



HAL
open science

Médicaments orphelins au sein de l'union européenne : environnement réglementaire, analyse du maintien du statut orphelin au moment de la procédure de mise sur le marché et de la démonstration du bénéfice significatif

Thomas Fraisse

► To cite this version:

Thomas Fraisse. Médicaments orphelins au sein de l'union européenne : environnement réglementaire, analyse du maintien du statut orphelin au moment de la procédure de mise sur le marché et de la démonstration du bénéfice significatif. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04122598

HAL Id: dumas-04122598

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04122598v1>

Submitted on 8 Jun 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

Médicaments orphelins au sein de l'union européenne :
environnement réglementaire, analyse du maintien du statut orphelin
au moment de la procédure de mise sur le marché et de la
démonstration du bénéfice significatif.

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Thomas FRAISSE

soutenue le 27 octobre 2022

Président

Mme LE GAL FONTES Cecile

Professeur de Droit pharmaceutique et
Economie de la Santé, Faculté des Sciences
pharmaceutiques

Asseseurs

Mme PETITJEAN Marie-Pierre

Pharmacien et directrice Affaires
Réglementaires Europe soins spécialisés, Sanofi

Mme SARAH Peggy

Pharmacien et responsable service Affaires
Réglementaires Europe oncologie, Sanofi

Remerciements

A Madame le Professeur Cécile LE GAL FONTES,
Professeur de Droit pharmaceutique et Economie de la Santé
Faculté des Sciences pharmaceutiques
UMR 5815 Dynamiques du Droit, Faculté de droit de Montpellier

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse et de présider ce jury. Vos conseils et votre expertise m'ont grandement aidé tout au long de l'écriture de la thèse. Je souhaite également souligner l'engagement votre engagement auprès des étudiants avec notamment la création de plusieurs formations permettant aux étudiants mais également aux professionnels de santé de se former ou d'approfondir les connaissances dans des disciplines majeures. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance

A Madame le Docteur Marie-Pierre PETITJEAN,
Docteur en pharmacie et directrice Affaires Réglementaires Europe soins spécialisés, Sanofi

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Votre analyse pointue et vos commentaires lors de la revue ont été cruciaux dans la finalisation de cette thèse. Merci également de la confiance que vous m'accordez au quotidien dans mon travail et pour vos conseils toujours très avisés. Je vous prie d'accepter l'expression de toute ma considération et de mon respect le plus sincère.

A Madame le Docteur Peggy SARAH,
Docteur en pharmacie et responsable service Affaires Réglementaires Europe oncologie, Sanofi

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Vos conseils ont toujours un écho important et ils m'ont accompagné tout au long de ce travail. Je vous prie d'accepter l'expression de toute ma considération et de mon respect le plus sincère.

Je souhaite également remercier l'ensemble du personnel enseignant de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier pour toutes les connaissances qu'ils m'ont transmises pendant mes années d'études.

Pour finir je souhaite remercier ma famille et mes proches pour leur soutien indéfectible. Votre support a toujours été d'une importance primordiale.

Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des figures.....	4
Liste des tableaux.....	6
1. Introduction.....	7
1.1. Aperçu des maladies rares en Europe.....	8
1.2. Environnement réglementaire encadrant le développement de médicaments dans les maladies rares.....	14
2. Description du statut orphelin et des médicaments orphelins.....	17
2.1. Explication du statut orphelin et des critères à remplir pour l’obtenir.....	17
2.2. Procédure de désignation et de maintien du statut orphelin et incitations associées	26
2.3. Description générale des désignations orphelines et AMM octroyées pour les médicaments orphelins (2000-2020).....	30
2.4. Les spécificités de développement de médicaments ciblant des affections rares....	34
3. Problématique et base de données.....	36
3.1. Médicament orphelin et maintien du statut orphelin au moment de la demande de mise sur le marché.....	36
3.2. Création de la base de données pour les analyses.....	37
4. Analyses.....	43
4.1. Analyse comparée médicaments orphelins et non-orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021.....	43
4.2. Analyse des médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021.....	50
4.3. Analyse de la procédure de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021.....	58
5. Conclusion.....	74
Références.....	79

Liste des figures

Figure 1 - Résumé des critères à remplir afin d'obtenir une désignation orpheline.....	25
Figure 2 - Schéma simplifié permettant d'appréhender l'obtention de statuts orphelins pour un médicament en développement.....	26
Figure 3 - Répartition du nombre de décisions de la Commission européenne concernant des désignations orphelines dans des nouvelles conditions et du nombre total de décision de la Commission européenne concernant des désignations orphelines (39).....	30
Figure 4 - Répartition par aires thérapeutiques des opinions positives pour des désignations orphelines entre 2000 et 2020. (39)	32
Figure 5 - Répartition entre le nombre de désignations orphelines basées sur le bénéfice significatif et le nombre de désignations orphelines totales entre 2000 et 2020 (39).....	33
Figure 6 - Synthèse des étapes réalisées pour la construction de la base de données.....	39
Figure 7 - Répartition des médicaments non-orphelins et orphelins autorisés par année (jan-2018 à mar-2021).....	43
Figure 8 - Répartition des médicaments non-orphelins et orphelins autorisés par classification ATC (jan-2018 à mar-2021)	45
Figure 9 - Répartition des médicaments non-orphelins autorisés selon la classification ATC (jan-2018 à mar-2021)	46
Figure 10 - Répartition des médicaments orphelins autorisés selon la classification ATC (jan-2018 à mar-2021).....	46
Figure 11 - Répartition du type d'AMM selon le délai d'évaluation pour les médicaments orphelins et non-orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)	48
Figure 12 - Types de thérapies pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021) (N, %)	51
Figure 13 - Répartition des types de thérapies pour les médicaments orphelins autorisés selon les groupes de la classification ATC (jan-2018 à mar-2021)	52
Figure 14 - Base légale d'enregistrement des médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021).....	53
Figure 15 - Répartition par groupes de la classification ATC des médicaments orphelins autorisés ayant nécessité un rapport sur la similarité (jan-2018 à mar-2021).....	54
Figure 16 - Répartition des médicaments orphelins par groupe de la classification ATC nécessitant un rapport sur la similarité avec le nombre de médicaments orphelins déjà autorisés dans la même condition orpheline (jan-2018 à mar-2021).....	55
Figure 17 - Médicaments orphelins avec ou sans le statut de « Nouvelle Substance Active (New active substance NAS) » (jan-2018 à mar-2021).....	56
Figure 18 - Nombre d'avis scientifiques (SA : Scientifique Advice / PA : Protocol Assistance) réalisé auprès de l'EMA pour les médicaments orphelins (jan-2018 à mar-2021)	57
Figure 19 - Répartition des co-ordinateurs sur les procédures de maintien du statut orphelin au moment de la demande d'AMM (jan-2018 à mar-2021).....	59
Figure 20 - Répartition des co-ordinateurs par groupe de la classification ATC sur les procédures de maintien du statut orphelin au moment de la demande d'AMM (jan-2018 à mar-2021).....	60
Figure 21 - Répartition des co-ordinateurs lors des procédures de maintien du statut orphelin par type de thérapie pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021).....	61
Figure 22 - Répartition du nombre de procédures de maintien du statut orphelin avec et sans explication orale avec le nombre de listes de questions reçues (jan-2018 à mar-2021)	63
Figure 23 - Répartition de la prévalence reportée dans les conditions orphelines pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)	64

Figure 24 - Répartition du nombre de listes de questions adoptées par le COMP lors de la procédure de maintien du statut orphelin selon l'existence de méthodes considérées comme satisfaisantes pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)	65
Figure 25 - Existence de méthodes satisfaisantes et domaines utilisés pour démontrer le bénéfice significatif pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)	66
Figure 26 - Répartition de l'utilisation des différents critères associés à chaque domaine pour démontrer le bénéfice significatif lors du maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)	68
Figure 27 - Répartition des critères et sous-critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif lors des procédures de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)	69
Figure 28 – Répartition des procédures pour lesquelles le domaine CMSP a été utilisé et retenu ou non par le COMP, ainsi que les critères associés, lors du maintien du statut orphelin pour les médicaments autorisés (jan-2018 à mar-2021)	72

Liste des tableaux

Table 1 - Synthèse des domaines, critères et sous-critères utilisés pour la démonstration du bénéfice significatif (adapté de 10).....	22
Table 2 - Détail des domaines, critères et sous-critères à remplir pour démontrer le bénéfice significatif avec la puissance et le cadre conceptuel associés.....	23
Table 3 - Différences clés entre la procédure initiale de désignation orpheline et la procédure de maintien du statut orphelin.....	28
Table 4 - Nombre de désignations orphelines octroyées pour une nouvelle condition sur le nombre total de désignations orphelines entre 2013 et 2020 (en %)	31
Table 5 - Médicaments orphelins pour lesquels les lignes de la base de données de l'EMA ont été dupliquées avec les désignations orphelines associées.	41
Table 6 - Synthèse des types d'analyses réalisées selon les bases de données ajustées avec la composition.....	42
Table 7 - Code du 1er niveau de la classification ATC et organe/système correspondant.....	44
Table 8 - Répartition des critères et sous-critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif lors des procédures de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)	71

1. Introduction

En Europe, un statut particulier, nommé statut orphelin, a été mis en place pour les médicaments développés et commercialisés dans les pathologies rares. Pour obtenir ce statut une entreprise développant un médicament dans une pathologie rare doit déposer un dossier démontrant que son médicament remplit les critères associés à ce statut. Le dossier est évalué par un comité de l'Agence Européenne des Médicaments, qui détermine si les critères sont effectivement remplis et si le statut orphelin peut être octroyé. Une fois obtenu, l'entreprise développant le médicament orphelin peut bénéficier de diverses incitations liées au statut.

Cette demande initiale peut se dérouler à n'importe quel moment du développement du médicament. Néanmoins, au moment du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'Agence Européenne des Médicaments analyse à nouveau si le médicament orphelin remplit toujours les critères associés à ce statut.

On distingue donc 2 étapes, la première étape s'effectue lors du développement du médicament et permet d'obtenir un statut orphelin si les critères associés sont remplis, cette étape s'apparente à la désignation orpheline initiale. La seconde étape s'effectue au moment du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché et permet de confirmer qu'un médicament orphelin remplit toujours les critères associés au statut, cette étape s'apparente au maintien du statut orphelin.

Cette dernière étape est critique, puisque qu'elle détermine si un médicament orphelin peut garder son statut orphelin après son AMM. Dans le cas où le statut est maintenu l'entreprise commercialisant le médicament orphelin pourra alors bénéficier de diverses incitations supplémentaires par rapport à celles prévues pendant la phase de développement. Dans le cas contraire, si les critères liés au statut orphelin ne sont plus remplis le médicament se voit retirer celui-ci et l'entreprise n'aura donc pas accès à ces diverses incitations.

Au vu de l'importance que revêt l'étape de maintien du statut orphelin, la problématique choisie pour ce travail de thèse est « le maintien du statut orphelin au moment de la soumission de la demande d'AMM : comment les entreprises défendent le statut orphelin et quels sont les aspects réellement retenus par le comité des médicaments orphelins (COMP) ».

Pour répondre à cette problématique une analyse des médicaments orphelins autorisés en Europe du 1er janvier 2018 au 31 mars 2021 a été réalisée avec une caractérisation des critères utilisés pour maintenir le statut orphelin au moment de l'AMM.

Avant d'aborder pleinement cette analyse, d'autres aspects sont introduits et développés afin de comprendre l'environnement des maladies rares et le cadre réglementaires des médicament orphelins en Europe.

1.1. Aperçu des maladies rares en Europe

En Europe, les maladies rares sont définies par leur prévalence. Une maladie est considérée comme rare quand elle ne touche pas plus d'1 personne sur 2 000 ¹. En fonction des classifications et de leur granulométrie, on recense autour de 6 000 maladies rares différentes, même si ce nombre tend à augmenter avec le temps. D'après les dernières estimations (avril-2019), elles affecteraient entre 3,5 et 5,9 % de la population européenne ² soit entre 15,6 et 26,4 millions de personnes (1).

Il est à noter que la prévalence d'une maladie rare peut grandement varier avec la zone géographique. La bêta thalassémie est un exemple caractéristique. En Europe, on observe une prévalence bien plus importante dans les pays bordants la Méditerranée que les pays d'Europe du Nord (2). Une maladie rare s'évalue donc toujours dans un contexte géographique.

Les maladies rares sont majoritairement d'origine génétique (~71,9% (héréditaires ou dérivées d'une mutation de novo) et ~69,9 % des maladies rares engendrent des symptômes dès l'enfance (1). Le reste des maladies rares étant des cancers, des maladies infectieuses et des intoxications (1).

Les maladies rares sont hétérogènes dans leur apparition, évolution et impact sur la vie des patients. Souvent de retentissement global, elles peuvent affecter les aptitudes physiques, mentales, comportementales et sensorielles. L'hétérogénéité se retrouve intra et inter maladies rares, notamment dans l'apparition et le développement des symptômes. Cela rend le diagnostic d'autant plus difficile.

Certaines maladies rares peuvent apparaître dès la naissance (e.g. amyotrophie spinale infantile, neurofibromatose) et d'autres à l'âge adulte (e.g. maladie d'Huntington, sclérose latérale amyotrophique). D'évolution très rapide ou lente, chaque maladie rare présente sa propre histoire naturelle. Elles affectent souvent grandement la vie quotidienne et peuvent malheureusement aussi s'avérer incompatibles avec la vie, entraînant des décès précoces après la naissance ou très rapidement après la découverte de la pathologie.

Néanmoins les maladies rares, en dépit de leur hétérogénéité, présentent des traits communs majeurs, à savoir :

- Ce sont des maladies sévères à très sévères, chroniques, dégénératives et qui mettent souvent la vie des patients en danger,
- Elles touchent principalement les enfants mais également les adultes,
- Elles affectent grandement la qualité de vie des patients dû à une perte d'autonomie,
- Elles entraînent une grande détresse auprès des patients et des familles de patients dû au manque de solutions thérapeutiques,
- La très grande majorité des maladies rares sont incurables.

En plus des critères précédents, les maladies rares présentent une caractéristique universelle à savoir le manque de connaissance médicale et scientifique, cela s'explique notamment par le nombre élevé de maladies rares. Ce manque de connaissance se reflète de différentes manières.

¹ Commission européenne, « *RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins* », 26 juin 2019, 02000R0141-20190726

² Population européenne (447 millions de personnes) basée sur le communiqué de presse Eurostat du 10 Juillet 2020.

L'information concernant l'histoire naturelle de la maladie est souvent restreinte ou inexistante. Il existe peu de centres de références. Les quelques centres sont dispersés à travers l'Europe et le monde et ils présentent une faible visibilité. La disparité d'expertise entraîne souvent une perte de chance liée à des erreurs de diagnostic, des traitements non adaptés et/ou des délais de diagnostic très longs. Quand le bon diagnostic est trouvé, les patients et les familles font souvent face à un manque d'information et d'aide. Les conséquences sociales peuvent être importantes : stigmatisation, isolement scolaire, peu d'opportunités professionnelles, précarité.

Ces problématiques sont dues et/ou accentuées par des systèmes de santé inadaptés à la prise en charge de patients atteints de maladies rares et par des politiques nationales de santé en matière de maladies rares très éparpillées voire inexistantes dans certains pays.

Ce constat est cependant en train de changer. Depuis plusieurs années, des initiatives au niveau européen sont mises en place afin d'améliorer les connaissances sur les maladies rares, le partage d'information et la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Un focus est réalisé sur les initiatives suivantes : European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS), Orphanet, European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN), Réseaux Européens de Référence (ERNs), les programmes-cadre pour la recherche et le développement technologique (PCRD ou FP), les comités de la commission européenne sur les maladies rares (European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) et le European Commission Expert Group on Rare Diseases (CEG-RD)).

EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases)

Créé en 1997 par 4 associations de patients, (Association Française contre les Myopathies (AFM), Vaincre la Mucoviscidose, Ligue nationale contre le Cancer et AIDES Fédération) ³ EURORDIS est une alliance non gouvernementale d'associations de malades, pilotée par les patients eux-mêmes. Elle fédère maintenant 956 associations de patients atteints de maladies rares dans 73 pays. Depuis sa création cette alliance est devenue un acteur incontournable dans le domaine des maladies rares que ce soit en Europe ou dans le monde. Cette alliance est maintenant soutenue par l'AFM - Téléthon, la Commission Européenne, des fondations privées et des acteurs privés du secteur de la santé.

EURORDIS a pris et prend part à tous les grands chantiers Européens et nationaux relatifs aux maladies rares. En plus de 20 ans, cette alliance a été impliquée dans (3) :

- L'adoption des règlements de l'UE sur les médicaments orphelins ⁴ (1999), les médicaments pédiatriques ⁵ (2006) et les médicaments de thérapie innovante ⁶ (2007),
- La contribution à la Communication de la Commission européenne sur les maladies rares ⁷ (2008), à la Recommandation du Conseil de l'Union européenne sur une action dans le domaine

³ Commission européenne, Health Programs database, « EURORDIS RARE DISEASES EUROPE SGA 2019 [EURORDIS SGA FY2019] [838112] - Operating Grant », consulté 08/02/2021

⁴ Commission européenne, « RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins », 26 juin 2019, 02000R0141-20190726

⁵ Commission européenne, « RÈGLEMENT (CE) N° 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 », 28 janvier 2019, 02006R1901-20190128

⁶ Commission européenne, « Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 », 26 juin 2019, 02007R1394-20190726

⁷ Commission européenne, « Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, Comité économique et social européen et au Comité des régions - Les maladies rares: un défi pour l'Europe », 11 novembre 2008, 52008DC0679.

des maladies rares ⁸ (2009) et à la Directive de l'UE sur les droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers ⁹ (2011),

- Un plaidoyer pour faire des maladies rares une priorité de santé publique dans l'UE,
- La promotion des plans nationaux maladies rares dans les États de l'UE et dans d'autres pays,
- Un plaidoyer pour faire des maladies rares une priorité du Programme-cadre de recherche de l'UE,
- L'organisation de la Conférence européenne sur les maladies rares et les produits orphelins (ECRD), qui se tient tous les deux ans depuis 2001,
- La création et coordination des actions menées pour la Journée internationale des maladies rares, célébrée depuis 2008 dans plus de 94 pays et régions,
- La formation de quelque 400 représentants de patients et chercheurs venus de plus de 40 pays pour participer à l'Université d'été EURORDIS,
- L'instauration et le développement des 24 réseaux européens de référence (ERN), et créer les 24 groupes européens de représentants de patients (ePAG) impliquant environ 1 000 organisations de patients et 200 représentants de patients ePAG.

Orphanet

Créé en 1997 par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), Orphanet est une ressource unique rassemblant des données sur les maladies rares, sur les médicaments développés dans les maladies rares et gérant plusieurs répertoires (associations de patients, professionnels de santé, centres experts, laboratoires médicaux, projets cliniques...). Co-financé depuis les années 2000 par la Commission Européenne, Orphanet est maintenant un consortium de 40 pays avec pour missions :

- De participer à la production de connaissances dans le domaine de maladies rares,
- De fournir des données de haute qualité sur les maladies rares,
- De partager les données collectées par Orphanet avec les parties prenantes,
- D'améliorer la visibilité des maladies rares via la création d'une nomenclature (ORPHA).

Au fil des années Orphanet est devenu un acteur mondial dans le domaine des maladies rares.

EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development)

EUROPLAN est un projet de 3 ans (2008-2011) financé par la Commission Européenne (Direction générale de la santé et des consommateurs) et renouvelé 1 fois (2012-2015). Il était dédié à promouvoir et à aider la mise en œuvre de plans nationaux et/ou stratégies de lutte contre les maladies rares, au partage d'expérience acquise par certains pays, à la coordination des efforts nationaux avec la stratégie Européenne de lutte contre les maladies rares. Le projet a été coordonné par l'Institut Supérieur de Santé Italien. Le but du premier EUROPLAN (2008-2011) était de créer des outils permettant la création, le développement et la mise en œuvre de plans nationaux et/ou stratégies de lutte contre les maladies rares. Les outils développés sont un rapport cartographiant les plans nationaux déjà en place et l'expériences acquises par certains pays, un document regroupant des recommandations quant au design des plans nationaux et/ou stratégies de lutte contre les maladies rares, un rapport sur les indicateurs

⁸ Conseil de l'Union européenne, « *Recommandation du Conseil du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares* », 08 juin 2009, 32009H0703(02)

⁹ Commission européenne, « *Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers* », 01 janvier 2014, 02011L0024-20140101

pouvant être utilisés pour suivre et évaluer l'impact d'un plan national et/ou la stratégie de lutte contre les maladies rares (4, 5, 6).

Le second EUROPLAN (2012-2015), également coordonné par l'Institut Supérieur de Santé Italien, fût dédié à l'établissement d'un réseau international de décideurs politiques, visant à accélérer l'élaboration et la mise en œuvre des plans nationaux et/ou la stratégies de lutte contre les maladies rares. Un support scientifique et technique ainsi que des groupes de travail ont été mis en place afin d'aider ce réseau. À noter que ce second EUROPLAN était intégré dans le module de travail 4 du EUCERD.

Réseaux Européens de Référence (ERNs)

La mise en place des réseaux Européens de références fait suite à l'introduction de la Directive 2011/24/EU ¹⁰ relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers. Elle établit la nécessité d'une coopération structurée notamment dans les secteurs très spécialisés (e.g. les maladies rares) de la santé par la mise en place de réseaux Européen de référence (7). La finalité est de permettre l'accès à des soins de santé très spécialisés qui nécessitent un regroupement de ressources et de connaissances tel qu'aucun État Membre isolé ne serait en mesure de fournir pour ses citoyens. Ce type de réseaux est particulièrement bien adapté aux maladies rares, comme reconnu dans la Directive (art 12 et 13). En 2017 (année de lancement), 24 ERNs sont établis couvrant autant de thématiques (e.g. Maladies Rares Neurologiques, Maladies Rares du Reins). À noter que 23 des 24 ERNs couvrent des maladies rares ou à faible prévalence. Ces 24 ERNs regroupent, plus de 300 hôpitaux et 900 unités de soins très spécialisées. D'un point de vue pratique le but de ces ERNs est de permettre à des spécialistes, via des outils informatiques et une structure, de partager des cas cliniques, de demander des avis concernant un diagnostic ou un traitement, de référer un patient à un centre spécifique, d'émettre des lignes directrices (liste non exhaustive) pour la prise en charge de maladies (7). Les réseaux européens de référence sont étroitement liés au concept de centre d'expertise (p.ex. service d'un hôpital regroupant des professionnels de santé très qualifiés dans un domaine spécifique) comme mentionné dans la Recommandation du Conseil de 2009 ¹¹. Les centres d'expertise dans les maladies rares jouent un rôle central dans les plans/stratégies nationaux en matière de maladies rares. Les centres d'expertise sont la pierre angulaire des ERNs qui ont pour finalité de faciliter la connexion au niveau Européen des centres d'expertise nationaux (8). A ce jour, il y a toujours 24 ERNs.

Les programmes-cadre

Initiés en 1983 par une résolution du Conseil de l'Europe, les Programmes-cadre (PC) pour la recherche et le développement technologique (PCRD), sont des programmes de financement créés par l'Union européenne. Le programme-cadre est l'instrument et l'expression de la politique de recherche de l'Union européenne. C'est lui qui fixe les objectifs scientifiques et technologiques à atteindre, indique les actions à entreprendre et détermine les moyens

¹⁰ Commission européenne, « Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers », 01 janvier 2014, 02011L0024-20140101

¹¹ Conseil de l'Union européenne, « Recommandation du Conseil du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares », 08 juin 2009, 32009H0703(02)

financiers qui seront alloués ¹². Un programme-cadre a une durée finie, généralement de 4 à 7 ans. La répartition du financement se fait par un mécanisme d'appel à projet. Les grandes lignes d'un PC sont établies par la Commission Européenne en partenariat avec le Etats Membres. Cependant un PC est formalisé par une décision du Parlement européen et/ou du Conseil. Depuis leur création, 9 programmes-cadre ont été mis en place.

Ces programmes-cadre ont tous financés un ou plusieurs projets relatifs aux maladies rares. À titre d'exemple, les projets liés à la recherche translationnelle dans les maladies rares furent une des priorités du Septième programme-cadre dans le domaine de la santé. Entre 2007 et 2013 le septième programme-cadre a alloué 6,1 milliards d'Euros à des projets de santé. ¹³

Comité et groupe d'experts de la commission européenne sur les maladies rares : European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) et le European Commission Expert Group on Rare Diseases (CEG-RD).

Le 1^{er} comité a été établi par la Décision de la Commission Européenne de 2009 ¹⁴ à la suite de 2 documents, à savoir :

- La Communication de la Commission européenne sur les maladies rares, ¹⁵
- La Recommandation du Conseil sur une action dans le domaine des maladies rares. ¹⁶

Le comité fût créé pour un mandat de 3 ans (2010-2013) dans le but d'aider la commission européenne dans la préparation et la mise en œuvre d'activités communautaires dans le domaine des maladies rares. Il est composé de représentants : d'États membres, d'associations de patients, de l'industrie pharmaceutique, d'experts, de membres de la commission Européenne et de l'Agence Européenne des Médicaments. Le comité a réalisé des avancées significatives dans les centres d'expertise, les réseaux Européen de références, le registre de patients et bases de données, le dépistage néonatal, les indicateurs pour les plans nationaux maladies rares. Ces travaux ont posé les bases de travail du 2nd comité (9).

Effectivement le CEG-RD a été établi, pour un mandat de 3 ans (2013-2016), par la décision de la commission européenne de 2013 ¹⁷ qui a par la même décision abrogé le comité précédent. Ce comité a repris les grandes lignes de son prédécesseur que ce soit en termes de structure, activités et but. Son mandat s'est terminé en 2016 mais les discussions en matière de maladies rares au niveau Européen ont continué via le groupe de pilotage sur la promotion de la santé, la prévention des maladies et la gestion des maladies non transmissibles.

¹² Conseil des communautés européennes, « *Résolution du Conseil, du 25 juillet 1983, relative à des programmes-cadres pour des activités communautaires de recherche, de développement et de démonstration, et au premier programme-cadre 1984-1987* », 25 juillet 1983, 31983Y0804(01)

¹³ Commission européenne, « *Décision n° 1982/2006/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 relative au septième programme-cadre de la Communauté européenne pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration (2007-2013)* », 30 décembre 2006, 32006D1982.

¹⁴ Commission européenne, « *2009/872/CE: Décision de la Commission du 30 novembre 2009 établissant un comité d'experts de l'Union européenne dans le domaine des maladies rares.* », 02 décembre 2009, 32009D0872.

¹⁵ Commission européenne, « *Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, Comité économique et social européen et au Comité des régions - Les maladies rares: un défi pour l'Europe* », 11 novembre 2008, 52008DC0679

¹⁶ Conseil de l'Union européenne, « *Recommandation du Conseil du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares* », 08 juin 2009, 32009H0703(02)

¹⁷ Commission européenne, « *Décision de la Commission du 30 juillet 2013 instituant un groupe d'experts de la Commission sur les maladies rares et abrogeant la décision 2009/872/CE* », 31 juillet 2013, 32013D0731.

