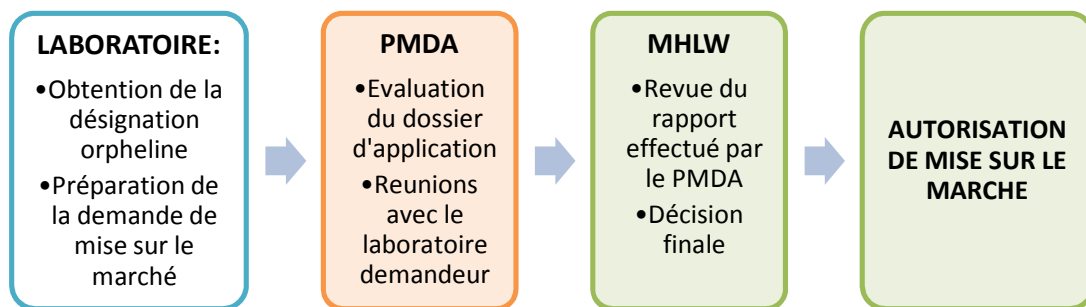


Figure 16: Etape de l'accès au marché des MO et dispositifs médicaux orphelins au Japon

La demande de mise sur le marché est faite auprès de la PMDA qui est chargée d'analyser le dossier de demande et les données soumises par le laboratoire pharmaceutique. Une fois le dossier revu par la PMDA, il est soumis au MHLW, qui est chargé de la décision finale concernant la mise sur le marché du médicament.

La revue des demandes de mise sur le marché se fait normalement dans l'ordre chronologique de réception des demandes. Cependant, comme les MO sont considérés comme spécialement importants d'un point de vue médical puisqu'ils visent à traiter des maladies sans alternative de traitement, ils bénéficient d'une **priorité de revue et donc d'une procédure de mise sur le marché accélérée**⁶⁷ vis-à-vis des autres médicaments.

2.3.4. Mesures incitatives et aides Japonaises

Une fois qu'un médicament a reçu le statut d'orphelin, il est enclin à bénéficier de différentes mesures incitatives à son développement de la part du MHLW, PMDA et NIBIO (National Institute of Biomedical Innovation).

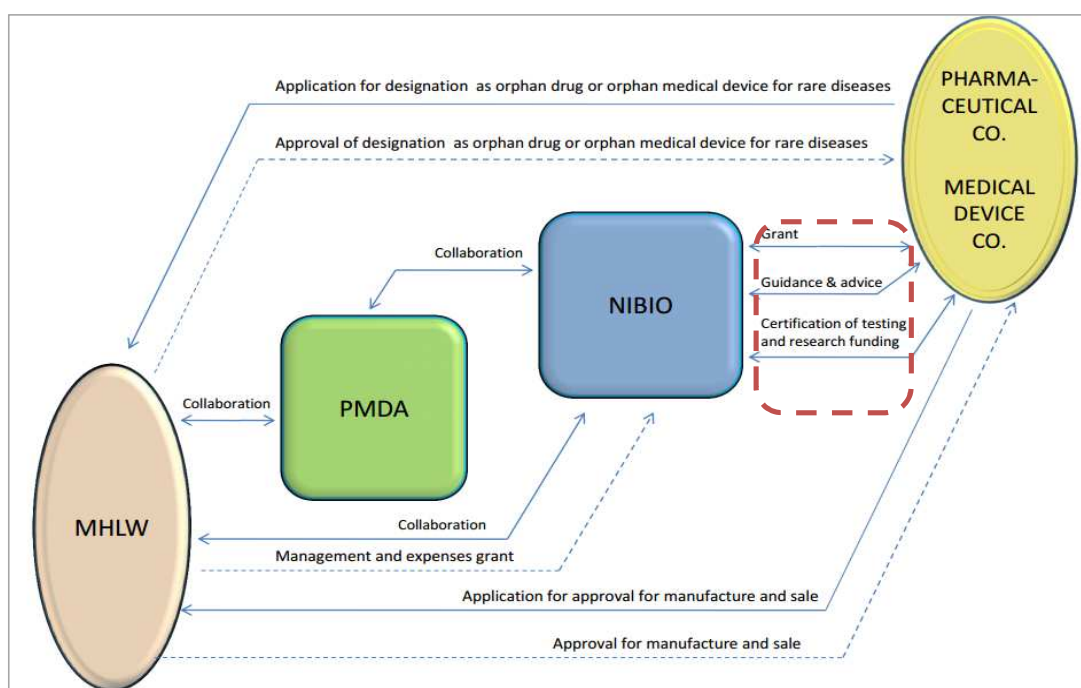


Figure 17: Processus du programme de recherche et développement des médicaments et dispositifs médicaux orphelins au Japon⁶⁸

⁶⁷ JPMA. Pharmaceutical regulation in Japan. <http://www.jpma.or.jp/english/paj/pdf/2012.pdf>. Page 41. Consulté le 20 août 2014.

⁶⁸ NIBIO. Process of the orphan drug and orphan medical device research and development promotion program. <http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2412structure.pdf>. Consulté le 20 août 2014.

2.3.4.1. Assistance protocolaire et scientifique

En collaboration avec le MHLW et la PMDA, le NIBIO guide et conseille les laboratoires pharmaceutiques, de la demande de désignation orpheline à la mise sur le marché des médicaments ou dispositifs médicaux orphelins. Le NIBIO joue également un rôle d'aide à l'obtention de financements pour aider à rembourser les frais de R&D importants imputés au développement de ces produits. Les conseils et l'assistance délivrés par le NIBIO sont entièrement gratuits.

Le tableau 2 montre les rôles des différentes agences dans l'assistance aux laboratoires pharmaceutiques pour les MO et les dispositifs médicaux.

Tableau 2: Rôle des différentes agences dans l'assistance aux laboratoires pharmaceutiques pour les MO et dispositifs médicaux

	MO	Dispositifs médicaux
Conseils sur la constitution de demande de désignation orpheline et la complétion du formulaire (avant l'obtention de la désignation)	MLHW Pharmaceutical and Food Safety Bureau (PFSB) Evaluation and Licensing Division	MLHW Pharmaceutical and Food Safety Bureau (PFSB) Evaluation and Licensing Division Office of Medical Device Examination Management
Conseils sur le développement des produits à partir de l'obtention de la désignation orpheline jusqu'à la demande de mise sur le marché	NIBIO	NIBIO
Conseils sur la R&D jusqu'à la demande de mise sur le marché	PMDA	NIBIO

2.3.4.2. Extension de la période de réévaluation

Tous les médicaments mis sur le marché doivent être soumis après une durée déterminée à une réévaluation afin de vérifier que leur efficacité, leur sécurité et leur qualité sont en concordance avec les progrès médicaux et pharmaceutiques réalisés au cours de la période concernée. Aucun générique ne peut être mis sur le marché avant la réévaluation des produits⁶⁹.

En temps normal, les médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché sont réévalués après une période de 6 ans. Cette période est étendue à **10 ans pour les MO**⁷⁰.

2.3.4.3. Incitations Financières

- Financements visant à assister la recherche et le développement des MO et dispositifs médicaux orphelins (*«Grant to Assist Research and Development of Orphan Drugs and Orphan Medical Devices»*)

Quand un laboratoire pharmaceutique reçoit une désignation orpheline pour un de ses médicaments, le NIBIO attribue une bourse visant à rembourser une partie des frais de R&D correspondant au développement du produit. Ces financements, appelés les « Grant to Assist Research and Development of Orphan Drugs and Orphan Medical Devices », sont basés sur les coûts directs de R&D encourus entre la désignation orpheline jusqu'à la mise sur le marché du produit. La somme maximale pouvant être donnée est égale à la moitié des coûts de R&D encourus.

Une fois la demande de bourse remplie, le NIBIO analyse le contenu de la demande, ses objectifs et les coûts estimés pour aboutir à une certaine somme qui correspondra au

⁶⁹ JPMA. Pharmaceutical regulation in Japan. <http://www.jpma.or.jp/english/pari/pdf/2012.pdf>. Page 34. Consulté le 20 août 2014.

⁷⁰ JPMA. Pharmaceutical regulation in Japan. <http://www.jpma.or.jp/english/pari/pdf/2012.pdf>. Page 43. Consulté le 20 août 2014.

financement donné au laboratoire demandeur. La bourse sera disponible durant trois années fiscales, à partir de la première année de délivrance du financement.

Après avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché, le laboratoire ayant bénéficié de cette bourse peut être obligé de reverser une partie des profits dégagés (pour le produit correspondant) au NIBIO durant une durée déterminée. Dans ce cas, la somme totale des versements ne doit pas dépasser la totalité des financements reçus par la firme. Le NIBIO utilise ces revenus pour financer le programme de développement des MO.

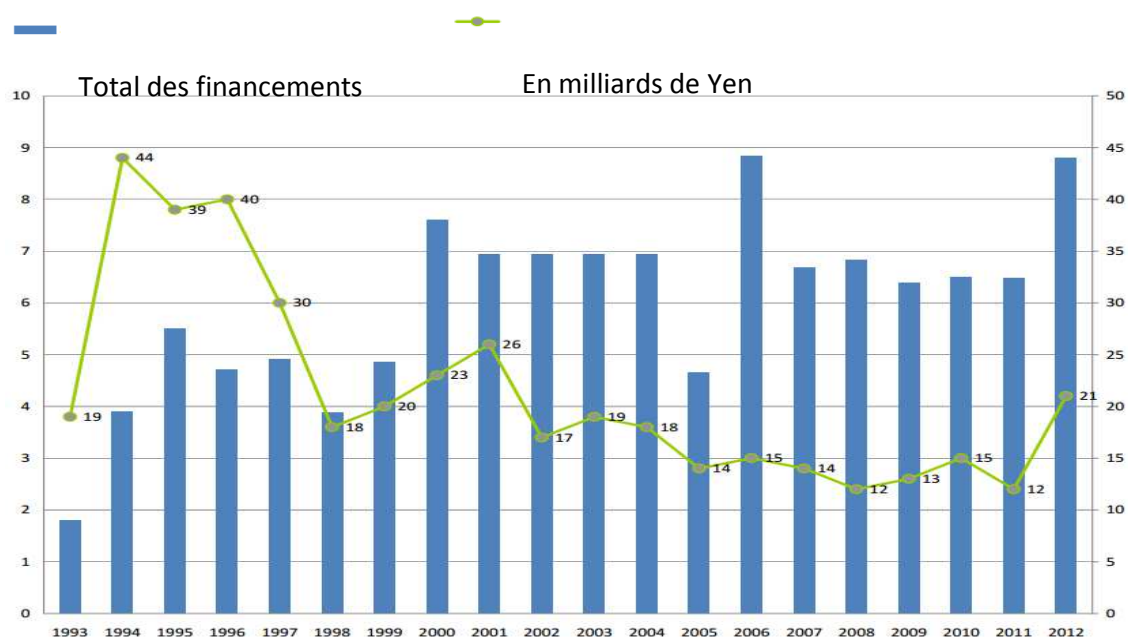


Figure 18: Nombre de bourses (et budget correspondant) délivrées au Japon entre 1993 et 2012 dans le cadre du Grant Program du NIBIO71

⁷¹ NIBIO. Trends in grants issued. <http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2503graph.pdf>. Consulté le 20 août 2014.

Entre 1993 et 2013, 300 médicaments ont reçu une désignation orpheline au Japon. Parmi eux, une demande de financement a été faite pour 152 médicaments. Au total, 95 médicaments ont bénéficié de ce programme, représentant environ 12 milliards de yens (environ 87 millions d'€⁷²) (Figure 18).

- Réduction de taxes

Une réduction d'impôt de 6% pour les dépenses de R&D est accordée, sur les dépenses autres que celles réalisées via les subventions de financement et dans la limite de 10% de l'impôt sur les sociétés.

⁷² 1 yen = 0,0073 €

(<http://fr.advfn.com/p.php?pid=fxcalculate&action=convert&amount=12000000000&from=JPY&to=EUR&btn=Convertir.>)

Tableau 3: Récapitulatif des réglementations et mesures incitatives principales mises en place en Europe, en France, aux Etats-Unis et au Japon

	UE	FRANCE	ETATS-UNIS	JAPON
Cadre réglementaire	Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil (1999)		Orphan Drug Act (1983)	Orphan Drug Regulation (1993)
Autorités impliquées	EMA/COMP	EMA/COMP/ ANSM	FDA/OOPD	PMDA/MHLW
Prévalence justifiant la désignation orpheline	5/10.000		7,5/10.000	4/10.000
Produits concernés	Médicaments à usage humain		Produits pharmaceutiques ou biologiques, dispositifs médicaux et produits diététiques ou de régime	Produits pharmaceutiques ou biologiques et dispositifs médicaux
Assistance protocolaire et scientifique	Oui (gratuite)		Oui (payant)	Oui (gratuite)
Procédure accélérée de mise sur le marché	Oui		Oui	Oui
Exclusivité commerciale	10 ans		7 ans	10 ans
Réduction de taxes	Réductions de redevances	- Exonération de la contribution sur l'accroissement du chiffre d'affaire - Remise de 30% sur la taxe liée à la promotion pharmaceutique	- Crédit d'impôt pouvant atteindre 50% des sommes engagées pour les essais cliniques - Exonération de redevances	Réduction d'impôt de 6% pour les dépenses de R&D
Financement de la recherche	Programmes-cadres communautaires	Plan National Maladies Rares	Orphan Products Grants Program	Financement gouvernemental - fourni par le NIBIO

3. PRIX ET REMBOURSEMENT (P&R) : REGLEMENTATIONS PARTICULIERES

AUX MO

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, les MO vont se voir attribuer un prix. Le processus d'obtention du prix et le prix lui-même vont varier en fonction des pays, et seront plus ou moins différents du processus des médicaments non-orphelins. En effet, si le processus de P&R aux Etats-Unis est exactement le même pour tous les types de médicaments, certains pays (notamment des pays européens comme le Royaume-Uni) possèdent des processus particuliers aux MO qui auront un impact plus ou moins important sur le P&R de manière générale ou sur le temps d'accès au marché. En Europe, contrairement au rapprochement communautaire existant pour l'AMM, les décisions de prix et les modalités de remboursement des médicaments (orphelins ou non) restent des prérogatives de chaque Etat membre.

Afin de comprendre les enjeux engendrés par cette étape, nous étudierons tout d'abord les différents processus de P&R dans les trois pays concernés (la France, les Etats-Unis et le Japon), puis nous réaliserons quelques études de cas illustrant les différences rencontrées par les mêmes molécules au sein de ces différents pays.

3.1. Cadres réglementaire de P&R pour les MO

3.1.1. En France

L'EMA, et plus particulièrement le COMP, est responsable de l'examen scientifique et de la désignation des MO, mais l'accès, la tarification et le remboursement de ces produits se font spécifiquement et individuellement dans chaque pays. Dans la plupart des cas en Europe, les MO, lorsqu'ils sont disponibles, sont remboursés à 100%, assurant un accès optimal pour les patients. Néanmoins, les payeurs d'un pays donné peuvent juger le prix d'un nouveau MO comme trop élevé et limiter son accès en en restreignant le remboursement, en limitant l'accès uniquement via certains centres spécialisés, ou en interdisant entièrement l'accès. Des

raisons autre qu'économiques peuvent être considérées par les payeurs pour ne pas rembourser ou limiter l'accès d'un médicament (orphelin ou non), comme par exemples parce que les preuves cliniques sont jugées non suffisantes (souvent évoquées dans le cas des MO), ou s'il y a un doute sur l'efficacité ou la sécurité du médicament.

En France, les patients diagnostiqués comme souffrant d'une maladie orpheline doivent voir leur diagnostic confirmé par un centre de référence avant que le traitement ne soit autorisé. Presque tous les MO à coût élevé en milieu hospitalier sont sur la liste d'exclusion de la T2A, et donc entièrement couverts pas les fonds de la Sécurité Sociale (et non pas par le budget hospitalier), rendant la France comme l'un des pays de l'UE le plus attractif dans lequel promouvoir des MO utilisés à l'hôpital.

3.1.1.1. Fixation du prix des médicaments en général ⁷³

Les étapes de P&R en France sont similaires pour les MO et pour les autres médicaments : chaque nouveau médicament est évalué par les différentes instances qui décideront du **service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) et du prix** lui-même.

La **Commission de la transparence (CT)** de la Haute autorité de santé (HAS) rédige un avis scientifique dans lequel elle évalue le SMR et l'ASMR pour le médicament. Elle s'appuie sur le dossier déposé par l'entreprise et les données scientifiques par ailleurs disponibles.

⁷³ SANTE.GOUV. Prix et taux de remboursement. <http://www.sante.gouv.fr/prix-et-taux-de-remboursement.html>. Consulté le 24 Décembre 2014.

Les critères d'évaluation⁷⁴:

- **Le Service médical rendu (SMR)** répond à la question : *Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ?* Il prend en compte :
 - L'efficacité et les effets indésirables du médicament,
 - Sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles,
 - La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné,
 - Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament,
 - L'intérêt pour la santé publique du médicament.

L'avis sur le remboursement repose sur le SMR qui est évalué selon **quatre niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant**. Un SMR insuffisant conduit à un avis défavorable de la Commission sur le bienfondé de la prise en charge du médicament par la solidarité nationale. Un SMR suffisant (important, modéré ou faible) constitue une recommandation à l'inscription sur l'une ou les deux listes des médicaments remboursables et pour le taux de ce remboursement (65, 30, 15%).

- **L'Amélioration du service médical rendu (ASMR)** répond à la question : *Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport au(x) traitement(s) disponible(s) ?* Ce critère, qui correspond à la valeur ajoutée du médicament (en termes d'efficacité et de tolérance) par rapport aux produits présents sur le marché, **sert à fixer le prix. Cinq niveaux d'ASMR existent : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant**.

⁷⁴ HAS Rapport d'activité 2011 de la Commission de la Transparence. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/rapport_activite_commission_transparence_2011_vf.pdf. Consulté le 24 Décembre 2014.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique pour un médicament à usage diagnostique) apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes ; elle mesure la valeur ajoutée médicale du nouveau médicament et le progrès qu'il apporte dans le contexte thérapeutique du moment. Cette appréciation constitue un instantané dans un environnement évolutif.

L'avis définitif de la CT est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

Le **prix est fixé par le CEPS**, en général par négociation avec l'entreprise exploitant le médicament (à défaut, par décision du comité), sur la base notamment de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger.

L'UNCAM définit, quant à elle, **le taux de remboursement** sur la base du service médical rendu et de la gravité de l'affection concernée. Ainsi par exemple, un SMR important dans une pathologie grave assure un remboursement de 65% à 100%. Un SMR insuffisant implique, sauf exception, une décision de non prise en charge du médicament par la collectivité.

Remarques :

- Pour les médicaments ayant obtenu un ASMR I/II/III ayant un impact budgétaire important (>20 millions d'euros par an), une évaluation médico-économique des données fournies est obligatoire au préalable de la fixation du prix et du niveau de remboursement, réalisée par la CEESP (Commission d'évaluation économique et de santé publique). Pour les autres médicaments (ASMR IV/V, faible impact budgétaire), cette évaluation n'est pas réalisée, à moins que la CEESP ne soit spécifiquement saisie par le CEPS.