La liste des initiatives européennes, précédemment développées, dans le champ des maladies rares n'est pas exhaustive mais elle permet d'apprécier les efforts déployés par la Commission européenne, les États membres, les groupes de patients, les professionnels de santé et par d'autres parties prenantes pour améliorer la visibilité, accroître les connaissances, soutenir et développer les politiques et les plans nationaux concernant les maladies rares dans les États membres et développer la coopération entre Etats Membres dans le champ des maladies rares.

1.2. Environnement réglementaire encadrant le développement de médicaments dans les maladies rares

En parallèle des différentes initiatives, la Commission Européenne a mis en place une réglementation ayant pour but d'encourager et accélérer la recherche et le développement de médicaments indiqués dans les maladies rares. Cela prend la forme d'un système d'incitations au développement. Le règlement n°141/2000¹⁸ (nommé ci-après « Règlement Orphelin ») est l'acte fondateur de cette réglementation. Il introduit les bases des incitations et des mécanismes d'octroi de celles-ci. D'autres règlements vont suivre afin de compléter divers aspects de la recherche, du développement et de la mise sur le marché de médicaments indiqués dans les maladies rares. Plusieurs des comités / alliances précédemment cités ont aidé la Commission européenne dans la rédaction de ces textes.

Le règlement n°141/2000 (« le Règlement Orphelin »)

La mise en place de ce règlement, introduit fin 1999, fait suite au constat que très peu de médicaments sont développés dans le champ des maladies rares et que la législation à cette époque, bien que couvrant tout le cycle de développement d'un médicament, restait très générale avec peu ou pas d'incitations au développement dans les aires thérapeutiques présentant des besoins médicaux non satisfaits. Le développement des médicaments suivait les principes du marché avec une focalisation sur les aires thérapeutiques où le retour sur investissement était le plus important. Face à ce constat il a été décidé de mettre en place une réglementation basée sur un système d'incitations afin d'aider le développement de médicaments dans le domaine des maladies rares. L'introduction de cette réglementation a aussi été influencée par le succès apparent de la législation Américaine et Japonaise dans le domaine des maladies rares, introduites respectivement en 1983 et 1993.¹⁹

Ce règlement établit plusieurs notions clés, notamment :

- Créé la notion de maladie rare sur la base de la prévalence (pas plus de 5 personnes atteintes sur 10 000),
- Créé le statut de médicament orphelin, statut particulier permettant à une entreprise développant un médicament ciblant une maladie rare d'avoir accès à des mécanismes incitatifs,
- Établit une exclusivité commerciale de 10 ans pour les médicaments présentant un statut orphelin dans l'indication,²⁰
- Établi les critères à remplir afin d'obtenir le statut de médicament orphelin,
- Créé la désignation orpheline, à savoir la procédure permettant d'obtenir le statut de médicament orphelin,
- Créé une procédure particulière d'avis scientifique pour les médicaments avec statut orphelin,
- Créé le Committee for Orphan Medicinal Products (COMP ou Comité pour les Médicaments Orphelins) et définit les missions de ce comité,

¹⁸ Commission européenne, « *RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins* », 26 juin 2019, 02000R0141-20190726

¹⁹ Commission européenne, « *COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT EVALUATION Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products* », 11 août 2020, 52020SC0163.

²⁰ Des dérogations existent à cette exclusivité commerciale et la durée peut être réduite à 6 ans

- Établit la possibilité, pour un médicament présentant un statut orphelin, d'une évaluation du dossier par l'EMA ²¹ tel que défini par l'article 3 ²² du RÈGLEMENT (CEE) N° 2309/93 ²³. Son seul statut orphelin octroie cette possibilité sans avoir à démontrer qu'il relève du cadre obligatoire.

Les différents Règlements satellites associés aux médicaments orphelins et aux maladies rares,

- ***Règlement No 847/2000*** ²⁴

Ce règlement vient préciser et définir 2 concepts clés établis dans le Règlement Orphelin, à savoir les critères de désignation orpheline et l'exclusivité commerciale.

Concernant la désignation orpheline, ce règlement vient définir en détail les critères nécessaires à l'obtention de la désignation orpheline.

Concernant l'exclusivité commerciale, ce règlement définit également les concepts de « médicament similaire » et « supériorité clinique ». La définition de ces termes est nécessaire pour la bonne applicabilité de l'exclusivité commerciale.

- ***Règlement No 726/2004*** ²⁵

Ce règlement établit l'obligation, pour un médicament ayant un statut orphelin, de suivre la procédure centralisée pour son évaluation et autorisation.

- ***Règlement No 2049/2005*** ²⁶

Ce règlement établit la gratuité du conseil scientifique pour les médicaments présentant un statut orphelin et développés par des petites et moyennes entreprises.

²¹ European Medicines Evaluation Agency (EMA) précédent nom de l'European Medicines Agency (EMA)

²² Précurseur de la procédure centralisée. Lors de l'entrée en vigueur du Règlement Orphelin, la procédure centralisée telle que définie par l'article 8(3) de la Directive 2001/83/CE n'existe pas encore. Seul le Règlement n°2309/93 était en vigueur qui sera abrogé par la Directive 2001/83/CE.

²³ Commission européenne, « *Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments* », 01 octobre 2003, 01993R2309-20031001

²⁴ Commission européenne, « *Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de médicament similaire et de supériorité clinique* », 19 juin 2000, 02000R0847-20180619

²⁵ Commission européenne, « *Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union 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* », 30 mars 2004, 02004R0726-20190330

²⁶ Commission européenne, « *Règlement (CE) n° 2049/2005 de la Commission du 15 décembre 2005 arrêtant, conformément au règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, les dispositions relatives aux redevances versées par les micro, petites et moyennes entreprises à l'Agence européenne des médicaments et à l'aide administrative que celle-ci leur accorde* », 16 décembre 2005, 32005R2049

- **Règlement No 507/2006** ²⁷

Ce règlement permet l'octroi d'une AMM conditionnelle pour un médicament ayant un statut orphelin et définit les critères à remplir afin de l'obtenir.

- **Règlement No 1901/2006** ²⁸

Ce règlement introduit la possibilité pour un médicament orphelin d'étendre son exclusivité commerciale de 2 ans. Pour obtenir cette extension le règlement exige que les résultats d'études cliniques pédiatriques obtenus dans le cadre d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) soient inclus dans l'information produit.

En 6 ans (2000 – 2006) la quasi-totalité des textes encadrant le développement de médicaments dans les maladies rares ont été mis en place. Le statut orphelin est un pilier majeur de ces textes. C'est l'obtention, pour un médicament, de ce statut qui permet à un développeur d'être éligible aux incitations mises en place par les différents règlements ci-dessus. Ce statut s'obtient par une procédure de demande de désignation orpheline, dans laquelle le demandeur doit prouver que son médicament remplit les critères associés au statut orphelin.

²⁷ Commission européenne, « Règlement (CE) n° 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil », 30 mars 2006, 32006R0507

²⁸ Commission européenne, « RÈGLEMENT (CE) N° 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 », 28 janvier 2019, 02006R1901-20190128

2. Description du statut orphelin et des médicaments orphelins

2.1. Explication du statut orphelin et des critères à remplir pour l'obtenir

Les critères à remplir permettant l'obtention du statut de médicament orphelin sont les suivants :

- a. *Médicament 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* (par la suite nommé critère « Prévalence »), article 3(1) (a) premier paragraphe du Règlement Orphelin, ²⁹ ou
- b. *Médicament 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 d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire* (par la suite nommé critère « Retour sur investissement »), article 3(1) (a) deuxième paragraphe du Règlement Orphelin, et
- c. *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.* (par la suite nommé critère « Existence de méthodes considérées comme satisfaisantes »), article 3(1) (b) du Règlement Orphelin.

Le dernier critère, existence de méthodes considérées comme satisfaisantes, est appelé par abus de langage critère « bénéfice significatif » parce qu'il est souvent nécessaire de démontrer le bénéfice significatif par rapport aux méthodes considérées comme satisfaisantes.

Pour qu'un médicament obtienne le statut de médicament orphelin, il faut que le demandeur prouve que son médicament remplit un des 2 premiers critères (ci-dessus mentionné critère prévalence ou critère retour sur investissement) et le troisième critère (ci-dessus mentionné critère existence d'autres méthodes). Une désignation orpheline est octroyée par condition et non pas par indication. Une condition peut regrouper plusieurs indications. Le règlement 847/2000 ³⁰, la ligne directrice de la Commission européenne ³¹ et la Communication de la Commission européenne ³² apportent des précisions sur ces critères.

Critère prévalence

Le critère prévalence présente 4 aspects, à savoir :

- ✓ La définition d'une affection,
- ✓ Le calcul de la prévalence dans l'affection,

²⁹ Commission européenne, « *RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins* », 26 juin 2019, 02000R0141-20190726

³⁰ Commission européenne, « *Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de médicament similaire et de supériorité clinique* », 19 juin 2018, 02000R0847-20180619

³¹ Commission européenne, « *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another* », July 2021, ENTR/6283/00 Rev 5

³² Commission européenne, « *Communication de la Commission relative au règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins* », 29 juin 2003, 52003XC0729(01)

- ✓ La justification que l'affection entraîne une menace pour la vie ou une invalidité chronique,
- ✓ La plausibilité médicale.

Concernant la définition d'une affection, celle-ci doit constituer une maladie ou un syndrome distinct qui est reconnu par la communauté médicale et scientifique et qui se caractérise par un ensemble de signes et symptômes caractéristiques. La définition d'une affection doit donc s'appuyer sur de la littérature scientifique.^{33,34}

Concernant le calcul de la prévalence pour l'affection, le demandeur doit prouver que l'affection pour laquelle son médicament est développé, n'affecte pas de plus de 5 personnes sur 10 000 en Europe. Pour ce faire, une revue de la littérature scientifique et des bases de données faisant autorité doit être réalisée. Si cela n'est pas réalisable pour l'Europe, des données d'autres pays/régions peuvent être utilisées mais des extrapolations à l'Europe sont à réaliser. La méthode et les calculs réalisés dans le calcul de la prévalence doivent être fournis et justifiés. Il est à noter que des exceptions à l'utilisation de la prévalence sont admises, à savoir l'utilisation du taux d'incidence pour les pathologies de courte durée (moins de 1 an) et pour les médicaments destinés à la prévention ou au diagnostic le calcul de la prévalence se fait sur le nombre de candidats à l'administration du médicament annuellement.

Également, la ligne directrice de la Commission européenne précise qu'une sous population d'une affection qui présente une prévalence supérieure à 5 patients sur 10 000, peut être considérée. Cependant, les patients de cette sous population doivent présenter des caractéristiques distinctes uniques et évaluables avec un lien plausible avec l'affection et que ces caractéristiques soient essentielles pour l'action du médicament. En d'autres termes, demander une désignation orpheline pour une sous population d'une affection ou maladie rare présentant une prévalence supérieure au seuil est possible mais difficile.

Concernant la justification que l'affection entraîne une menace pour la vie ou une invalidité chronique, le demandeur doit prouver, par de la littérature scientifique et/ou médicale, le caractère grave, invalidant, chronique de l'affection.

Enfin, pour la plausibilité médicale, le demandeur doit justifier l'utilisation du médicament dans l'affection proposée. Ce rationnel doit inclure une description du médicament et une discussion sur le mécanisme d'action. Des données non-cliniques et cliniques sont généralement nécessaires. Il est particulièrement important de discuter la pertinence des résultats issus des études non-cliniques (in-vitro et in-vivo) dans la condition orpheline ciblée. Si des données et/ou rapports, même préliminaires, d'études cliniques dans la condition orpheline sont disponibles il est nécessaire de les inclure et discuter les résultats même préliminaires. De plus, si le médicament est développé dans plusieurs indications, il est nécessaire d'inclure un résumé des informations d'efficacité et d'innocuité collectées dans les autres indications.³⁵

³³ Commission européenne, « *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another* », July 2021, ENTR/6283/00 Rev 5

³⁴ European Medicines Agency, « *Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation* » COMP guideline, 20 juin 2019, EMA/COMP/436/01 Rev. 1

³⁵ European Medicines Agency, « *Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation* », COMP recommendation, 2 mars 2010, EMA/COMP/15893/2009 Final

Enfin, pour les demandes de désignation orpheline où l'affection proposée correspond à un sous-ensemble d'une affection, il est nécessaire de justifier la plausibilité médicale du médicament dans ce sous-ensemble. La méthode ou les critères utilisés pour délimiter ce sous-ensemble doivent être décrits. Cependant, différents degrés de gravité ou stades d'une affection ne sont généralement pas considérés comme des affections distinctes. Également, une sous-population dans laquelle le médicament devrait avoir un ratio bénéfice/risque positif n'est généralement pas suffisant pour définir une affection distincte. En d'autres termes, il est possible de proposer, dans la demande de désignation orpheline, un sous-ensemble d'une affection mais cela reste difficile.³⁶

Critère retour sur investissement

Le demandeur peut également, à la place du critère prévalence, utiliser le critère du retour sur investissement. Ce critère a été mis en place afin d'octroyer des incitations aux développeurs, même pour des affections présentant une prévalence supérieure au seuil mais pour lesquelles le potentiel retour sur investissement est considéré insuffisant pour prendre le risque de développer le médicament.

Ce critère présente aussi 4 aspects, à savoir :

- ✓ La définition d'une affection,
- ✓ La démonstration que la commercialisation du médicament en Europe ne générera pas des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire,
- ✓ La justification que l'affection entraîne une menace pour la vie ou une invalidité chronique,
- ✓ La plausibilité médicale.

Les aspects concernant la définition d'une affection, la justification que l'affection entraîne une menace pour la vie ou une invalidité chronique et la plausibilité médicale sont les mêmes que pour le critère prévalence. Toutefois, des données concernant la prévalence et l'incidence doivent également être soumises mais seulement à titre indicatif.³⁷

Concernant, la démonstration que la commercialisation du médicament en Europe ne générera pas des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire, le demandeur doit fournir des données économiques et financières concernant la commercialisation du médicament.

Les données à soumettre sont les suivantes :

- Coût de développement du médicament supporté par le demandeur,
- Inventaire des subventions, incitations fiscales ou autres dispositions de recouvrement de coûts dont le demandeur a bénéficié en Europe ou dans le monde,
- Répartition des coûts de développement si plusieurs indications sont développées en parallèle ou si le médicament est déjà autorisé dans une autre indication,
- Les coûts de développement prévus après la demande de désignation orpheline,
- Les coûts de production et de commercialisation engagés par le demandeur ainsi que ceux attendus dans les 10 ans suivant l'autorisation de mise sur le marché,

³⁶ Commission européenne, « *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another* », July 2021, ENTR/6283/00 Rev 5

³⁷ Commission européenne, « *Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de médicament similaire et de supériorité clinique* », 19 juin 2018, 02000R0847-20180619

- Une estimation des recettes liées à la commercialisation du médicament dans les 10 ans suivant l'autorisation de mise sur le marché,
- Tous les coûts et recettes précédemment cités doivent être certifiés par un expert-comptable agréé en Europe.

Les données à soumettre pour remplir ce critère sont sensibles et souvent peu connues au moment de la demande de désignation orpheline, qui peut intervenir au stade de développement non-clinique.

Critère de l'existence d'autres méthodes satisfaisantes de diagnostic, traitement, prévention

Le second critère que le demandeur doit remplir afin d'obtenir le statut de médicament orphelin est le critère « Existence d'autres méthodes ». Ce critère présente 2 aspects distincts, à savoir premièrement, l'analyse de l'existence ou non de méthodes satisfaisantes de diagnostic, prévention ou traitement de l'affection ciblée. Secondement, dans le cas où des méthodes considérées comme satisfaisantes existent, le demandeur doit démontrer que son médicament apporte un bénéfice significatif par rapport à ces méthodes.

C'est au demandeur d'analyser si une ou des méthode(s) satisfaisante(s) de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection ciblée est/sont autorisée(s) en Europe. Cette analyse doit s'appuyer sur de la littérature scientifique et/ou médicale mais également sur toute autre source d'information pertinente (e.g. Recommandations de société savante, d'autorité de santé, de centre de référence...). Si le demandeur conclut qu'il n'y a pas de méthodes autorisées et/ou utilisées en Europe, cela doit être explicitement mentionné et la méthode de revue de la littérature et des données disponibles doit être expliquée.

Concernant la définition de « méthode », la réglementation mentionne seulement qu'une méthode peut être un médicament, un dispositif médical ou tout autre méthode autorisée et/ou utilisée en Europe. Cependant, la Commission européenne par sa ligne directrice ³⁸ vient compléter et préciser que, dans la mesure du possible, le demandeur doit prendre en compte et analyser d'autres approches utilisées couramment en Europe comme les interventions chirurgicales, les techniques de radiologie, la diététique et les moyens physiques (liste non exhaustive). Ces méthodes qui ne nécessitent pas une autorisation peuvent être considérées satisfaisantes si des preuves scientifiques démontrent leurs valeurs. Via cette précision, la ligne directrice élargit le champ des méthodes qui doivent être prises en compte dans l'analyse. Dans le cas de médicaments autorisés, la même ligne directrice précise que tous les médicaments autorisés pour la même affection, peu importe leurs voies d'enregistrement, doivent être considérés comme des méthodes satisfaisantes. En d'autres termes un médicament autorisé par une procédure centralisée et commercialisé partout en Europe et un médicament enregistré par une procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle et commercialisé dans un seul pays, doivent être considérés au même titre comme des méthodes satisfaisantes.

En théorie, les médicaments utilisés hors AMM dans la condition ciblée ne peuvent pas être considérées comme des méthodes satisfaisantes et donc aucune démonstration du bénéfice

³⁸ Commission européenne, « *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another* », July 2021, ENTR/6283/00 Rev 5

significatif n'est nécessaire. ³⁹ Cependant en pratique, de manière exceptionnelle, des médicaments utilisés hors AMM peuvent être considérés, par le COMP, comme des méthodes satisfaisantes et donc la démonstration du bénéfice significatif devra être réalisée par rapport à ces médicaments. Pour qu'un médicament utilisé hors AMM soit considéré comme méthode satisfaisante, il faut que des sociétés savantes et/ou des centres de références reconnus recommandent l'utilisation du médicament dans des publications et/ou des guides de traitement. ^{40,41}

Si le demandeur conclut qu'une ou plusieurs méthodes existent, il doit prouver :

- Que les méthodes existantes (hors médicaments ⁴²) ne sont pas satisfaisantes sur la base d'information clinique et/ou de littérature scientifique, ou
- Que son médicament apporte un bénéfice significatif présumé par rapport aux méthodes existantes (médicaments compris) pour les personnes affectées par la maladie, sur la base de données non-cliniques, cliniques et/ou de littérature scientifique.

Le bénéfice significatif s'apprécie selon 2 domaines ⁴³:

- Avantage cliniquement pertinent ; ACP (en anglais : Clinically Relevant Advantage ; CRA)
- Contribution majeure aux soins du patient ; CMSP (en anglais : Major Contribution to Patient Care ; MCPC)

La Table 1 ci-dessous synthétise pour chaque domaine, les critères et sous critères associés permettant la démonstration du bénéfice significatif.

³⁹ Commission européenne, « Avis de la Commission sur l'application des articles 3, 5 et 7 du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins », 18 novembre 2016, 52016XC1118(01)

⁴⁰ Cour de justice de l'Union européenne, Arrêt du Tribunal (dixième chambre) du 23 septembre 2020 (Extraits). Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH contre Commission européenne. Médicaments à usage humain – Médicaments orphelins – Demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament Trecondi-tréosulfan – Décision de rayer un médicament du registre des médicaments orphelins – Article 3, paragraphe 1, sous b), du règlement (CE) n°141/2000 – Notion de "méthode satisfaisante" – Article 5, paragraphe 12, sous b), du règlement n°141/2000 – Erreur de droit. Affaire T-549/19

⁴¹ European Medicines Agency, Orphan Maintenance Assessment Report, Epidyolex (INN : cannabidiol), 19 September 2019

⁴² Les médicaments autorisés dans la condition ciblée sont toujours considérés comme des méthodes satisfaisantes.

⁴³ European Medicines Agency, « Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation », COMP recommendation, 2 mars 2010, EMA/COMP/15893/2009 Final

Table 1 - Synthèse des domaines, critères et sous-critères utilisés pour la démonstration du bénéfice significatif (adapté de 10)

Domaine	Avantage cliniquement pertinent (ACP)		Contribution majeure aux soins du patient (CMSP)	
	Amélioration de l'efficacité	Amélioration de l'innocuité	Disponibilité	Facilité d'utilisation
Sous critère	-Utilisation en combinaison -Efficacité sur une ou plusieurs sous populations -Meilleure efficacité clinique -Efficacité sur une population élargie	-Meilleure tolérance -Réduction du traitement	-Réduction des ruptures de stock -Autorisation de mise sur le marché centralisée	-Formulation -Schéma posologique

La Table 2 détaille le cadre conceptuel des différents domaines, critères et sous-critères pouvant être utilisés par le demandeur afin de démontrer le bénéfice significatif. La puissance de chacun est aussi détaillée ainsi que les sources du cadre conceptuel. Ce cadre conceptuel décrit les attentes du COMP.

Table 2 - Détail des domaines, critères et sous-critères à remplir pour démontrer le bénéfice significatif avec la puissance et le cadre conceptuel associés

Domaine	Critère	Sous-critère	Puissance	Source du cadre conceptuel
Avantage cliniquement pertinent (ACP)	<u>Amélioration de l'efficacité</u> : preuve que l'utilisation du nouveau médicament résultera en un traitement (prévention ou diagnostic) plus efficace dans la condition ciblée par rapport aux méthodes de traitements (prévention ou diagnostic) considérées comme satisfaisantes	- <u>Meilleure efficacité clinique</u> : médicament orphelin montrant une efficacité plus élevée sur le critère d'évaluation pertinent (généralement le principal) par rapport aux médicaments existants considérés comme satisfaisants, généralement dans une comparaison directe, plus rarement au moyen d'une comparaison indirecte. - <u>Sous-population</u> : amélioration du résultat du traitement (prévention ou diagnostic) dans une sous-population pour laquelle il n'existe pas de traitement autorisé disponible, ou dans laquelle les méthodes de traitement actuellement existantes ne sont pas adaptées, ou lorsque la maladie est résistante, réfractaire ou en rechute aux méthodes existantes - <u>Population plus large</u> : amélioration du résultat du traitement (prévention ou diagnostic) dans une population plus large que la population couverte par les traitements autorisés, - <u>Combinaison</u> : amélioration des résultats du traitement (prévention ou diagnostic) d'une pathologie lorsque le médicament orphelin est utilisé en association avec d'autres méthodes considérées comme satisfaisantes	Elevée	-Règlement (CE) n° 847/2000 -Avis de la Commission (2016/C 424/03) ⁴⁴ -Fregonese et al, 2017 (10) -OMARs
		<u>Amélioration de l'innocuité</u> : preuve que l'utilisation du médicament orphelin résultera en un traitement (prévention ou diagnostic) plus sûr de la pathologie par rapport aux méthodes existantes considérées comme satisfaisantes.	- <u>Meilleure tolérance</u> : effets indésirables moins fréquents, sévères et/ou sérieux - <u>Réduit le traitement</u> : l'utilisation du médicament orphelin entraîne une réduction (posologie ou fréquence d'utilisation) des traitements concomitants	
Contribution majeure aux soins du patient (CMSP) ^a	<u>Facilité d'utilisation</u> : possibilité de réduire le fardeau du traitement (prévention ou diagnostic) pour les patients affectés par la pathologie orpheline <u>Disponibilité</u> ^b : meilleure disponibilité du médicament orphelin en Europe lorsque les autres traitements présentent des problèmes, bien documentés, de disponibilité dans la pathologie orpheline.	- <u>Schéma posologique</u> : amélioration du schéma posologique permettant de réduire la fréquence de prise - <u>Formulation</u> : amélioration de la formulation permettant de faciliter la prise du médicament - <u>Réduction des ruptures de stock</u> : l'autorisation du médicament orphelin palliera les ruptures de stock des médicaments contenant la même substance active. - <u>AMM centralisée</u> : obtention d'une AMM centralisée pour le médicament orphelin permettant une disponibilité à l'échelle européenne en comparaison aux médicaments avec une substance active similaire qui sont autorisés dans un ou quelques pays de l'Union européenne.	Faible	Très faible

^a le règlement (CE) n° 847/2000 limite l'utilisation de ce domaine

^b la Commission notice (2016/C 424/03) réduit le champ d'applicabilité de ce critère

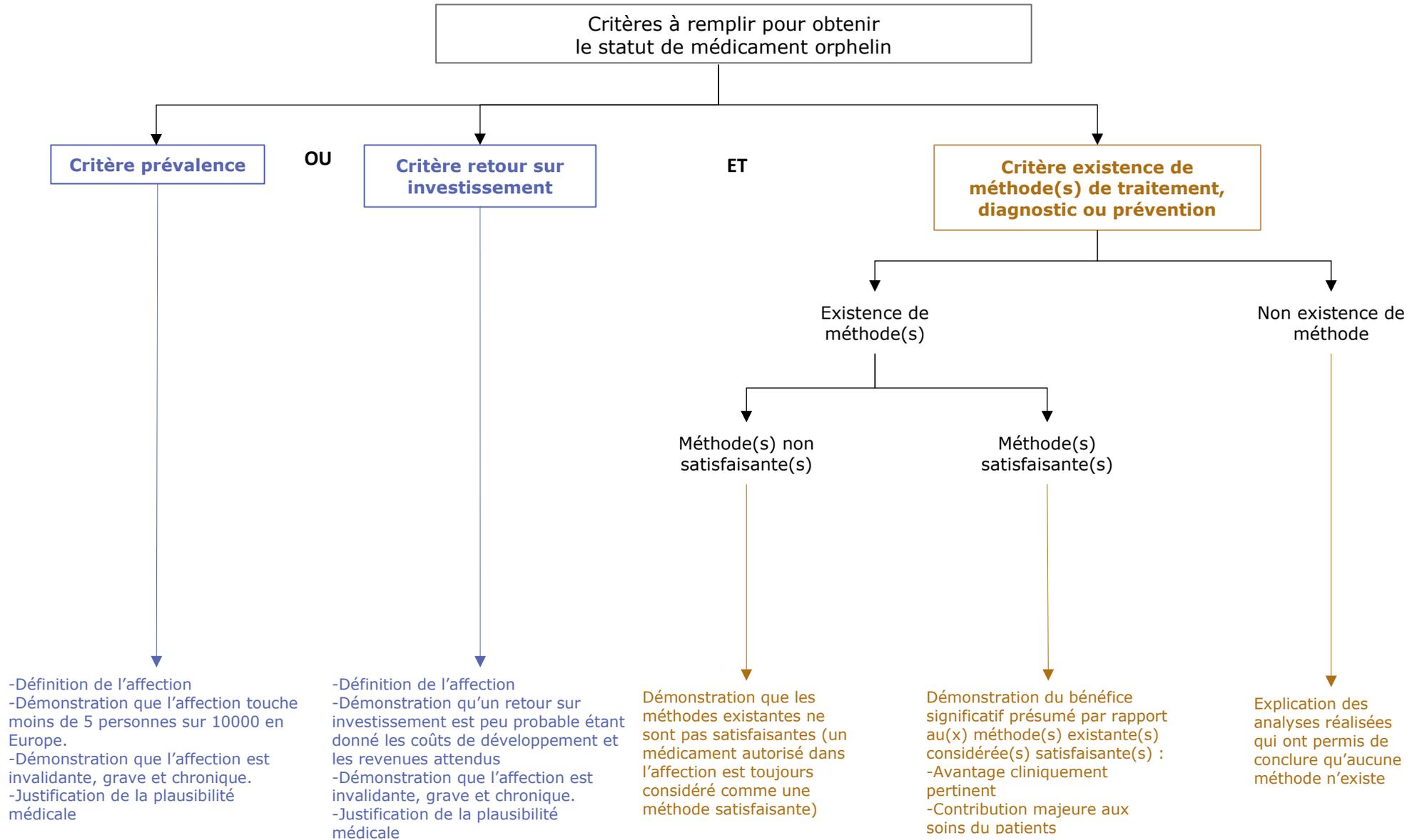
⁴⁴ Commission européenne, « Avis de la Commission sur l'application des articles 3, 5 et 7 du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins », 18 novembre 2016, 52016XC1118(01)

Sachant qu'une demande de désignation orpheline peut s'effectuer à n'importe quelle étape du développement d'un médicament (étape non-clinique ou clinique) la démonstration du bénéfice significatif peut se baser sur des hypothèses. On parlera donc de bénéfice significatif supposé. Néanmoins, le demandeur doit fournir des données afin d'étayer les hypothèses de bénéfice significatif.⁴⁵ Ces hypothèses devront être confirmées avec des données lors du maintien du statut orphelin au moment de la demande d'AMM.

Les points clés de cette partie sont qu'un médicament développé dans une maladie rare peut, s'il remplit des critères particuliers (Figure 1) et à la suite d'une demande de désignation orpheline, obtenir le statut de médicament orphelin. La demande peut se faire à n'importe quel stade du développement du médicament (non-clinique ou clinique) mais doit s'effectuer avant la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Un médicament peut toujours obtenir un statut orphelin après son AMM et commercialisation, s'il est toujours en développement dans une affection autre que celle pour laquelle il est autorisé. Par conséquent le statut orphelin supplémentaire sera obtenu pour cette autre condition. Ce statut est octroyé pour une affection distincte et non pas pour une indication et il ouvre accès à différents systèmes d'incitations. L'AMM d'un médicament orphelin ne peut couvrir que des indications orphelines, c'est-à-dire que si le développeur souhaite déposer une indication non-orpheline, il devra le faire via la soumission d'une nouvelle AMM. Les indications orphelines et non-orphelines ne peuvent pas être mélangées sous une même AMM.

⁴⁵ Commission européenne, « *Communication de la Commission relative au règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins* », 29 juin 2003, 52003XC0729(01)

Figure 1 - Résumé des critères à remplir afin d'obtenir une désignation orpheline



2.2. Procédure de désignation et de maintien du statut orphelin et incitations associées

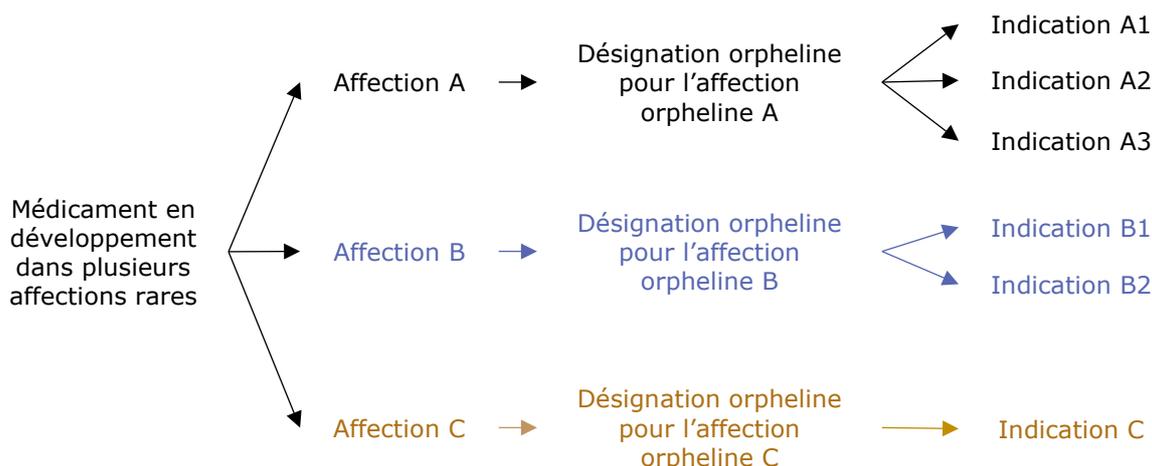
Comme mentionné précédemment, le statut de médicament orphelin s'obtient à la suite d'une procédure dédiée appelée procédure de désignation orpheline. Les informations et documents suivants doivent être soumis au COMP pour analyse lors de la procédure de désignation orpheline :

- Informations générales,
- Document scientifique,
- Preuve d'établissement du demandeur dans un pays de l'Espace Economique Européen,
- Traductions du nom du médicament et de l'affection orpheline proposée dans toutes les langues officielles de l'Union européenne plus l'Islandais et le Norvégien,
- Toutes les références citées dans le document scientifique,
- Une description du mécanisme d'action du médicament dans un langage simple.

Le document scientifique est clé, il regroupe toutes les informations et données nécessaires pour démontrer que le médicament remplit les critères liés au statut orphelin.

Il est important de souligner qu'une demande de désignation orpheline est soumise et octroyée par affection. C'est-à-dire, si une entreprise développe un médicament dans plusieurs indications qui appartiennent à des affections différentes et qu'elle souhaite avoir des désignations orphelines pour chaque indication, plusieurs demandes de désignation orpheline devront être soumises (une par affection). Une affection est souvent plus large qu'une indication qui peut souvent représenter une sous-population de l'affection. Par exemple pour un médicament développé dans la maladie de Gaucher, l'affection est « maladie de Gaucher », l'affection orpheline⁴⁶ est « traitement de la maladie de Gaucher » et l'indication pourra être « traitement de la maladie de Gaucher de type 1 chez les adultes ». L'indication finale qui sera approuvé lors de la demande d'AMM devra toujours tomber dans le champ de l'affection orpheline proposée lors de la demande de désignation orpheline.

Figure 2 - Schéma simplifié permettant d'appréhender l'obtention de statuts orphelins pour un médicament en développement



⁴⁶ L'affection orpheline est identique à l'affection mais peut venir préciser si le médicament est destiné à traiter, prévenir ou diagnostiquer.

La Figure 2 explique de manière simplifiée la répartition des différents statuts orphelins d'un médicament qui est développé dans plusieurs affections rares. On peut voir que dans l'exemple le médicament a 3 statuts orphelins pour 3 affections orphelines distinctes qui regroupent 6 indications.

Les demandes de désignation orpheline sont analysées par le COMP. Ce comité est composé de 38 membres (un président, un vice-président, 1 membre par Etat membre, 1 membre pour chaque Etat du EEA-EFTA ⁴⁷, 3 membres nommés par la Commission européenne pour représenter les organisations de patients et 3 membres nommés par la Commission européenne sur la base de recommandation de l'EMA). Tous les membres sont nommés pour un mandat de 3 ans qui est renouvelable.

Le COMP a pour rôle :

- D'analyser les demandes de désignation orpheline et d'émettre des opinions sur ces demandes,
- D'analyser les revues de désignation orpheline au moment de la procédure de demande d'AMM et d'émettre des opinions sur ces revues,
- De participer aux avis/conseils scientifique pour les sujets/questions liés au statut orphelin,
- De conseiller la Commission sur l'élaboration et la mise en place d'une politique des médicaments orphelins pour l'Union européenne,
- D'assister la Commission dans les discussions internationales relatives aux médicaments orphelins et dans ses contacts avec les groupes d'assistance aux patients,
- D'assister la Commission dans l'établissement de lignes directrices détaillées.

Une fois que le médicament a obtenu le statut orphelin, l'entreprise développant le médicament peut bénéficier des différentes incitations associées au statut. Ces incitations sont détaillées ci-dessous. L'entreprise a également l'obligation de soumettre annuellement un rapport sur l'avancement du développement du médicament et sur les progrès réalisés. Cette obligation court tant que le médicament est en développement et possède le statut orphelin.

Au moment de la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché, le statut orphelin est réévalué pour s'assurer que le médicament remplit toujours les critères liés au statut orphelin. Cette procédure est appelée procédure de maintien du statut orphelin et se déroule en parallèle de la procédure de demande d'AMM. Les critères à remplir sont les mêmes que lors de la procédure initiale de désignation orpheline. Néanmoins, le niveau de preuve requis, pour démontrer que le médicament orphelin remplit toujours les critères, est bien supérieur qu'au moment de la désignation orpheline initiale (Table 3).

⁴⁷ EEA : European Economic Area (Espace Economique Européen : EEE) ; EFTA : European Free Trade Association (Association européenne de libre-échange : AELE)

Table 3 - Différences clés entre la procédure initiale de désignation orpheline et la procédure de maintien du statut orphelin

Aspect	Procédure initiale de désignation orpheline	Procédure de maintien du statut orphelin
Quand	Durant le développement du médicament (non-clinique ou clinique)	Au moment de la soumission de la demande d'AMM
Critères à remplir	-Prévalence ou retour sur investissement -Existence de méthodes considérées comme satisfaisantes +/- démonstration du bénéfice significatif	
Niveau de preuve	Faible à modéré, la demande peut se baser seulement sur des données non-cliniques	Elevé à très élevée, le maintien doit se baser sur des données cliniques et non-cliniques robustes
Personnel impliqué	-Un responsable scientifique de l'EMA -Un membre du COMP comme rapporteur - +/- des experts	-Un responsable scientifique de l'EMA -Deux membres du COMP comme co-ordinateur - +/- des experts

Le règlement orphelin et les règlements satellites lient le statut orphelin à un certain nombre d'incitations. Un médicament ayant un statut orphelin peut bénéficier de diverses incitations lors du développement, de la mise sur le marché et de la commercialisation du médicament orphelin.

Lors du développement les incitations octroyées par le statut orphelin sont les suivantes :

- Assistance au protocole ⁴⁸ :
 - o Pour les petites et moyenne entreprises (PME) : gratuité indépendamment du sujet de l'assistance au protocole,
 - o Pour les autres entreprises : gratuité quand l'assistance au protocole est exclusivement liée au développement du médicament dans la population pédiatrique et 75 % de réduction dans les autres cas.
- Inspection (pré-autorisation) : gratuité pour toutes les entreprises

Lors de la mise sur le marché, le statut orphelin ouvre automatiquement droit à la procédure d'enregistrement centralisée. Les frais de la procédure centralisée sont gratuits lorsque le demandeur est une PME et 10 % de réduction s'applique pour les autres demandeurs. ⁴⁹

Lors de la commercialisation d'un médicament orphelin, les activités post-autorisation sont gratuites pour un an et seulement pour les PME, cela comprend les frais annuels à payer à l'EMA. Le statut orphelin octroie également pour tout médicament orphelin autorisé, indépendamment du statut de l'entreprise, 10 ans d'exclusivité commerciale (market exclusivity) dans l'indication autorisée contre les médicaments similaires. Une procédure existe pour réduire cette durée à 6 ans, cette procédure est seulement disponible pour les États

⁴⁸ L'assistance au protocole est l'équivalent de l'avis scientifique pour les médicaments orphelins.

⁴⁹ Commission européenne, « Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union 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 », 30 mars 2019, 02004R0726-20190330

membres ⁵⁰ ⁵¹ et n'est pas accessible à une entreprise privée. Cette exclusivité commerciale peut également être étendue de 2 ans dans le cas où les résultats d'études cliniques, incluent dans un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), sont inclus dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. ⁵² ⁵³

À noter, la notion d'exclusivité commerciale est différente et n'est pas à confondre avec les notions d'exclusivité des données (data exclusivity) et de protection de marché (market protection). Ces 2 dernières notions découlent de l'obtention d'une AMM et sont applicables indépendamment du statut orphelin. Ces notions ont des bases légales différentes donc des critères d'évaluation différents s'appliquent. La notion d'exclusivité commerciale est liée à la réglementation orpheline ⁵⁴, ⁵⁵ alors que les 2 autres notions sont liées à la réglementation générale du médicament. ⁵⁶

L'exclusivité commerciale est octroyée pour 10 ans pour un médicament orphelin dans une affection orpheline donnée. Elle est octroyée au moment de l'AMM ou au moment de l'autorisation d'une nouvelle indication. Le calcul se fait à partir de la date à laquelle le titulaire d'AMM est notifié la décision de la Commission européenne. Un médicament orphelin avec plusieurs indications correspondant à plusieurs affections orphelines aura plusieurs exclusivités commerciales avec des dates différentes.

Concernant l'exclusivité des données et la protection de marché, ces protections sont liées à l'obtention d'une AMM. Au moment de l'obtention de l'AMM initiale, 10 ans de protection sont octroyés, comme suit : 8 ans d'exclusivité des données et 10 ans de protection de marché courant en parallèle. Ces 2 protections commencent en même temps, à partir de la date à laquelle le titulaire d'AMM est notifié la décision de la Commission européenne.

⁵⁰ Commission européenne, « *RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins* », 26 juin 2019, 02000R0141-20190726

⁵¹ Commission européenne, « *Ligne directrice sur les aspects de l'application de l'article 8, paragraphe 2, du règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil : réexamen de la période d'exclusivité commerciale des médicaments orphelins* ». 23 septembre 2008, 52008XC0923(02)

⁵² Commission européenne, « *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another* », July 2021, ENTR/6283/00 Rev 5

⁵³ Commission européenne, « *RÈGLEMENT (CE) N°1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004* », 28 janvier 2019, 02006R1901-20190128

⁵⁴ Commission européenne, « *Règlement (CE) n°847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de médicament similaire et de supériorité clinique* », 19 juin 2018, 02000R0847-20180619

⁵⁵ Commission européenne, « *Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union 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* », 30 mars 2019, 02004R0726-20190330

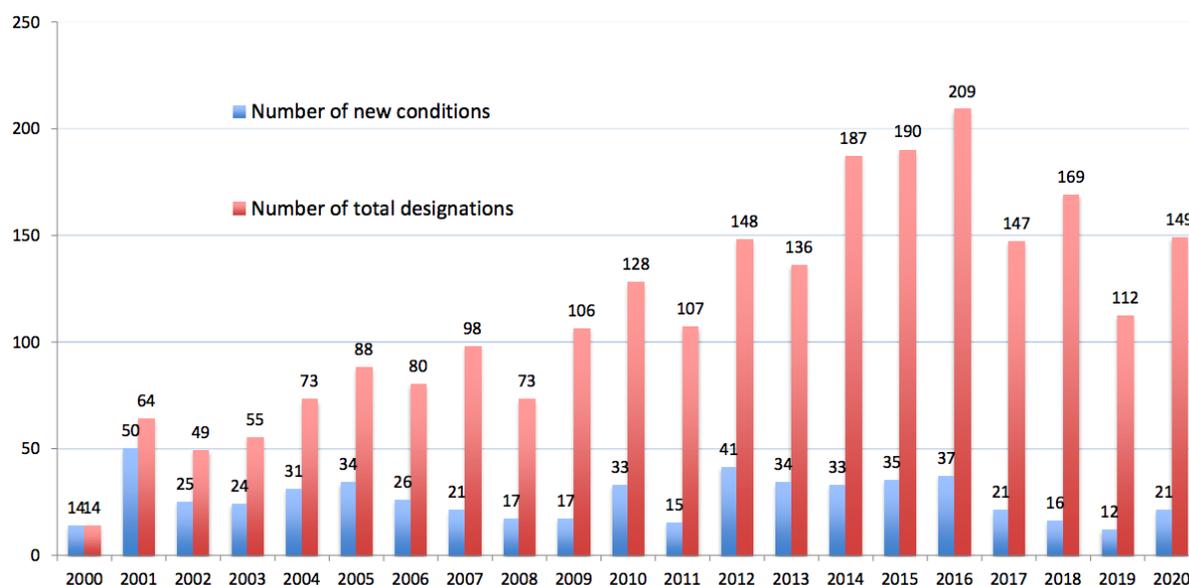
⁵⁶ Commission européenne, « *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* ». 26 mai 2021, 02001L0083-20210526

2.3. Description générale des désignations orphelines et AMM octroyées pour les médicaments orphelins (2000-2020)

Entre 2000 et 2020, 3678 demandes de désignation orpheline, pour des médicaments en développement, ont été soumises résultant en 2397 opinions positives du COMP. Dans cette période 32 opinions négatives ont été émises et 1063 demandes de désignation orpheline ont été retirées après la soumission. En Europe, une fois que le COMP adopte une opinion sur une demande de désignation orpheline, l'opinion et un résumé sont rendus public. Il est commun pour une entreprise de retirer sa demande de désignation orpheline avant l'opinion finale du COMP, si l'entreprise est informée qu'elle sera négative. De cette manière aucune information n'est rendue publique.

De 2017 à 2020, le nombre de demande de désignations orphelines fût stable avec 260, 236, 233 et 235 demandes respectivement. Pour la même période, le nombre d'opinions positives du COMP est relativement stable avec 144, 163, 113 et 150 respectivement. La différence venant majoritairement des demandes retirées après la soumission lors de la procédure de désignation orpheline (11).

Figure 3 - Répartition du nombre de décisions de la Commission européenne concernant des désignations orphelines dans des nouvelles conditions et du nombre total de décision de la Commission européenne concernant des désignations orphelines (39)



La Figure 3 ci-dessus montre qu'une part importante de médicaments en développement ont un statut orphelin pour une même condition et que peu de médicaments obtiennent un statut orphelin pour une nouvelle condition. Si on regarde l'année 2020, 149 désignations orphelines ont été octroyées mais sur ces 149 seulement 21 sont des désignations orphelines pour des nouvelles conditions (aucun médicament en développement n'avait de désignation orpheline pour la même condition). Depuis 2017 on observe une tendance à la baisse du nombre de désignations orphelines pour les nouvelles conditions (cf. Table 4). Ces données reflètent seulement les médicaments en développement.

Table 4 - Nombre de désignations orphelines octroyées pour une nouvelle condition sur le nombre total de désignations orphelines entre 2013 et 2020 (en %)

2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
25 %	18 %	18 %	18 %	14 %	8 %	11 %	14 %

À titre d'exemple, 43 médicaments ont le statut orphelin pour le « Treatment of cystic fibrosis (fibrose kystique ou mucoviscidose) » et 25 médicaments ont le statut orphelin pour le « Treatment of sickle cell disease (anémie falciforme ou drépanocytose) » alors que seulement 4 médicaments possèdent le statut orphelin pour le « Treatment of Hodgkin lymphoma (lymphome de Hodgkin) » et 2 médicaments possèdent le statut orphelin pour le « Treatment of pemphigus »⁵⁷. Cela montre une forme de focalisation de l'industrie pharmaceutique sur certaines conditions rares. Les origines du déséquilibre ne sont pas développées dans le cadre de ce document.

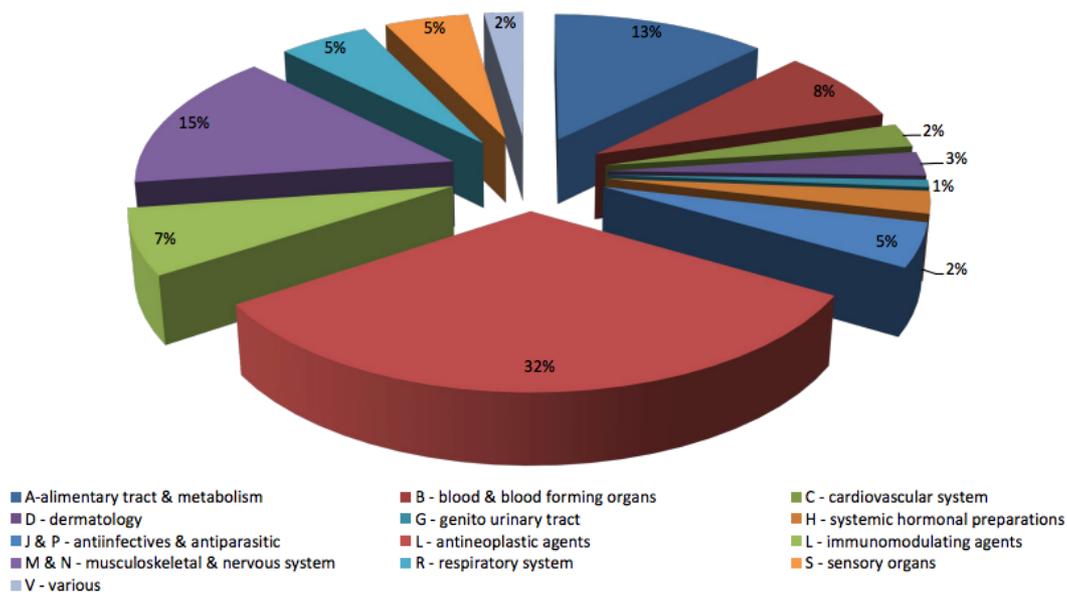
L'obtention d'un statut orphelin ne signifie pas que le médicament obtiendra une autorisation de mise sur le marché. Néanmoins, cela permet d'apprécier les aires thérapeutiques et/ou les pathologies rares privilégiées pour le développement de nouveaux médicaments. La Figure 4 montre la répartition des opinions positives de demandes de désignations orphelines par aire thérapeutique. Plus de la moitié (59 %) des désignations sont réparties entre 3 aires thérapeutiques, à savoir

- 32 % pour « antineoplastic agents » (agents antinéoplasiques),
- 15 % pour « musculoskeletal & nervous system » (système nerveux et musculo-squelettique),
- 12 % pour « alimentary tract & metabolism » (système digestif et métabolisme).

Les aires thérapeutiques « blood & blood forming organs » (sang et organe hématopoïétiques) et « immunomodulating agents » (agents immunomodulateurs) n'arrivent qu'après avec 8 % et 7% des désignations orphelines respectivement.

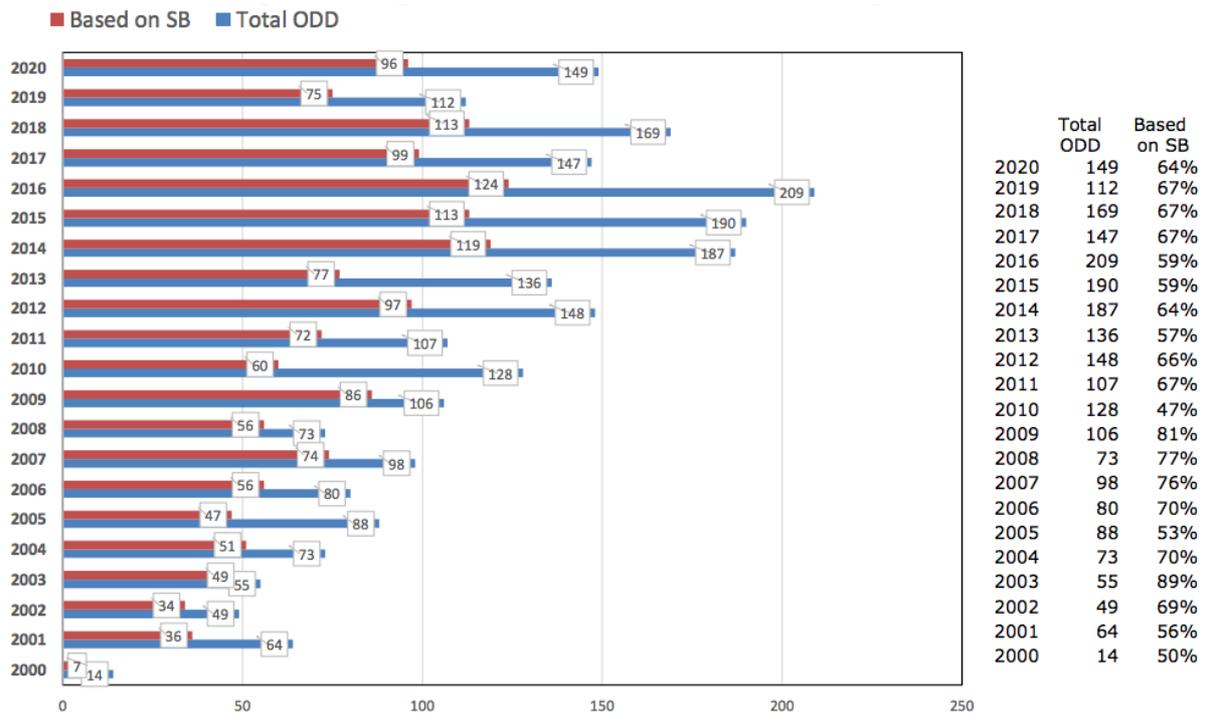
⁵⁷ Commission européenne, Community Register of orphan medicinal products for human use, section « Active », consultation Mars 2021.

Figure 4 - Répartition par aires thérapeutiques des opinions positives pour des désignations orphelines entre 2000 et 2020. (39)



Pour qu'un médicament obtienne le statut orphelin, il doit remplir les critères énoncés précédemment (cf. 1.1.3). La Figure 5 montre la répartition du nombre de désignations orphelines basées sur le bénéfice significatif par rapport au nombre total de désignations orphelines. Une désignation orpheline basée sur le bénéfice significatif signifie que des méthodes satisfaisantes de traitement, diagnostic, prévention existaient pour l'affection rare mais que le demandeur a réussi à démontrer que son médicament apporterait un bénéfice significatif par rapport à ces méthodes. Entre 2017 et 2020, 64 à 67 % des désignations orphelines ont été octroyées pour des affections rares dans lesquelles des méthodes satisfaisantes de traitement, diagnostic, prévention existaient. Pour la même période, le reste des désignations orphelines (33 à 36 %) étaient octroyées pour des affections rares pour lesquelles aucune méthode de traitement, diagnostic, prévention était considérée comme satisfaisante. Ces chiffres démontrent le manque important de solutions thérapeutiques dans les maladies rares puisque pour 1/3 des désignations orphelines aucune méthode satisfaisante n'existait. De plus, on observe toujours une forme de focalisation avec 2/3 des désignations orphelines qui sont octroyées alors que des méthodes satisfaisantes existaient.

Figure 5 – Répartition entre le nombre de désignations orphelines basées sur le bénéfice significatif et le nombre de désignations orphelines totales entre 2000 et 2020 (39)



Concernant l'autorisation de mise sur le marché de médicaments orphelins, de 2000 (entrée en vigueur de la réglementation orpheline) à 2020, 190 autorisations de mise sur le marché ont été octroyées pour des médicaments orphelins. Les aires thérapeutiques « Antineoplastic agents » (agents antinéoplasiques) et « Alimentary tract and metabolism » (système digestif et métabolisme) représentent la majorité de ces autorisations avec 40% et 17% respectivement (39).

2.4. Les spécificités de développement de médicaments ciblant des affections rares

Le développement d'un médicament dans une maladie rare peut s'avérer plus difficile et plus complexe que dans une maladie non rare. Cependant, les prérequis réglementaires à la mise sur le marché d'un médicament restent les mêmes que le médicament soit destiné au traitement, diagnostic, prévention d'une maladie rare ou non rare. Néanmoins, une certaine flexibilité de la part des autorités est admise pour le développement d'un médicament dans une maladie rare. Ces flexibilités restent exceptionnelles, elles doivent être discutées, justifiées et validées en amont avec les autorités. Les spécificités du développement d'un médicament dans une affection rare sont décrites ci-dessous (12, 13, 14).