→ La mission du CEPS porte sur les médicaments ambulatoires remboursés mais aussi sur les médicaments hospitaliers dès lors qu'ils sont onéreux (inscrits sur la « liste en sus ») et/ou rétrocedés. Elle ne s'exerce donc pas sur les médicaments hospitaliers relevant de la tarification à l'activité, c'est-à-dire faisant partie du système de GHS (Groupe homogène de séjour) / GHM (Groupe homogène de malades). C'est le conseil de l'hospitalisation qui décide de l'inclusion ou de l'exclusion des médicaments sur la liste T2A en fonction de différents critères, en particulier son ASMR (garantie pour les ASMR I à III, au cas par cas pour les ASMR IV) et du statut des médicaments comparateurs (s'il y en a, s'ils sont inclus ou non sur cette liste). En pratique, le **CEPS exerce donc son contrôle sur Presque l'intégralité des prix des MO, mais il existe toutefois des MO peu onéreux inscrits en GHS.**

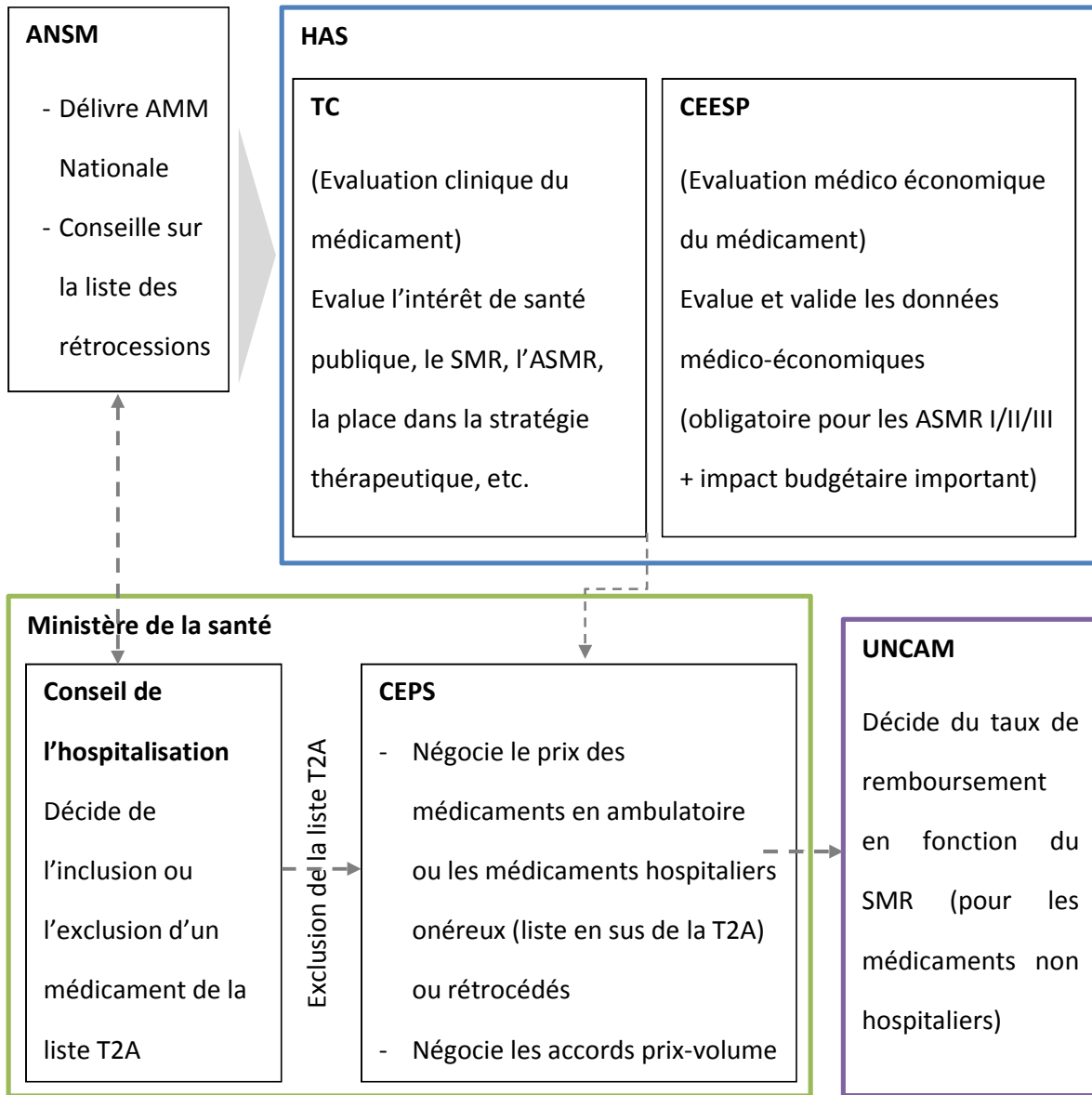


Figure 19: Détermination du prix et remboursement des médicaments en France

3.1.1.2. Fixation du prix des MO

Il est important de noter qu'en tant que tel, en France, le statut de MO ne donne aucun avantage en termes de fixation des prix de remboursement. Une fois l'AMM obtenue, c'est sur la base du SMR et ASMR que le CEPS va négocier les prix remboursables avec les industriels (si le médicament n'est pas sur la liste T2A). Que le médicament ait ou non le statut européen

d'orphelin ne change en rien le niveau de prix pour lequel seul le CEPS décide. Par ailleurs, si un médicament ayant eu un niveau de prix élevé perdait son statut de MO, cela ne changerait en rien son prix. Aujourd'hui, le CEPS dispose d'outils pouvant lui permettre de renégocier à la baisse les prix des médicaments en général, et donc également des MO. Par exemple, dans certains cas exceptionnels, au bout de quelques années de rentabilité élevée, de sous-estimation importante de marchés potentiels ou d'extensions d'indications, de telles baisses pourraient être effectuées.

Le statut d'orphelin n'influence également pas le niveau de remboursement du médicament, qui dépendra ou non de son inclusion en GHS (coût géré par le budget de l'hôpital, et non par les remboursements effectués par la Sécurité Sociale), et de son SMR dans les autres cas. Cependant, les MO sont par nature indiqués pour maladies avec un haut besoin médical non satisfait et pour une petite population de patients, raisons pour lesquelles ils sont en général favorablement remboursés et peuvent obtenir des prix élevés.

3.1.1.3. Mise à disposition des MO⁷⁵

Les dépenses dues aux médicaments innovants et orphelins, même si elles ne représentent pas en volume la majorité des prescriptions de médicaments annuelles en France, regroupent une grande partie des dépenses en valeur, du fait du prix élevé de celles-ci. Cependant, les règles de fixation des prix concernant ces spécialités ne peuvent pas être trop strictes, même dans un contexte de recherche d'économies en termes de dépenses de Santé, car cela freinerait alors la recherche, l'innovation et le progrès.

⁷⁵ SANTE.GOUV. Prix et taux de remboursement. <http://www.sante.gouv.fr/prix-et-taux-de-remboursement.html>. Consulté le 24 décembre 2014.

Ainsi, une partie de l'accord-cadre⁷⁶ vise à l'amélioration de l'efficacité des dépenses de médicaments.

Dans cette optique, l'article 10 prévoit des avantages spécifiques pour ces catégories de médicaments, notamment l'exonération temporaire, totale ou partielle, des remises par agrégats. **L'article 10bis, favorise l'accès aux MO (dont le coût annuel est supérieur à 50.000€) à tous les patients éligibles** en créant un accord stipulant que l'entreprise doit fournir à tous les patients sans restriction le médicament concerné, en contrepartie d'un prix cohérent (parité avec les pays de l'UE-4 [Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie]), gratuitement au-delà d'un chiffre d'affaire total forfaitairement limité. Ainsi cela assure l'accès à tous les patients nécessitant de la spécialité et permet une sécurité budgétaire pour le CEPS.

En 2012 est ajouté l'article 10ter indiquant que, pour les médicaments innovants (dont les MO), et **afin de faciliter leur accès au marché**, il est possible de **fixer un prix préalable à la démonstration de l'amélioration de la santé publique** (qui devra être démontrée par la suite), permettant un accès plus rapide sur le marché. Lorsque les études sont terminées et validées par la HAS, le prix instauré de façon arbitraire sera ré-évalué et pourra être maintenu ou être revu à la hausse ou à la baisse. Dans le cadre de cette démarche de demande de prix préalable, l'entreprise doit demander un prix cohérent avec celui des marchés européens de référence (dans lesquels le délai de fixation de prix est plus court), prendre des engagements de remises en cas de dépassements des volumes de vente et de réalisation d'études demandées par le CEPS pour vérifier l'usage du médicament en pratique médicale réelle.

Cependant, du fait du prix élevé, les modalités de prise en charge peuvent aussi être préjudiciables à la mise à disposition des patients. La trabectedine (Yondelis) est un MO agréé à l'usage des collectivités dans deux indications : le sarcome des tissus mous et le cancer de

⁷⁶ L'accord-cadre a pour objectif de permettre au CEPS de conclure avec les entreprises des conventions portant sur les prix des médicaments et son évolution, sur les remises, sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments et les volumes de ventes, sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles.

l'ovaire. La CT lui a reconnu un SMR important mais un ASMR V. Cependant, ce médicament onéreux n'a été inscrit sur la liste en sus que dans l'indication du cancer de l'ovaire. Le traitement des sarcomes des tissus mous (une centaine de patients en France) bénéficie à titre exceptionnel d'un soutien au financement, sur la base du tarif de responsabilité, des prescriptions (hors essai clinique) de Yondelis dans son indication « sarcome des tissus mous évolués » à l'aide d'une enveloppe dédiée par dotation MIGAC⁷⁷ (Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation). Le financement est délégué aux établissements concernés. Il ressort que selon l'établissement dans lequel le patient est hospitalisé pour cette pathologie, le recours au traitement par la trabectedine peut ou non être financé. Des inégalités d'accès aux soins en découlent.

3.1.1.4. MO en ATU : prix et remboursement

Le prix des médicaments en ATU est fixé par le laboratoire pharmaceutique et il n'est pas justifié par une évaluation scientifique, hormis celle réalisée par l'ANSM (n'ayant aucun impact sur le prix du médicament), qui porte sur la qualité pharmaceutique du médicament, sur sa sécurité d'emploi, sur son efficacité dans l'indication revendiquée dans la demande d'ATU, ainsi que sur l'absence d'alternative thérapeutique. En 2008 a été instauré un contrôle à posteriori du prix pour les médicaments bénéficiant d'une ATU. Ainsi, l'entreprise qui exploite le médicament doit déclarer, au CEPS, dans le mois suivant l'octroi de l'ATU, l'indemnité maximale qu'il réclame aux établissements de santé pour le produit. De même, le laboratoire est tenu de faire connaître annuellement le chiffre d'affaires correspondant à ces médicaments, ainsi que le nombre d'unités fournies. Ces données seront utilisées par le CEPS ultérieurement, lors de la détermination du prix du médicament au titre de l'AMM. Si le prix fixé est inférieur au montant de l'indemnité déclarée, le CEPS demande à l'entreprise de

⁷⁷ LEGIFRANCE. INSTRUCTION N° DGOS/PF2 /PF4/2014/48 du 11 février 2014.
http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/02/cir_37926.pdf. Consulté le 27 août 2014.

reverser aux organismes d'assurance maladie, sous forme de remise, tout ou partie de la différence⁷⁸.

3.1.2. Aux Etats-Unis

3.1.2.1. Fixation du prix des MO

Aux Etats-Unis, le processus de fixation de prix et de remboursement pour les MO est similaire à ceux des médicaments classiques. Il est tout d'abord important de noter qu'aux Etats-Unis, la fixation des prix est libre, et il n'y a donc pas de processus uniforme de P&R. La FDA n'est chargée que de l'évaluation du médicament en termes d'efficacité et de sécurité, et décide de sa mise sur le marché. Cependant aucune commission n'est prévue au sein de la FDA afin de fixer le prix des médicaments en collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques. Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, le laboratoire fixera un prix (souvent par le biais de négociations directement avec les payeurs), et les payeurs (publics ou privés) décideront ensuite du remboursement des médicaments correspondants, avec ou sans restriction (dans les 6 à 12 mois suivant la fixation du prix). Le remboursement est donc directement dépendant du système de couverture maladie dont bénéficie le patient, et des couvertures offertes par celui-ci. Pour les MO, la restriction la plus souvent imposée par les payeurs est le fait d'avoir une autorisation préalable, c'est-à-dire qu'il faut que la prescription du MO soit validée par les payeurs au préalable de la délivrance ou de l'utilisation pour confirmer que son usage est justifié pour un patient donné.

⁷⁸ LEGIFRANCE. Article L. 162-16-5-1 du CSS.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000017828274&dateTexte=>. Consulté le 25 décembre 2014.

3.1.2.2. Mise à disposition et remboursement des MO

- *Règlementation générale relative au remboursement des médicaments :*

Le système de protection sociale américain est mixte et repose sur plusieurs sous-systèmes concernant des populations différentes, mais il n'est pas rare que certaines personnes relèvent de plusieurs sous-systèmes. Le système combine des mesures d'assurance sociale destinées aux personnes âgées, et des programmes d'assistance aux personnes gravement handicapées et aux familles défavorisées, prestations qui sont à la charge des dépenses publiques, et des mesures assurantielles privées sous la forme de plans d'assurance santé proposés par les employeurs ou souscrits à titre individuel et volontaire.

Les principaux plans de couverture d'assurance maladie aux Etats-Unis sont les suivants⁷⁹ :

- **Medicaid** : programme financé au niveau national et par les Etats, réservé aux familles à faibles revenus (avec enfants), aux enfants et aux invalides ;
- **Medicare** : programme financé au niveau national réservé aux personnes âgées (≥65 ans). Les personnes souffrant d'une invalidité permanente sont également éligibles à ce programme ;
- **Assurances privées (Managed Care Organization MCO)** : principalement financées par les employeurs (à 48%), il existe des centaines d'assureurs privés différents qui fournissent des niveaux de couverture variables. Un employeur va en général sélectionner différentes options qui pourront ensuite être choisies par les employés. Cinq assurances privées majeures assurent plus de 50% des couvertures privées (United, Wellpoint, Aetna, HSBC, Cigna). Les MCO couvrent les « medical benefit » (consultations médicales, soins hospitaliers, matériel médical, médicaments administrés par un médecin à l'hôpital ou chez le clinicien) et les « pharmacy benefit » (médicaments administrés directement par le patient lui-même et acheté en

⁷⁹ KAISER FAMILY FOUNDATION. Health Insurance Coverage of the total population. <http://kff.org/other/state-indicator/total-population/>. Consulté le 25 décembre 2014.

pharmacie). La concurrence entre les MCOs s'exerce au niveau du montant des primes, des prestations couvertes et des différentes options offertes. Les modalités contractuelles ne répondent à aucune convention - cadre et diffèrent ainsi d'un assureur à l'autre. La tarification des primes est proportionnelle aux risques et aux garanties couvertes. Généralement, des tickets modérateurs et des franchises (selon les prestations) viennent s'ajouter à la prime d'assurance.

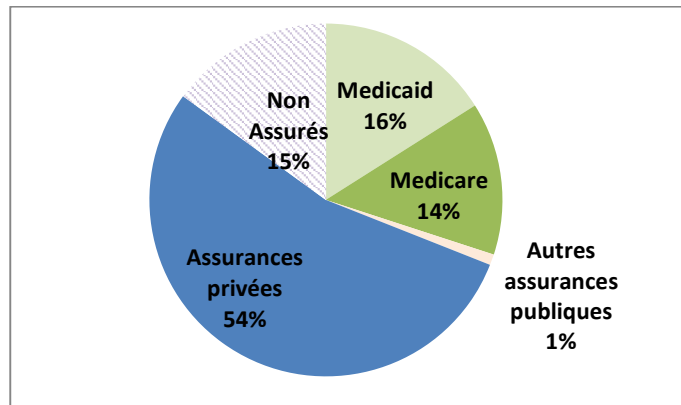


Figure 20: Répartition de la population américaine en fonction des différents plans de couverture d'assurance maladie (en 2012)⁷⁴

Il existe deux types de MCO : les PPO (Preferred Provider Organization) et les HMO (Health Maintenance Organization). Les HMO restreignent les soins de santé à l'intérieur d'un réseau spécifique (d'hôpitaux, de médecins, etc.), tandis qu'avec un PPO, plus coûteux, il est possible de consulter où on veut.

De manière générale, la participation directe des ménages aux financements de santé correspond à :

- Des paiements directs d'honoraires (« fee for services ») ;
- Des tickets modérateurs (« copayements ») ;
- Des franchises (« deductibles ») ;
- Pour les assurances privées : des primes déduites directement des salaires dans le cas d'assurances liées à l'emploi ou de la prime pleine dans le cas de contrat individuel.

Même dans les contrats d'assurance privée les plus avantageux, il existe une limitation, généralement du montant annuel, des dépenses médicamenteuses et dentaires ou des surprimes en cas de dépassement d'un seuil de consommation ou de survenue d'une pathologie particulière.

- *Règlementation relative au remboursement des MO :*

Aux Etats-Unis, le processus utilisé pour déterminer le taux de remboursement des MO est le même que celui des médicaments non-orphelins, bien que pour les MO, le point de vue des KOL (Key Opinion Leader : Spécialistes leader d'opinion pour la pathologie concernée) soit plus généralement pris en compte avant l'autorisation. Historiquement, les payeurs tels que les MCOs tendent à ne pas restreindre le remboursement des MO, et donc leur utilisation, à condition que l'utilisation de ceux-ci se fasse bien dans le cadre de l'indication approuvée (respect du label du médicament). Cependant, les payeurs ont de plus en plus tendance à transférer le lourd coût de ces médicaments chers aux patients en augmentant les co-paiements ou en dirigeant la distribution via le réseau pharmaceutique (et non hospitalier), où les patients ont généralement une part plus importante de co-paiement, ce qui limite donc de plus en plus l'accès aux MO. Cependant, la sensibilité politico-sociale du sujet, et la pression exercée par les KOLs tendent à décourager les payeurs d'appliquer ce type de stratégie réduisant l'accès aux MO.⁸⁰

⁸⁰ IMS Health, 2007. <http://www.imshealth.com>. Consulté le 25 décembre 2014.