Premièrement, les données sur l'histoire naturelle de la maladie : le manque de données et de compréhension de l'histoire naturelle est une caractéristique retrouvée dans beaucoup d'affections rares. Cependant, comprendre l'histoire naturelle d'une maladie rare est essentiel. Les données sur l'histoire naturelle permettent d'élaborer des plans de développement cohérents et notamment des designs d'essais cliniques pertinents. Le manque de données sur l'histoire naturelle d'une maladie rare doit être identifié le plus tôt possible dans le développement d'un médicament dans une affection rare. Cette identification en amont peut permettre la mise en place d'études cliniques rétrospective et/ou prospective dans l'affection rare afin de collecter des informations/données sur l'histoire naturelle.

Deuxièmement, le développement non-clinique : les études précliniques in-vitro et in vivo sont des prérequis dans le développement de tout médicament. Ces études sont utilisées pour démontrer qu'un médicament est suffisamment sûr pour être administré chez l'Homme. Elles apportent de nombreuses informations, notamment, sur le mécanisme d'action, les toxicités potentielles, la voie d'administration, la dose et la fréquence d'administration. Dans le cas des maladies rares, l'utilisation d'animaux modifiés pour développer la maladie rare ciblée peut permettre de collecter des informations précieuses sur la progression naturelle de la maladie et l'effet du médicament sur cette progression. Ce type de modèle peut permettre de compenser, dans une certaine mesure, le manque de données cliniques sur l'histoire naturelle mais ces modèles animaux ne sont pas disponibles pour toutes les maladies rares. Malgré le caractère obligatoire des études non-cliniques, les autorités peuvent accorder des flexibilités dans les plans de développement non-clinique des médicaments ciblant des maladies rares graves pour lesquelles bien souvent peu de traitements sont disponibles. Ces flexibilités peuvent se traduire par la réalisation d'étude de toxicité sur une seule espèce, la diminution de la durée d'études de toxicité chronique, le décalage de certaines études non-clinique au moment de l'AMM ou après l'autorisation. Ces plans de développement non-clinique modifiés restent exceptionnels et doivent être discutés avec les autorités et sont accordés au cas par cas.

Troisièmement, le développement clinique : comme mentionné précédemment un des principaux problèmes dans le développement et la mise en place d'essais cliniques est le manque de données sur l'histoire naturelle de l'affection rare. Ce manque entraîne des difficultés dans la construction des études cliniques car les informations sur l'histoire naturelle sont habituellement utilisées pour déterminer le choix des critères d'évaluation appropriés permettant d'analyser des changements cliniques pertinents (peu de critères d'évaluation sont validés en maladie rare), le choix des moments d'analyses des critères d'évaluation, l'utilisation de biomarqueur comme critère d'évaluation substitutif, la durée de l'essai clinique, le type de population. Dans certaines circonstances, ces données sur l'histoire naturelle peuvent être également utilisées comme groupe contrôle externe. D'autres problèmes viennent s'ajouter comme le faible nombre de patients, la dispersion des patients, le manque ou l'inexistence de

centres de références dans certains pays, l'hétérogénéité des formes cliniques, l'utilisation et le choix du contrôle, l'utilisation de la randomisation, le choix de l'analyse statistique et de sa puissance.

Les essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle restent la référence même dans le champ des maladies rares. Cependant, les plans de développement clinique non conventionnels peuvent être utilisés dans les maladies rares. Également, les autorisés accordent moins d'importance à la supériorité statistique pour le critère d'évaluation principal, dans les maladies rares que dans les maladies non rares. De manière générale, il est important de valider en amont avec les autorités les plans de développement clinique.

Toujours dans le développement clinique, les patients pédiatriques sont souvent inclus dans les essais cliniques ciblant maladies rares parce qu'une majorité de maladies rares touchent les enfants. Cependant, afin d'inclure des enfants dans des essais cliniques, des précautions (p.ex. inclusion séquentielle des enfants selon les résultats préliminaires chez les adultes ou chez les adolescents) doivent être prises et des adaptations (p.ex. dose et/ou forme pharmaceutique différentes, modifications des critères d'évaluations, modifications des plans d'analyses) réalisées. Cela rajoute un niveau de complexité dans la mise en place et la conduite d'essais cliniques dans les affections rares.

Enfin, concernant le développement qualité : ce développement s'effectue en parallèle du développement non-clinique et clinique. Une excellente coordination est nécessaire afin que le développement qualité réponde aux attentes non-cliniques et cliniques, notamment sur les aspects de caractérisations du médicament et d'uniformité des lots. Cependant lors du développement du médicament la qualité peut varier à cause ou grâce à une meilleure caractérisation, un changement de processus, changement dans la formulation, une montée d'échelle. Ces variations au cours du développement doivent être analysées parce qu'elles peuvent impacter l'évaluation de l'efficacité et de la sûreté du médicament. De manière générale, les mêmes exigences qualité s'appliquent pour un médicament développé en maladie rare ou non rare. Néanmoins, des flexibilités peuvent être octroyées également dans le développement qualité notamment sur les données attendues au moment de la demande de mise sur le marché. Ces flexibilités sont évaluées et octroyées au cas par cas selon les caractéristiques du produits, la gravité de la pathologie, le processus de production, la robustesse du système qualité du demandeur et l'évaluation du risque associé à la qualité.

Les flexibilités (qualité, non-clinique, clinique) accordées pour les médicaments développés dans le champ des maladies rares sont directement liées à la gravité et sévérité des maladies rares et à l'inexistence ou l'existence limitée de solutions thérapeutiques satisfaisantes pour les patients. Bien souvent, les flexibilités accordées sont seulement des reports de certaines exigences qui devront être complétées après la commercialisation.

La finalité du développement de médicaments en maladies rares reste la même que pour les maladies plus courantes, à savoir apporter la preuve que le médicament est sûr, efficace et de qualité. Pour ce faire, les données collectées durant le développement se doivent d'être de qualité, assez nombreuses et non équivoques quant au niveau de preuve qu'elles apportent.

3. Problématique et base de données

3.1. Médicament orphelin et maintien du statut orphelin au moment de la demande de mise sur le marché

Comme mentionné précédemment dans le document, lorsqu'une demande de mise sur le marché est soumise pour un médicament orphelin dans une indication couverte par sa désignation orpheline, le demandeur doit démontrer que son médicament remplit toujours les critères de désignation orpheline⁵⁸. Pour ce faire, un rapport sur le maintien des critères de désignation orpheline doit être soumis. C'est le même comité (COMP) qui s'occupe de réanalyser si le médicament, au moment de la soumission de la demande d'AMM, remplit toujours les critères liés au statut orphelin.

Les critères analysés restent les mêmes à savoir :

- La prévalence ou le retour sur investissement
 - o La plausibilité médicale
 - o La nature de la maladie (doit constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique)
- L'existence d'autres méthodes de traitement, diagnostic ou prévention
 - o Lorsque des méthodes considérées comme satisfaisantes existent, la démonstration du bénéfice significatif apporté

Le maintien du statut orphelin est un exercice plus délicat que la demande initiale. La demande initiale de désignation orpheline peut se faire avec une quantité de données limitée (possible uniquement avec des données non-clinique) et elle peut être basée sur des hypothèses. Cependant, dans la procédure de maintien du statut orphelin, le COMP demande une quantité de données bien plus substantielle qui doivent apporter la preuve que les critères sont toujours remplis. À ce stade les hypothèses sur la plausibilité médicale et sur le bénéfice significatif (si applicable) ne sont plus admises. Les données collectées lors du développement non-clinique et clinique doivent permettre de démontrer de manière équivoque la plausibilité médicale du médicament dans la maladie et le bénéfice significatif apporté par le médicament par rapport aux méthodes existantes considérées comme satisfaisantes.

La démonstration du bénéfice significatif par rapport à un ou des médicaments autorisés est particulièrement difficile pour plusieurs raisons. Cette démonstration doit s'effectuer par rapport à tous les médicaments autorisés en Europe, peu importe la voie d'enregistrement (centralisée, nationale, décentralisée, reconnaissance mutuelle) et peu importe le statut (orphelin ou non). De plus, la comparaison directe est la méthode privilégiée par le COMP mais elle est difficile voire impossible à mettre en place notamment pour les médicaments récemment autorisés. La comparaison indirecte est également possible mais le niveau de preuve apporté sera moins important. Comme pour la demande initiale, la démonstration du bénéfice significatif lors du maintien de la désignation orpheline est évaluée sur les domaines d'avantage cliniquement pertinent et de contribution majeure aux soins. Le demandeur doit donc collecter des données permettant de comparer son médicament avec les médicaments autorisés dans la même maladie rare sur les aspects d'efficacité et/ou d'innocuité et/ou de

⁵⁸ Commission européenne, « *RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins* », 26 juin 2019, 02000R0141-20190726

contribution majeure aux soins. Ces données doivent être actualisées par rapport à la demande initiale de désignation orpheline.

La prévalence ou le retour sur investissement doit également être réévalué avec des données récentes et la plausibilité médicale doit être démontrée et non plus supposée.

La même obligation s'applique lorsque le demandeur souhaite, par une variation, modifier l'indication autorisée, ajouter une nouvelle indication tombant dans le champ de la désignation orpheline ou ajouter une nouvelle indication tombant dans le champ d'une désignation orpheline différente de l'initiale. Le demandeur doit soumettre un rapport sur le maintien des critères de désignation orpheline ou justifier que la variation ne remet pas en doute le respect des critères de désignation orpheline.

Il est conseillé de discuter avec l'EMA, en amont de la soumission de la demande d'AMM via une assistance au protocole, la stratégie de maintien du statut orphelin.

La problématique identifiée dans ce document est « le maintien du statut orphelin au moment de la soumission de la demande d'AMM : comment les entreprises défendent le statut orphelin et quels sont les aspects réellement retenus par le COMP ».

3.2. Création de la base de données pour les analyses

La finalité de ce document a été de répondre à cette problématique. Afin d'atteindre cet objectif, les procédures de maintien du statut orphelin des médicaments orphelins autorisés par l'EMA entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 mars 2021 ont été analysées, avec une attention particulière portée sur la démonstration du bénéfice significatif. Pour ce faire des données de différentes sources ont été extraites, compilées et analysées.

Trois différentes analyses ont été réalisées, à savoir :

1. Analyse des médicaments orphelins par rapport aux médicaments non-orphelins autorisés entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 mars 2021
2. Analyse des médicaments orphelins autorisés entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 mars 2021
3. Analyse de la procédure de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 mars 2021

Pour réaliser ces analyses, des informations venant de 3 sources ont été extraites et compilées. Les sources sont :

- Table of all European public assessment reports (EPARs) for human and veterinary medicines
 - o Ce tableau regroupe des informations générales sur tous les médicaments autorisés par l'EMA
- European Public Assessment Report (EPAR)
 - o Ce document est une synthèse de la procédure de demande d'AMM
- Orphan Maintenance Assessment report (OMAR)
 - o Ce document est une synthèse de la procédure de maintien du statut orphelin

La période d'étude a été choisie pour intégrer seulement des médicaments orphelins autorisés pour lesquels le « Orphan Maintenance Assessment Report (OMAR) » était disponible. Ce

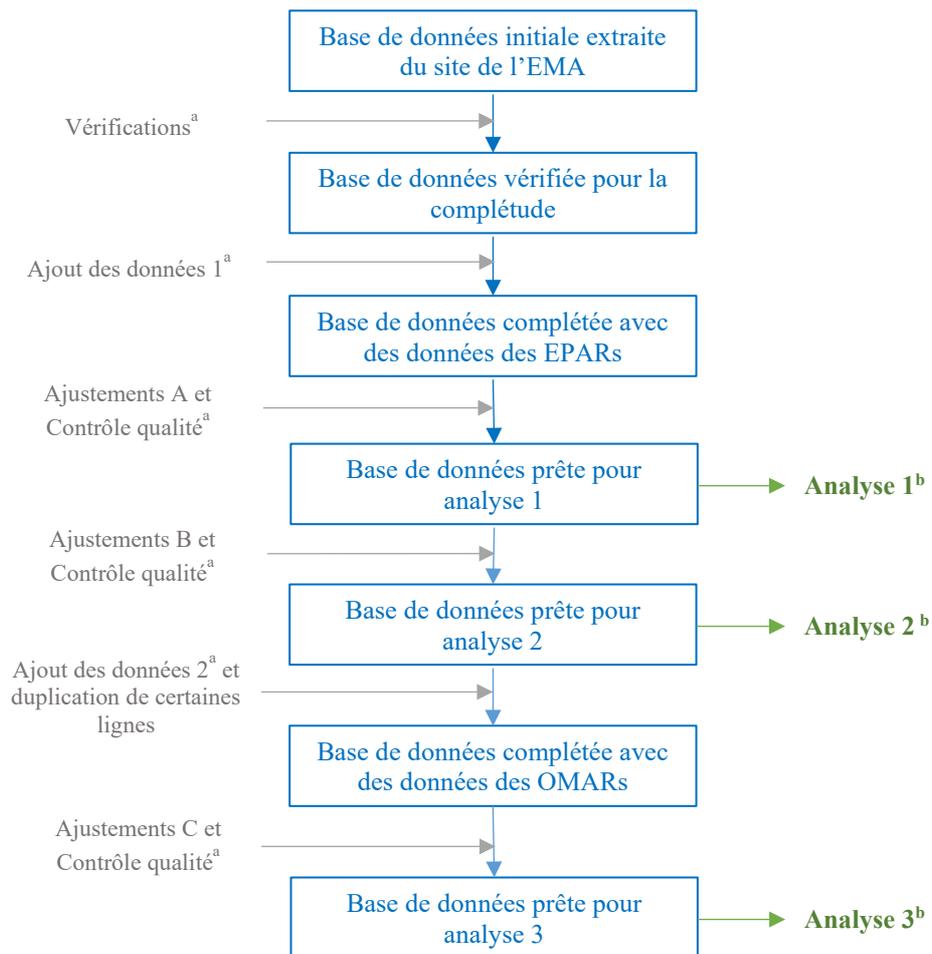
document est nécessaire pour analyser la procédure de maintien du statut orphelin parce qu'il regroupe et synthétise les informations relatives à cette procédure et notamment les critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif.

Cependant, ce document a commencé à être publié pour les médicaments orphelins ayant reçu une opinion positive du CHMP pour une AMM à partir de novembre 2017 donc pour une décision de la Commission européenne à partir de janvier 2018. Cela explique pourquoi le 1^{er} janvier 2018 a été choisi comme date de début de la période d'étude. La date du 31 mars 2021 correspond à la date d'AMM du dernier médicament orphelin autorisé et mentionné dans la « Table of all European public assessment reports (EPARs) for human and veterinary medicines » au moment de l'extraction de ce tableau.

Le document « Table of all European public assessment reports (EPARs) for human and veterinary medicines » de l'EMA a servi de point de départ pour construire la base de données. Ce document est disponible sur le site de l'EMA et prend la forme d'un tableau Excel[®] qui regroupe tous les médicaments (humains et vétérinaires) autorisés par une procédure centralisée. Ce document a été extrait le 4 mai 2021 et a servi de base de travail notamment pour connaître les médicaments orphelins autorisés. Il existe un temps de latence non fixe entre l'autorisation d'un médicament et son inscription dans la « Table of all European public assessment reports (EPARs) for human and veterinary medicines », il peut donc arriver que des médicaments orphelins autorisés avant mars-2021 n'était pas inscrit dans la « Table of all European public assessment reports (EPARs) for human and veterinary medicines » qui a été extraite le 4 mai 2021 et donc ces médicaments n'ont pas été inclus dans l'analyse.

Ce tableau a été complété, pour tous les médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude, par des informations venant des EPARs et des OMARs. Plusieurs étapes de traitement ont été réalisées afin de rendre la base de données exploitable pour les analyses. La Figure 5 synthétise les traitements réalisés et le détail de chaque étape est décrit ci-après.

Figure 6 - Synthèse des étapes réalisées pour la construction de la base de données



^a le détail des étapes est décrit ci-après

^b le résultat des analyses est inclus dans les sections suivantes du document

Détails des traitements réalisés sur la base de données initiale :

- ✓ Vérifications
 - Des vérifications ont été réalisées pour s'assurer de la complétude du tableau de l'EMA pour les médicaments orphelins autorisés. Il a donc été croisé avec la base de données « Community Register of orphan medicinal products » de la Commission européenne, disponible également sous forme de tableau Excel. Les bases de données concordaient et contiennent le même nombre de médicaments autorisés pour la période d'étude. Une autre vérification concernant la publication des OMARs a été réalisée. Il s'agissait de vérifier qu'aucun OMARs n'avaient été publié pour les médicaments orphelins autorisés en 2017. Le but était de vérifier qu'aucun médicament orphelin pour lequel l'OMAR était disponible était oublié. Après vérification, aucun OMAR n'a été publié pour les médicaments orphelins autorisés avant le 1er janvier 2018.
- ✓ Ajout des données 1
 - Extraction des informations venant des EPARs pour chaque médicament orphelin autorisé sur la période d'étude et ajout dans la base de données.
- ✓ Ajustements A et contrôle qualité
 - Suppression des lignes correspondant aux médicaments vétérinaires,
 - Les médicaments vétérinaires ne rentrent pas dans le champ des analyses
 - Suppression des lignes correspondant aux médicaments autorisés avant 2018,

- Les médicaments humains autorisés avant 2018 ne rentrent pas dans le champ des analyses
 - Suppression des lignes correspondant aux médicaments génériques et aux médicaments biosimilaires,
 - Les médicaments génériques et médicaments biosimilaires augmentent de manière artificielle le nombre de médicaments non-orphelins autorisés. De plus, les médicaments génériques ou biosimilaires ne peuvent pas obtenir le statut orphelin.
 - Suppression de la ligne correspondant au médicament Verkazia® (INN : ciclosporine),
 - Médicament orphelin autorisé en 2018 mais qui a reçu une opinion positive du CHMP en juillet 2017, ce qui signifie que l'OMAR associé à ce produit n'est pas disponible. Sans OMAR, l'analyse n'est pas possible donc la ligne a été supprimée. Verkazia® est le seul médicament orphelin autorisé pendant la période étudiée pour lequel un OMAR n'est pas disponible.
 - Contrôle qualité : Vérification du nombre de lignes, de la cohérence du codage utilisé pour ajouter les données des EPARs dans le tableau, de l'absence de décalage, de cellules vides.
- ✓ Ajustements B et contrôle qualité
 - Suppression des lignes correspondant aux médicaments non-orphelins,
 - Contrôle qualité : Vérification du nombre de lignes, de la cohérence du codage utilisé pour ajouter les données des EPARs dans le tableau, de l'absence de décalage, de cellules vides.
- ✓ Ajout des données 2
 - Extraction des informations venant des OMARs pour chaque désignation orpheline et ajout dans la base de données
 - Duplication des lignes pour les médicaments orphelins ayant plusieurs conditions orphelines et pour lesquelles une procédure unique de maintien du statut orphelin a été réalisée lors de la procédure d'AMM.
 - Ces duplications ont été réalisées parce que la procédure de maintien du statut orphelin est réalisée par désignation orpheline et pas par médicament. C'est-à-dire que si un médicament orphelin possède 3 désignations orphelines, le COMP analyse ces 3 désignations orphelines séparément. Cependant, l'indication ciblée par le demandeur doit rentrer dans le champ des conditions orphelines pour que les désignations orphelines soient évaluées lors de la procédure de maintien du statut orphelin. Un exemple a été ajouté ci-dessous pour illustrer le cas d'un médicament possédant plusieurs désignations orphelines qui englobent les indications soumises par le demandeur lors du dépôt d'AMM (le nom du médicament et les conditions sont fictives).
 - Un médicament en développement nommé Cariba possède 3 désignations orphelines, une pour le traitement des lymphomes du manteau, une pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B et une pour le traitement du cancer de l'ovaire. Ce médicament dépose une demande d'AMM pour l'indication suivante :
 - « • *Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique,*
 - *Traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique ».*
 - Dans ce cas le demandeur soumet 2 rapports sur le maintien du statut orphelin, un pour le traitement des lymphomes du manteau et un pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B. Vu que le traitement du cancer de l'ovaire n'est pas inclus dans l'indication ciblée par le demandeur, un rapport sur le maintien du statut orphelin liée au traitement du cancer de l'ovaire n'a pas à être soumis au COMP. Néanmoins, le COMP va évaluer le maintien du statut orphelin pour les 2 autres désignations orphelines et vu que ce sont des conditions distinctes avec des

prévalences et des méthodes de traitement distinctes, le COMP analyse ces conditions séparément. Le COMP peut émettre un avis positif ou négatif pour chaque désignation, c'est-à-dire que le COMP peut émettre un avis positif pour une et négatif pour l'autre. Dans le cas où le COMP émet un avis positif pour le maintien d'une désignation orphelin et négatif pour l'autre, 2 AMM devront être soumises par le demandeur, 1 AMM couvrant le(s) indication(s) orpheline(s) et 1 AMM couvrant le(s) indication(s) non orpheline(s). Effectivement une AMM centralisée ne peut pas couvrir des indications orphelines et non orphelines

- Les duplications de lignes ont été réalisées pour 6 médicaments orphelins qui possédaient plusieurs désignations orphelines englobant les indications soumises par le demandeur. Cela résulte en 9 lignes ajoutées faisant passer le nombre de ligne de 51 à 60. A la suite de ces duplications, chaque ligne de la base de données de l'EMA correspond à une désignation orpheline et non plus à un médicament orphelin. La Table 5 montre les médicaments orphelins pour lesquels les lignes ont été dupliquées et les désignations orphelines associées.
 - Ces lignes n'ont pas été dupliqués pour les analyses précédentes parce cela aurait entraîné une surestimation du nombre de médicaments orphelins.
- ✓ Ajustements C et contrôle qualité
- Suppression de la ligne correspondant au médicament orphelin Trecondi® (INN : treosulfan)
 - Ligne supprimée parce que le médicament a gardé son statut de médicament orphelin à la suite d'une décision de la cour de justice de l'union européenne et non pas à la suite de la procédure de maintien du statut orphelin. Effectivement, le COMP a émis 2 opinions négatives sur le maintien de son statut orphelin. L'analyse 3 étant portée sur la procédure de maintien du statut orphelin et des critères utilisés, garder Trecondi aurait biaisé l'analyse vu qu'à la suite de la procédure il n'a pas maintenu son statut.

Note : Trecondi® était inclus dans la base de données pour les analyses 1 et 2 parce que ce médicament est un médicament orphelin et que ces analyses se penchent sur d'autres aspects qui ne sont pas en lien avec la procédure de maintien du statut orphelin.
 - Contrôle qualité : Vérification du nombre de lignes, de la cohérence du codage utilisé pour ajouter les données des EPARs et OMARs dans le tableau, de l'absence de décalage, de cellules vides.

Table 5 - Médicaments orphelins pour lesquels les lignes de la base de données de l'EMA ont été dupliquées avec les désignations orphelines associées.

Nom de marque	Désignation orpheline
Epidyolex	Treatment of Lennox-Gastaut syndrome
Epidyolex	Treatment of Dravet syndrome
Reblozyl	Treatment of myelodysplastic syndromes
Reblozyl	Treatment of beta-thalassaemia intermedia and major
Kymriah	Treatment of diffuse large B-cell lymphoma
Kymriah	Treatment of B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
Inrebic	Treatment of primary myelofibrosis
Inrebic	Treatment of post-essential thrombocythaemia myelofibrosis
Inrebic	Treatment of post-polycythaemia vera myelofibrosis
Myalepta	Treatment of Lawrence syndrome
Myalepta	Treatment of Berardinelli-Seip syndrome
Myalepta	Treatment of familial partial lipodystrophy
Myalepta	Treatment of Barraquer-Simons syndrome

Yescarta	Treatment of diffuse large B cell lymphoma
Yescarta	Treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma

Le but des ajustements A, B et C est d'adapter la base de données aux différentes analyses à faire. La Table 6 présente le contenu de la base de données après les différents ajustements et le type d'analyse réalisée.

Table 6 - Synthèse des types d'analyses réalisées selon les bases de données ajustées avec la composition

Type d'analyse	Composition de la base de données
Analyse 1 : Analyse entre médicaments orphelins et non-orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021	Contient tous les médicaments orphelins ou non-orphelins autorisés pour un usage humain (hors génériques et biosimilaires) entre 1 ^{er} janvier 2018 et le 31 mars 2021. La base de données contient 194 lignes et chaque ligne correspond à un médicament.
Analyse 2 : Analyse des médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021	Contient tous les médicaments orphelins autorisés pour un usage humain entre 1 ^{er} janvier 2018 et le 31 mars 2021. La base de données contient 52 lignes et chaque ligne correspond à un médicament orphelin.
Analyse 3 : Analyse de la procédure de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021	Contient tous les médicaments orphelins autorisés pour un usage humain entre 1 ^{er} janvier 2018 et le 31 mars 2021. La base de données contient 60 lignes et chaque ligne correspond à une désignation orpheline.

Les résultats de chaque analyse (1, 2 et 3) sont développés et présentés dans les sections suivantes du document.

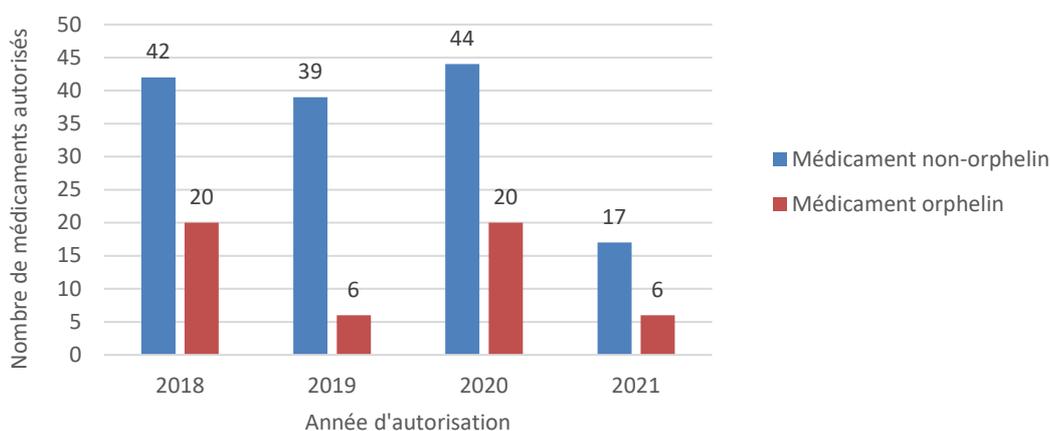
4. Analyses

4.1. Analyse comparée médicaments orphelins et non-orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021

L'analyse 1 porte sur la comparaison des médicaments non-orphelins et orphelins autorisés par l'EMA selon différents critères, à savoir : le nombre de médicaments autorisés, l'année d'autorisation, la répartition selon la classification ATC, le type d'AMM et le type de procédure d'AMM. Ces analyses ont été réalisées après ajustements comme indiqué dans la Figure 6. La composition de la base de données ayant servi aux analyses après ajustements est mentionnée dans la Table 6.

La première analyse (Figure 7) concerne la répartition par année du nombre de médicaments non-orphelins et orphelins autorisés.

Figure 7 - Répartition des médicaments non-orphelins et orphelins autorisés par année (jan-2018 à mar-2021)



Pour les années 2018 et 2020, on observe dans la Figure 7 que les médicaments orphelins représentent 27% de tous les médicaments autorisés (52/194). En 2019, on observe une réduction importante du nombre de médicaments orphelins autorisés, qui représentent seulement 13 % des médicaments autorisés. Pour les années 2018, 2020 et 2021, les médicaments orphelins comptent pour 32%, 31% et 26% de tous les médicaments autorisés, respectivement.

La baisse observée en 2019 peut s'expliquer par la publication en novembre 2016 par la Commission européenne d'un avis portant sur l'application des articles 3, 5 et 7 du règlement orphelin ⁵⁹. Pour rappel, l'article 3 correspond aux critères à remplir afin d'obtenir une désignation orpheline, l'article 5 correspond à la procédure de désignation orpheline et de maintien ⁶⁰ de celle-ci et l'article 7 correspond à l'autorisation de mise sur le marché centralisée. Cet avis s'appuie sur des cas de jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne, de manière générale il durcit les prérequis nécessaires pour le maintien du statut

⁵⁹ Commission européenne, « Avis de la Commission sur l'application des articles 3, 5 et 7 du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins », 18 novembre 2016, 52016XC1118(01)

⁶⁰ Le point 12 de l'article 5 du règlement orphelin décrit seulement une procédure de suppression de la désignation orpheline mais le sous-point c) correspond à la procédure de maintien de la désignation orpheline.

orphelin ou du moins il détaille ce qui est acceptable et non acceptable pour le maintien du statut orphelin.

Prenant en considération la durée d'une procédure d'AMM (entre 8/9 mois à plus de 12 mois), un médicament autorisé en 2019 a vraisemblablement soumis sa demande d'AMM et donc sa demande de maintien de la désignation orpheline en 2017/2018. On peut supposer qu'au moment de la publication de l'avis, les entreprises n'ont pas pu aligner leur stratégie de maintien de la désignation orpheline avec l'avis de la Commission alors que le COMP a pleinement appliqué ce nouvel avis lors de son analyse, ce qui a augmenté le nombre d'avis négatif du COMP. Cependant, cela aurait dû augmenter le nombre de médicaments non-orphelins autorisés et on observe que le nombre est quasiment similaire à 2018 et 2020. Cette non-augmentation du nombre de médicaments non-orphelins autorisés en 2019 peut s'expliquer par une stratégie d'entreprise de retirer la demande d'AMM pour un médicament n'ayant pas retenu son statut orphelin pendant celle-ci.

Il est également possible que cette réduction soit seulement dû à une baisse du nombre de demande de mise sur le marché pour des médicaments en développement ayant une désignation orpheline.

La Figure 8 montre la répartition entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 mars 2021 des médicaments non-orphelins et orphelins autorisés par classification anatomique, thérapeutique et chimique (classification ATC).

La classification ATC classe la substance active d'un médicament selon un organe ou un système sur lequel il agit et selon ses propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. La classification ATC comprend 5 niveaux, le 1^{er} niveau correspond à l'organe ou au système et comprend 14 groupes (Table 7). La substance active est classée dans un des 14 groupes selon la localisation de son effet thérapeutique. Un médicament peut avoir plusieurs codes ATC cependant sur la période étudiée un seul code ATC était reporté pour chaque médicament dans la base de données de l'EMA. Ce code unique a été utilisé tout au long du document pour réaliser différentes analyses.

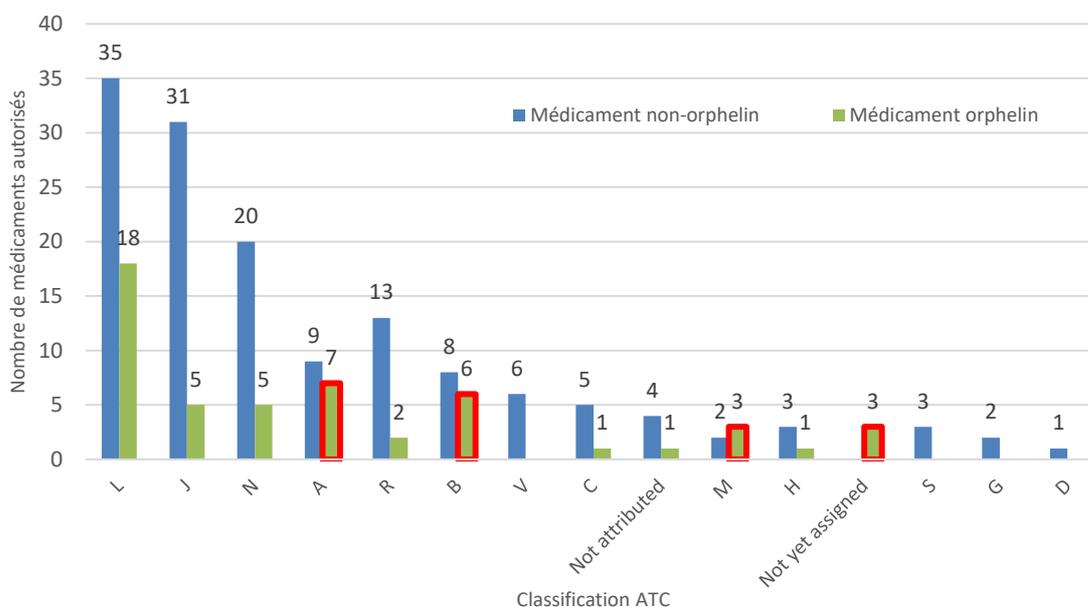
Table 7 - Code du 1er niveau de la classification ATC et organe/système correspondant

A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J	Anti-infectieux (usage systémique)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers
Not yet attributed	Code utilisé dans la base de données de l'EMA lorsqu'un code ATC n'a pas encore été attribué

Not assigned	Code rajouté pour toutes les cellules laissées vides dans la base de données de l'EMA
---------------------	---

Les Figure 8, Figure 9 et Figure 10 montrent le nombre et la répartition de médicaments orphelins et non-orphelins autorisés selon les groupes de la classification ATC.

Figure 8 - Répartition des médicaments non-orphelins et orphelins autorisés par classification ATC (jan-2018 à mar-2021)



On observe, sur la Figure 8, qu'aucun médicament orphelin a été approuvé dans les groupes D (Dermatologie), G (Système génito-urinaire et hormones sexuelles), S (Organes sensoriels) et V (Divers) et que peu ont été approuvés dans les groupes J (Anti-infectieux (usage systémique)) et R (Système respiratoire) en comparaison avec les médicaments non-orphelins. Pour le groupe J, les médicaments orphelins représentent seulement 14 % de tous les médicaments autorisés dans ce groupe et seulement 13 % pour le groupe R.

La tendance s'inverse pour les groupes A (Système digestif et métabolisme), B (Sang et organes hématopoiétiques), M (Système musculo-squelettique) et « Not yet assigned » pour lesquels quasiment autant voire plus de médicaments orphelins ont été autorisés comparativement aux médicaments non-orphelins. Pour le groupe A les médicaments orphelins représentent 44 % de tous les médicaments autorisés dans ce groupe, 43 % pour le groupe B, 60 % pour le groupe M et 100 % pour Not yet assigned.

Sachant que les médicaments orphelins représentent un peu plus d'1/4 de tous les médicaments autorisés sur la période d'étude, on voit qu'ils sont sous-représentés ou inexistant dans les groupes J, R, D, G, S et V et sur-représentés dans les groupes A, B, M et Not yet assigned (cf. Table 7 pour le détail des classes).

Concernant le groupe L (Antinéoplasiques et agents immunomodulants) qui est le groupe pour lequel le plus de médicaments a été autorisés (n=53), on observe que les médicaments orphelins représentent 1/3 de tous les médicaments autorisés.

Figure 9 - Répartition des médicaments non-orphelins autorisés selon la classification ATC (jan-2018 à mar-2021)

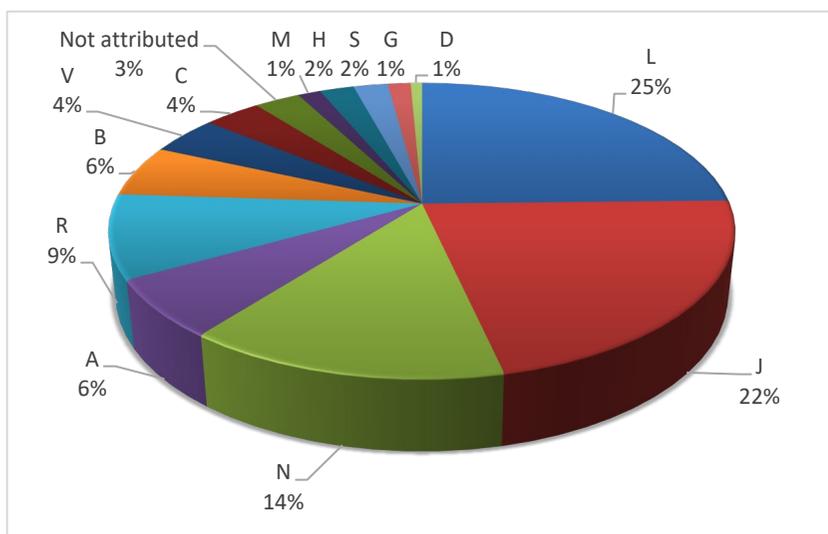
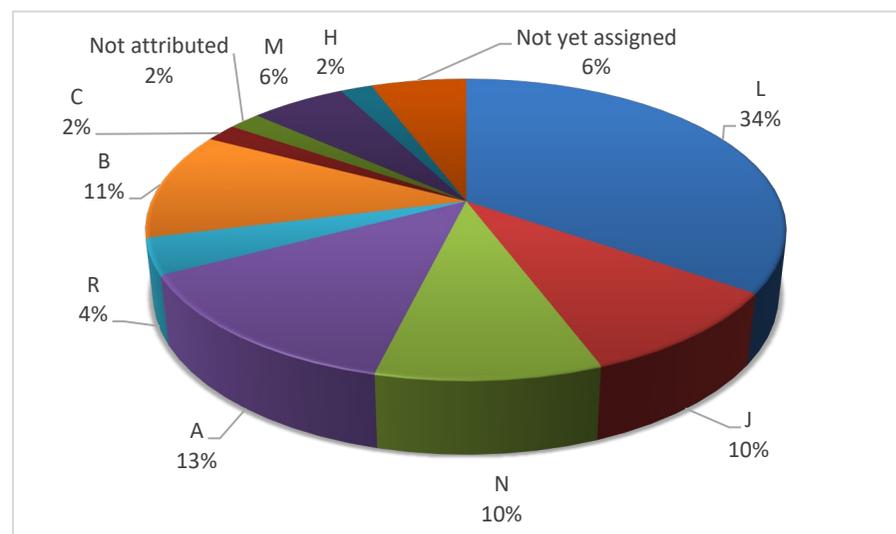


Figure 10 - Répartition des médicaments orphelins autorisés selon la classification ATC (jan-2018 à mar-2021)



On observe (Figure 9 et Figure 10) que pour les 2 types de médicaments (orphelins et non-orphelins, les 4 même groupes de la classification ATC (L : Antinéoplasiques et agents immunomodulants, J : Anti-infectieux (usage systémique), N : Système nerveux et A : Système digestif et métabolisme) regroupent 67 % des médicaments autorisés, ce qui signifie que des aires thérapeutiques similaires sont ciblées par la majorité des médicaments peu importe qu'ils soient orphelins ou non-orphelins. Néanmoins, cela est à pondérer les différences de distribution de chaque groupe entre médicaments orphelins et non-orphelins. Pour les médicaments non-orphelins les groupes L et J regroupent 25% et 22% des médicaments non-orphelins autorisés, respectivement alors que pour les médicaments orphelins ils regroupent 34 % et 10% respectivement. Pour les groupes N et A, ils regroupent 14% et 6% des médicaments non-orphelins et 10 % et 13% des médicaments orphelins, respectivement. Il faut également noter que le groupe B (Sang et organes hématopoïétiques) regroupe une proportion importante de médicaments orphelins (11%) ce qui n'est pas le cas pour les non-orphelins (6%). A l'inverse le groupe R (Système respiratoire) regroupe peu de médicaments orphelins (4%) mais une part importante des médicaments non-orphelins (9%).

Finalement, même si ces 4 groupes englobent une proportion similaire de médicaments autorisés qu'ils soient orphelins ou non, la répartition au sein de ces 4 groupes varie selon le type de médicament avec notamment une forte proportion de médicaments orphelins développés dans l'aire thérapeutique L.

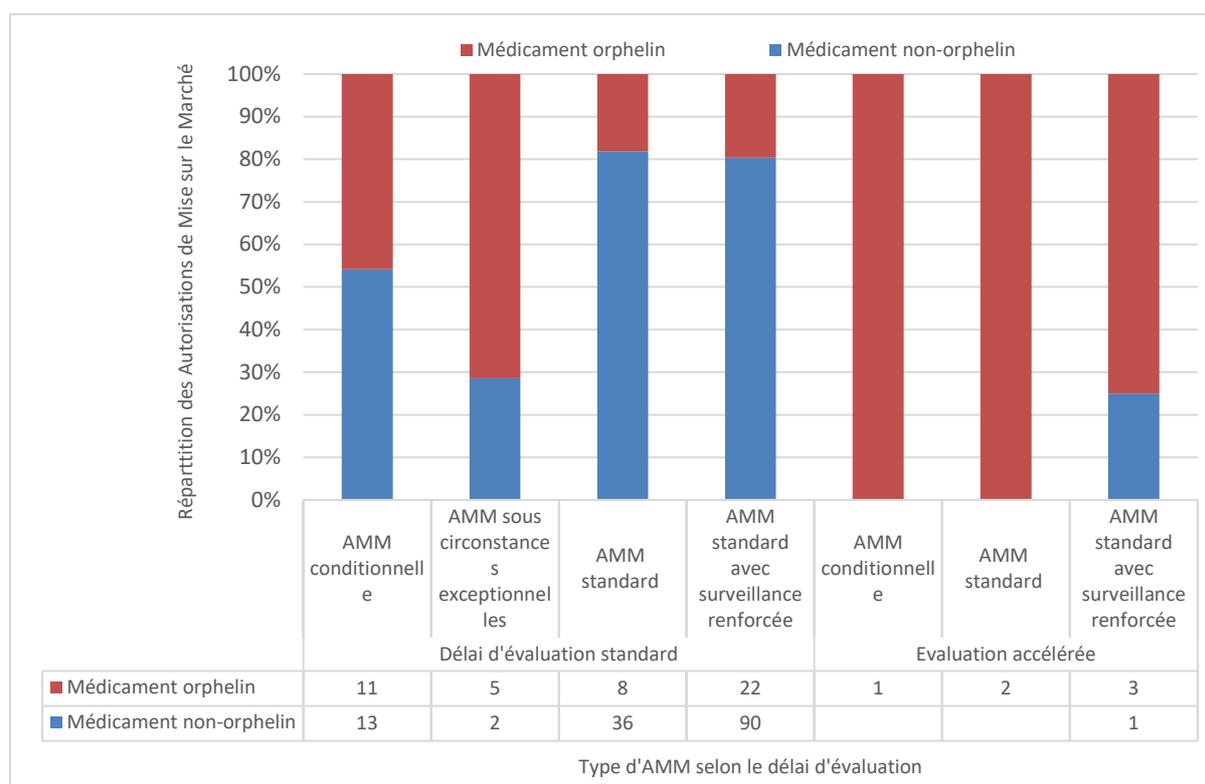
Il est à souligner que la Figure 4 et Figure 9 / Figure 10 ne présentent pas la même chose. Effectivement, la Figure 4 représente la répartition par aires thérapeutiques des désignations orphelines initiales octroyées entre 2000 et 2020. Cela n'est pas synonyme d'autorisation de mise sur le marché. Les Figure 9 et Figure 10 représentent par aires thérapeutiques la répartition des médicaments possédant une AMM non-orphelins pour la Figure 9 et orphelins pour la Figure 10 entre janvier 2018 à mars 2021.

A la lecture des Figure 8, Figure 9 et Figure 10, on peut déduire que les groupes L (Antinéoplasiques et agents immunomodulants), A (Système digestif et métabolisme) et B (Sang et organes hématopoïétiques) regroupent une plus grande proportion de pathologies rares entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique pour lesquelles il n'y a souvent pas de traitement d'où le fait qu'il y est proportionnellement plus de médicaments orphelins autorisés dans ces aires thérapeutiques que de médicaments non-orphelins.

Néanmoins, le choix d'une aire thérapeutique et d'une pathologie pour un médicament est multifactoriel et d'autres aspects sont à prendre en considération, à savoir la connaissance scientifique dans une aire thérapeutique et pour une pathologie, la gravité de la pathologie, l'impact d'une pathologie sur la vie des patients et sur la société, la présence d'un besoin thérapeutique non couvert, la présence de ligne directrice pour le développement de médicaments dans une pathologie, la présence de plan nationaux ou européen pour stimuler le développement de médicaments dans une pathologie (liste non exhaustive).

La Figure 11 apporte plus de détails quant au type d'AMM (conditionnelle, sous circonstances exceptionnelles, avec surveillance renforcée) obtenu selon le statut orphelin ou non du médicament et sur l'obtention d'une procédure d'évaluation accélérée.

Figure 11 - Répartition du type d'AMM selon le délai d'évaluation pour les médicaments orphelins et non-orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)



Note : la surveillance renforcée est automatiquement mise en place dans le cadre des AMM conditionnelles ou sous circonstances exceptionnelles.

Pour l'analyse de la Figure 11, il faut tenir compte du fait que les médicaments orphelins représentent 27% de tous les médicaments autorisés sur la période d'étude.

La première analyse de la Figure 11 se porte sur les procédures d'évaluation de demande d'AMM évaluées via une procédure accélérée. On peut noter que les procédures d'évaluation d'AMM selon un délai accéléré représentent une très faible proportion des AMM (3.6%, médicaments orphelins et non-orphelins confondus) et la majorité sont accordées aux médicaments orphelins (6 sur 7). La procédure d'évaluation d'AMM accélérée permet de réduire la durée d'évaluation de 210 jours à 150 jours. Cependant, pour l'obtenir le demandeur doit en faire la requête et le médicament doit présenter un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. La demande d'éligibilité est évaluée par l'EMA. Attention, même si la procédure d'évaluation accélérée est obtenue, la durée de l'évaluation peut être ramenée à un délai standard lors de la procédure d'AMM.

Sachant que les médicaments orphelins sont développés pour des maladies considérées comme graves, on peut supposer qu'ils réunissent plus facilement les critères d'éligibilité à une procédure d'évaluation d'AMM accélérée.

Concernant le type d'AMM obtenue pour les procédures accélérées, la grande majorité des AMM octroyées étaient standard avec (n=4) ou sans (n=2) surveillance renforcée. La seule AMM conditionnelle octroyée à la suite d'une procédure d'évaluation accélérée l'a été pour un médicament orphelin.

La deuxième analyse se porte sur les demandes d'AMM évaluées selon un délai standard. Ces AMM représentent la majorité des AMM (187 sur 194). Pour ces AMM évaluées selon un délai standard, on note que le nombre d'AMM conditionnelles est quasiment semblable entre médicament orphelins (11) et non-orphelins (13). Cependant proportionnellement, 21.1% des procédures d'AMM pour les médicaments orphelins se sont terminées par une AMM conditionnelle, alors que ce chiffre est seulement de 8.8% pour les médicaments non-orphelins. Effectivement, pour la période d'étude un peu plus d'un quart (52 sur 194) des médicaments autorisés étaient orphelins (médicaments génériques et biosimilaires non comptabilisés comme expliqué en section 3.2).

On remarque aussi que proportionnellement bien plus de médicaments orphelins (9.6%) obtiennent une AMM sous circonstances exceptionnelles comparativement aux médicaments non-orphelins (1.4%) même si le nombre total de ce type d'AMM reste faible (7 sur 187).

Les écarts retrouvés entre médicaments orphelins et non-orphelins concernant les types d'AMM et l'accès à une procédure d'évaluation accélérée peuvent notamment s'expliquer par la nature des pathologies ciblées par les médicaments orphelins. Les pathologies ciblées, en plus d'être rares, sont graves, souvent chroniques et peuvent mettre en jeu la vie des patients. De plus, les options thérapeutiques pour ce type de pathologie sont réduites voire inexistantes. Dû à la rareté et à la gravité des pathologies, les plans de développement des médicaments orphelins peuvent être réduits ou adaptés, comme mentionné dans la section 2.4, résultant à des niveaux de preuves plus faibles concernant l'efficacité et/ou l'innocuité du médicament orphelin. In fine, cela se traduit par une plus grande proportion pour les médicaments orphelins d'AMM conditionnelles, d'AMM sous circonstances exceptionnelles et d'évaluation accélérée.

Toujours pour les procédures d'AMM évaluées selon un délai standard, on observe que la majorité des AMM sont standard avec ou sans surveillance renforcée. Celles-ci représentent 65 % des AMM évaluées selon un délai standard pour les médicaments orphelins et 89 % pour les médicaments non-orphelins. Parmi les AMM standard on distingue 2 catégories, celle avec surveillance renforcée ou celle sans. Les AMM standard avec surveillance renforcée sont les plus nombreuses et représentent 22 des 30 AMM standard pour les médicaments orphelins et 90 des 126 AMM standard pour les non orphelins. Il est intéressant de noter que les proportions sont conservées entre médicaments orphelins (73 %) et non-orphelins (71 %) pour le nombre d'AMM avec surveillance renforcée sur le nombre d'AMM standard.

Concernant la comparaison entre médicaments orphelins et non-orphelins pour les AMM standard avec ou sans surveillance renforcée, on observe que les médicaments orphelins représentent 22 % (8/36) des AMM standard sans surveillance renforcée et 24 % (22/90) des AMM standard avec surveillance renforcée. Ces répartitions, entre médicaments orphelins et non orphelins pour les AMM standard avec ou sans surveillance renforcée, sont cohérentes avec le fait que les médicaments orphelins représentent un peu plus d'1/4 de tous les médicaments autorisés.

Finalement on peut dire que les médicaments orphelins obtiennent des AMM plus diverses (conditionnelle, sous circonstance exceptionnelle) que les médicaments non-orphelins, pour lesquels 89 % des AMM sont standard avec un délai standard. Également, les médicaments orphelins sont plus enclins d'être éligible des procédures d'évaluation accélérée.

Pour résumer, l'analyse 1 permet d'apprécier les différences et similitudes entre médicaments orphelins et non-orphelins. Premièrement, les médicaments orphelins représentent un peu plus d'1/4 des médicaments autorisés sur la période d'étude (52/194). Dans l'ensemble la grande majorité des médicaments orphelins et non-orphelins autorisés l'ont été dans des groupes similaires de la classification ATC, à savoir L (Antinéoplasiques et agents immunomodulants), J (Anti-infectieux (usage systémique)), N (Système nerveux), A (Système digestif et métabolisme) et B (Sang et organes hématopoïétiques). Cependant la répartition des groupes n'est pas la même pour les médicaments orphelins et non-orphelins. Les groupes L (34%), A (13%) et B (11%) sont prépondérants pour les médicaments orphelins alors que pour les non-orphelins ce sont les groupes L (25%), J (22%) et N (14%) qui sont prépondérants. On peut estimer que les aires thérapeutiques représentées par les groupes L, A et B regroupent une plus grande proportion de pathologies rares entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique et pour lesquelles il n'y a souvent pas de traitement. D'autres aspects rentrent également en compte dans le choix de l'aire thérapeutique et de la pathologie pour le développement d'un médicament. Enfin concernant les AMM obtenues, les médicaments orphelins ont obtenu, proportionnellement, plus souvent des AMM conditionnelles et sous circonstances exceptionnelles que les médicaments non-orphelins et des procédures d'évaluation accélérée ont été octroyées quasiment exclusivement pour les médicaments orphelins. Cela s'explique par le type de pathologies ciblées, qui sont souvent graves, invalidantes et sans alternative thérapeutique.

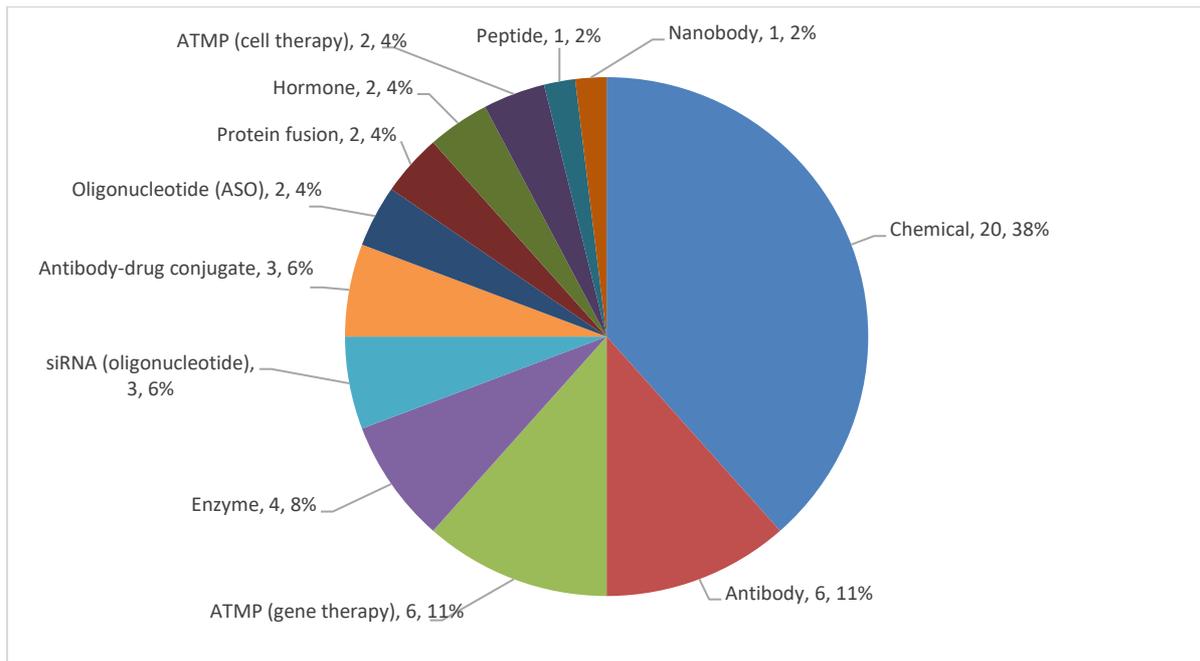
4.2. Analyse des médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021

L'analyse 2 se porte uniquement sur les médicaments orphelins avec pour but d'établir leur profil selon différents critères, à savoir : les type de thérapies, le types de thérapies selon la classification ATC, la base légale d'enregistrement, la nécessité d'un rapport sur la similarité selon la classification ATC, le nombre de médicaments contre lesquels ils ont dû prouver la non-similarité selon la classification ATC, le statut de « new active substance » et le nombre d'avis scientifique/assistance au protocole réalisés.

Ces analyses ont été effectuées après ajustements comme indiqué dans la Figure 6. La composition de la base de données ayant servi aux analyses après ajustements est mentionnée dans la Table 6.

La première analyse (Figure 12) concerne la répartition des médicaments orphelins par types de thérapies.