3.1.3. Au Japon

3.1.3.1. Fixation du prix des médicaments en général

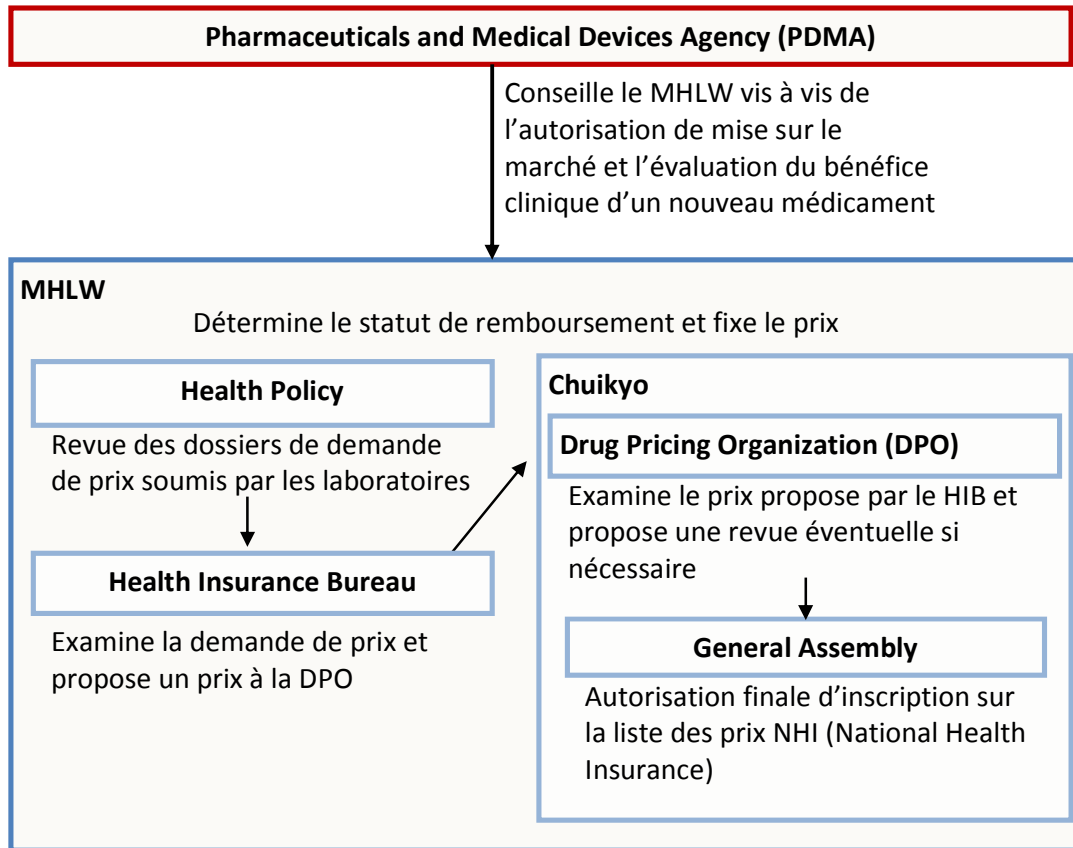


Figure 21: Instances impliquées dans la détermination du prix et remboursement des médicaments au Japon

Au Japon, l'agence des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux (PDMA) conduit une évaluation scientifique de la demande de mise sur le marché et soumet son analyse au Ministère de la Santé, du Travail, et de la protection sociale (Ministry of Health, Labour and Welfare : MHLW). L'évaluation du bénéfice clinique par la PDMA est primordiale et sera prise en compte dans l'évaluation par le MHLW et la fixation du prix. Le MHLW établit le tarif de remboursement gouvernemental des produits pharmaceutiques⁸¹. En 2000, la « Drug Price

⁸¹ GORDON G. LIU et al., Evidence-Based Decision-Making on Medical Technologies in China, Japan, and Singapore, 12 Value in Health (Supplement 3) S12, S16 (2009).

Organisation (DPO) » a été créée au sein du Chuikyo (Central Social Insurance Medical Council CSIMC) afin de fournir une expertise sur la fixation des prix des produits pharmaceutiques. Le Japon établit ce que l'on appelle le National Health Insurance Drug Price List (« NHI Price list »), et tout produit listé est remboursé au prix-liste NHI fixé.

Lorsqu'un nouveau médicament est lancé au Japon, la détermination du prix de remboursement dépend de l'existence d'un médicament semblable sur le marché. Plusieurs approches sont possibles (Figure 22) :

- Si un médicament similaire existe, le prix du nouveau médicament est déterminé en prenant en considération le prix du médicament similaire («**comparison-based pricing method**»)⁸². Si le nouveau médicament est reconnu comme étant innovant ou plus utile que d'autres médicaments existants, une **approche basée sur la valeur** s'applique et le nouveau médicament peut se voir attribuer un prix élevé, jusqu'à 120% de premium. Les premiums attribués dépendent des critères justifiant ce dernier (voir Tableau 4 ci-dessous)

⁸² JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan, Appendix: Drug Pricing System in Japan, 4 (2013), http://www.jpma.or.jp/english/pa/par/pdf/2013_appendix.pdf. Consulté le 25 décembre 2014.

Tableau 4: Critères de définition du premium d'un médicament au Japon

Raison justifiant le premium	Premium	Exemple de critère
Aspect nouveau/innovant	70-120%	Nouveau mécanisme, efficacité/sécurité améliorée, etc.
Aspect utilitaire	5-60%	Efficacité/sécurité améliorée, etc.
Potentielles difficultés de commercialisations	5%, 10-20%	Désignation orpheline, etc.
Usage pédiatrique	5-20%	Dosage/administration permettant une utilisation pédiatrique, etc.

- D'autre part, si aucun médicament semblable n'existe, le prix du nouveau médicament est déterminé en prenant en considération le coût de fabrication, les bénéfices d'exploitation, les coûts de distribution, les frais d'administration, et la taxe de consommation («**cost-based pricing method**»)⁸³. Dans cette méthode fondée sur les coûts, le bénéfice d'exploitation moyen (depuis 2013 : 19,1%) est ajusté entre -50% et + 50% selon le degré d'innovation, l'efficacité et la sécurité d'un nouveau médicament par rapport aux médicaments existants⁸⁴.
- Enfin, une autre méthode employée par le gouvernement Japonais pour contenir les prix des nouveaux médicaments est le **référencement international**. Lors de l'établissement du prix d'un nouveau médicament, le Japon utilise « l'ajustement par

⁸³ JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan, Appendix: Drug Pricing System in Japan, 4 (2013), http://www.jpma.or.jp/english/pari/pdf/2013_appendix.pdf. Consulté le 25 décembre 2014.

⁸⁴ JPMA Appendix, supra note 15; Isao Kamae and Makoto Kobayashi, Value-Based Pricing and the Principle of the Incremental Cost-Effectiveness Ratio: The Case and Potential in Japan, International Society for Pharmaco-economics and Outcomes Research (ISPOR).

le prix moyen à l'étranger » en prenant compte du prix du même produit dans des pays étrangers référencés (US, UK, Allemagne et France). Quelle que soit la méthode utilisée (cost-based ou comparison-based pricing method), les règles suivantes s'appliquent :

- Lorsque le prix de base du nouveau médicament est sensiblement supérieur ou inférieur au prix des pays de comparaison, le prix est ajusté pour que la différence de prix entre le Japon et les autres pays soit réduite⁸⁵. Le Japon peut exclure le plus haut prix à l'étranger (souvent aux Etats-Unis) dans le calcul de la moyenne si celui-ci est cinq fois plus grand que le prix le plus bas dans les pays référencés⁸⁶ ;
- Si le prix de base calculé pour le nouveau médicament est inférieur à la moyenne des prix du produit dans les pays référencés de plus de 0,75 fois, le prix est augmenté.

⁸⁵ JPMA Appendix, supra note 15, at 11.

⁸⁶ Id. at 10; Pharma Japan, CSIMC Subcommittee Discusses Revisions of Drug Pricing Rules; Some Reps Opposes Proposed Rewards for Innovation, August 1, 2013, <http://pj.jiho.jp/servlet/pjh/regulatory/outline/1226574305708.html>.

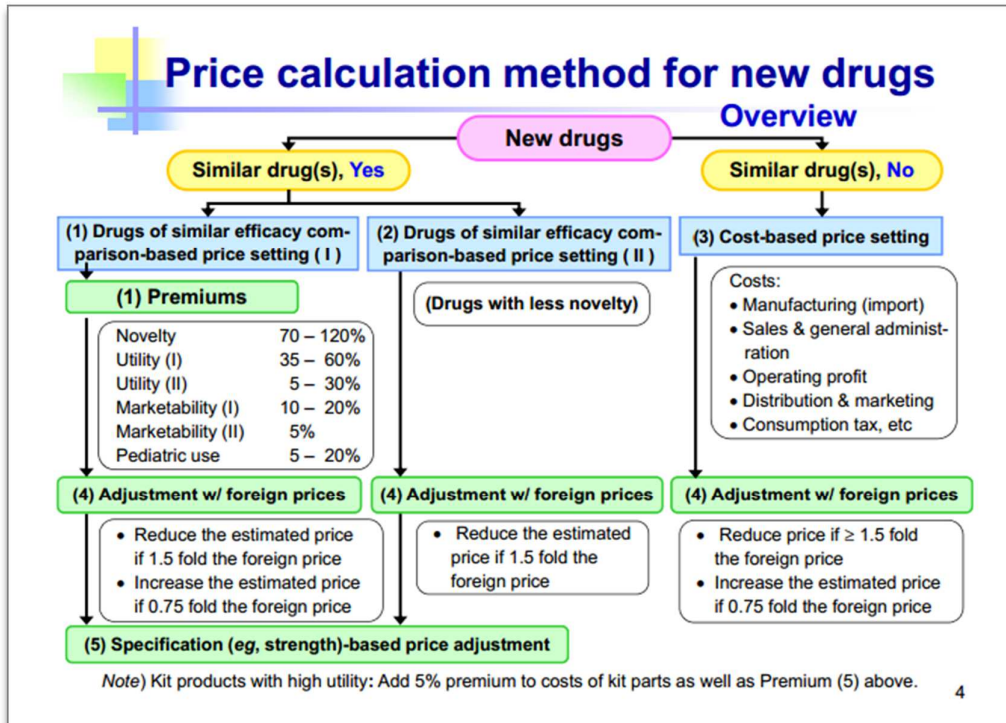


Figure 22: Méthodes de détermination du prix des médicaments au Japon⁸⁷

3.1.3.2. Fixation du prix des MO

La fixation du prix des MO (Figure 23) se fait selon le même mécanisme que pour les autres types de médicaments. Si la méthode de comparison-based pricing s’applique pour un nouveau MO, il remplira très certainement le critère permettant d’obtenir un premium (réponse à un fort besoin insatisfait, médicament innovant, marché de petite taille). Cependant jusqu’à ce jour, seulement un MO a réussi à obtenir le maximum premium de 20% (premium maximum associé aux médicaments ayant obtenu la désignation orpheline, voir tableau 4).⁸⁸

⁸⁷ JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan, Appendix: Drug Pricing System in Japan, 4 (2013), http://www.jpma.or.jp/english/pajr/pdf/2013_appendix.pdf. Consulté le 25 décembre 2014.

⁸⁸ Overview of orphan drugs in Japan by Priya Jambhekar; <http://www.raps.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3595>; Consulté le 27 décembre 2014.

Le processus de pricing et de mise à disposition des médicaments est rapide : il dure 60 jours en temps normal (pouvant atteindre un maximum de 90 jours). Le listing par la NHI au préalable est bien sûr une condition requise et indispensable pour que le médicament soit prescrit au Japon.

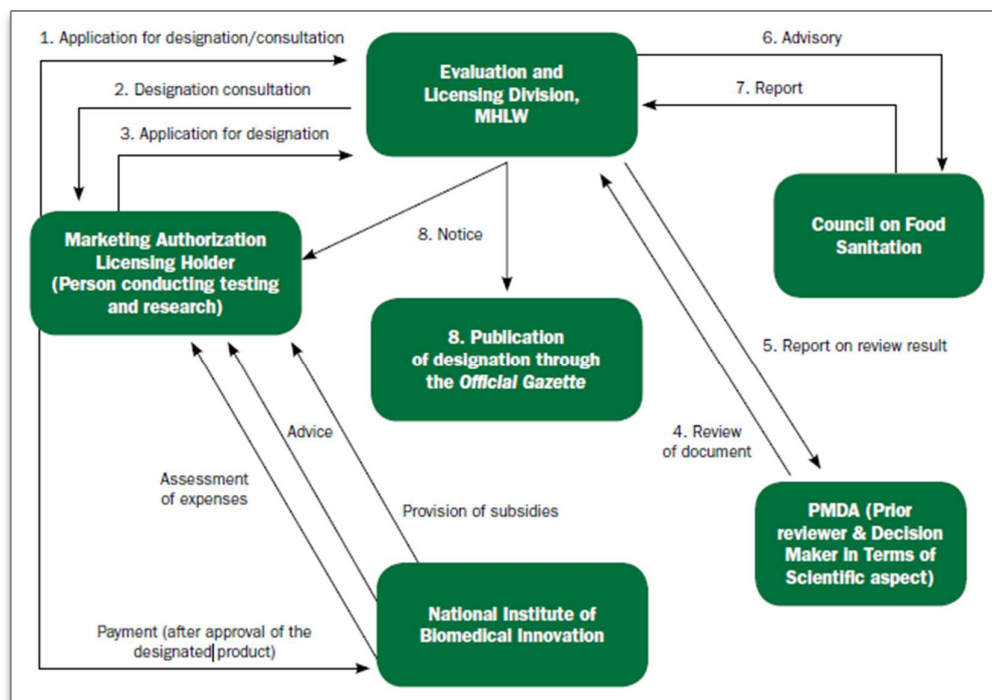


Figure 23: Schéma représentant les étapes de demande, revue et processus d'approbation de mise sur le marché d'un MO au Japon⁸⁹

⁸⁹ Overview of orphan drugs in Japan by Priya Jambhekar; <http://www.raps.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3595>; Consulté le 27 décembre 2014.

3.2. Etudes de cas

Nous avons donc vu que les systèmes d'accès au marché et de tarification des MO dans les différents pays étudiés présentent des similitudes et des différences. En pratique, un médicament ne sera donc pas obligatoirement approuvé la même année dans les différents pays, ou pourra se voir appliquer des restrictions de remboursement au-delà de son indication dans certains pays, et pourra obtenir des niveaux de prix très variables entre les continents.

L'étude de différents MO mis sur le marché au cours des dernières années illustre les opportunités et les challenges que présentent ceux-ci.

Par l'intermédiaire de deux différentes études de cas, nous pourrions comparer et comprendre les difficultés que certains MO ont rencontrées lors de leur accès au marché en Europe, aux Etats-Unis et au Japon.

3.2.1. Kalydeco

Kalydeco est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose, maladie génétique mortelle caractérisée par un défaut de la protéine CFTR causant une diminution des facultés respiratoires, gastro-intestinales et pancréatiques. La mucoviscidose est une maladie chronique, progressive, apparaissant généralement dans la petite enfance, ou parfois dès la naissance. L'espérance de vie moyenne des patients souffrants de mucoviscidose est de 37 ans, et cette maladie atteint principalement les enfants/adolescents/adultes jeunes, bien que certaines personnes ne montrent aucun symptôme jusqu'à l'adolescence voire le début de l'âge adulte. La prévalence en 2014 de la mucoviscidose était de 30.000 pour les Etats-Unis, 5.000 pour la France et 85 pour le Japon.

Kalydeco est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène CFTR (mutation CFTR-G551D). Avant son arrivée sur le marché, le traitement de la mucoviscidose était seulement symptomatique.

En effet, la prise en charge symptomatique reposait sur 4 types d'interventions complémentaires :

- La prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase-alfa inhalée, mannitol inhalé, antibiothérapie,
- La prise en charge nutritionnelle et digestive,
- La mise en place d'une prévention optimale respectant le calendrier vaccinal,
- L'éducation thérapeutique des patients.

Il n'existait, avant l'arrivée de Kalydeco, aucun traitement agissant directement sur le mécanisme physio-pathologique de la maladie.

Dans ses données d'essai clinique regroupant 213 patients, Kalydeco a montré une amélioration de la fonction pulmonaire et de l'état nutritionnel. Cependant, aucunes données de mortalité et d'amélioration de la morbidité n'ont été fournies. Pourtant, Kalydeco a été en mesure d'obtenir un premium environ dix fois supérieur à celui du prix de Pulmozyme en Europe et aux Etats-Unis (traitement de référence en tant que traitement symptomatique de la mucoviscidose).

Une partie du succès de Kalydeco résulte du fait que sa spécificité génétique cible un petit sous-ensemble de patients qui sont facilement identifiables et bien définis.

Kalydeco est aujourd'hui remboursé aux Etats-Unis et en Europe, mais n'a toujours pas d'autorisation de mise sur le marché au Japon (il n'est pas rare que les médicaments arrivent sur le marché tardivement au Japon par rapport aux Etats-Unis ou à l'Europe, et Kalydeco est toujours en cours d'évaluation au Japon).

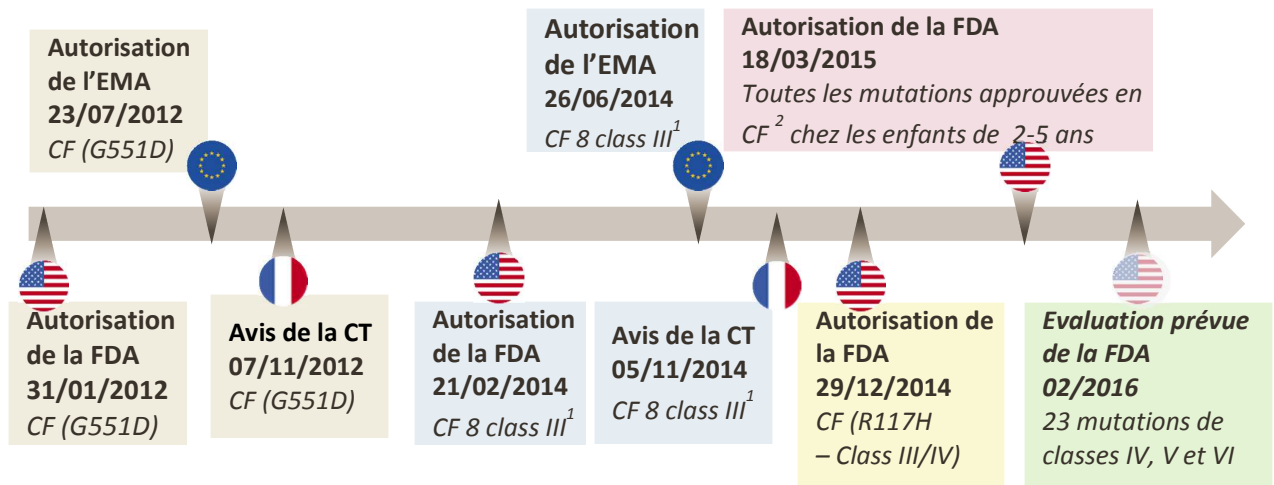


Figure 24: Chronologies des obtentions d'AMM européennes et américaines de Kalydeco en fonctions des indications

¹8 mutations de class III: mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R

²Toutes les mutations approuvées jusqu'à lors chez les enfants de plus de 6 ans : 8 mutations de classe III

Abréviations : CF: Cystic Fibrosis (mucoviscidose); CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator



France

Tout d'abord, étant donné le faible nombre de patients touchés par la mucoviscidose, cette maladie est considérée comme une maladie rare. C'est pourquoi Kalydeco a reçu la désignation de MO au niveau européen le 8 juillet 2008⁹⁰.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 10/07/2012, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte au laboratoire Vertex

⁹⁰ EMA. EPAR Kalydeco. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002494/WC500130744.pdf. Consulté le 5 août 2015.

Pharmaceuticals pour Kalydeco. L'indication retenue pour l'ATU était la suivante : «Kalydeco est indiqué pour le traitement de patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus et porteurs de la mutation CFTR-G551D». Préalablement disponible via un système d'ATU nominative, 31 ATU nominatives auraient été délivrées jusqu'à sa disponibilité sous ATU de cohorte puis son autorisation de mise sur le marché.

Dans le cadre de l'ATU, Kalydeco était soumis à prescription hospitalière.