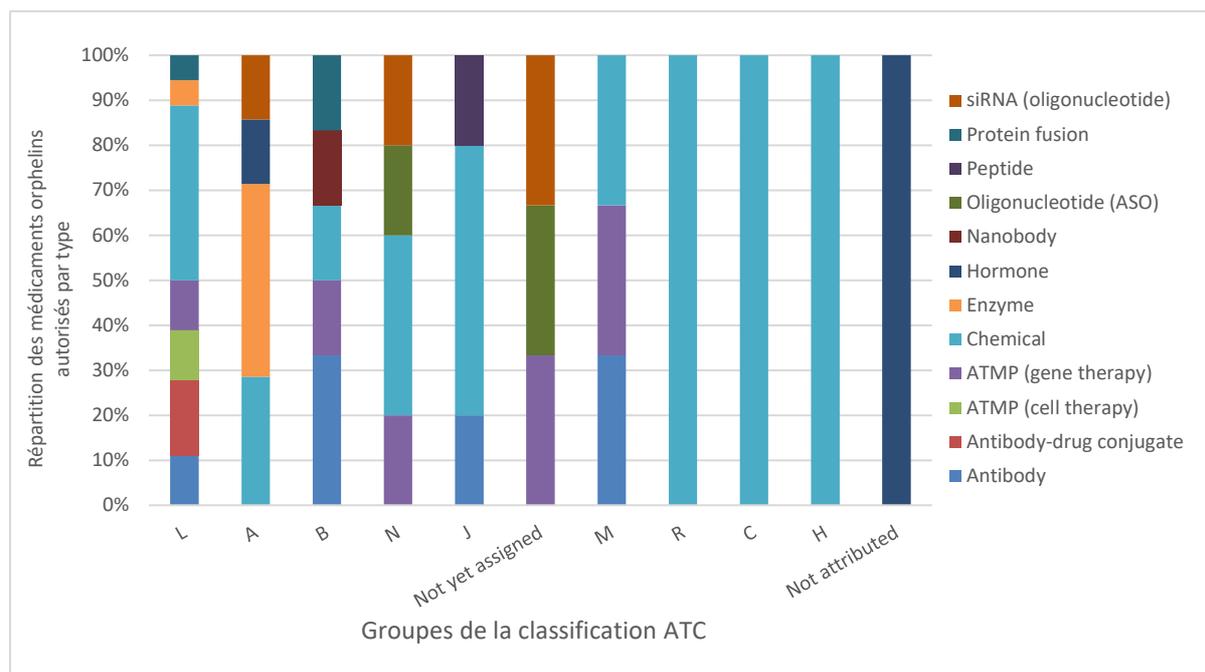
Figure 12 - Types de thérapies pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021) (N, %)



ATMP: Advanced Therapy Medicinal Products; ASO: antisense oligonucleotide; siRNA: small interfering Ribonucleic acid

On observe dans la Figure 12 qu'une part considérable des médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude sont des molécules chimiques (38%), suivi par les ATMPs (thérapies géniques et cellulaires) (15%) et en troisième les Anticorps (11%). Ces 3 types de thérapies de médicaments représentent 64 % des médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude. On observe également que les médicaments biologiques sont majoritaires en comparaison aux médicaments chimiques (62 % contre 38 %).

Figure 13 – Répartition des types de thérapies pour les médicaments orphelins autorisés selon les groupes de la classification ATC (jan-2018 à mar-2021)



Concernant leur répartition selon les groupes ATC, la Figure 12 montre que les molécules chimiques comptent pour 39% (7/18) des médicaments orphelins autorisés pour le groupe L (Antinéoplasiques et agents immunomodulants), pour 40 % (2/5) pour le groupe N (Système nerveux), pour 60% (3/5) du groupe J (Anti-infectieux (usage systémique)) et pour 100% pour les groupes R : 2 (Système respiratoire), C : 1 (Système cardio-vasculaire) et H : 1 (Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines).

Concernant les ATMP, les médicaments de thérapies cellulaires sont exclusivement autorisés dans le groupe L (2) alors que les médicaments de thérapies géniques sont répartis de manière plus homogène entre les groupes L (2), B (1) (Sang et organes hématopoïétiques), N (1), Not yet assigned (1) et M (1) (Système musculo-squelettique).

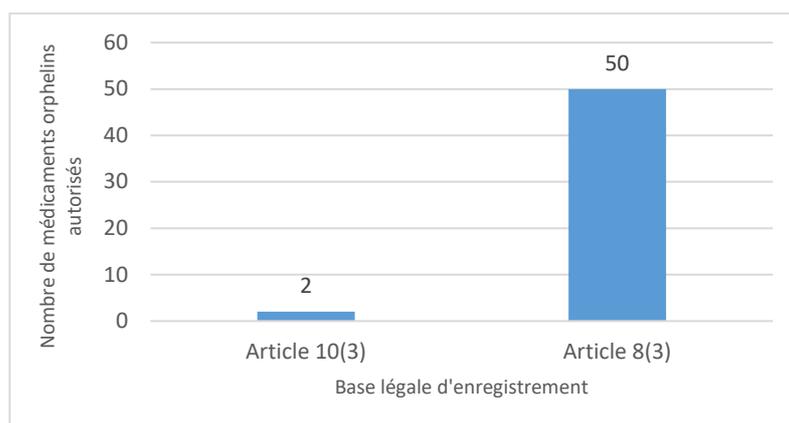
Les anticorps qui représentent la 3^{ème} catégorie, en nombre, de médicaments orphelins autorisés sont répartis entre 4 groupes de la classification ATC à savoir, L (2), B (2), J (1) et M (1).

Concernant les 8 autres types de médicaments, ils représentent 36% des médicaments orphelins autorisés pour la période d'étude mais compte tenu de leur faible nombre il est difficile d'analyser leur répartition selon les groupes de la classification ATC. On peut néanmoins noter que 75% des médicaments orphelins autorisés de type enzyme tombent dans le groupe A (3) (Système digestif et métabolisme). Cela est cohérent car les pathologies du métabolisme sont souvent en lien avec des déficits enzymatiques.

Maintenant concernant la base légale d'enregistrement des médicaments orphelins autorisés pendant la période d'étude, on observe dans la Figure 14 que la grande majorité des médicaments orphelins ont utilisé l'article 8(3) de la Directive 2001/83/EC comme base légale pour la soumission du dossier d'AMM. Cette base légale correspond à la soumission d'un dossier complet. Seulement 2 médicaments orphelins ont utilisé l'article 10(3) de la même directive pour la soumission du dossier d'AMM. Cet article correspond à une demande hybride, c'est-à-dire que le demandeur pourra s'appuyer pour partie sur le dossier du produit de

référence mais le demandeur devra également fournir des nouvelles données. Cette base légale est utilisée pour des médicaments hydrides ⁶¹. Les 2 seuls médicaments orphelins hybrides autorisés dans période d'étude sont Amglidia® (INN : glibenclamide ; aire thérapeutique : diabète sucré néonatal) et Trepulmix® (INN : treprostnil ; aire thérapeutique : hypertension pulmonaire). Ces chiffres, concernant les bases légales d'enregistrement, traduisent une forme d'innovation présente dans les médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude.

Figure 14 - Base légale d'enregistrement des médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)



Afin d'approfondir un peu plus le profil des médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude, des informations ont été collectées concernant la nécessité ou non d'un rapport sur la similarité orpheline lors de la soumission d'une demande d'AMM. Cette exigence vient du Règlement Orphelin ⁶² et plus précisément de l'article 8 paragraphe 1, qui établit que :

*« lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée pour un médicament orphelin [...] la Communauté et les États membres s'abstiennent, pendant 10 ans, eu égard à la même indication thérapeutique, d'accepter une autre demande d'autorisation de mise sur le marché, ou d'accorder une autorisation de mise sur le marché ou d'accepter une autorisation de mise sur le marché ou de faire droit à une demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché existante **pour un médicament similaire** »*

En d'autres termes, ce paragraphe établit l'obligation pour tous les médicaments (orphelins ou non) de soumettre, au moment du dépôt du dossier d'AMM, un rapport sur la similarité orpheline ou de démontrer que cette exigence ne s'applique pas. Pour ce faire le demandeur doit établir si des médicaments orphelins sont déjà autorisés dans une condition liée à l'indication que le demandeur propose, 2 cas se présentent :

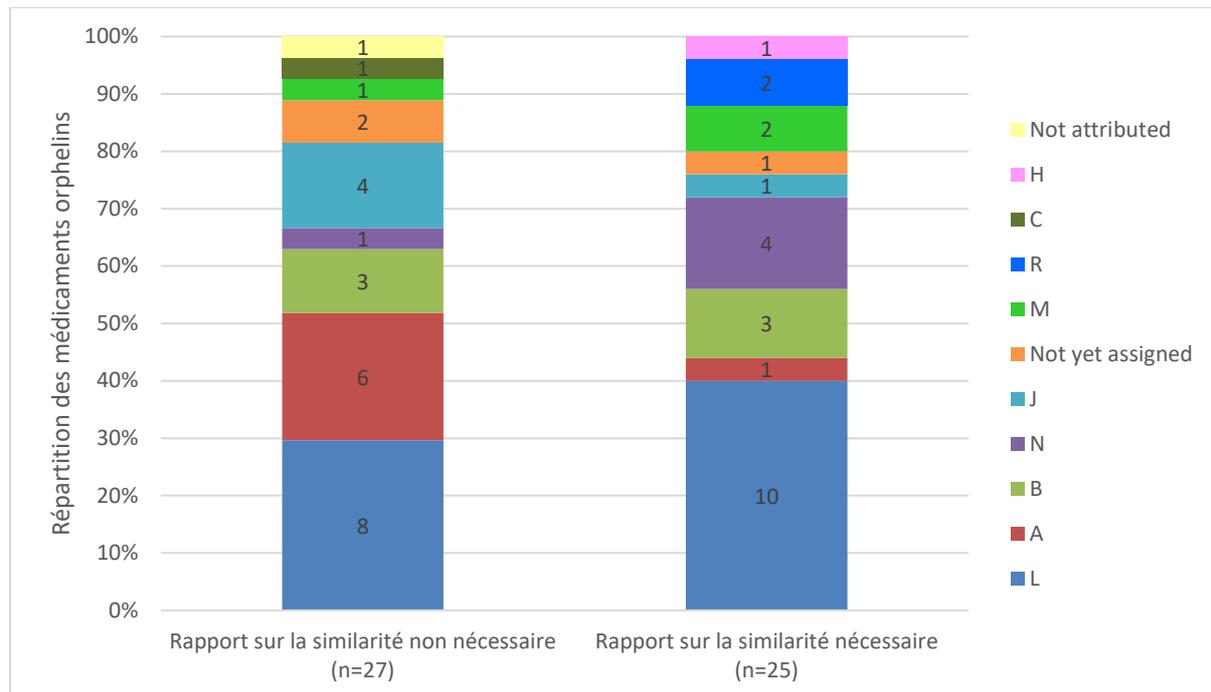
⁶¹ Article 10(3) de la Directive 2001/83/EC : médicament ne répondant pas à la définition du médicament générique, ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis.

⁶² Commission européenne, « *RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins* », 26 juin 2019, 02000R0141-20190726

1. Aucun médicament orphelin n'est autorisé pour une condition liée à l'indication proposée. Dans ce cas la soumission d'un rapport sur la similarité orpheline n'est pas nécessaire.
2. Un ou plusieurs médicament(s) orphelin(s) est/sont autorisé(s) dans une condition liée à l'indication proposée. Dans ce cas le demandeur devra soumettre un rapport sur la similarité orpheline. Le demandeur devra établir que son médicament n'est pas similaire au(x) médicament(s) orphelin(s) déjà autorisé(s) ou dans le cas où il serait similaire, d'établir qu'il répond à un des critères dérogatoires ⁶³.

La Figure 15 montre, pour les médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude, le nombre de médicaments orphelins ayant soumis un rapport sur la similarité et ceux pour lesquels un rapport n'a pas été nécessaire et cela par groupes de la classification ATC.

Figure 15 - Répartition par groupes de la classification ATC des médicaments orphelins autorisés ayant nécessité un rapport sur la similarité (jan-2018 à mar-2021)



On observe, dans un premier temps, que la répartition entre médicaments orphelins ayant nécessité un rapport sur la similarité orpheline (n=25) est quasiment semblable à ceux n'ayant pas nécessité un rapport sur la similarité (n=27). Cela signifie que pour plus de la moitié des médicaments orphelins autorisés dans la période d'étude, il n'y avait pas de médicament orphelin sur le marché dans une condition regroupant l'indication déposée par le demandeur.

⁶³ Critère dérogatoire à remplir pour obtenir une AMM dans la même indication qu'un médicament orphelin en étant similaire, basé sur le règlement (CE) n° 141/2000 et la ligne directrice pour certains aspects de l'application de l'article 8, paragraphes 1 et 3, du règlement (CE) n° 141/2000 :

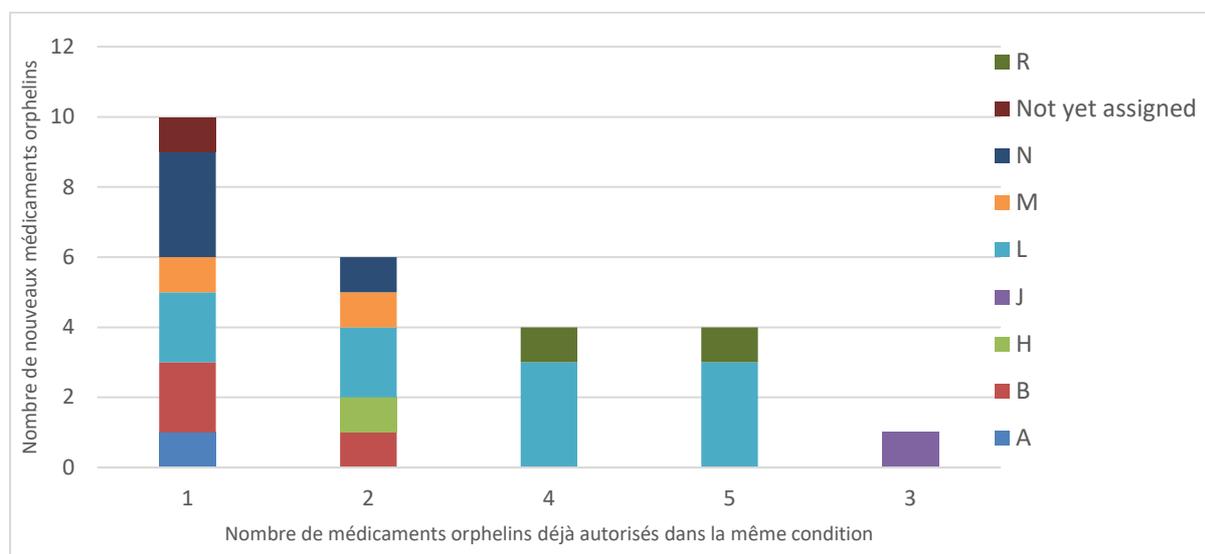
- a) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur ou
- b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantité suffisante ou
- c)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

Même si la répartition est quasiment semblable, on observe une disparité selon les groupes de la classification ATC. Par exemple on observe que pour les médicaments orphelins autorisés dans les groupes L (Antinéoplasiques et agents immunomodulants), N (Système nerveux) et R (Système respiratoire), les demandeurs ont dû soumettre plus souvent des rapports sur la similarité orpheline. Cette tendance s'inverse pour les groupes A et J pour lesquels les demandeurs ont dû soumettre moins de rapport sur la similarité orpheline pour les médicaments orphelins autorisés dans ces groupes.

Ces tendances traduisent que les aires thérapeutiques L, N et R concentrent plus de médicaments orphelins que les aires thérapeutiques A (Système digestif et métabolisme) et J (Anti-infectieux (usage systémique)),

La Figure 15 apporte une granulométrie supplémentaire puisqu'elle permet de connaître le nombre de médicaments orphelins déjà autorisés contre lesquels le demandeur a dû prouver une non-similarité dans le rapport sur la similarité orpheline.

Figure 16 - Répartition des médicaments orphelins par groupe de la classification ATC nécessitant un rapport sur la similarité avec le nombre de médicaments orphelins déjà autorisés dans la même condition orpheline (jan-2018 à mar-2021)



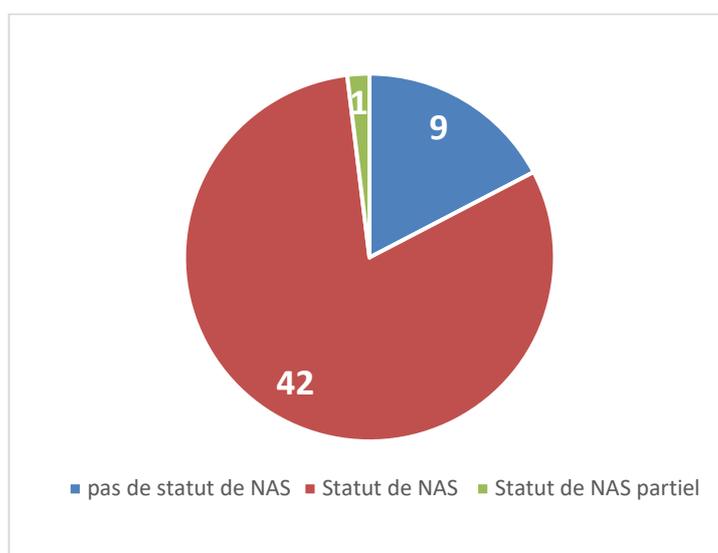
On observe, dans la Figure 16, que pour 64% (16/25, 2 premières colonnes) des nouveaux médicaments orphelins autorisés ayant nécessité un rapport sur la similarité seulement 1 ou 2 médicaments orphelins étaient déjà autorisés pour la condition ciblée par l'indication proposée. Pour ces nouveaux médicaments orphelins, les demandeurs ont dû prouver une non-similarité contre seulement 1 ou 2 médicaments orphelins.

La Figure 16 montre que pour 32% (8/25, troisième et quatrième colonnes) des nouveaux médicaments orphelins autorisés ayant nécessité un rapport sur la similarité, 4 ou 5 médicaments orphelins étaient déjà autorisés pour la condition ciblée par l'indication proposée. Pour ces nouveaux médicaments orphelins, les demandeurs ont dû prouver une non-similarité contre 4 ou 5 médicaments orphelins. Il est intéressant de noter que ces nouveaux médicaments appartiennent aux groupes L et H (Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines). Cela traduit que les aires thérapeutiques L et H présentent de nombreux médicaments orphelins déjà autorisés, du moins déjà autorisés pour les conditions ciblées par les indications des nouveaux médicament orphelins.

Ces données concernant la nécessité d'un rapport sur la similarité permettent d'établir que pour 48 % des médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude, il existait déjà des médicaments orphelins autorisés dans la même condition. Cependant dans 64 % des cas, seulement 1 ou 2 médicaments orphelins étaient déjà autorisés et dans seulement 36 % des cas plus de 3 médicaments orphelins étaient déjà autorisés dans la même condition. Attention ces chiffres n'intègrent pas le nombre de médicaments non-orphelins déjà autorisés dans les conditions ciblées. Seuls les médicaments orphelins déjà autorisés dans la même affection orpheline doivent être considérés dans le rapport sur la similarité.

Toujours dans une volonté d'établir le profil des médicaments orphelins autorisés dans la période d'étude, le statut de « New Active Substance (NAS) » a été collecté pour chaque médicament orphelin. Ce statut est important même pour les médicaments orphelins car il traduit que la substance active n'a jamais été autorisée ou si elle a déjà été autorisée dans un médicament, qu'elle diffère en termes d'efficacité ou d'innocuité comparée au médicament déjà autorisé. La Figure 17 montre le nombre de médicaments orphelins autorisés pour la période d'étude ayant le statut de NAS.

Figure 17 - Médicaments orphelins avec ou sans le statut de « Nouvelle Substance Active (New active substance NAS) » (jan-2018 à mar-2021)



On observe dans la Figure 17 que 81% des médicaments orphelins autorisés pour la période d'étude ont obtenu le statut de NAS et 17% n'ont pas obtenu ce statut. Considérant l'importance relative que revêt ce statut, il est surprenant de voir qu'une proportion non négligeable de médicaments orphelins autorisés ne possède pas ce statut.

Concernant le médicament orphelin ayant un statut de NAS partiel, il s'agit d'une association fixe de 2 principes actifs pour laquelle un des principes actifs a obtenu le statut de NAS mais pas l'autre.

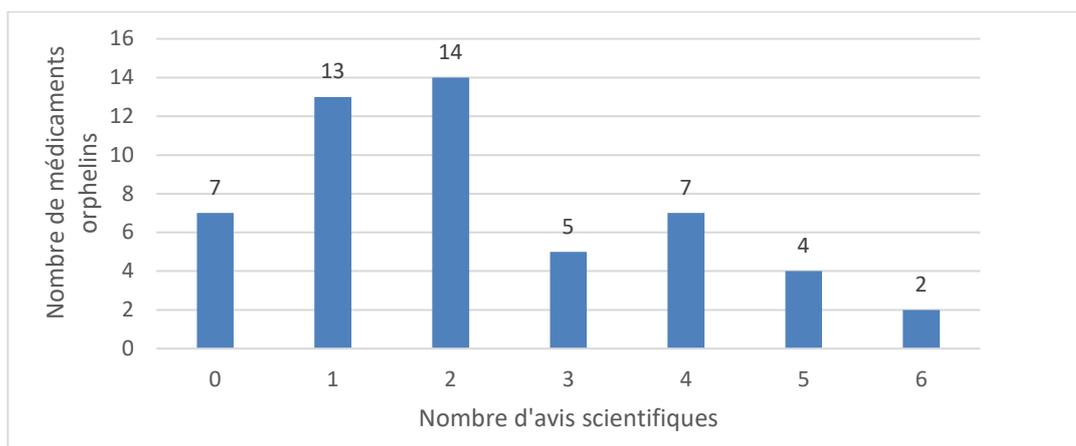
Il est intéressant de noter que la totalité des médicaments orphelins n'ayant pas de statut NAS sont des molécules chimiques. Parmi les 9 médicaments orphelins n'ayant pas de statut NAS, 8 sont des substances déjà autorisées ou considérées comme substance active connue (« known active substance ») pour lesquelles les demandeurs n'ont pas demandé le statut de NAS. Concernant le dernier médicament orphelin sans statut NAS, le demandeur a retiré, lors de la

procédure d'évaluation de l'AMM, sa requête d'avoir le statut NAS. Cela fait suite à un retour négatif du CHMP d'octroyer le statut de NAS au médicament.

Il est intéressant de noter que 17 % des médicaments orphelins autorisés sur la période étudiée sont composés de substances actives connues. Ces substances ont donc été réutilisées à des fins thérapeutiques différentes.

La dernière analyse réalisée (Figure 18) concerne le nombre d'avis scientifiques/assistances au protocole réalisés auprès de l'EMA.

Figure 18 - Nombre d'avis scientifiques (SA : Scientifique Advice / PA : Protocol Assistance) réalisés auprès de l'EMA pour les médicaments orphelins (jan-2018 à mar-2021)



La Figure 18 montre que dans 87% des cas les développeurs ont consulté l'EMA lors de procédure d'avis scientifique. Ces procédures permettent à un développeur d'obtenir l'avis de l'EMA concernant son plan de développement qualité et/ou non-clinique et/ou clinique. On observe que dans une majorité des cas (52%) les développeurs ont consulté l'EMA seulement une ou deux fois. Également pour 7 médicaments orphelins autorisés l'EMA n'a jamais été consulté lors du développement.

En analysant ces données selon le type de thérapies, on observe que les anticorps et les molécules chimiques représentent 6 des 7 médicaments orphelins pour lesquelles l'EMA n'a pas été consultée. On observe également que l'EMA a été consultée 3 fois ou plus pour 5 des 6 médicaments de thérapie génique et que pour 2 des 3 conjugués anticorps-médicament l'EMA a été consulté 5 et 6 fois. On peut supposer que le nombre d'avis scientifiques auprès de l'EMA augmente avec la complexité du médicament développé. Cette hypothèse est difficilement vérifiable étant donné le petit échantillon évalué.

A la suite de ces analyses on peut décrire un profil général des médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021. Une grande proportion des médicaments orphelins sont des molécules chimiques (38%) suivi par les ATMP (15%) et enfin par les anticorps (11%). Les demandes d'AMM des médicaments orphelins sont quasiment exclusivement soumises sous l'article 8(3). Quasiment autant de médicaments orphelins ont nécessité un rapport sur la similarité (48%) que ceux qui n'en ont pas nécessité (52%). Une grande proportion de médicaments orphelins a obtenu le statut de NAS (81%) et une grande majorité (87%) des développeurs ont consulté l'EMA lors de procédures d'avis scientifiques pour les médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021.

4.3. Analyse de la procédure de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021

L'analyse 3 porte sur la description de la procédure de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021 et notamment des critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif. Comme expliqué plus tôt dans le document, tout médicament ayant obtenu un statut orphelin lors de son développement doit démontrer, au moment de la demande d'AMM, qu'il continue de remplir les critères du statut orphelin. Cette vérification est réalisée lors de la procédure de maintien du statut orphelin qui se déroule en parallèle de la procédure de demande d'AMM.

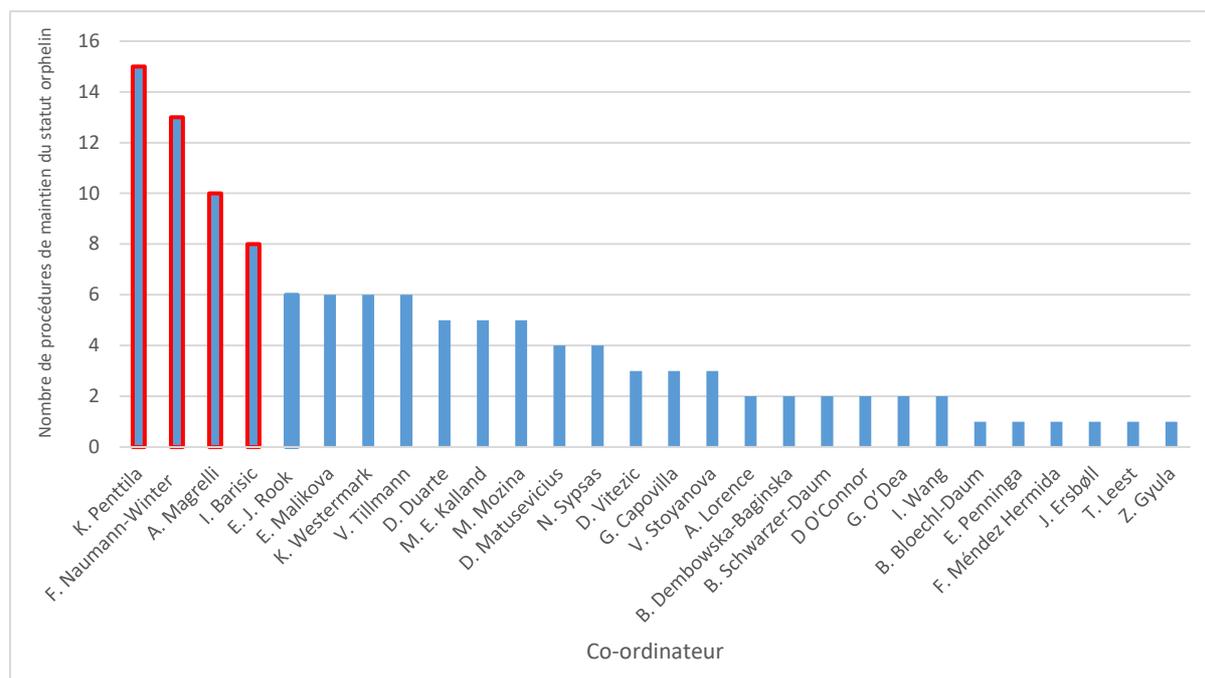
Les aspects suivants ont été pris en compte dans l'analyse 3 : la répartition des co-ordinateurs de la procédure de maintien du statut orphelin, l'adoption ou non de liste(s) de questions, l'invitation à une explication orale, la répartition de la prévalence, l'existence ou non de méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s), la répartition des domaines, critères et sous-critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif.

Les différents aspects ont été analysés après les ajustements indiqués dans la Figure 6. La composition de la base de données ayant servi aux analyses après ajustements est mentionnée dans la Table 6.

La première analyse porte sur la répartition des co-ordinateurs. Pour chaque procédure de maintien du statut orphelin 2 membres du COMP sont nommés « co-ordinateurs » de la procédure. Leur rôle est d'analyser le rapport soumis par le demandeur et de coordonner l'analyse avec les autres membres du COMP, des experts et le demandeur. Ce sont les co-ordinateurs qui dirigent la procédure, rédigent le rapport de revue, rédigent les questions et coordonnent l'adoption des questions lors des réunions du COMP, dirigent l'explication orale et coordonnent l'adoption de l'opinion du COMP. Ils ont donc un rôle primordial dans la procédure de maintien du statut orphelin. Pour ces raisons les noms des co-ordinateurs impliqués dans chaque procédure de maintien du statut orphelin ont été collectés et analysés. Les Figure 19, Figure 20 and Figure 21 montrent les résultats de ces analyses.

Note : le cumul du nombre de procédures de maintien du statut orphelin dans les Figure 19, Figure 20 and Figure 21 est de 120 alors que seulement 60 procédures de maintien du statut orphelin ont été réalisés dans la période d'étude. Cette différence s'explique par le fait que 2 co-ordinateurs sont impliqués pour chaque procédure, ce qui double artificiellement le nombre de procédures.

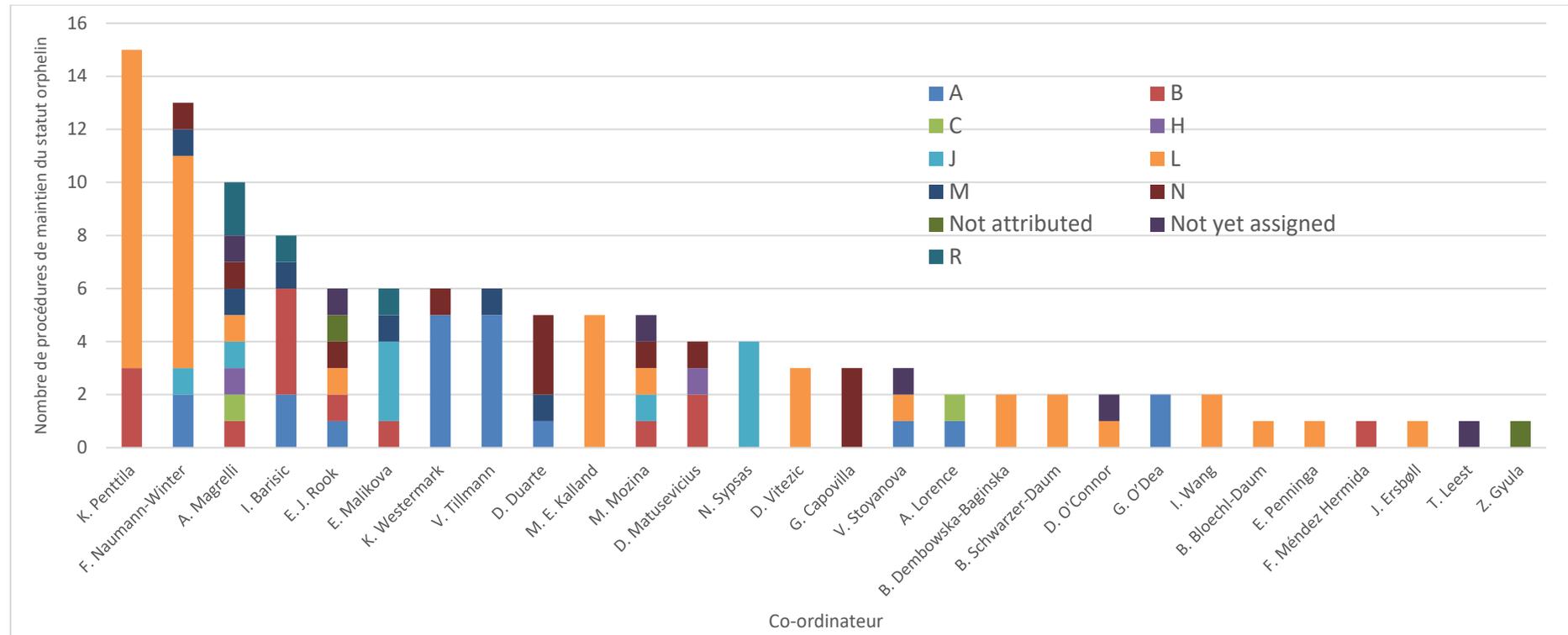
Figure 19 - Répartition des co-ordinateurs sur les procédures de maintien du statut orphelin au moment de la demande d'AMM (jan-2018 à mar-2021)



On observe sur la Figure 19 que 28 co-ordinateurs ont été impliqués dans une ou plusieurs procédures de maintien du statut orphelin. Parmi ces 28, 12 co-ordinateurs ont été impliqués seulement dans 1 ou 2 procédures de maintien du statut orphelin. A contrario, 4 co-ordinateurs (14 % des co-ordinateurs) (K. Penttila, F. Naumann-Winter, A. Magrelli, I. Barisic) ont été impliqués dans quasiment 40% des procédures de maintien du statut orphelin avec 15, 13, 10, et 8 procédures effectuées respectivement.

Cette prépondérance de 5 co-ordinateurs pourrait s'expliquer par l'ancienneté de certain co-ordinateurs (un co-ordinateur qui a commencé en 2018 aura sûrement réalisé plus de procédure de maintien qu'un co-ordinateur qui aurait commencé en 2020) et la volonté d'associer dans la mesure du possible un co-ordinateur sénior et un co-ordinateur junior. Cependant pour une procédure de maintien du statut orphelin les co-ordinateurs sont assignés de la manière suivante : préférence, le 1^{er} co-ordinateur assigné a été impliqué dans la procédure initiale de désignation orpheline et le 2nd co-ordinateur assigné vient du même pays que le rapporteur du CHMP. De manière alternative, un co-ordinateur, expert dans le domaine scientifique lié au médicament, est assigné (15).

Figure 20 - Répartition des co-ordinateurs par groupe de la classification ATC sur les procédures de maintien du statut orphelin au moment de la demande d'AMM (jan-2018 à mar-2021)

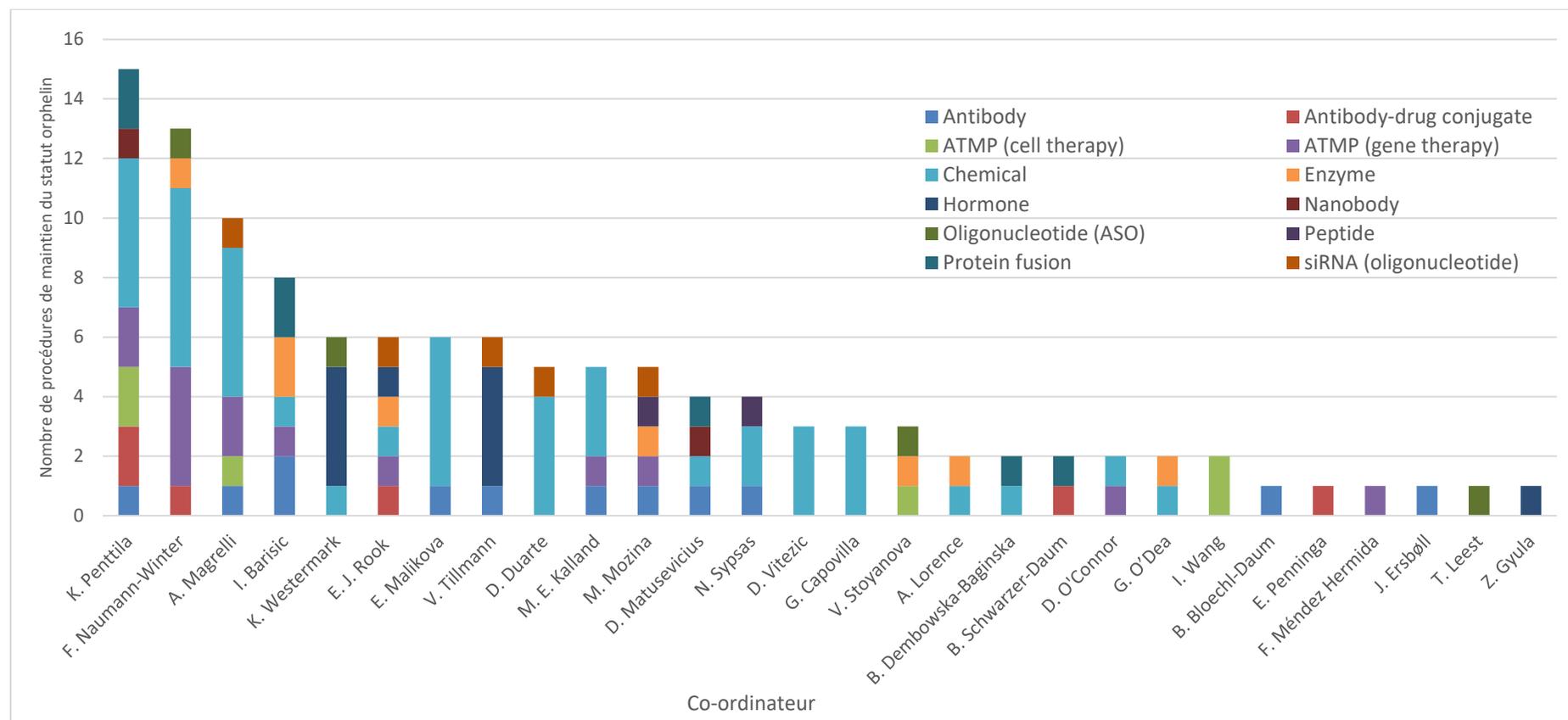


La Figure 20 montre, pour chaque co-ordinateur, le nombre de procédures réalisés et la répartition selon les groupes de la classification ATC. Il est intéressant de noter que parmi les co-ordinateurs ayant été impliqué dans plus de 4 procédures, 3 d'entre eux (M.E. Kalland, K. Penttila et F. Naumann-Winter) ont été impliqués exclusivement ou principalement dans des procédures pour lesquelles les médicaments orphelins étaient du groupe L et 2 co-co-ordinateurs (K. Westermark, V. Tillmann) ont été quasiment exclusivement impliqués dans des procédures avec des médicaments du groupe A. Concernant le reste des co-ordinateurs ayant été impliqué dans plus de 4 procédures, les groupes de la classification ATC liés aux médicaments orphelins étaient plus variés. Cela est particulièrement vrai pour A. Magrelli, E. J. Rook et M. Mozina, qui ont été impliqués dans des procédures de maintien du statut orphelin pour 9, 6 et 5 groupes différents, respectivement. Les différences observées parmi les co-ordinateurs, dans la répartition des procédures selon les groupes ATC, permettent de supposer une forme de spécialisation de certains co-

ordinateurs pour des aires thérapeutiques. Ces observations sont à pondérer par le fait que le groupe L regroupe 34% des médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude.

Enfin pour des raisons d'exhaustivité une analyse semblable a été réalisée mais à la place d'analyser les groupes ATC, les types de thérapies ont été analysés.

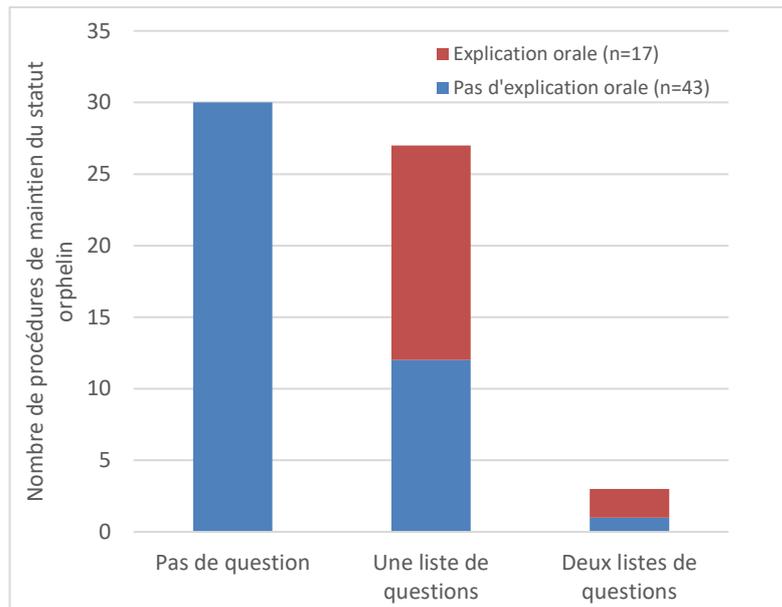
Figure 21 - Répartition des co-ordinateurs lors des procédures de maintien du statut orphelin par type de thérapie pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)



La Figure 21 montre, pour chaque co-ordinateur, le nombre de procédures réalisées et la répartition par type de thérapies. La répartition entre co-ordinateurs des procédures selon les types de médicaments est relativement plus homogène que la répartition trouvée selon les groupes ATC (Figure 20). On note cependant que certains co-ordinateurs (E. Malikova : 83%, D. Duarte : 80%, D. Vitezic : 100%, G. Capovilla : 100%) ont réalisés quasiment exclusivement des procédures liées à des médicaments chimique. Cela est à pondérer par le fait que les médicaments orphelins chimiques représentent 38% de tous les médicaments orphelins autorisés sur la période donc il semble normal que ce type de thérapie soit prépondérant pour certains co-ordinateurs. On peut aussi remarquer que 2 co-ordinateurs (K. Westermark : 67%, V. Tillmann : 67%) ont réalisés une majorité des procédures pour des médicaments de type hormone. Parmi les 4 co-ordinateurs avec le plus de procédures, il est intéressant de noter que I. Barisic n'a réalisé qu'une procédure pour un médicament chimique alors que les 3 autres co-ordinateurs ont réalisés entre 5 et 6 procédures pour des médicaments chimiques. Néanmoins, il est difficile de dégager une tendance sur la spécialisation des co-ordinateurs pour certains types de thérapies hormis pour certains notamment E. Malikova et D. Duarte et dans une moindre mesure K. Westermark et V. Tillmann.

Toujours dans une volonté d'analyse des procédures de maintien du statut orphelin, le nombre de liste(s) de questions adoptée(s) par le COMP durant la procédure et le nombre d'explications orales ont été collectées. Ces informations traduisent d'une certaine manière la difficulté pour le demandeur à maintenir le statut orphelin de son médicament. Effectivement, une liste de questions est adoptée par le COMP lorsque celui-ci n'est pas pleinement satisfait du rapport soumis par le demandeur et que des points doivent être développés ou éclaircis et/ou de nouvelles analyses doivent être réalisées. Concernant l'explication orale, un demandeur est invité pour une explication orale lors de la réunion du COMP, seulement lorsque qu'une ou plusieurs question(s) sont toujours en suspens et que leur résolution est nécessaire pour que le COMP rende son avis. L'explication orale est la dernière opportunité pour convaincre les co-ordinateurs et les membres du COMP que le médicament remplit toujours les critères du statut orphelin.

Figure 22 - Répartition du nombre de procédures de maintien du statut orphelin avec et sans explication orale avec le nombre de listes de questions reçues (jan-2018 à mar-2021)

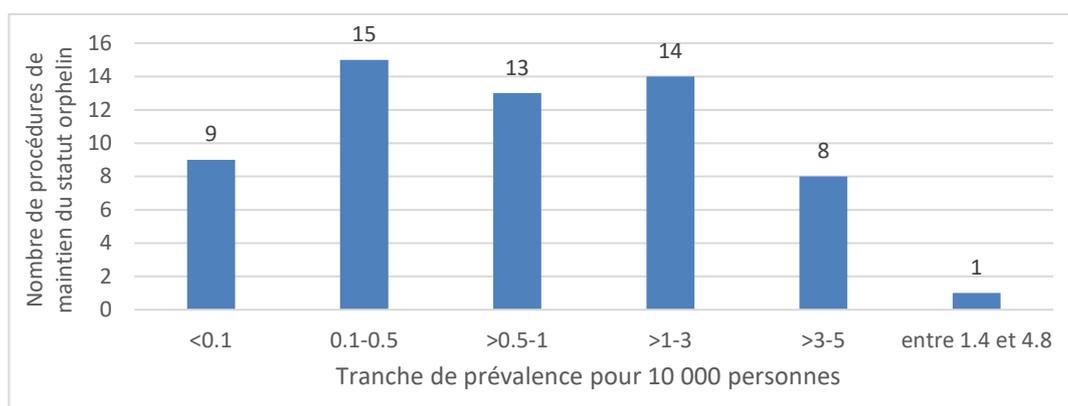


On peut observer dans la Figure 22 que le COMP a adopté une ou plusieurs liste(s) de questions dans la moitié des procédures et qu'une explication orale s'est tenue pour 28% (17/60) des procédures de maintien du statut orphelin. Parmi les procédures avec une ou plusieurs listes de questions, on peut noter que dans plus de la moitié des procédures (17/30), les co-ordinateurs et les membres du COMP n'ont pas été pleinement satisfaits des réponses du demandeur et le demandeur a été invité à une explication orale. L'explication orale est cruciale vu que c'est la dernière étape permettant au demandeur de répondre aux questions et/ou doutes des membres du COMP sur le maintien du statut orphelin. Une fois l'explication orale faite, le COMP va émettre son avis quant au maintien ou non du statut orphelin.

Il est intéressant de noter que le COMP a adopté 2 listes de questions pour certaines procédures mais cela reste marginal avec seulement 10 % (3/30) des procédures avec questions.

La Figure 23 montre la répartition des prévalences reportées lors des procédures de maintien du statut orphelin pour les conditions orphelines ciblées par les médicaments orphelins. La prévalence est l'un des critères à remplir pour obtenir et maintenir le statut orphelin. Pour rappel, celle-ci doit être inférieure à 5 pour 10 000 personnes.

Figure 23 - Répartition de la prévalence reportée dans les conditions orphelines pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)



Note : la prévalence « entre 1.4 et 4.8 » est reportée comme mentionnée dans l'OMAR.

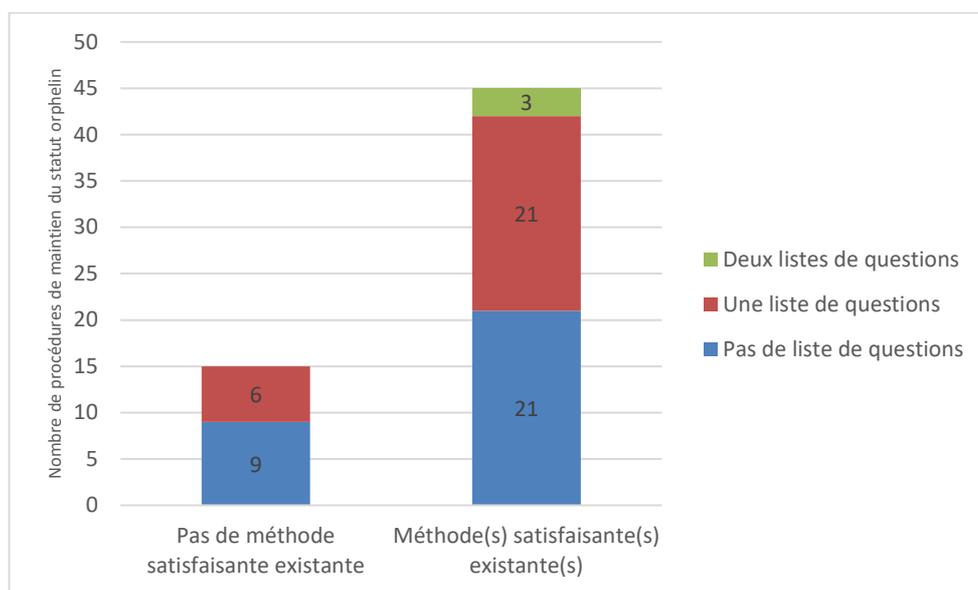
On observe dans la Figure 23 que pour une majorité de procédures (62%), la prévalence reportée est inférieure ou égale à 1 pour 10 000 personnes et pour 40 % des procédures celle-ci est inférieure ou égale à 0.5 pour 10 000 personnes. Dans seulement 13 % des procédures la prévalence reportée (>3-5 pour 10 000) était proche du seuil des <5 pour 10 000 personnes. Cela traduit qu'une part majoritaire des médicaments orphelins autorisés dans la période d'étude ont été développés dans des pathologies affectant très peu de patients (prévalence inférieure ou égale à 1 pour 10 000 personnes). Également, les pathologies ultra-rares (prévalence inférieure à 0.1 pour 10 000 personnes) ne sont pas laissées de côté puisque 15 % des médicaments orphelins sur la période d'étude ont été autorisés pour des pathologies ultra-rares.

Concernant le critère retour sur investissement, qui peut être utilisé à la place du critère prévalence, aucun demandeur n'a utilisé ce critère lors de la procédure de maintien du statut orphelin. On peut supposer que ce critère n'a pas été utilisé sur la période d'étude parce que les données à fournir pour le remplir ne sont pas entièrement connues au moment de la demande initiale de désignation orpheline, qui peut intervenir lorsque le produit est seulement en développement non-clinique. De plus les données à fournir sont confidentielles et sensibles, ce qui rend l'utilisation de ce critère d'autant plus complexe, notamment parce qu'une partie des informations soumises sont rendues publiques. Le titulaire d'AMM pourra demander de retirer les données les plus sensibles, lors de la phase de caviardage, avant la publication. Cependant, ces demandes peuvent être refusées surtout en considérant la politique de transparence poursuivi par l'EMA. La publication de telles données pourrait impacter les négociations du prix et remboursement.

Concernant le critère existence de méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s), qui est l'autre critère à remplir pour obtenir et maintenir le statut de médicament orphelin. La Figure 24 montre :

- La répartition du nombre de listes de questions adoptées selon l'existence ou non de méthodes considérées comme satisfaisantes.

Figure 24 - Répartition du nombre de listes de questions adoptées par le COMP lors de la procédure de maintien du statut orphelin selon l'existence de méthodes considérées comme satisfaisantes pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)



On observe sur la Figure 24 que pour 25% (15/60) des procédures, les demandeurs ont démontré qu'aucune méthode considérée comme satisfaisante existait donc ils n'ont pas eu à démontrer de bénéfice significatif. Malgré cela, le COMP a adopté une liste de questions dans 40% (6/15) des cas.

Pour les 45 autres procédures pour lesquelles une ou plusieurs méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s) existai(en)t, les demandeurs ont eu à démontrer que leur médicament apportait un bénéfice significatif par rapport aux méthodes existantes. Parmi ces 45 procédures, une proportion importante n'a pas eu de liste de question. En effet, le COMP n'a pas adopté de liste de questions dans 47% des cas (21/45). C'est-à-dire que pour ces 21 procédures les coordinateurs et les membres du COMP ont été satisfaits par le rapport soumis par le demandeur.

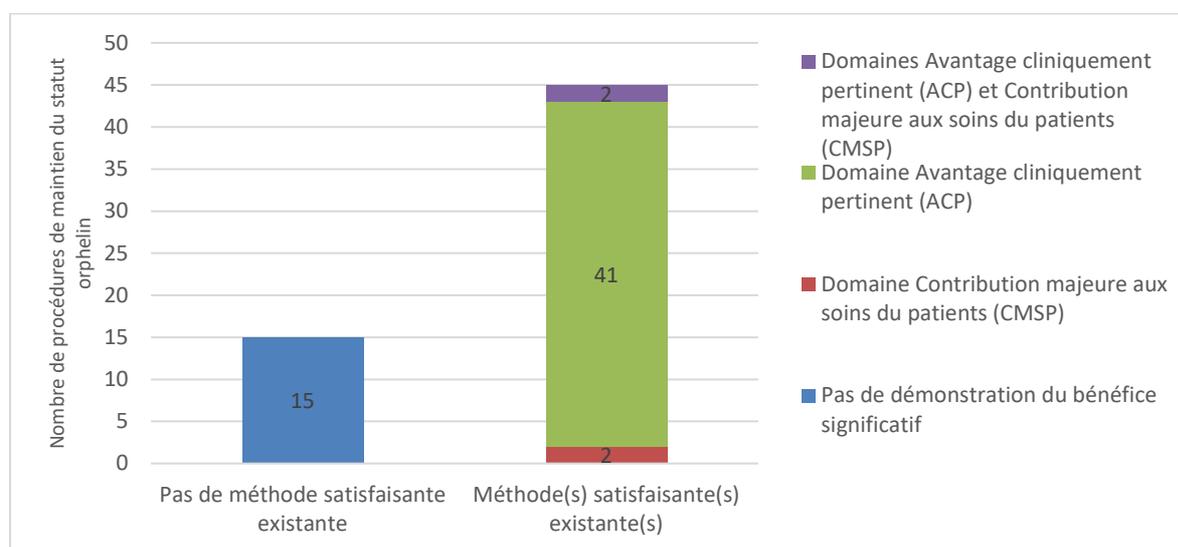
Initialement, on aurait pu penser que des listes de questions auraient été presque toujours adoptées pour les procédures nécessitant une démonstration du bénéfice significatif car c'est la partie la plus délicate de la procédure de maintien du statut orphelin. Cependant, on observe que pour 21 de ces 45 procédures aucune liste de questions n'a été adoptée.

Également, parmi les 30 procédures sans liste de questions (barres bleues dans la Figure 24), seulement 9 procédures ne comptaient pas de méthode considérée comme satisfaisante. Pour les 21 autres procédures, des méthodes considérées comme satisfaisantes existaient dans la condition ciblée. C'est-à-dire que pour ces 21 procédures, les demandeurs ont dû démontrer que leur médicament apportait un bénéfice significatif par rapport aux méthodes existantes.

Toujours pour le critère existence de méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s), la Figure 25 montre :

- Le nombre de procédures pour lesquelles des méthodes considérées comme satisfaisantes existaient
- La répartition de(s) différent(s) domaine(s) utilisé(s) pour démontrer le bénéfice significatif dans le cas où des méthodes considérées comme satisfaisantes existaient

Figure 25 - Existence de méthodes satisfaisantes et domaines utilisés pour démontrer le bénéfice significatif pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)



Comme observé dans la Figure 24, on note dans la Figure 25 que pour 15 procédures de maintien du statut orphelin (25%), il n’existait pas de méthode considérée comme satisfaisante dans la condition ciblée par le médicament orphelin. Pour ces 15 procédures, les demandeurs n’ont donc pas eu à démontrer de bénéfice significatif. Cela traduit une absence de solution thérapeutique pour les patients touchés par la condition. Les médicaments orphelins correspondant aux 15 procédures ont donc comblé, dans une certaine mesure, un vide thérapeutique.