Kalydeco a obtenu son AMM européenne en juillet 2012 (après avoir bénéficié de la procédure de revue accélérée proposée par l'EMA aux MO), et fut ensuite évalué par la commission de la transparence en novembre 2012, recevant un SMR important, un ASMR II⁹¹ (important, bien que le laboratoire ait demandé une ASMR I) pour une population maximale de patients estimée à 80 patients seulement du fait de la spécificité de l'indication de ce médicament (identique à celle de son AMM). La population de patients a été estimée à partir des éléments suivants :

- Selon le Registre français de la mucoviscidose 2010, 96 patients avaient une mutation G551D dont 74 âgés de 6 ans et plus et 9 transplantés, soit 65 patients.
- Considérant que ce registre ne couvre que 88% de la population française, l'extrapolation permet d'estimer le nombre de patients à 74.

On notera que le niveau de SMR n'influence pas le niveau de remboursement de ce médicament puisque la mucoviscidose est classée comme une ALD⁹² (Affection Longue Durée en France), et les médicaments prescrits dans cette indication sont donc pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale, quel que soit leur SMR.

⁹¹ HAS. Avis de la commission de la transparence du 7 novembre 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1343136/en/kalydeco. Consulté le 29 novembre 2014.

⁹² HAS. ALD 18 : Mucoviscidose. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464719/fr/ald-n18-mucoviscidose. Consulté le 29 novembre 2015.

La CT a inclus dans son rapport qu'elle souhaitait que le laboratoire l'informe annuellement des données nouvelles disponibles, notamment en ce qui concerne les atteintes hépatiques. Par ailleurs, d'autres données post-AMM avaient déjà au préalable été demandées par le CHMP (ex. : étude de suivi sur du long terme).

Kalydeco bénéficie en France du statut de médicament d'exception, qui sont des médicaments qui ne sont pris en charge que s'ils sont prescrits dans le respect des indications thérapeutiques prévues par la fiche d'information thérapeutique (FIT) et retenues lors de leur inscription sur la liste des médicaments remboursables. La prescription se fait donc sur une ordonnance particulière à 4 volets, et le respect de la prescription dans la bonne indication est donc très surveillé.

Si le processus d'accès au marché de Kalydeco en France s'est déroulé dans les délais habituels jusqu'à la publication de l'avis de la Commission de la Transparence, on note qu'il faudra près d'un an et demi à partir de l'AMM européenne pour que son prix soit publié en France (prix publié le 26 décembre 2013⁹³) : Kalydeco 150 mg, prix ex-manufacturier : 321,42€ par comprimé, soit 233.993€ par an [hypothèses : 300mg/jour, 28 jours par mois, 13 mois par an] disponible en rétrocession). Malgré l'obtention d'un ASMR II, et considérant le statut orphelin et l'absence d'alternative thérapeutique pour ces patients, cela n'a tout de même pas garanti une négociation de prix rapide entre le laboratoire et le CEPS. Si les raisons de la longueur de ces négociations ne sont pas rendues publiques, nous pouvons penser à plusieurs causes :

- L'ASMR II s'accompagne d'une considération des prix européens pour les produits hospitaliers et de rétrocession, considérant les pays des EU-4 (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni). Cela peut être à l'origine de difficultés en termes de négociations si les prix accordés dans les pays voisins sont inférieurs au prix voulu par

⁹³ CODAGE. Base des Médicaments et informations tarifaires.
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI. Consulté le 9 septembre 2015.

le laboratoire en France. Le prix-liste de Kalydeco par an au lancement était de 271.000€ (237.000€ après renégociation avec le GKV-SV) en Allemagne, 234.000€ en Italie, 234.000€ en Espagne (avec des réductions de prix additionnelles non publiquement disponibles [visado]) et 242.000€ au UK. Les prix en Italie et en Espagne étant similaires au prix obtenu en France (voir inférieurs après les réductions additionnelles), on peut penser que si le laboratoire espérait obtenir un prix supérieur en France, cela a rendu les négociations plus difficiles.

- Kalydeco a été autorisé à l'utilisation en ATU de cohorte⁹⁴ en juillet 2012, arrêtée en octobre 2012, et avait donc en base de négociation un prix d'ATU de cohorte. Ce prix n'étant pas public, il nous est impossible de comparer si ce dernier était inférieur ou supérieur au prix-liste négocié lors de l'accès au marché, cependant si celui-ci était inférieur, cela a pu peser négativement dans la balance lors de la négociation. Notons cependant que le fait que le prix de l'ATU soit inférieur au prix négocié reste peu probable, puisqu'en pratique on observe le plus souvent l'inverse, et auquel cas le laboratoire pharmaceutique doit rembourser tout ou partie du budget correspondant aux prescriptions via ATU. Dans cette situation, cela peut cependant également compliquer les négociations (volonté du laboratoire de minimiser les remises à postériori devant être versées du fait du prix élevé de l'ATU).

En 2014, Kalydeco est réévalué par la Commission de la Transparence pour une extension d'indication dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R »⁹⁵, pour laquelle il obtiendra de nouveau un SMR important et un ASMR II (niveau d'ASMR

⁹⁴ ANSM Liste des ATU de cohorte arrêtées. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/%28offset%29/5>. Consulté le 5 août 2015.

⁹⁵ HAS. Avis de la commission de la transparence du 5 novembre 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1778225/fr/kalydeco. Consulté le 29 novembre 2015.

demandé par le laboratoire) dans la stratégie thérapeutique. La CT demandera que les patients de cette nouvelle population soient inclus dans l'étude de suivi long terme en cours et renouvellera la demande d'information annuelle relative aux nouvelles données disponibles, notamment en ce qui concerne les atteintes hépatiques. Le statut de médicament d'exception sera confirmé suite à cette extension d'indication.

La population cible de cette nouvelle indication est de 160 patients, cependant aucune modification du prix-liste n'a pour le moment été observée malgré cette extension d'indication.



Etats-Unis

Aux Etats-Unis, Kalydeco a bénéficié de l'Orphan Products Grants Program, qui a financé une partie du développement clinique de ce produit (étude de phase II chez 39 patients atteints de mucoviscidose avec au moins un exemplaire de la mutation G551D du gène CFTR, ainsi qu'une étude de phase III ayant été à la base de l'autorisation de mise sur le marché). Kalydeco a par la suite bénéficié de la procédure de mise sur le marché accélérée proposée par la FDA pour les MO (en plus de se voir attribuer le titre de « breakthrough therapy » c'est-à-dire d'innovation thérapeutique) et se verra attribuer une autorisation de mise sur le marché américaine le 31 janvier 2012⁹⁶, accompagnée de l'exclusivité commerciale de 7 ans réservée aux MO, pour le traitement des patients (6 ans ou plus) atteints de mucoviscidose et présentant la mutation G551D du gène CFTR.

Kalydeco est un médicament relevant des « pharmacy benefit », c'est-à-dire des médicaments administrés directement par le patient lui-même et achetés en pharmacie, et appartient au tiers le plus haut de la plupart des MCOs ainsi qu'à la « partie D » de Medicare.

⁹⁶ FDA. Autorisation de mise sur le marché Kalydeco.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289633.htm>. Consulté le 29 novembre 2015.

La publication du prix de Kalydeco sera immédiate après l'autorisation de mise sur le marché américaine, du fait du principe de fixation de prix libre : 259.000€ par an [hypothèses : 300mg/jour, 28 jours par mois, 13 mois par an], soit un prix 15% supérieur à celui qui sera obtenu en France par la suite. De plus, le prix de Kalydeco sera augmenté en janvier 2013 pour atteindre un coût de 271.000€ par an par patient (selon les mêmes hypothèses que précédemment), représentant une hausse de 5% du prix.

Tableau 5: Tier correspondant à Kalydeco et restrictions en place selon les plans de couverture aux Etats-Unis

	Plan commercial		Medicare Part D	
	Tier	Restrictions	Tier	Restrictions
Express Scripts	Tier le plus haut⁹⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorisation préalable ▪ Limite de quantités 	Tier le plus haut⁹⁸	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Limite de quantités
United Healthcare	Initialement ⁹⁹ : Tier le plus haut Actuellement ¹⁰⁰ : Tier 2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorisation préalable ▪ Limite de quantités 	Tier le plus haut¹⁰¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorisation préalable
Anthem	Tier le plus haut¹⁰²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorisation préalable ▪ Limite de quantités 	Tier le plus haut¹⁰³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorisation préalable ▪ Limite de quantités
Aetna	Tier le plus haut¹⁰⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorisation préalable ▪ Limite de quantités 	Tier le plus haut¹⁰⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorisation préalable ▪ Limite de quantités

⁹⁷ BCBSLA. Four tier prescription member guide. http://www.bcbsla.com/docs/2015_4Tier_Formulary.pdf. Consulté le 28 décembre 2015.

⁹⁸ EXPRESS SCRIPTS. Express Scripts Medicare (PDP) 2015 Formulary (List of Covered Drugs). https://www.express-scripts.com/art/medicare15/pdf/15pdp_formulary_value.pdf. Consulté le 28 décembre 2015.

⁹⁹ UHC PDL Tracker. Prescription drug list and benefit plan update April 2012. <https://broker.uhc.com/assets/April%202012PDL%20Tracker%204.pdf>. Consulté le 28 décembre 2015.

¹⁰⁰UHC PDL Tracker. Prescription drug list and benefit plan update April 2015. https://broker.uhc.com/assets/PDL%20Tracker_April%202015_FINAL.pdf. Consulté le 28 décembre 2015.

¹⁰¹ AARP MEDICARE PLANS. Medicare Rx Plan insured through United Healthcare. <https://www.aarpmedicareplans.com/alphadms/ovdms10g/groups/ov/@ov/@lowrespdf/documents/lowrespdf/3436930.pdf>. Consulté le 28 décembre 2015.

¹⁰² ANTHEM. Classification des médicaments selon les tiers. <https://www.anthem.com/ca/CAExchangedruglist4.pdf>. Consulté le 28 décembre 2015.

¹⁰³ AETNA MEDICARE. Comprehensive Formulary Aetna Medicare (List of Covered Drugs). http://www.aetnamedicare.com/documents/individual/2014/formularies/2014_enhanced_preferred_drug_list.pdf. Consulté le 28 décembre 2015.

¹⁰⁴ AETNA. Non Medicare Prescription drug plan. <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2013/MISC2013/pulmozyme.html>. Consulté le 28 décembre 2015.

¹⁰⁵ MEDICARE HELP. 2016 Aetna Medicare Rx Saver (PDP) Formulary. <http://www.medicarehelp.org/formulary/2016/aetna-medicare-rx-saver-pdp-S5810-059?alp=K&cov=1&day=1>. Consulté le 28 décembre 2015.

Vertex, laboratoire commercialisant le Kalydeco aux Etats-Unis, a mis en place un programme appelé le « Guidance and patient support »¹⁰⁶ (guide et support au patient) pour deux de leurs produits : Kalydeco et Orkambi (lumacaftor/ivacaftor). Ce programme a pour but de guider les patients éligibles à l'un de ces produits, se voyant prescrire ces derniers, tout au long du processus de paiement :

- **Couverture par les assurances** : Revue des assurances des patients éligibles et suivi en direct avec le centre de soin pour fournir les informations concernant les potentielles restrictions telles que la demande d'autorisation préalable ou la limite de quantités ;
- **Support au remboursement** : Confirmation des coûts devant être supportés par les patients eux-mêmes (copaiements) et information sur l'existence de programme d'aide aux copaiements offerts par Vertex (selon certain critères d'éligibilité) ;
- **Coordination avec la pharmacie** : Travail en direct avec la pharmacie et possibilité de mettre en place des rappels de commandes pour que le produit soit disponible au moment voulu à la pharmacie des patients.

Nous remarquons donc que le processus d'accès au marché de Kalydeco aux Etats-Unis a été beaucoup plus rapide qu'en France, ayant bénéficié de nombreuses aides mises en place pour les MO et permettant une AMM près d'un an avant la publication du prix du produit en France.



JAPON

Kalydeco n'étant pas disponible au Japon, le cas ne sera pas détaillé pour ce pays.

¹⁰⁶ VERTEX GPS. Guidance and patient support program. <http://www.vertexgps.com/program-information>. Consulté le 28 décembre 2015.

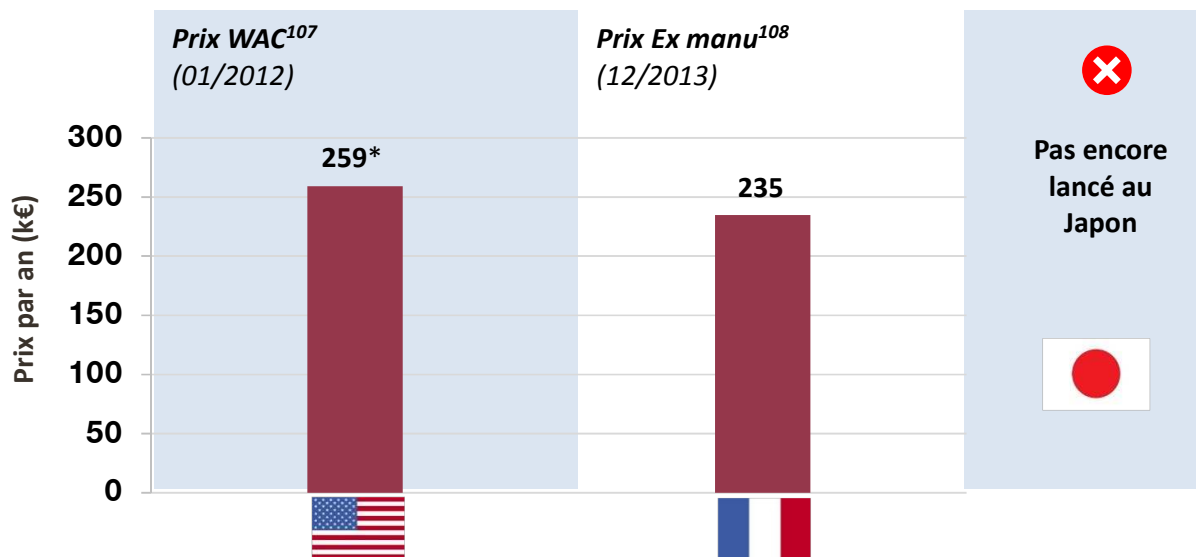


Figure 25: Graphique récapitulatif des coûts de traitement annuel de Kalydeco au lancement dans les différents pays (Etat-Unis, France, Japon)

* Taux d'échange : 1€ = 1,15 US\$

Conclusion :

Kalydeco, médicament développé par la firme VERTEX, se positionne dans la voie la plus prometteuse de la recherche d'un traitement plus « fondamental » de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose, celle de la découverte de molécules taillées sur mesure en fonction du type de mutations présentées par les patients. Parmi les quelques 2.000 mutations putatives du gène anormal dans la mucoviscidose (gène CFTR), six classes sont distinguées en fonction de leurs répercussions sur la synthèse, la fonction ou la stabilité de la protéine CFTR. Dans le cas des mutations de classe III, Kalydeco s'est montré convaincant dans les essais cliniques. Par ailleurs, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, le Kalydeco s'est également révélé contributif vis-à-vis de mutations appartenant à d'autres classes. Cependant, malgré des résultats cliniques très encourageants, il est difficile d'affirmer que Kalydeco constitue une

¹⁰⁷ PRICERX. <https://pricerx.medispain.com/ProductName.aspx>. Consulté le 30 décembre 2015.

¹⁰⁸ CODAGE. Base des Médicaments et informations tarifaires. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI. Consulté le 9 septembre 2015.

forme de traitement « curatif » de l'atteinte respiratoire de la plupart des patients porteurs d'au moins une mutation de classe III. La molécule reste l'objet de multiples études.

De nombreuses incertitudes persistent, notamment la question fondamentale de savoir s'il s'agit réellement d'un traitement « fondamental » de l'atteinte respiratoire. Ce qu'ambitionne un tel traitement est de contrecarrer, bien en amont de ce que tente de faire le traitement symptomatique, les conséquences cellulaires de l'anomalie génétique, et par là d'empêcher le développement de l'atteinte pulmonaire. Idéalement, il s'agit d'un traitement « léger » à proposer à vie, dès le diagnostic, à des patients aux poumons bien préservés qui échapperaient alors aux contraintes de l'actuel traitement symptomatique. Or, on ignore à ce jour si Kalydeco constitue réellement une parade aux multiples effets du manque de fonction CFTR impliqués dans le développement de l'atteinte respiratoire. Kalydeco n'a pas encore été investigué chez l'enfant de moins de 2 ans. Enfin, on manque de recul pour juger de l'efficacité de cette médication à long terme.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu, ce traitement de la mucoviscidose est très onéreux. En 2012, le prix annuel par patient que demandait la firme pour Kalydeco correspondait aux Etats-Unis à environ 259.000€. Pour les quelques 4 % de patients américains concernés, l'addition de cette médication au traitement usuel faisait plus que décupler le prix du traitement médicamenteux annuel. Depuis lors, le prix de Kalydeco a augmenté.

Au niveau mondial, entre avril 2013 et mars 2014, les médicaments utilisés dans la mucoviscidose représentaient un « marché » d'environ 1,6 milliards de US\$¹⁰⁹. La figure 26 en précise la répartition.

¹⁰⁹ SYED BA., HAMAD B. The cystic fibrosis drug market. Nat Rev Drug Discov. 2014 ; 13: 721-722.

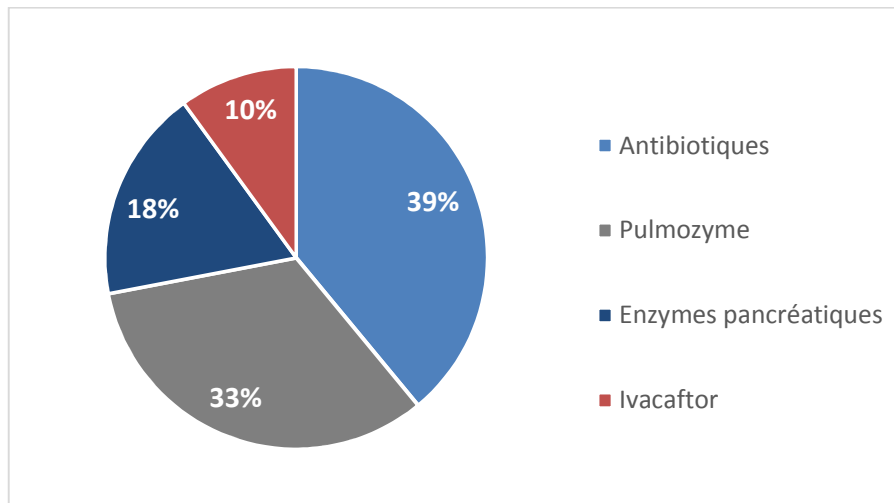


Figure 26:« Marché » des principaux médicaments dédiés à la mucoviscidose, au début de l'année 2014 (d'après Syed 2014)

Kalydeco contribuait pour 10 % au total mais s'adresse à seulement 4% des patients et était encore peu disponible en dehors des USA. Ce marché des médicaments de la mucoviscidose a doublé en 4 ans. La projection est qu'il pourrait atteindre 4 milliards de US\$ en 2019.

Ces considérations économiques et les incertitudes évoquées plus haut ont d'ailleurs inspiré des évaluations prudentes¹¹⁰ voire mitigées ou défavorables de Kalydeco, comme celles du National Centre for Pharmacoeconomics au Royaume-Uni, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) du Québec ou de la revue Prescrire (2013).

Cependant d'un point de vue général le cas de Kalydeco nous montre quand même que Vertex a réussi à obtenir un prix élevé en développant un dossier solide (montrant des données de morbidité avec une amélioration de la fonction pulmonaire quand d'autres traitements en développement ne pouvaient montrer qu'un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire) pour une maladie orpheline engageant le pronostic vital. Le prix élevé obtenu

¹¹⁰ WHITING P., AL M., BURGERS L., WESTWOOD et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2014;18(18).

s'étendant dans un couloir de prix que de seulement environ 15% (de 235.000€ en France à 271.000 US\$ aux Etats-Unis après une augmentation des prix en 2013). En adoptant la stratégie 2 parmi les stratégies évoquées au début de cette thèse qui sont utilisées par les laboratoires pharmaceutiques afin d'assurer une croissance de revenus attribuée au MO concerné, c'est à dire de d'abord lancer dans une indication ultra orpheline à prix très élevé puis d'étendre son indication à une population un peu plus large (mais toujours orpheline), Kalydeco a réussi à garder son prix-liste initial même lors de son extension d'indication. Notons que cette conservation du prix-liste est également lié à l'avantage comparable démontré de Kalydeco dans son extension d'indication et de la faible taille de la population concernée dans cette nouvelle indication.

3.2.2. Maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher (MG)¹¹¹ est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive dûe à un déficit en glucocérébrosidase, caractérisée par des dépôts de glucosylceramide dans les cellules hépatiques, spléniques et dans la moelle osseuse. La prévalence de la MG est de l'ordre **1/60.000 dans la population générale**, mais elle **peut atteindre 1/1.000 dans la population juive ashkénaze**. Son expression clinique est extrêmement variable, allant de formes asymptomatiques à des formes létales in-utero.

Trois principaux phénotypes sont classiquement distingués :

- **Type I chronique non neurologique** : il représente 95% des cas. Les manifestations principales sont une hépatosplénomégalie, une atteinte osseuse (crises douloureuses liées à des infarctus osseux ou des ostéonécroses) et une thrombopénie.
- **Type II aigu neurologique** : atteinte précoce (avant l'âge de 1 an) du tronc cérébral et rapidement évolutive (décès avant l'âge de 2 ans), associée à une organomégalie.
- **Type III subaigu neurologique** : une encéphalopathie progressive (apraxie oculomotrice - épilepsie – ataxie) s'associe aux manifestations du type I chez l'enfant ou l'adolescent. Cette encéphalopathie peut être inaugurale ou survenir ultérieurement.

Les formes neurologiques aiguës ou chroniques (types II et III) comptent pour seulement 5% des patients atteints de maladie de Gaucher et sont moins fréquentes que les formes non neurologiques (type 1).

De manière générale, la maladie de Gaucher provoque une hépatosplénomégalie, une asthénie, des complications osseuses (déformations en flacon d'Erlenmeyer, ostéopénie, ostéonécrose), ainsi que des anomalies hématologiques (thrombopénie, anémie) ou biochimiques (augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la ferritine, des

¹¹¹ HAS Guide ALD 17. Maladie de Gaucher Protocole National de Diagnostic et de soins. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_ald_17_gaucher_juin_07_cg_revu_ec.pdf. Consulté le 15 août 2015.

phosphatases acides tartrate-résistantes, de la chitotriosidase). Les atteintes neurologiques centrales ne sont retrouvées que dans les types II et III. Le diagnostic formel est établi par le dosage de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase dans les leucocytes circulants. Le traitement par enzyme de remplacement (ex. : alglucerase) permet d'améliorer les anomalies hématologiques, l'hépatosplénomégalie et la qualité de vie en quelques mois. L'amélioration des anomalies osseuses est habituellement observée après 3-4 années de traitement, certaines anomalies restant cependant irréversibles.

Avant l'introduction de la thérapie de remplacement de l'enzyme, les soins médicaux se limitaient au soulagement des symptômes de la maladie (ablation de la rate, transfusions sanguines, prise d'analgésiques, alitement pour diminuer les douleurs osseuses, réduction de fractures via chirurgie, etc.). Le seul traitement qui permettait de pallier à la déficience en glucocérébrosidase était la transplantation de moelle osseuse, technique délicate et qui nécessite de trouver un donneur génétiquement compatible.

C'est en 1965 que l'on a découvert que la MG était due à une déficience de l'enzyme glucocérébrosidase. Dans les années suivantes, des recherches ont été réalisées par l'Institut National de la Santé aux Etats-Unis, afin d'extraire l'enzyme des tissus humains. Cependant, il était alors impossible d'en produire suffisamment pour administrer cette enzyme extraite aux patients à des doses suffisantes et assurer une action adéquate de l'enzyme au niveau métabolique. Les recherches ont continué en collaboration avec le New England Enzyme Center, et c'est le laboratoire Genzyme qui, à la fermeture de ce centre en 1981, a repris la suite de ces recherches. C'est en 1983 que le premier succès voit le jour : Genzyme réussit à développer une forme modifiée de l'enzyme, et obtint la désignation orpheline aux Etats-Unis en 1985 pour la forme modifiée de l'enzyme dérivée du placenta dans l'indication de la maladie de Gaucher de type I : l'alglucérase, de son nom commercial Ceredase. L'obtention de cette désignation était alors très importante pour Genzyme : les recherches ayant été auparavant réalisées par l'Institut National de la Santé, de nombreuses publications avaient déjà été rendues publiques, rendant impossible de breveter le procédé de récolte et

purification de l'enzyme. Cette désignation a permis de garantir l'exclusivité commerciale et donc de pousser Genzyme à poursuivre les recherches afin de rendre ce traitement disponible pour les patients. Ainsi, après l'obtention du statut de MO, des études cliniques ont pu se poursuivre, financées à la fois par l'Institut National de la Santé et Genzyme. Ceredase obtient en 1989 le statut de « Treatment Investigational New Drug » et est donc rendu disponible aux patients atteints de MG de type I en usage compassionnel. Le prix fixé par Genzyme lors de cette période d'usage compassionnel aux Etats-Unis s'élevait alors à 3,00 US\$ par unité. Après la délivrance par la FDA d'une AMM américaine pour Ceredase en 1991, le prix du produit a vu son prix augmenter de plus de 15%, s'élevant alors à 3,50 US\$ par unité. Cela correspond donc à un coût annuel de traitement très élevé : le coût de traitement par Ceredase dépend de la quantité et de la fréquence à laquelle il est administré. En prenant en compte un dosage moyen de 60 unités/kg toutes les deux semaines, pour un individu de corpulence moyenne (70kg), le coût annuel s'avère être de plus de 300.000 US\$, tout en sachant que cela ne comprend pas les divers frais entourant ces injections. Ce prix très élevé est notamment dû aux coûts importants de R&D, aux coûts de production élevés (extraction de l'enzyme d'un très grand nombre de placentas humains, processus complexe de purification, etc.), à l'absence totale de compétiteur sur le marché à son lancement, au nombre très limité de patients concernés et à l'amélioration thérapeutique offerte par ce traitement.

Néanmoins, Ceredase ne sera mis sur le marché que quelques années plus tard en Europe (AMM via procédure de concertation, ancienne procédure centralisée en 1994) et au Japon (AMM en 1996).

Genzyme a cependant simultanément continué activement à poursuivre ses recherches dans le domaine de la MG. En 1991 une forme recombinante de l'enzyme, l'imiglucérase, de son nom commercial Cerezyme, obtient la désignation orpheline aux Etats-Unis pour la même indication que le Ceredase, à savoir la maladie de Gaucher de type I. Le statut d'orphelin a été attribué car cette nouvelle forme d'enzyme était exempte de la possibilité d'être contaminée par un virus (origine non-humaine) et que sa structure moléculaire était légèrement

différente. Même si le procédé de fabrication du Cerezyme (technologie recombinante d'ADN utilisant des cellules de culture de mammifères) a évolué par rapport à celui du Ceredase (extraction de placentas humains), le prix est tout de même très élevé. Cerezyme obtiendra une AMM américaine en mai 1994, européenne en novembre 1997 et japonaise en mars 1998 pour la MG de type I (dans un premier temps). Cerezyme remplacera Ceredase dans les différents pays notamment grâce à son profil de tolérance bien meilleur du fait de sa production exogène.

Plus tard, l'utilisation de Cerezyme sera étendue à une utilisation comme traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de MG neuronopathique chronique (type III) et qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie.

Depuis, différents autres traitements ont été développés et il existe actuellement deux types de traitements spécifiques pour la MG¹¹² :

- Le traitement enzymatique de substitution (TES) qui reste le traitement de référence (Cerezyme [imiglucérase], Vpriv [velaglucérase alpha], Elelyso [taliglucérase alpha]);
- Le traitement par réduction de substrat (RSR), traitement de deuxième intention (Zavesca [miglustat]). Il permet de limiter l'accumulation du glucosylcéramide. L'efficacité de ce traitement administré par voie orale apparaît plus tardivement et semble moins importante que celle du traitement enzymatique de substitution. Ses effets indésirables sont plus fréquents. Cependant Genzyme a récemment lancé un nouveau RSR, d'efficacité comparable mais de meilleure tolérance, indiqué en première intention dans la MG de type 1 : Cerdelga [eliglustat].

¹¹² HAS Guide ALD 17. Maladie de Gaucher Protocole National de Diagnostic et de soins. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_ald_17_gaucher_juin_07_cg_revu_ec.pdf. Consulté le 9 septembre 2015.

Ci-dessous se trouvent trois tableaux récapitulatifs de la situation concernant les traitements de la MG dans les différents pays étudiés pour cette thèse :



France

Tableau 6: Récapitulatif de la situation concernant les traitements de la maladie de Gaucher en France

	Cerezyme ¹¹³	Vpriv ¹¹⁴	Zavesca ¹¹⁵	Cerdelga ^{116 117 118}	Elelyso
Guide de traitements de la MG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALD (Affection Longue Durée) N°17¹¹⁹ ▪ Le traitement médicamenteux spécifique est indiqué s'il existe un ou plusieurs critères parmi un certain nombre de critères tels que (forme sévère): <ul style="list-style-type: none"> ○ Plaquettes $\leq 60.000/mm^3$ ou épisodes hémorragiques graves ○ Anémie symptomatique, hémoglobine $\leq 8g/dl$ ○ Nécessité de transfusions ○ Hépatomégalie et/ou splénomégalie douloureuse ou entraînant une distension abdominale avec une symptomatologie fonctionnelle 				

¹¹³ HAS. AVIS DE LA COMMISSION CEREZYME. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031661.pdf>. Consulté le 6 septembre 2015.

¹¹⁴ HAS. AVIS DE LA COMMISSION VPRIV. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/vpriv_-_ct-_9171.pdf. Consulté le 6 septembre 2015.

¹¹⁵ HAS. AVIS DE LA COMMISSION ZAVESCA. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031484.pdf>. Consulté le 6 septembre 2015.

¹¹⁶ EMA. Cerdelga evaluation. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consulté le 6 septembre 2015

¹¹⁷ ANSM. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/Liste-des-ATU-de-cohorte-arretees/CERDELGA-84-mg-gelule>. Consulté le 6 septembre 2015.

¹¹⁸ HAS. AVIS DE LA COMMISSION CERDELGA. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14208_CERDELGA_PIC_INS_Avis3_CT14208.pdf. Consulté le 30 janvier 2016.

¹¹⁹ HAS Guide ALD 17. Maladie de Gaucher Protocole National de Diagnostic et de soins. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_ald_17_gaucher_juin_07_cg_revu_ec.pdf. Consulté le 9 septembre 2015.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ etc. ▪ Traitement de 1ere intention pour MG type I et III: Cerezyme (imiglucerase, TES), Cerdelga (eliglustat, RSR, récemment lancé pour le traitement de première ligne de MG type 1) ▪ Traitement de 2eme intention : Zavesca (miglustat, RSR) ▪ Alternative de traitement : Vpriv (Velaglucerase-alpha), TES, pouvant être utilisé en cas d'échec sous Cerezyme ▪ Les types 2 ne sont pas traités, la mise sous traitement n'influençant pas l'évolution neurologique rapidement sévère 				
Organisation du traitement de la MG	Traitement uniquement à l'hôpital, pas d'organisation particulière à la MG, similaire aux autres maladies				
Date AMM Européenne	17/11/1997, modifiée le 28/08/2003 (extension d'indication à MG de type 3)	26/08/2010	20/11/2002	19/01/2015	Non autorisé
Date d'évaluation de la CT	Date de première évaluation non disponible, extension d'indication 27/10/2004	15/12/2010	12/11/2003	ATU de cohorte octroyée en décembre 2014 Evaluation de la transparence 25/10/2015	
Catégorie	TES	TES	RSR	RSR	
Indication de l'AMM	TES à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuronopathique (type 1) ou neuronopathique chronique (type 3) et qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie.	TES à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1	Traitement par voie orale de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. Zavesca ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas.	Traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6). Il est indiqué en cas de contre-indication, d'intolérance, ou d'échec avec les traitements disponibles.	

Restriction de remboursements au-delà du label	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
Evaluation de la CT	SMR important, ASMR I dans la stratégie thérapeutique	SMR important, ASMR V par rapport à Cerezyme	SMR important, pas d'ASMR attribué dans cette indication, la CT précise "cette spécialité peut avoir un intérêt dans les rares cas où l'on ne peut maintenir les sujets sous Cerezyme"	SMR important, ASMR V par rapport à Cerezyme/Vpriv
Prix par an (ex-manufacturer)*¹²⁰	347.193 €	313.341 €	85.497 €	En cours de négociation avec le CEPS
Discounts obligatoires	Aucune publiquement disponible			
Population cible	400 au total (type I and III) avec 380-385 de type I et 15-20 de type III	Entre 450 et 630 patients	Non évaluée : "En 2002, 206 patients étaient recensés dont 136 bénéficiaient d'un traitement par Cerezyme, mais le nombre de patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas est difficilement estimable"	Environ 230 patients

* Hypothèses retenues pour les calculs de coût annuel : nombre de jours par mois : 28 ; nombre de mois par an : 13 ; poids moyen des patients 60kg, dosages retenus correspondant au label autorisés par l'AMM

¹²⁰ CODAGE. Base des Médicaments et informations tarifaires. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI. Consulté le 9 septembre 2015.



ETATS-UNIS

Tableau 7: Récapitulatif de la situation concernant les traitements de la maladie de Gaucher aux Etats-Unis

	Cerezyme ¹²¹	Vpriv ¹²²	Elelyso ¹²³	Zavesca ¹²⁴	Cerdelga ¹²⁵
Guide de traitements de la MG	Traitement de première intention : TES (Cerezyme, Vpriv, Elelyso) Traitement de seconde intention: RSR (Zavesca, Cerdelga) uniquement pour les patients ne pouvant pas supporter les TES ou les injections				
Organisation du traitement de la MG	Centres de traitement (hôpital ou en ville), des perfusions à domicile sont possibles pour certains patients si le médecin référent et le plan de couverture d'assurance maladie l'autorisent ¹²⁶				
Date avis FDA	23/05/1994	26/02/2010	01/05/2012	07/02/2003	19/08/2014
Date de fin d'exclusivité commerciale	23/05/2001	26/02/2017	01/05/2017	07/02/2010	19/08/2021
Catégorie	TES	TES	TES	RSR	RSR

¹²¹ FDA. CERZYME. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=062491. Consulté le 7 septembre 2015.

¹²² FDA. VPRIV. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm202288.htm>. Consulté le 7 septembre 2015.

¹²³ DRUGS.COM. ELELYSO. <http://www.drugs.com/history/elelyso.html>. Consulté le 7 septembre 2015.

¹²⁴ FDA. ZAVESCA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-348_Zavesca.cfm. Consulté le 7 septembre 2015.

¹²⁵ FDA. CERDELGA. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm410585.htm>. Consulté le 7 septembre 2015.

¹²⁶ GAUCHER CARE. Diagnostic & Treatment Center Locator. <https://www.gauchercare.com/healthcare/resources/DiagnosticCenterLocator.aspx>. Consulté le 7 septembre 2015.

<p>Indication de l'AMM</p>	<p>TES à long-terme pour les patients atteints de MG de type I</p>	<p>TES à long-terme pour les patients atteints de MG de type I</p>	<p>TES à long-terme pour les patients atteints de MG de type I</p>	<p>Traitement par voie orale de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. Zavesca ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (ex. : à cause d'allergies, hyper sensibilité ou mauvais accès veineux)</p>	<p>Traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6). Il est indiqué en cas de contre-indication, d'intolérance, ou d'échec avec les traitements disponibles</p>
<p>Restriction de remboursements au-delà du label</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ces restrictions sont variables selon les différents plans d'assurance maladie. De manière générale ils possèdent un formulaire d'autorisation préalable de traitement pour les trois TES disponibles, et le choix est laissé libre au prescripteur quant au médicament utilisé. United Healthcare présente une exception : ce plan impose que les patients essayent tout d'abord Vpriv avant de pouvoir utiliser Cerezyme ou Elelyso ▪ Exemples de restrictions au-delà du label les plus communes (variables selon les plans, liste non exhaustive) : pré-autorisation avec confirmation de succès (ex. : Health Partners), utilisation en monothérapie uniquement (ex. : Anthem), confirmation de maladie de Gaucher de type un par un test d'activité de l'enzyme glucocerebrosidase ou génotypage (ex. : Anthem, Health Net), définition plus précise des manifestations cliniques nécessaires à la justification de traitement (ex. : Anthem, Health Net)¹²⁷ 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formulaire d'autorisation préalable pour Zavesca et Cerdelga, fourni par les différents plans ▪ Exemple de restrictions au-delà du label (variables selon les plans, liste non exhaustive) confirmation de maladie de Gaucher de type I par un test d'activité de l'enzyme glucocerebrosidase ou génotypage (ex. : Anthem, Empire Blue, Health Net) 	

¹²⁷ PLANS WEBSITES. HEALTH NET: https://www.healthnet.com/portal/common/content/iwc/common/unprotected/pharmacy_info/prior_auth_criteria.action; ANTHEM: <https://www.anthem.com/pharmacyinformation/priorauth.html>; HEALTH PARTNERS: <https://www.healthpartners.com/public/>; EMPIRE BLUE: <https://www.empireblue.com/health-insurance/home/overview>. Consultés le 7 septembre 2015.

Possibilité de financement alternatives	Genzyme couvre à 100% les dépenses liées au traitement des patients possédant une assurance commerciale primaire ne couvrant pas ces frais (donc non valables pour les patients couverts par Medicare, Medicaid, Medigap et autre assurance d'état), et peut au cas par cas fournir le traitement gratuitement pour les patients qui n'ont pas d'assurance ou ne sont pas suffisamment couverts par leur assurance	Voir Cerezyme: Shire propose le même système de financement que Genzyme	Voir Cerezyme: Pfizer propose le même système de financement que Genzyme	Programme d'assistance au patient : Actelion propose de financer les copaiements des patients voir le traitement lui-même pour les patients n'ayant pas d'assurance	Genzyme couvre à 100% les dépenses liées au traitement des patients possédant une assurance commerciale primaire ne couvrant pas ces frais (donc non valables pour les patients couverts par Medicare, Medicaid, Medigap et autre assurance d'état), et peut au cas par cas fournir le traitement gratuitement pour les patients qui n'ont pas d'assurance ou ne sont pas suffisamment couverts par leur assurance
Prix annuel (WAC price)*	406.307 €	352.765 €	304.858 €	273.501 €	309.400 €

* Hypothèses retenues pour les calculs de coût annuel : nombre de jours par mois : 28 ; nombre de mois par an : 13 ; poids moyen des patients 60kg, dosages retenus correspondant au label autorisés par l'AMM ; 1€=1,09\$

**JAPON¹²⁸**

Tableau 8 : Récapitulatif de la situation concernant les traitements de la maladie de Gaucher au Japon

	Cerezyme	Vpriv ¹²⁹	Cerdelga	Brazaves (miglustat)	Eleyso
Guide de traitements de la MG	Pas de guidelines Japonaises spécifiques de la MG : les médecins se réfèrent au guidelines Européennes et américaines, et aux recommandations des sociétés savantes				
Organisation du traitement de la MG	Pas d'organisation particulière à la MG, similaire aux autres maladies				
Inscription sur la liste NHI	Cerezyme 200U: 6/03/1998 Cerezyme 400U: 18/03/2011	04/07/2014	26/03/2015	29/05/2012	Non autorisé
Catégorie	TES	TES	RSR	RSR	
Indication de l'AMM	Amélioration des symptômes de la MG (anémie, thrombocytopenie, hépatomégalie, splénomégalie, manifestation osseuses)			Maladie de Niemann-Pick type C - Non développé ici ¹³⁰	

¹²⁸ PMDA. List of Approved Products. <https://www.pmda.go.jp/files/000206818.pdf>. Consulté le 8 septembre 2015.

¹²⁹ SHIRE Japan website. <http://www.shire.co.jp/en/shire-japan/News-Japan-launches-vpriv.aspx>. Consulté le 8 septembre 2015.

¹³⁰ ACTELION ANNOUCEMENT. <http://www1.actelion.com/mobile/newsresults.page?newsId=1598822>. Consulté le 8 septembre 2015.

Restriction de remboursements au-delà du label	Pas de remboursement si utilisation hors AMM (les hôpitaux doivent soumettre un formulaire pour demander le remboursement, incluant l'indication de la prescription, les détails du traitement et le montant demandé : toute prescription ne correspondant pas à l'indication de l'AMM ne donne pas droit au remboursement)				
Niveau de remboursement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le taux de remboursement est constant pour tous les produits inclus dans la liste NIH: 70% ▪ Les 30% restants sont donc à la charge du patient, mais ils peuvent cependant être réduits en fonction des revenus des patients puisque la MG est incluse dans le "Specific disease treatment research program"¹³¹ ▪ Les 30% de paiement à la charge du patient peuvent également être couverts par des assurances privées si le patient en possède une 				
Prix annuel (Ex-manufacturer)*	513.411 €	513.411 €	204.687€		

* Hypothèses retenues pour les calculs de coût annuel : nombre de jours par mois : 28 ; nombre de mois par an : 13 ; poids moyen des patients 60kg, dosages retenus correspondant au label autorisés par l'AMM ; 1JPY=0,00731€

¹³¹ NANBYOU. The Specified Disease Treatment Research Program ("Tokutei Shikkan Chiryō Kenkyū Jigyo"). http://www.nanbyou.or.jp/english/nan_kenkyu_45.htm. Consulté le 8 décembre 2015.

Conclusion :

Au cours des années passées, différents traitements se sont développés pour la MG, maladie se manifestant à divers degrés de gravité selon le patient et ayant des répercussions physiques, émotionnelles, sociales et financières multiples. Dans certains cas, les symptômes sont légers et le traitement est superflu, tandis que dans d'autres, la maladie plus grave se manifeste par une douleur osseuse, une dégénérescence articulaire, des fractures spontanées, une nécrose osseuse et une organomégalie (foie et rate) marquée occasionnant une gêne et une distension abdominale. Des patients sont couramment aux prises avec des douleurs osseuses importantes, pouvant mener à l'hospitalisation. L'importance de trouver une solution pour ces patients en impasse thérapeutique explique probablement le fait que les premiers traitements développés pour la MG aient atteint des prix très élevés ; cependant, comme le montre le graphique ci-dessous (Figure 27), même les traitements récents ont atteint des coûts de traitement élevés, Cerdelga ayant tout de même obtenu près de 15% de premium par rapport au premier RSR sur le marché (miglustat).

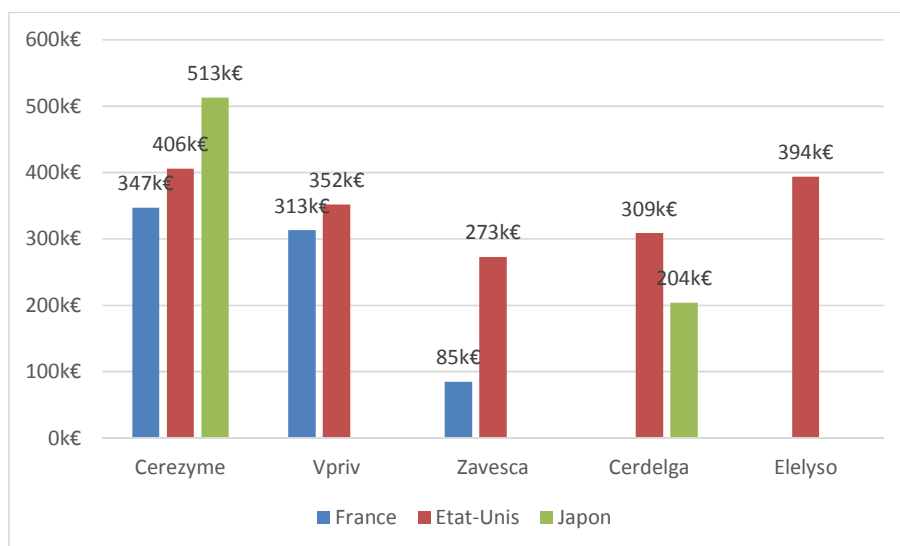


Figure 27: Graphique récapitulatif des coûts annuel de traitement des médicaments indiqués dans la maladie de Gaucher dans les différents pays (Etat-Unis, France, Japon)

Il est nécessaire de souligner l'importance que les associations de patients ont eu dans le développement de ces traitements. Au fil du temps, des associations de patients se sont formées aux quatre coins du monde, telles que l'European Gaucher Alliance, créée en 1994. Ces associations de patients jouent un rôle essentiel car elles sont une source précieuse d'informations, d'échange et de ressources, et contribuent à faire connaître la maladie et donc à souligner le besoin non satisfait élevé, notamment auprès des payeurs.

Compte tenu de la rareté de la maladie, l'approbation par la FDA du premier traitement de la MG de type 1 en 1991 et de son traitement de 2^{ème} génération en 1994 s'est faite, dans les deux cas, sur des résultats d'essais cliniques incluant un nombre relativement restreint de patients. Les chercheurs avaient besoin d'une méthode pour suivre les progrès des premiers patients de manière à mieux comprendre l'impact de la maladie et les résultats à long terme du traitement. La création en 1991 de l'International Collaborative Gaucher Group Registry a été précieuse pour les chercheurs. Ce registre regroupe des données démographiques sur 6.300 patients et sur leurs résultats cliniques, et il se révèle très utile pour les futures recherches. C'est en partie grâce à cela que Genzyme a pu développer Cerdelga, thérapie de première ligne administrée par voie orale, approuvée dans le traitement de certains adultes atteints de la MG de type 1. Le programme clinique consacré à ce traitement a été le plus important jamais mené sur cette maladie avec environ 400 participants dans 39 pays.

Si aux Etats-Unis et en France il semble que les médicaments développés pour la MG aient bénéficié sans difficulté de l'accès au marché et des différents avantages mises en place pour les MO (usage compassionnel, prix élevés [malgré un ASMR V pour Vpriv en France par rapport à Cerzyme], pas/peu de restrictions au-delà du label, etc.), il semble que la situation soit plus difficile au Japon puisque seulement deux des 5 traitements existants à ce jour y sont disponibles, soulignant donc que la rareté de la maladie n'est pas suffisante pour permettre une absence totale de barrière à l'accès au marché.

Il sera intéressant de connaître par la suite le coût de traitement annuel qu'atteindra Cerdelga en France, considérant son ASMR V et les inquiétudes relatives aux coûts de la santé en France

de nos jours. En effet, la multiplication des traitements à coût très élevé entraîne une réelle inquiétude du côté des payeurs Français quant à la capacité de continuer à financer des thérapies innovantes très chères, et des méthodes de restriction budgétaire jamais mises en place auparavant voient le jour pour faire face à cette situation (ex. : « budget hépatite C », création du taux w). Aujourd'hui les payeurs, comme pour Sovaldi dans le traitement de l'hépatite C, essaient de trouver des solutions afin de pouvoir financer les MO (et autres traitements au coût élevé). Le nouvel accord cadre (2016-2018) prévoit explicitement la possibilité de mettre en place des contrats innovants tels que les contrats de performances pour les médicaments pour lesquels il existe une variabilité du bénéfice thérapeutique au sein des populations traitées et pour lesquels il est possible de réaliser une mesure quasi-exhaustive de la performance en vie réelle de ceux-ci du fait du nombre limité des patients traités. Ces contrats de performances prévoient¹³² :

- La tenue d'un registre,
- Le ou les indicateurs qui permettront d'évaluer la performance,
- Les conditions et limites d'évolution des remises au regard de la performance,
- La périodicité de révision des conditions de remise.

Ainsi, de manière générale, on peut penser que Cerdelga, ayant une population cible d'environ 230 patients seulement, parviendra comme ses prédécesseurs à atteindre un coût de traitement dans la lignée des coûts de traitement actuels, possiblement avec la mise en place de contrats de performance comme évoqués précédemment.

¹³² ACCORD CADRE 31/12/2015. Accord cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_11_janvier_2016.compressed.pdf. Consulté le 14 février 2016.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les Etats-Unis, l'Union Européenne et le Japon ont tous adopté des lois et mesures promouvant le développement et la commercialisation des MO, le but principal de celles-ci étant de répondre aux besoins des patients souffrant de maladies rares. Des incitations fiscales et économiques ont donc été mises en place pour assurer le développement de marchés de niche pour lesquels le potentiel de profit aurait été proche de zéro si aucun changement législatif et réglementaire n'avait été réalisé.

Le niveau de prévalence définissant une maladie comme rare pouvant bénéficier du statut d'orphelin est établi à moins de 5 personnes sur 10.000 pour l'Europe, 4 pour 10.000 au Japon et 7,5 pour 10.000 aux Etats-Unis. A ces critères épidémiologiques s'ajoutent des considérations économiques : un médicament peut recevoir la désignation orpheline s'il vise à être utilisé pour traiter une maladie pour laquelle la prévalence est si basse que, en l'absence de mesures incitatives, la commercialisation d'un traitement pour cette pathologie ne générerait probablement pas de revenu suffisant pour couvrir les coûts de développement et marketing.

Concernant ce second point, de nombreux auteurs ont souligné que plusieurs médicaments ont reçu le statut de MO et ont pourtant de manière significative surpassé les investissements initiaux en terme de revenus^{133,134,135}. De la même manière, bien que les MO soient considérés comme possédant un potentiel de profit limité (notamment du fait de la faible population cible), de nombreux médicaments dit « blockbuster » (c'est à dire ayant des ventes annuelles dépassant 1 milliards de dollars) ont le statut de MO pour une ou plusieurs de leurs indications

¹³³ HEUNG R.Y., COHEN J.C., ILLINGWORTH, P. Orphan drug policies: implications for the United States, Canada, and developing countries. *Health Law J.* 2004; 12: 183–200.

¹³⁴ THAMER M., BRENNAN N., SEMANSKY R. A cross-national comparison of orphan drug policies: implications for the U.S. Orphan Drug Act. *J Health Polit Policy Law.* 1998; 23: 265–29.

¹³⁵ BOSANQUET N., DOLENIGHETTI G., BERESENIAK A. et al. Equity, access and economic evaluation in rare diseases: the impact of orphan drug legislation on health policy and patient care. *Pharm Dev Regul.* 2003; 1: 151–157.

(ex. : Humira [adalimumab ; 6,5 milliards de dollars de ventes totales en 2010], Novoseven [Facteur VIIa, 1,5 milliards de dollars de ventes totales en 2010], Copaxone [glatiramer acetate, 3,3 milliards de dollars de ventes totales en 2010], Rituxan [rituximab, 7 milliards de dollars de ventes totales en 2010], Herceptin [trastuzumab, 6 milliards de dollars de ventes totales en 2010])¹³⁶.

Environ trente ans après l'introduction de la première loi, l'Orphan Drug Act aux Etats-Unis, nous avons donc évalué les différentes mesures mises en place dans différents pays. Cependant, nous pouvons nous demander si ces lois ont atteint leurs objectifs en termes de disponibilité (c'est-à-dire l'obtention d'autorisation nationale de mise sur le marché) et d'accessibilité (c'est-à-dire dans quelle mesure les individus sont aptes à recevoir les soins nécessaires, en prenant en compte les aspects géographiques, spatiaux et financiers par exemple).

Impact bénéfique des politiques relatives aux MO : étude et critique

Il est indiscutable que les différentes mesures mises en place dans les pays étudiés ont eu un effet bénéfique sur l'accès au MO, tant sur l'accélération de la mise à disposition de nouvelles molécules sur le marché que sur l'acquisition de connaissances relatives à des maladies encore peu connues et l'amélioration de la qualité de vie des patients en l'absence d'alternative thérapeutique jusqu'alors. Néanmoins, bien que ces nouvelles molécules soient disponibles, elles n'en sont pas automatiquement accessibles, principalement du fait de leur prix très élevé. De plus, les recherches sont tout de même restreintes à des classes thérapeutiques précises et de nombreux secteurs restent aujourd'hui non couverts.

¹³⁶ MURPHY S.M., PUWANANT A., GRIGGS R.C. and the Consortium for Clinical Investigations of Neurological Channelopathies (CINCH) and Inherited Neuropathies Consortium (INC) Consortia of the Rare Disease Clinical Research Network (2012), Unintended effects of orphan product designation for rare neurological diseases. *Ann Neurol.*, 72: 481–490. doi: 10.1002/ana.23672.

On notera tout de même que l'accès en France et aux Etats-Unis reste très favorable, on observe que le nombre de MO au Japon est bien inférieur, sûrement de par la différence de définition et de réglementation dans ce pays. De manière générale, il n'existe pas de définition universelle des maladies rares et MO, et toutes dépendent des législations et des politiques de prix et remboursement adoptées par les régions ou pays. Ainsi certains pays ont des critères plus sévères que d'autres et des législations plus ou moins favorables au développement des MO (Tableau 9 ci-dessous).

Tableau 9: Politiques, réglementations, limites de prévalence en matière de MO dans le monde¹³⁷

Pays	Cadre réglementaire	Limite de prévalence (/10.000 personnes)	Principale politique mise en oeuvre
UE	Réglementation (CE) No 141/2000	5	Encouragement de la R&D
Etats-Unis	Orphan Drug Act, 1983	7,5	Encouragement de la R&D
Japon	Pharmaceutical Affairs Act (1993)	4	Incitation de la R&D
Australie	Orphan drug legislation (1997)	1,1	Accès des médicaments au marché
Canada	En développement	1	Accès des médicaments au marché
Chine	N/A	0,2	Quelques mesures incitant l'accès rapide des médicaments au marché
Taiwan	Rare Disease Control and Orphan Drug Act (2000)	1	Accès des médicaments au marché
Brésil	Law No. 9.782/99	1	Accès des médicaments au marché
Chili	En développement	N/A	Principes garantissant l'accès aux soins
Russie	Fondements de la Protection de la Santé Publique (2011)	1	Axée sur la R&D
Inde	N/A	N/A	Appels pour une politique similaire à celle des Etats-Unis

¹³⁷ Dossier FirstWord. Market Access for Orphan Drugs: assessing the global landscape. Copyright 2013 Doctor's Guide Publishing Limited, December 2013.

- *Concentration des recherches sur certaines aires thérapeutiques considérées comme plus lucratives*

Aux Etats-Unis entre janvier 1983 et mai 2010, 353 MO ont reçu l'AMM de la part de la FDA.¹³⁸ La classification par classe thérapeutique de ces 353 molécules montre que cinq classes représentent 75% du marché des MO : 95 d'entre elles appartiennent à la classe de l'oncologie, 54 aux troubles du métabolisme, 41 en hématologie, 41 en maladies infectieuses et 30 aux troubles neurologiques. Les 25% restants (92/353) sont distribués parmi 11 autres spécialités telles que la psychiatrie, la dermatologie, l'ophtalmologie, l'immunologie, etc. En Europe, cette concentration est d'autant plus flagrante : 42 (65%) des 65 MO mis sur le marché en janvier 2010 et juillet 2011 concernent l'oncologie et les troubles du métabolisme, soit uniquement deux classes thérapeutiques.

- *Des médicaments disponibles mais non accessibles du fait de leur prix trop important*

Comme nous avons pu le voir notamment par l'intermédiaire de l'étude de cas relative au traitement de la MG, les MO sont généralement extrêmement chers. Le cas de Cerezyme est très régulièrement cité : ce médicament, qui aux Etats-Unis concerne environ 2.000 patients, est l'un des traitements les plus chers au monde, pouvant aller d'environ 100.000\$ à 400.000\$ par an dépendant de l'âge du patient (enfant ou adulte). Un autre exemple, l'aglusidase beta (Fabrazyme, Genzyme) indiqué pour le traitement de la maladie de Fabry, coûte environ 300.000\$ par an¹³⁹. De la même manière, très récemment, le cas de Cerdelga (eliglustat) montre que les coûts annuels peuvent toujours atteindre des niveaux de prix élevés dépassant

¹³⁸ THORNTON P. Opportunities in Orphan Drugs—Strategies for Developing Maximum Returns from Niche Indications. Business Insights Ltd, London; 2010.

¹³⁹ MAEDER T. The orphan drug backlash. Sci Am. 2003; 288: 80–87.

le seuil des 300.000€, comme observé aux Etats-Unis. Ces quelques exemples sont loin de représenter des cas isolés : les prix des nouveaux MO dépassent fréquemment les échelles et règles pharmaco-économiques habituelles dans le domaine de la santé. Une telle escalade des prix s'accompagne forcément d'inquiétudes et mène à des problèmes majeurs : inquiétude de la part des payeurs, déception des patients qui ne peuvent pas avoir accès à ces médicaments du fait d'une absence d'accès au remboursement (soit directement au niveau national, soit au niveau particulier lorsque par exemple le patient ne répond pas aux critères de remboursement des plans d'assurance maladie aux Etats-Unis). En effet, même si des médicaments ont reçu leur AMM, il est possible que du fait d'un prix négocié trop élevé, les autorités de santé décident de ne pas rembourser le produit, empêchant aux patients dans le besoin d'accéder à ce traitement.

- *Une opportunité très lucrative pour les laboratoires pharmaceutiques*

Dans un article intitulé « Opportunities in Orphan Drugs— Strategies for Developing Maximum Returns from Niche Indications », publié par Business Insights Ltd.¹⁴⁰, Thornton suggère que les laboratoires pharmaceutiques ont intérêt à abandonner le business modèle classique basé sur la vente en grande quantité de médicaments appartenant au domaine de la médecine générale et de se tourner vers les thérapies ciblées qui présentent un potentiel bien plus important. L'auteur base ce conseil à la fois sur la difficulté croissante de mettre sur le marché des blockbusters et sur la profitabilité indéniable des MO.

Il est important de noter que de nombreux MO en oncologie font parties de la catégorie de médicaments qu'on appelle « thérapies ciblées » (c'est-à-dire qu'ils visent les gènes ou les protéines responsables de la maladie cancéreuses et ne créant pas de dommage aux cellules et tissus sains environnants.), thérapie pour lesquelles le potentiel de prix est important du

¹⁴⁰ THORNTON P. Opportunities in Orphan Drugs—Strategies for Developing Maximum Returns from Niche Indications. Business Insights Ltd, London; 2010.

fait de la bonne efficacité et tolérance de celle-ci. Par ailleurs, ces thérapies étant souvent liées à un biomarqueur permettant de s'assurer par exemple que le patient présente bien la mutation à l'origine de l'activité cancéreuse, et donc concernent des populations réduites, pouvant donc bénéficier du statut de MO.

L'étude de MO mis sur le marché ces dernières années montre que plusieurs d'entre eux ayant bénéficié de mesures incitatives dans les différents pays étudiés ont généré un important retour sur investissement. En effet, 43 médicaments, indiqués pour le traitement d'au moins une indication orpheline, ont généré des ventes annuelles s'élevant à plus d'un milliard de dollars en 2008. Parmi eux, 18 produits visaient à traiter uniquement une maladie orpheline et 11 ont atteint des ventes annuelles supérieures ou égales à un milliard de dollars pendant les 7 ans d'exclusivité commerciale accordée par la FDA (tableau 10 ci-dessous).

Tableau 10: Médicaments ayant obtenu au moins une désignation orpheline et des ventes supérieures à 1 milliard de dollars en 2008

Nom de marque	Nom de molécule	Année de désignation Orpheline aux Etats-Unis	Année de mise sur le marché aux Etats-Unis	Nombre d'indications thérapeutiques
Humira	Adalimumab	2005	2008	2
Fosamax	Alendronate	2001	2003	2
Ceredase	Alglucerase	1985	1991	2
Abilify	Aripiprazole	2006	2002	6
Avastin	Bevacizumab	2003	2004	6
Velcade	Bortezomib	2003	2003	2
Tracleer	Bosentan	2000	2001	2
Botox	Botulinum toxin	1984	1989	4
Novoseven	Coagulation factor	1988	1999	10
Epogen	Epoetin alfa	1986	1989	2
Procrit	Epoetin alfa	1987	1993	3
Enbrel	Etanercept	1998	1999	2
Neupogen	Filgrastim	1990	1994	6
Neurontin	Gabapentin	1995	1993	1
Copaxone	Glatiramer acetate	1987	1996	2
Gleevec	Imatinib	2001	2001	7
Cerezyme	Imiglucerase	1991	1994	1
Remicade	Infliximab	1995	1998	6
Betaseron	Interferon	1988	1993	2
Avonex	Interferon	1991	1996	2
Rebif	Interferon	1992	2002	2
Lamictal	Lamotrigine	1995	1998	1
Revlimid	Lenalidomide	2001	2006	4
Lupron	Leuprolide	1988	1993	1
Mobic	Meloxicam	2002	2005	1
Provigil	Modafinil	1993	1998	1
CellCept	Mycophenolate	2006	1998	1
Sandostatin	Octreotide	1998	1998	3
Kogenate	Octocog	1989	1993	2
Taxol	Paclitaxel	1997	1997	1
Pegasys	Peginterferon	1998	2002	2
Alimta	Pemetrexed	2001	2004	1
Mirapex	Pramipexole	2008	1997	1
Evista	Raloxifene	2005	2007	1
Rituxan	Rituximab	1994	1997	4
Vioxx	Rofecoxib	2004	2002	1
Prograf	Tacrolimus	1998	2006	2
Cialis	Tadalafil	2006	2003	1
Temodar	Temozolomide	1998	1999	2
Spiriva	Tiotropium	2008	2004	1
Topamax	Topiramate	1992	2001	1
Herceptin	Trastuzumab	1999	1998	1
Zometa	Zoledronic acid	2000	2001	1

Comment pouvons-nous donc expliquer la déviation partielle de l'objectif de ces programmes/mesures incitatives qui initialement visaient à restaurer une équité d'accès au traitement pour des patients atteints de maladie rares, vers un modèle progressivement orienté vers le profit et l'opportunité économique que représentent ces traitements pour certains laboratoires pharmaceutiques ?

Différents facteurs pourraient partiellement expliquer ce phénomène :

1. Un développement et un accès au marché accéléré

Les mesures mises en place pour les MO prévoient des mesures accélérées d'accès au marché, ce qui permet donc un lancement plus rapide de molécules développées par les laboratoires (en comparaison au schéma et délai classique pour les médicaments non-orphelins). En effet, une tendance générale des payeurs aujourd'hui est une demande de nombre d'essais cliniques plus important, répondant à des critères plus précis, et on observe un durcissement général lors de l'évaluation de nouveaux médicaments en particulier vis-à-vis de leur plan de développement clinique.

Obtenir une désignation orpheline permet aux laboratoires de surmonter ces obstacles, entre autre via les mesures accélérées d'accès au marché, la possibilité de lancer une molécule avant la fin des essais cliniques (moyennant un suivi en vie réelle), l'assistance protocolaire directe des autorités de santé.

2. Un support apprécié fortement des compagnies de biotechnologie

Les mesures mises en place pour les MO représentent une opportunité pour les compagnies de biotechnologie : les petites sociétés nouvelles reposent le plus souvent sur l'appui de fonds d'investissements pour financer leur R&D, et le fait d'obtenir la désignation orpheline attire

souvent les investisseurs (qui y voient donc un potentiel particulier par l'exclusivité commerciale, les incitations financières associées, les aides administratives, etc.).

On peut noter que sur les 353 MO approuvés par la FDA mentionnés précédemment, 178 ont été développés par des compagnies de biotechnologie, et 175 par des laboratoires pharmaceutiques. Parmi les compagnies de biotechnologie, certaines, plus connues, ont réussi à grandir fortement suite au développement et mise sur le marché d'un MO (ex. : Amgen, Genentech, Genzyme).

3. Une multiplication des indications thérapeutiques, permettant d'augmenter la profitabilité ou de donner une nouvelle profitabilité à des molécules obsolètes

L'autorisation de mise sur le marché pour un MO pour plusieurs indications augmente significativement sa profitabilité (plus grand nombre de patients se voyant prescrire le MO concerné). Deux possibilités s'offrent aux laboratoires :

- Augmenter le nombre d'indications orphelines : cela permet d'obtenir l'exclusivité pour le traitement de maladies très spécifiques. C'est le cas de Gliaive (Etats-Unis) ou Glove (Europe, Japon) [imatinib mesylate, Novartis], ayant obtenu une désignation orpheline pour la leucémie myéloïde chronique et une autre pour le traitement de tumeurs stomales digestives, deux maladies considérées comme rares selon les critères prédéfinis par les autorités de santé.
- Développer le produit pour d'autres indications non-orphelines

Par ailleurs, un médicament initialement approuvé pour une maladie non-orpheline, peut également être développé pour une maladie rare en parallèle. On peut penser à un certain nombre d'exemples de médicaments utilisés pour des maladies non-rares, ayant réussi à

accéder au marché pour une indication orpheline avec une augmentation de prix significative (voir tableau 11 ci-dessous¹⁴¹).

Tableau 11: Exemples de médicament utilisés pour des maladies non-rares, ayant réussi à accéder au marché pour une indication orpheline avec une augmentation de prix significative

Substance active	Nom de marque		Facteur d'augmentation de prix (basé sur le prix par mg)	
	Médicament pour une indication non-orpheline	Médicament pour une maladie rare	France ¹⁴²	Etats-Unis ¹⁴³
everolimus	Certican	Afinitor	2	n/a
Sirolimus	Rapamune	Torisel	9	3
aztreonam	Azactam	Cayston	19	36
dexrazoxane	Cardioxane	Savene	50	n/a

Notons que de manière générale, il reste beaucoup plus facile pour un laboratoire de lancer un médicament d'abord dans une indication orpheline, permettant d'obtenir en général un prix élevé (en s'appuyant notamment sur les arguments de faible population de patients et d'impasse thérapeutique pour ces patients) et d'ensuite obtenir une AMM dans d'autres indications que de faire l'inverse. En effet, il reste difficile d'augmenter le prix une fois le prix fixé pour la première indication (à moins d'avoir recours à des stratégies de lancement alternatives telles que le dual-branding [fait de lancer une molécule sous un autre nom commercial, voir tableau ci-dessus]), et cela pourrait de plus entraîner une perception négative à la fois des payeurs et du public (médecins, associations de patients, etc.), ne facilitant pas les négociations futures voir l'utilisation du produit lui-même.

¹⁴¹ SIMOENS S., PICALET E., CASSIMAN E., DOOMS M., (2012). What price do we pay for repurposing drugs for rare diseases?

¹⁴² CODAGE. Base des Médicaments et informations tarifaires. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI. Consulté le 9 septembre 2015.

¹⁴³ PRICERX. <https://pricerx.medspan.com/ProductName.aspx>. Consulté le 5 septembre 2015.

4. Une fixation des prix basée sur la « willingness-to-pay » des payeurs et des patients dans des domaines sans alternative thérapeutique aujourd'hui

Pour justifier les prix très élevés demandés, les laboratoires s'appuient souvent sur les coûts de R&D, les coûts d'achat de matières premières et coûts de production, les coûts marketing, le tout relativisé par rapport à une demande faible en termes de volume.

Bien que cela soit en partie correct, on peut-tout de même remettre en question cet argument. Selon Thornton¹⁴⁴, les coûts de R&D des MO correspondent à uniquement 25% des coûts associés à un médicament standard. Cela serait en grande partie lié au très faible nombre de patients inclus dans les essais cliniques (le nombre moyen de patients recruté pour un essai de phase III serait en moyenne de 124 selon Thornton, et il n'est pas rare de voir des phases combinées d'essais cliniques [phases II/III] pour les MO).

De plus, les laboratoires obtiendront plus facilement un accord d'utilisation compassionnelle, permettant de valoriser plus rapidement leurs investissements si le médicament n'est pas offert gratuitement (dans beaucoup de pays le médicament est fourni gratuitement par le laboratoire pharmaceutique au cours de l'usage compassionnel).

Enfin, les associations de patients représentent une contribution majeure et réalisent des investissements notables pour aider au développement de MO. Par exemple, l'American Cystic Fibrosis Foundation aurait investi plus de 300 millions de dollars dans le développement de traitement pour la mucoviscidose, et serait actuellement activement impliquée dans le développement de 37 nouvelles molécules.

Tous ces éléments nous amènent donc à penser que le fait d'obtenir des prix si élevés pour les MO ne sont donc pas entièrement justifiés par des coûts de développement et de production qui seraient nécessairement plus élevés, mais par le fait que :

¹⁴⁴ THORNTON P. Opportunities in Orphan Drugs—Strategies for Developing Maximum Returns from Niche Indications. Business Insights Ltd, London; 2010.

- D'une part la population cible pour ces MO est très limitée, et donc que le revenu et l'impact budgétaire sont eux aussi limités (avec quelques exceptions)
- D'autre part pour les MO visant un marché pour lequel aucune alternative thérapeutique n'est encore disponible, les payeurs ont une marge de manœuvre très limitée. Ainsi ceux-ci sont souvent obligés de se résigner à accepter les prix suggérés par les laboratoires, sous peine de voir ces derniers refuser de mettre leur produit à disposition des patients si le prix était considéré comme trop faible ou non profitable. De plus, une pression forte des médias et associations de patients s'ajoute à leur pouvoir de négociation limité.

Au cours de cette thèse, nous avons donc souligné les différentes mesures mises en place pour favoriser l'accès aux MO, et finalement identifié des défauts associés à celles-ci. En effet, nous pouvons nous demander par exemple si le fait d'accorder une exclusivité commerciale et donc de réduire toute possibilité de concurrence n'est pas entre autre à l'origine des politiques de prix excessifs de certains MO ? De plus, cela n'est-il pas d'autant moins justifié par le fait que les coûts de R&D des MO sont parfois inférieurs à ceux d'un médicament standard ?

Le fait que les laboratoires pharmaceutiques se tournent de plus en plus vers des marchés de niche tels que celui des MO ou les thérapies ciblées, potentiellement plus rentables, semble inévitable. Ceci est également lié au fait que le marché des médicaments « de masse » est de plus en plus saturé, avec de très nombreux produits sur le marché pour l'ensemble de pathologies. Cependant, si l'on considère qu'une société a une quantité limitée de ressources et, par conséquent, doit décider comment répartir ces ressources, l'accès aux MO à un prix élevé confronte les payeurs et autorités de santé à des questions éthiques fondamentales : vaut-il mieux payer autant pour un nombre limité de patients ou garder ce budget pour d'autres pathologies, potentiellement moins graves mais touchant une plus grande partie de la population ?

En conclusion, nous soulignerons l'indéniable importance et bienfaits des mesures énoncées en place pour favoriser l'accès au marché et le développement des MO. Cependant, il sera important de faire évoluer celles-ci dans le futur pour différentes raisons :

- **Recentrer les objectifs de ces mesures** afin de s'assurer que la motivation des laboratoires pharmaceutiques à développer un nouveau MO s'appuie sur une réelle envie de répondre aux besoins des patients en échec thérapeutique en plus d'une motivation financière. Les autorités de santé pourraient travailler en relation avec les laboratoires pharmaceutiques afin de trouver des solutions permettant la continuation de la R&D pour ces produits, tout en limitant l'impact budgétaire global entraîné par le prix trop élevé qu'obtiennent ces thérapies une fois mise sur le marché.
- **Trouver une solution afin de redonner aux payeurs une marge plus importante de négociation lors de l'accès au marché de ces MO**, ceux-ci étant dépourvus de mesures leur permettant de négocier un tarif acceptable avec les laboratoires pharmaceutiques, face à la pression de ne pas voir le médicament mis sur le marché dans leur pays. Ainsi, on pourrait penser par exemple à différents types de contrat qui pourraient être passés entre les payeurs et les laboratoires pharmaceutiques pour les MO, afin d'en limiter le prix et l'impact budgétaire :
 - o Cela pourrait être **fonction des mesures incitatives dont les laboratoires auront bénéficié lors de leur développement**. Par exemple, on pourrait imaginer que si le laboratoire a bénéficié d'une mise sur le marché particulièrement accélérée pour un MO (et donc des conséquences financières positives liées au fast track), dans ce cas un certain niveau de remise sur un nombre d'années défini (fixé au préalable lors de l'accord entre le laboratoire et l'autorité de santé responsable du pays).
 - o A l'image de la France (accord-cadre 2016-2018), on peut également penser à la **possibilité de promouvoir la mise en place de contrats innovants tels que les contrats de performances** pour les médicaments pour lesquels il existe une

variabilité du bénéfice thérapeutique au sein des populations traitées et pour lesquels il est possible de réaliser une mesure quasi-exhaustive de la performance en vie réelle de ceux-ci du fait du nombre limité des patients traités. Cela mènerait en effet à une situation de win-win, évitant aux payeurs de payer pour des cas où le médicament n'aurait pas l'effet désiré, et aux laboratoires pharmaceutiques de tout de même parvenir à obtenir des niveaux de prix élevés en accord avec la faible population de patients concernés.

4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Articles et ouvrages

- AYME S., HIVERT V., Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward. INSERM. Paris 2011.
- CHEMTOB-CONCÉ M.-C., Les médicaments orphelins – Cadre juridique international, européen et national, Les Études Hospitalières, Bordeaux, 2010.
- HEEMSTRA, H.E. et al. (2008) Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. *Drug Discov. Today* 13, 670– 676.
- GORDON G. LIU et al., Evidence-Based Decision-Making on Medical Technologies in China, Japan, and Singapore, 12 *Value in Health (Supplement 3)* S12, S16 (2009).
- SYED BA., HAMAD B. The cystic fibrosis drug market. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 ; 13: 721-722.
- WHITING P., AL M., BURGERS L., WESTWOOD et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18(18).
- HEUNG R.Y., COHEN J.C., ILLINGWORTH, P. Orphan drug policies: implications for the United States, Canada, and developing countries. *Health Law J.* 2004; 12: 183–200.
- THAMER M., BRENNAN N., SEMANSKY R. A cross-national comparison of orphan drug policies: implications for the U.S. Orphan Drug Act. *J Health Polit Policy Law.* 1998; 23: 265–29.
- BOSANQUET N., DOLENIGHETTI G., BERESENIAK A. et al. Equity, access and economic evaluation in rare diseases: the impact of orphan drug legislation on health policy and patient care. *Pharm Dev Regul.* 2003; 1: 151–157.
- MURPHY S.M., PUWANANT A., GRIGGS R.C. and the Consortium for Clinical Investigations of Neurological Channelopathies (CINCH) and Inherited Neuropathies Consortium (INC) Consortia of the Rare Disease Clinical Research Network (2012),

Unintended effects of orphan product designation for rare neurological diseases. *Ann Neurol.*, 72: 481–490. doi: 10.1002/ana.23672.

- Dossier FirstWord. Market Access for Orphan Drugs: assessing the global landscape. Copyright 2013 Doctor's Guide Publishing Limited, December 2013.
- THORNTON P., Opportunities in Orphan Drugs—Strategies for Developing Maximum Returns from Niche Indications. Business Insights Ltd, London; 2010.
- MAEDER T. The orphan drug backlash. *Sci Am.* 2003; 288: 80–87.
- SIMOENS S., PICAVET E., CASSIMAN E., DOOMS M., (2012). What price do we pay for repurposing drugs for rare diseases?

Thèses et mémoires

- VIDOUDEZ M., Médicaments orphelins : un statut particulier ? DESS en économie et management de la santé. Décembre 2005. p.3.

Documents électroniques trouvés sur internet

- ELGER S., Prise en charge des maladies rares. INESS (Institut National En Santé et en Service Sociaux) Québec, p.7.
<https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/OrganisationsSoins/ETMIS2011>. Consulté le 17 juillet 2014.
- ORPHANET. Les cahiers d'Orphanet mai 2014 : prévalence des maladies rares par prévalence décroissante, mai 2014.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf. Consulté le 18 juillet 2014.
- ORPHANET. Les cahiers d'Orphanet mai 2014 : liste des médicaments orphelins en Europe, Avril 2014.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf. consulté le 18 juillet 2014.

- EVALUATE PHARMA. Orphan drug report 2013. http://cataloniabio.org/wp-content/uploads/EP_OrphanDrugReport2013-reduced1.pdf. Consulté le 18 juillet 2014.
- FDA. Rare Diseases and FDA: Perspectives from the Office of Orphan Products Development (OOPD). <http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2013/06/Katherine-Needleman.pdf>. Consulté le 18 juillet 2014.
- EMA-FDA. Common EMA/FDA application form for orphan medicinal product designation. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048361.pdf>. Consulté le 18 juillet 2014.
- COMMISSION EUROPEENE. Règlement CE n°726/2004 du Parlement européen et du conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence Européenne des médicaments, Considérant 8. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf. Consulté le 24 juillet 2014.
- COMMISSION EUROPEENE. Document de la commission 2003/C 178/02, §C1, Condition désignée vs indication autorisée. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2003:178:0002:0008:en:PDF>. Consulté le 24 juillet 2014.
- COMMISSION EUROPEENE. Règlement CE n°726/2004 [...] article 14 §9. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf. Consulté le 24 juillet 2014.
- COMMISSION EUROPEENE. *Règlement CE n°726/2004 [...]* article 83. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf. Consulté le 24 juillet 2014.

- COMMISSION EUROPEENE. Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique du 12 décembre 2006, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004. Considérant 29. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32006R1901&from=FR>. Consulté le 24 juillet 2014.
- EMA. EMEA/63200/2009 (4/02/2009) Public Statement on Fee Reduction for Designated Orphan Medicinal Products. http://s3.amazonaws.com/zanran_storage/www.emea.europa.eu/ContentPages/26134414.pdf. Consulté le 24 juillet 2014.
- COMMISSION EUROPEENE. What is horizon 2020? <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/what-horizon-2020>. Consulté le 15 novembre 2015.
- SANTE.GOUV. Plan National Maladies Rares 2005-2008. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Maladies_rares_plan_sante_publicque_2005_2008.pdf.
- SANTE.GOUV. Plan National Maladies Rares 2011-2014. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf. Consulté le 28 juillet 2014.
- COMMUNIQUE PFIZER. Uplyso, Abrogation de l'ATU de cohorte, Mise en place des ATU nominatives. http://www.cetl.net/IMG/doc/UPLY_Abrogation_ATUc_Passage_ATUn_11DEC12_valide_ANSM.doc. Consulté le 28 juillet 2014.
- SANTE.GOUV. Liste des Spécialités pour lesquelles des ATU ont été octroyées du 01/01/2014 au 30/06/2014.

- http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Ministere_Tableau_ATU_janvier_2014_a_juin_2014_valide_ANSM_CIP_300714_2_.pdf. Consulté le 28 juillet 2014.
- PUBLIC LAW. PL 100-290, 18 avril 1988, Orphan drug amendments of 1988. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-102/pdf/STATUTE-102-Pg90.pdf>. Consulté le 2 août 2014.
 - FEDERAL REGISTER. Federal Register / Vol. 78, No. 113 / Wednesday, June 12, 2013 / Rules and Regulations. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-06-12/pdf/2013-13930.pdf>. Consulté le 2 août 2014.
 - CARDINALHEALTH. The U.S. FDA Orphan Drug Product Program. Pages 2-4. <http://cardinalhealth.com/beckloff/documents/pdf/Orphan%20Drug%20Product%20White%20Paper.pdf>. Consulté le 5 août 2014.
 - Code of Federal Regulations – Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 316 : Orphan drugs. http://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=91b7be5e87481538e33a4c0a76ba7183&n=21y5.0.1.1.6&r=PART&ty=HTML#se21.5.316_121. Consulté le 24 décembre 2015.
 - FDA. Rare Diseases and FDA: Perspectives from the Office of Orphan Products Development (OOPD); page 13. <http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2013/06/Katherine-Needleman.pdf>. Consulté le 15 août 2014.
 - FDA. Federal Register / Vol. 72, No. 197 / Friday, October 12, 2007 / Notices? Prescription Drug User Fee Rates for Fiscal Year 2008, table 4 page 3. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/07-5052.pdf>. Consulté le 15 août 2014.
 - FDA. Rare Diseases and FDA: Perspectives from the Office of Orphan Products Development (OOPD); page 20-22. <http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2013/06/Katherine-Needleman.pdf>. Consulté le 15 août 2014.

- JPMA. Pharmaceutical regulation in Japan.
<http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012.pdf>. Consulté le 20 août 2014.
- NIBIO. Process of the orphan drug and orphan medical device research and development promotion program.
<http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2412structure.pdf>. Consulté le 20 août 2014.
- NIBIO. Trends in grants issued.
<http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2503graph.pdf>. Consulté le 20 août 2014.
- HAS Rapport d'activité 2011 de la Commission de la Transparence. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/rapport_activite_commission_transparence_2011_vf.pdf. Consulté le 24 Décembre 2014.
- LEGIFRANCE. INSTRUCTION N° DGOS/PF2 /PF4/2014/48 du 11 février 2014.
http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/02/cir_37926.pdf. Consulté le 27 août 2014.
- JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan, Appendix: Drug Pricing System in Japan, 4 (2013),
http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2013_appendix.pdf. Consulté le 25 décembre 2014.
- BCBSLA. Four tier prescription member guide.
http://www.bcbsla.com/docs/2015_4Tier_Formulary.pdf. Consulté le 28 décembre 2015.
- EXPRESS SCRIPTS. Express Scripts Medicare (PDP) 2015 Formulary (List of Covered Drugs). <https://www.express->

- scripts.com/art/medicare15/pdf/15pdp_formulary_value.pdf. Consulté le 28 décembre 2015.
- UHC PDL Tracker. Prescription drug list and benefit plan update April 2012. <https://broker.uhc.com/assets/April%202012PDL%20Tracker%204.pdf>. Consulté le 28 décembre 2015.
 - UHC PDL Tracker. Prescription drug list and benefit plan update April 2015. https://broker.uhc.com/assets/PDL%20Tracker_April%202015_FINAL.pdf. Consulté le 28 décembre 2015.
 - AARP MEDICARE PLANS. Medicare Rx Plan insured through United Healthcare. <https://www.aarpmedicareplans.com/alphadms/ovdms10g/groups/ov/@ov/@lowrespdf/documents/lowrespdf/3436930.pdf>. Consulté le 28 décembre 2015.
 - ANTHEM. Classification des médicaments selon les tiers. <https://www.anthem.com/ca/CAExchangedruglist4.pdf>. Consulté le 28 décembre 2015.
 - AETNA MEDICARE. Comprehensive Formulary Aetna Medicare (List of Covered Drugs). http://www.aetnamedicare.com/documents/individual/2014/formularies/2014_anced_preferred_drug_list.pdf. Consulté le 28 décembre 2015.
 - HAS Guide ALD 1. Maladie de Gaucher Protocole National de Diagnostic et de soins. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_ald_17_gaucher_juin_07_cg_rev_u_ec.pdf. Consulté le 15 août 2015.
 - HAS. AVIS DE LA COMMISSION CEREZYME. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031661.pdf>. Consulté le 6 septembre 2015.

- HAS. AVIS DE LA COMMISSION VPRIV. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/vpriv_-_ct-_9171.pdf. Consulté le 6 septembre 2015.
- HAS. AVIS DE LA COMMISSION ZAVESCA. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031484.pdf>. Consulté le 6 septembre 2015.
- HAS. AVIS DE LA COMMISSION CERDELGA. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14208_CERDELGA_PIC_INS_Avis3_CT14208.pdf. Consulté le 30 janvier 2016.
- PMDA. List of Approved Products. <https://www.pmda.go.jp/files/000206818.pdf>. Consulté le 8 septembre 2015.
- ACCORD CADRE 31/12/2015. Accord cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_11_janvier_2016.compressed.pdf. Consulté le 14 février 2016.

Documents extraits d'un site web

- ORPHANET. What is an orphan drug? http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?Lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS. Consulté le 16 juillet 2014.
- MINISTERE DE LA SANTE. Les maladies rares : qu'est-ce-que c'est ? <http://www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares-qu-est-ce-que-c-est.html> . Consulté le 16 juillet 2014.
- ORPHANET. L'alpha-thalassémie. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=846. Consulté le 16 juillet 2014.

- PARLEMENT EUROPEEN. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>. Consulté le 17 juillet 2014.
- FDA. Regulatory Information, Orphan Drug Act. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmetica.ctfdact/significantamendmentstothefdcact/orphandrugact/default.htm>. Consulté le 18 juillet 2014.
- NIBIO. Référencement des désignations orphelines de 1993 à 2013. http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2603s_jyokyo.pdf?140331. Consulté le 18 juillet 2014.
- CQ ALMANAC. Attempt to revise Orphan drug law stall. 1992. <http://library.cqpress.com/cqalmanac/document.php?id=cqal92-1108319>. Consulté le 19 juillet 2014.
- PHARMEXEC. Top 50 Global de l'Industrie Pharmaceutique, selon le classement «Pharm Exec 50» de 2012. <http://pharmactuposition.blogspot.fr/2012/06/classt-mondial-labos-pharma-2012.html>. Consulté le 18 juillet 2014
- FDA. Gleevec approval. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>. Consulté le 19 juillet 2014.
- FDA. Prograf approval. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>. Consulté le 19 juillet 2014.
- COMMISSION EUROPEENE. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE. <http://eur->

lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF.

Consulté le 18 juillet 2014.

- EMA. How to apply for orphan designation.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000519.jsp&mid=WC0b01ac05804ece5e. Consulté le 24 juillet 2014.
- EUROPLAN. The EUROPLAN project.
<http://www.euoplanproject.eu/euoplanproject/project21.html>. Consulté le 25 juillet 2014.
- COMMISSION EUROPEENE. Décision No 1350/2007/CE du parlement européen et du conseil du 23 octobre 2007 établissant un deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2008-2013).
http://ec.europa.eu/health/programme/policy/2008-2013/index_en.htm. Consulté le 24 juillet 2014.
- COMMISSION EUROPEENE. Programme Santé.
http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_fr.htm. Consulté le 29 novembre 2015.
- LEGIFRANCE. Article L5121-17 du Code de la santé publique ; dispositions générales.
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=97E0768FE309A63091C4DD0C27452EA4.tpdjo07v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171366&cidTexte=LEGITEXT00006072665&dateTexte=20140803. Consulté le 28 juillet 2014.
- LEGIFRANCE. Article L138-10 du Code de la Sécurité Sociale.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740405&dateTexte=&categorieLien=cid>. Consulté le 28 juillet 2014.
- LEGIFRANCE. Article L245-2 du Code de la Sécurité Sociale.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=99D76A2E153BD6E815546C>

- [462E792F39.tpdjo07v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006172589&cidTexte=LEGITEXT00006073189&dateTexte=20140803](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=99D76A2E153BD6E815546C462E792F39.tpdjo07v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006172589&cidTexte=LEGITEXT00006073189&dateTexte=20140803). Consulté le 28 juillet 2014.
- LEGIFRANCE. Article L245-6 du Code de la Sécurité Sociale.
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=99D76A2E153BD6E815546C462E792F39.tpdjo07v_1?idArticle=LEGIARTI000028392623&cidTexte=LEGITEXT00006073189&categorieLien=id&dateTexte=20140803. Consulté le 28 juillet 2014.
 - FDA. SEC. 526 of the Federal Food Drug and Cosmetic Act. [21 USC 360bb].
<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/significantamendmentstotheFDCA/orphanDrugAct/default.htm>. Consulté le 2 août 2014.
 - NIBIO. Orphan drug and medical devices designations, Current as of the date March 27, 2014.
http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/english/pdf/h2603s_jyokyo.pdf?140331.
Consulté le 15 août 2014.
 - FDA. CFR - Code of Federal Regulations Title 21.; Chapter I; Part 314; Subpart H.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=314&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.4.8>. Consulté le 18 juillet 2014.
 - FDA. SEC. 528 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [21 USC 360dd].
<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalFoodDrugandCosmeticAct/significantamendmentstotheFDCA/orphanDrugAct/default.htm>. Consulté le 15 août 2014.
 - FDA. SEC. 525 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [21 USC 360aa]
<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalFoodDrugandCosmeticAct/significantamendmentstotheFDCA/orphanDrugAct/default.htm>. Consulté le 15 août 2014.
 - FDA. Information on the Orphan Products Grants Program.
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/Wh>

- [omtoContactaboutOrphanProductDevelopment/ucm134580.htm](http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/WhomtoContactaboutOrphanProductDevelopment/ucm134580.htm) and <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/WhomtoContactaboutOrphanProductDevelopment/ucm224956.htm>. Consulté le 15 août 2014.
- FDA. Search for Orphan Products Grants Program. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopdgrants/OOPD_Grants_Results_2.cfm. Consulté le 15 août 2014.
 - RDR. FDA Orphan Products Grants Program. <http://www.raredr.com/articles/fda-orphan-products-grants-program>. Consulté le 15 août 2014.
 - MHLW. Overview of Orphan Drug/Medical device Designation system. http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html. Consulté le 20 août 2014.
 - Population Japonaise en 2014 : 127,1 millions (données de la banque mondiale ; <http://populationsdumonde.com/fiches-pays/japon>.), soit 50.000/127 100.000 équivaut à 3,9/10.0001. Consulté le 20 août 2014.
 - SANTE.GOUV. Prix et taux de remboursement. <http://www.sante.gouv.fr/prix-et-taux-de-remboursement.html>. Consulté le 24 décembre 2014.
 - LEGIFRANCE. Article L. 162-16-5-1 du CSS. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000017828274&dateTexte=>. Consulté le 25 décembre 2014.
 - KAISER FAMILY FONDATION. Health Insurance Coverage of the total population. <http://kff.org/other/state-indicator/total-population/>. Consulté le 25 décembre 2014.
 - IMS Health, 2007. <http://www.imshealth.com>. Consulté le 25 décembre 2014.

- Overview of orphan drugs in Japan by Priya Jambhekar.
<http://www.raps.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3595>; Consulté le 27 décembre 2014.
- EMA. EPAR Kalydeco.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002494/WC500130744.pdf. Consulté le 5 août 2015.
- HAS. Avis de la commission de la transparence du 7 novembre 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1343136/en/kalydeco. Consulté le 29 novembre 2014.
- HAS. ALD 18 : Mucoviscidose. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464719/fr/ald-n18-mucoviscidose. Consulté le 29 novembre 2015.
- ANSM Liste des ATU de cohorte arrêtées.
<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/%28offset%29/5>. Consulté le 5 août 2015.
- HAS. Avis de la commission de la transparence du 5 novembre 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1778225/fr/kalydeco. Consulté le 29 novembre 2015.
- FDA. Autorisation de mise sur le marché Kalydeco.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289633.htm>. Consulté le 29 novembre 2015.
- AETNA. Non Medicare Prescription drug plan.
<http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2013/MISC2013/pulmozyme.html>. Consulté le 28 décembre 2015.

- MEDICARE HELP. 2016 Aetna Medicare Rx Saver (PDP) Formulary.
<http://www.medicarehelp.org/formulary/2016/aetna-medicare-rx-saver-pdp-S5810-059?alp=K&cov=1&day=1>. Consulté le 28 décembre 2015.
- PRICERX. <https://pricerx.medispn.com/ProductName.aspx>. Consulté le 30 décembre 2015.
- CODAGE. Base des Médicaments et informations tarifaires.
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI. Consulté le 9 septembre 2015.
- EMA. Cerdelga evaluation.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consulté le 6 septembre 2015
- ANSM. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/Liste-des-ATU-de-cohorte-arretees/CERDELGA-84-mg-gelule>. Consulté le 6 septembre 2015.
- FDA. CEREZYME.
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/OOPD_Results_2.cfm?IndexNumber=062491. Consulté le 7 septembre 2015.
- FDA. VPRIV.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm202288.htm>. Consulté le 7 septembre 2015.
- DRUGS.COM. ELELYSO. <http://www.drugs.com/history/elelyso.html>. Consulté le 7 septembre 2015.
- FDA. ZAVESCA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-348_Zavesca.cfm. Consulté le 7 septembre 2015.

- FDA. CERDELGA.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm410585.htm>
 . Consulté le 7 septembre 2015.
- GAUCHER CARE. Diagnostic & Treatment Center Locator.
<https://www.gauchercare.com/healthcare/resources/DiagnosticCenterLocator.aspx>.
 Consulté le 7 septembre 2015.
- PLANS WEBSITES. HEALTH NET:
https://www.healthnet.com/portal/common/content/iwc/common/unprotected/pharmacy_info/prior_auth_criteria.action; ANTHEM:
<https://www.anthem.com/pharmacyinformation/priorauth.html>; HEALTH PARTNERS:
<https://www.healthpartners.com/public/>; EMPIRE BLUE:
<https://www.empireblue.com/health-insurance/home/overview>. Consultés le 7 septembre 2015.
- SHIRE Japan website. <http://www.shire.co.jp/en/shire-japan/News-Japan-launches-vpriv.aspx>. Consulté le 8 septembre 2015.
- ACTELION ANNOUCEMENT.
<http://www1.actelion.com/mobile/newsresults.page?newsId=1598822>. Consulté le 8 septembre 2015.
- NANBYOU. The Specified Disease Treatment Research Program (“Tokutei Shikkan Chiryō Kenkyū Jigyo”). http://www.nanbyou.or.jp/english/nan_kenkyu_45.htm.
 Consulté le 8 décembre 2015.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LITROWSKI CHARLOTTE

Les enjeux liés à l'accès au marché des médicaments orphelins en France, aux Etats-Unis et au Japon

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 144 p.

RESUME

Afin de stimuler le développement de médicaments destinés au traitement des maladies rares, un cadre réglementaire spécifique et des mesures d'incitations financières ont été mis en place dans plusieurs régions du monde. En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, ces mesures sont accessibles une fois le statut de « médicament orphelin » obtenu. La législation autorise la soumission de dossier de demande d'AMM dits « allégés » et différents types de mesures incitatives sont mises en place (assistance protocolaire et scientifique, exclusivité commerciale, incitations financières).

Environ trente ans après l'introduction de la première loi relative aux médicaments orphelins, l'Orphan Drug Act aux Etats-Unis, nous étudions ici les mesures mises en place dans différents pays. Cette thèse nous a permis d'évaluer si ces lois ont atteint leurs objectifs en termes d'amélioration de la disponibilité (c'est-à-dire faciliter l'obtention d'autorisation nationale de mise sur le marché) et d'accessibilité (c'est-à-dire dans quelle mesure ces lois permettent aux individus de recevoir les soins nécessaires, notamment en prenant en compte les aspects financiers) aux médicaments orphelins.

L'analyse démontrera qu'il est indiscutable que les différentes mesures mises en place dans les pays étudiés ont eu un effet bénéfique sur l'accès aux médicaments orphelins, tant sur l'accélération de la mise à disposition de nouvelles molécules sur le marché que sur l'acquisition de connaissances relatives à des maladies encore peu connues et l'amélioration de la qualité de vie des patients en l'absence d'alternative thérapeutique jusqu'alors. Néanmoins, bien que ces nouvelles molécules soient disponibles, elles n'en sont pas automatiquement accessibles, principalement du fait de leur prix très élevé. De plus, les recherches sont tout de même restreintes à des classes thérapeutiques précises et de nombreux secteurs restent aujourd'hui non couverts.

Le fait que les laboratoires pharmaceutiques se tournent de plus en plus vers des marchés de niche tels que celui des médicaments orphelins ou les thérapies ciblées, semble inévitable. Cependant, si l'on considère qu'une société a une quantité limitée de ressources et, par conséquent, doit décider comment répartir ces ressources, l'accès aux médicaments orphelins à un prix élevé confronte les payeurs et autorités de santé à des questions éthiques fondamentales : vaut-il mieux payer autant pour un nombre limité de patients ou garder ce budget pour d'autres pathologies, potentiellement moins graves mais touchant une plus grande partie de la population ?

MOTS CLES : Médicaments orphelins – Maladies rares – Accès au marché – Stratégie de prix – Maladie de Gaucher – Mucoviscidose

JURY

Président du jury : GUERBET Michel, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

COSSET Diane, Directrice chez Simon-Kucher & Partners,

VERITE Philippe, Professeur de Chimie analytique

CHEMTOB-CONCE Marie-Catherine, Maître de conférences de Législation