Concernant les 45 autres procédures, les demandeurs ont dû démontrer auprès du COMP que leur médicament apportait un bénéfice significatif face aux méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s) dans les conditions ciblées par les médicaments orphelins.

Pour démontrer le bénéfice significatif, les demandeurs doivent démontrer que leur médicament apporte un avantage cliniquement pertinent et/ou apporte une contribution majeure aux soins du patients. Conceptuellement ces éléments représentent 2 grands domaines, à savoir le domaine « Avantage cliniquement pertinent (ACP) » et le domaine « Contribution majeure aux soins du patients (CMSP) », qui sont sous-divisés en critères et sous-critères. Le détail des domaines, critères et sous-critères est présenté en section 2.1.

Le demandeur doit donc s’appuyer sur l’un des 2 domaines ou sur les 2 domaines pour démontrer son bénéfice significatif. Attention toutefois, les 2 domaines ne sont pas considérés par le COMP comme apportant le même niveau de preuve. Effectivement, le domaine « Avantage cliniquement pertinent » est à privilégier par rapport au domaine « Contribution majeure aux soins du patients », le second devant être utilisé que de manière exceptionnelle quand le 1^{er} domaine n’est pas rempli ⁶⁴.

⁶⁴ Commission européenne, « Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de médicament similaire et de supériorité clinique », 19 juin 2018, 02000R0847-20180619

Ces 2 domaines sont définis dans la réglementation ⁶⁵ comme suit :

- Avantage cliniquement pertinent (ACP) :
 - o Efficacité supérieure à celle d'un médicament orphelin autorisé (évaluée d'après l'effet constaté sur un paramètre cliniquement significatif dans des essais cliniques appropriés et bien contrôlés),
 - o Plus grande innocuité pour une importante proportion de la ou des populations concernées.
- Contribution majeure aux soins du patients (CMSP) : le médicament apporte d'une autre façon une contribution majeure au diagnostic ou aux soins prodigués au patient.

Dans la Figure 25, on observe que pour les procédures pour lesquelles des méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s) existai(en)t, le bénéfice significatif a été démontré quasiment exclusivement en utilisant uniquement le domaine « Avantage cliniquement pertinent » (91%). Seulement 2 procédures ont utilisé le domaine « Contribution majeure aux soins du patients ». Enfin 2 autres procédures ont utilisé l'association des domaines « Avantage cliniquement pertinent » et « Contribution majeure aux soins du patients ».

A la lecture des paragraphes précédents, il n'est pas étonnant d'observer que le domaine « Avantage cliniquement pertinent » a été utilisé en très grande majorité. Cependant, il est surprenant d'observer que la combinaison des 2 domaines a été très peu utilisée. Dans la suite du document, on verra qu'en réalité les demandeurs ont plus utilisé la combinaison des 2 domaines mais que le COMP a souvent refusé la validité du domaine « Contribution majeure aux soins du patients » (Figure 27).

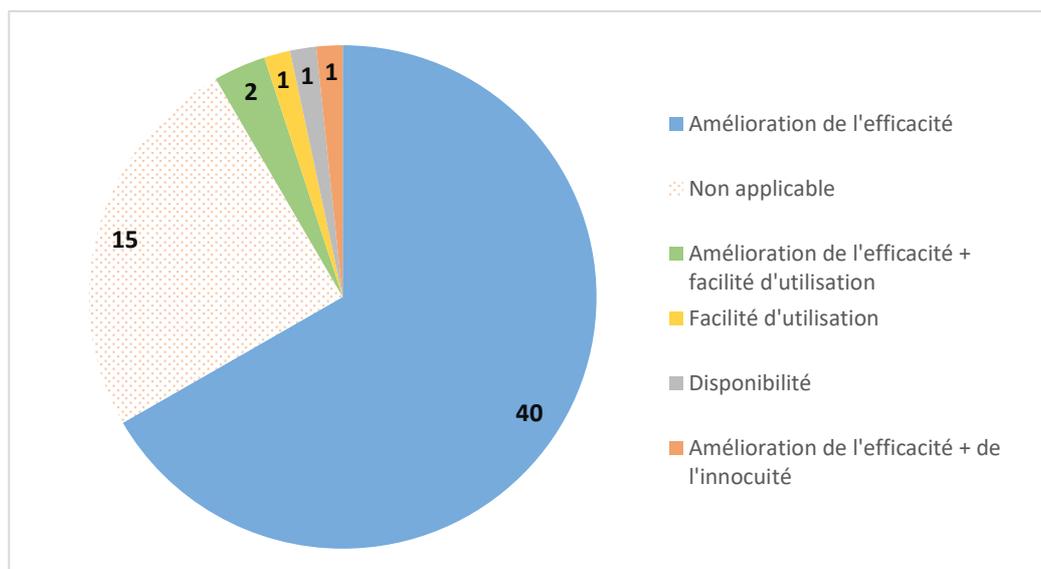
Les domaines, critères et sous-critères (cf. Table 2) peuvent être utilisés en combinaison dans la démonstration du bénéfice significatif. La combinaison permet de démontrer le bénéfice significatif pour chaque méthode existante selon plusieurs axes (efficacité, innocuité, qualité de vie). Cependant, ils n'ont pas le même niveau de puissance (Table 2) dans la démonstration du bénéfice significatif et par conséquent ne seront pas considérés au même titre par le COMP.

⁶⁵ Commission européenne, « Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de médicament similaire et de supériorité clinique », 19 juin 2018, 02000R0847-20180619

⁶⁶ Commission européenne :

- « Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de médicament similaire et de supériorité clinique », 19 juin 2018, 02000R0847-20180619, et
- « Avis de la Commission sur l'application des articles 3, 5 et 7 du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins », 18 novembre 2016, 52016XC1118(01)

Figure 26 - Répartition de l'utilisation des différents critères associés à chaque domaine pour démontrer le bénéfice significatif lors du maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)



Domaine Avantage Cliniquement Pertinent (ACP) : amélioration de l'efficacité et/ou amélioration de l'innocuité

Domaine Contribution majeure aux soins du patients (CMSP) : facilité d'utilisation et/ou disponibilité

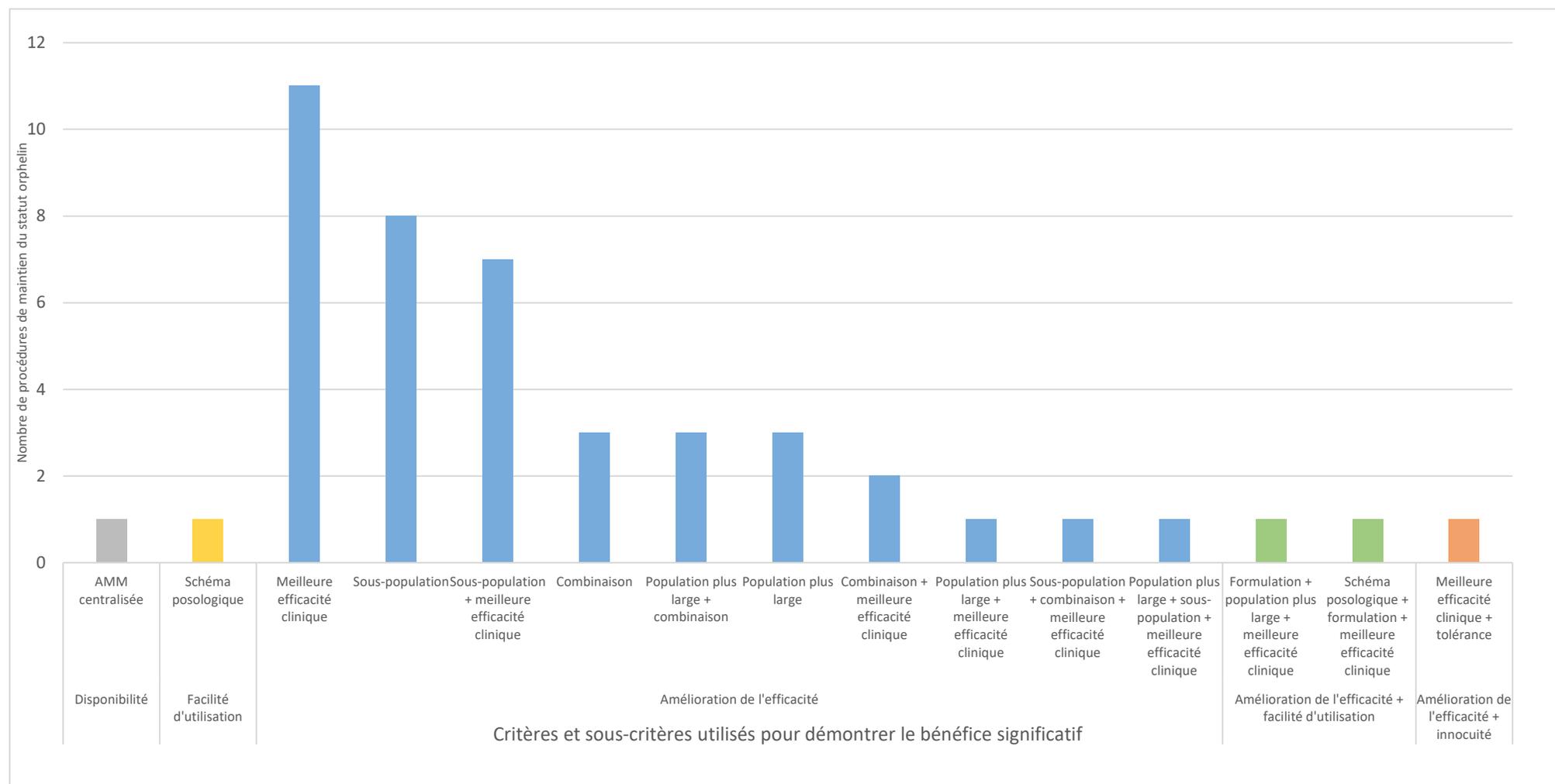
Non applicable = médicaments pour lesquelles aucune méthode satisfaisante n'existait donc pas de nécessité de démontrer le bénéfice significatif.

La Figure 26 montre la répartition des différents domaines et critères utilisés par les demandeurs pour démontrer le bénéfice significatif. On observe que le critère « amélioration de l'efficacité » appartenant au domaine ACP est le plus utilisé pour démontrer le bénéfice significatif, il représente 89 % des procédures de maintien du statut orphelin ayant nécessité la démonstration du bénéfice significatif (40/45). Ce pourcentage monte à 95.5 % (43/45) lorsque on ajoute les procédures où ce critère a été utilisé en combinaison. Effectivement, 2 procédures ont utilisé la combinaison « amélioration de l'efficacité » + « facilité d'utilisation » et 1 procédure a utilisé la combinaison « amélioration de l'efficacité » + « amélioration de l'innocuité ».

On peut remarquer que le critère « amélioration de l'innocuité » n'a jamais été utilisé seul et a été utilisé en association dans une seule procédure.

Enfin, pour les 2 procédures restantes, les critères « facilité d'utilisation » et « disponibilité » ont chacun été utilisés seuls pour démontrer le bénéfice significatif. Ces 2 critères appartiennent au domaine CMSP. Il est intéressant de noter que malgré la limite d'utilisation du domaine CMSP (à cause de sa faible puissance contre ACP), celui-ci a été utilisé seul à 2 reprises dans la démonstration du bénéfice significatif.

Figure 27 - Répartition des critères et sous-critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif lors des procédures de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)



Gris et jaune : domaine Contribution Majeure aux Soins du Patients (CMSP) ; Bleu et orange : domaine Avantage Cliniquement Pertinent (ACP) ; Vert : ACP et CMSP combinés

Note : les sous-critères sont une interprétation des informations mentionnées dans les OMARs. En effet, le COMP ne détaille pas dans les OMARs, les sous-critères.

La Figure 27 montre la répartition des critères et sous-critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif lors des procédures de maintien du statut orphelin.

Premièrement, on observe que les techniques de démonstration du bénéfice significatif sont variées. Comme mentionné précédemment, la démonstration du bénéfice significatif peut se faire en utilisant un ou plusieurs critères associé(s) à un ou plusieurs sous-critères. La Figure 27 permet d'établir les différentes techniques utilisées, à savoir :

- Technique A : 1 seul critère et 1 seul sous-critère
- Technique B : 1 seul critère et plusieurs sous-critères
- Technique C : plusieurs critères et plusieurs sous-critères

La technique A est la plus utilisée et représente 60 % des procédures (27/45). La technique B a été utilisée dans 33% des procédures (15/45). Enfin, la technique C a été la moins utilisée et représente seulement 7% des procédures (3/45).

Les raisons, d'utiliser plus ou moins de critère et de sous-critère pour démontrer le bénéfice significatif, sont diverses mais les facteurs suivants rentrent en compte :

- Le design des études pivotales,
- Les résultats des études pivotales,
- Le nombre de méthodes considérées comme satisfaisantes contre lesquelles le bénéfice significatif doit être démontré.

Lorsque le critère « **amélioration de l'efficacité** » a été utilisé seul pour démontrer le bénéfice significatif (barre bleue dans la Figure 27), les sous-critères principalement utilisés ont été « Meilleure efficacité clinique » et « Sous-population » et la combinaison des 2. Ils représentaient respectivement 27.5% (11/40), 20% (8/40) et 17.5% (7/40) des procédures utilisant le critère efficacité. Ensuite les sous-critères utilisés ont été « Combinaison » et « Population plus large » et la combinaison des 2, qui représentaient respectivement 7.5%, 7.5 % et 7.5% des procédures utilisant le critère efficacité.

Enfin concernant le reste des procédures (12.5%, 5/40) qui ont utilisé le critère efficacité seul, les sous-critères ont été utilisés en association, à savoir « Combinaison + meilleure efficacité clinique » (5%), « Population plus large + meilleure efficacité clinique » (2.5%), « Sous-population + combinaison + meilleure efficacité clinique » (2.5%), « Population plus large + sous-population + meilleure efficacité clinique » (2.5%).

Pour résumer, 62.5% des procédures ont utilisé un seul sous-critère associé au critère efficacité pour démontrer le bénéfice significatif et dans 37.5% des procédures les sous-critères, associé au critère efficacité, ont été utilisés en association.

L'association des critères « **amélioration de l'efficacité** » + « **amélioration de l'innocuité** » (barre orange dans la Figure 27) a été utilisé dans 1 seule procédure avec les sous-critères « Meilleure efficacité clinique » + « Meilleure tolérance », respectivement.

L'association des critères « **amélioration de l'efficacité** » + « **facilité d'utilisation** » (barre verte dans la Figure 27) a été utilisé dans 2 procédures avec comme sous-critères « Formulation + population plus large + meilleure efficacité clinique » et « Schéma posologique + formulation + meilleure efficacité clinique »

Les critères « **facilité d'utilisation** » (barre jaune dans la Figure 27) et « disponibilité » (barre grise dans la Figure 27) ont chacun été utilisés seul dans 1 procédure de maintien du statut orphelin. Les sous-critères « Schéma posologique » et « AMM centralisée » ont respectivement été utilisés pour ces procédures.

On peut noter que les critères « disponibilité » et « facilité d'utilisation » ont été très rarement utilisés, dans respectivement 1 et 3 procédures. Parmi les 3 procédures où le critère « facilité d'utilisation » a été utilisé, 2 fois il a été utilisé en association et seulement 1 fois seul. Cela souligne la difficulté d'utilisation de ces critères et plus particulièrement du critère « disponibilité » dans la démonstration du bénéfice significatif.

La Table 8 apporte une présentation différente des critères et sous-critères utilisés afin de démontrer le bénéfice significatif mais les données sont semblables à la Figure 27.

Table 8 - Répartition des critères et sous-critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif lors des procédures de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés (jan-2018 à mar-2021)

Critère	Sous-critère	Nombre
Amélioration de l'efficacité	Meilleure efficacité clinique	11
	Sous-population	8
	Sous-population + meilleure efficacité clinique	7
	Combinaison	3
	Population plus large	3
	Population plus large + combinaison	3
	Combinaison + meilleure efficacité clinique	2
	Population plus large + meilleure efficacité clinique	1
	Sous-population + combinaison + meilleure efficacité clinique	1
	Population plus large + sous-population + meilleure efficacité clinique	1
Amélioration de l'efficacité + de l'innocuité	Meilleure efficacité clinique + tolérance	1
Facilité d'utilisation	Schéma posologique	1
Disponibilité	AMM centralisée	1
Amélioration de l'efficacité + facilité d'utilisation	Formulation + population plus large + meilleure efficacité clinique	1
	Schéma posologique + formulation + meilleure efficacité clinique	1

Bleu et orange : domaine Avantage Cliniquement Pertinent (ACP),

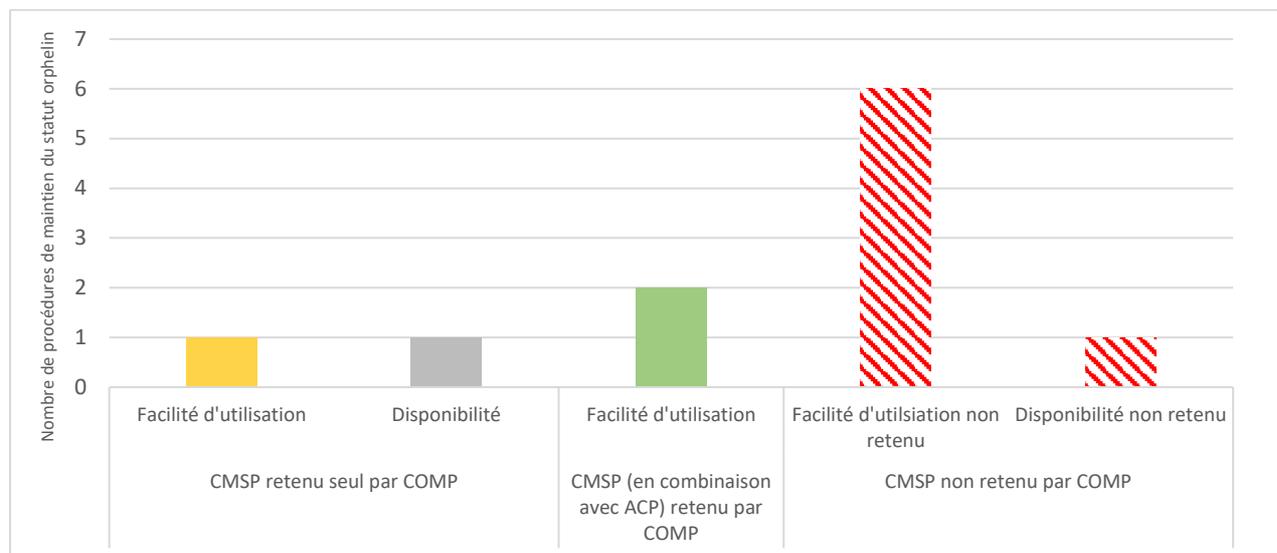
Gris et jaune : domaine Contribution Majeure aux Soins du Patients (CMSP)

Vert : ACP et CMSP combinés

Dans les analyses précédentes, les domaines, critères et sous-critères mentionnés sont ceux utilisés par les demandeurs et retenus par le COMP dans la démonstration du bénéfice significatif. Cependant, pour certaines procédures le COMP n'a pas retenu les domaines, critères et sous-critères mentionnés par le demandeur. Cela est particulièrement vrai pour le domaine « Contribution majeure aux soins du patient (CMSP) ».

La Figure 28 montre le nombre de procédures pour lesquelles le COMP a retenu ou non le domaine CMSP.

Figure 28 – Répartition des procédures pour lesquelles le domaine CMSP a été utilisé et retenu ou non par le COMP, ainsi que les critères associés, lors du maintien du statut orphelin pour les médicaments autorisés (jan-2018 à mar-2021)



On peut observer dans la Figure 28 que le domaine CMSP a été utilisé par les demandeurs dans 11 procédures mais le COMP ne l'a retenu que dans 4 procédures de maintien du statut orphelin. Dans les 11 procédures, le critère « facilité d'utilisation » a été utilisé pour 9 procédures et retenu par le COMP dans seulement 3. Parmi ces 3 procédures, il a été retenu seul dans 1 procédure (colonne jaune dans la Figure 28) et en association avec le critère « amélioration de l'efficacité » dans 2 procédures (colonne verte dans la Figure 28).

Concernant le critère « disponibilité », il a été utilisé dans 2 procédures mais retenu seulement dans 1 procédure (colonne grise dans la Figure 28). Il est important de noter qu'il a été retenu seul.

A la lecture de la Figure 28, on peut estimer que le domaine CMSP (Contribution Majeure aux Soins du Patient) est relativement peu utilisé (24%, 11/45) par les demandeurs et il est très peu retenu par le COMP (9%, 4/45).

Les raisons, mentionnées par le COMP dans les OMARs, pour ne pas retenir le domaine CMSP dans la démonstration du bénéfice significatif sont les suivantes :

- Nécessité de valider les Patient-Reported Outcome (PRO) utilisés pour supporter l'utilisation du domaine CMSP,
- Nécessité d'utiliser des questionnaires sur la qualité de vie pour supporter l'utilisation du domaine CMSP,
- Design de l'étude clinique (non randomisée, non contrôlée et ouverte) non adapté à l'interprétation des résultats soumis dans le cadre du domaine CMSP,
- Manque de données pour supporter l'utilisation du domaine CMSP,
- Manque de données à long-terme pour supporter l'utilisation du domaine CMSP.

Ces observations sont à pondérer sur 2 aspects, le 1^{er} concerne la temporalité, la période d'étude (jan-2018 à mar-2021) est assez courte, le 2nd est lié au type de procédure étudié, seules les procédures ayant abouti à une opinion positive du COMP sont incluses car l'analyse portait sur les médicaments orphelins autorisés.

A la suite de ces analyses on peut décrire différents aspects liés à la procédure de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021 et notamment les critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif. Concernant les co-ordinateurs des procédures, 5 co-ordinateurs (sur 27) sont impliqués dans presque la moitié des procédures et il existe une certaine hétérogénéité dans la répartition des co-ordinateurs selon les groupes de la classification ATC et selon le type de thérapies. Les co-ordinateurs n'ont pas adopté de liste de question dans la moitié des procédures et pour un peu plus d'un quart des procédures le demandeur a été invité à une explication orale. Pour la répartition entre utilisation du critère prévalence ou du critère retour sur investissement, seulement le critère prévalence a été utilisé et dans la majorité des procédures la prévalence reportée est inférieure ou égale à 1 pour 10 000 personnes. Pour le critère existence de méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s), dans un quart des procédures il n'existait pas de méthode satisfaisante. Pour le reste des procédures, le bénéfice significatif a été démontré quasiment exclusivement sur le domaine Avantage Cliniquement Pertinent avec le critère amélioration de l'efficacité. Quelques médicaments ont pu démontrer le bénéfice significatif sur le domaine Contribution Majeures aux Soins du Patient mais cela reste marginal.

5. Conclusion

Majoritairement d'origine génétique, les maladies rares sont souvent des maladies sévères et chroniques, qui impactent grandement la vie des patients et des proches. Ces caractéristiques sont associées au manque de connaissance scientifique et médicale résultant en des diagnostics très long et des solutions thérapeutiques limitées. Cependant, ce constat est en train de changer. Effectivement, depuis plusieurs années, des initiatives au niveau européen et national sont mises en place par la commission européenne, les États membres, les groupes de patients, les professionnels de santé pour améliorer et accroître la visibilité des maladies rares, accroître les connaissances dans ces maladies, développer le partage d'information, améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies rares et développer des politiques et des plans nationaux concernant les maladies rares.

En parallèle un cadre législatif au niveau européen a été mis en place pour encadrer et inciter le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments dans les maladies rares. Entre 2000 et 2006, pas moins de 7 règlements sont entrés en vigueur afin de mettre en place le cadre législatif. Un des axes majeurs de ces règlements est la mise en place d'un statut particulier pour les médicaments qui sont développés dans la maladies rares, nommé statut orphelin. L'obtention de ce statut ouvre à des incitations pour l'entreprise développant et introduisant sur le marché le médicament.

Ce statut s'obtient lors du développement (peut être également obtenu pour un médicament déjà autorisé mais qui est développé dans une autre maladie) et à la suite d'une procédure dédiée servant à déterminer si le médicament remplit les critères liés au statut. Cette procédure est gérée par un comité dédié de l'EMA, le COMP, qui est spécialisé dans les médicaments orphelins. Ce comité a été créé à la suite de l'entrée en vigueur des règlements et représente un autre axe majeur de ce nouveau cadre législatif. L'obtention du statut orphelin pour un médicament en développement permet à l'entreprise de bénéficier des différentes incitations associées au statut.

Au moment de la demande d'AMM, le COMP réévalue l'éligibilité au statut orphelin. Cette étape permet de s'assurer qu'au moment de l'AMM et donc juste avant la commercialisation, le médicament remplit toujours les critères liés au statut orphelin. Cette réévaluation est appelée procédure de maintien du statut orphelin. La différence majeure, entre la procédure initiale de désignation orpheline et la procédure de maintien du statut orphelin, est le niveau de preuve requis afin de démontrer que les critères liés au statut orphelin sont remplis. Le COMP demande un niveau de preuve bien supérieur au moment de la réévaluation, ce qui peut empêcher certains médicaments de maintenir leur statut orphelin au moment de l'AMM. Dans le cas où l'entreprise arrive à maintenir le statut orphelin de son médicament, elle bénéficiera de l'exclusivité commerciale de 10 ans dans l'indication concernée.

Dans ce contexte, le but de ce document était d'analyser les médicaments orphelins selon 3 niveaux. Premièrement, de comparer selon différents aspects les médicaments orphelins et les médicaments non-orphelins, deuxièmement d'établir un profil des médicaments orphelins sur différents critères et troisièmement d'analyser la procédure de maintien du statut orphelin pour chaque médicament orphelin. Pour réaliser ces analyses des données des EPARs, OMARs et de la base de données de l'EMA ont été compilées. La période d'étude s'est étendue de janvier-2018 à mars-2021.

La première analyse réalisée s'est portée sur la comparaison des médicaments non-orphelins et orphelins selon différents critères, à savoir : le nombre de médicaments autorisés, l'année d'autorisation, la répartition selon la classification ATC, le type d'AMM et le type de procédure d'AMM.

Cette analyse 1 a permis d'apprécier les différences et similitudes entre médicaments orphelins et non-orphelins. Premièrement, les médicaments orphelins représentent un peu plus d'1/4 des médicaments autorisés sur la période d'étude (52/194) et très peu de médicaments orphelins ont été autorisés en 2019 (6) comparativement à 2018 (20) et 2020 (20). Dans l'ensemble la grande majorité des médicaments orphelins et non-orphelins autorisés l'ont été dans des groupes similaires de la classification ATC, à savoir L (Antinéoplasiques et agents immunomodulants), J (Anti-infectieux (usage systémique)), N (Système nerveux), A (Système digestif et métabolisme) et B (Sang et organes hématopoïétiques). Cependant la répartition de ces groupes n'est pas la même pour les médicaments orphelins et non-orphelins. Les groupes L (34%), A (13%) et B (11%) sont prépondérants pour les médicaments orphelins alors que pour les non-orphelins ce sont les groupes L (25%), J (22%) et N (14%) qui sont prépondérants. On peut estimer que les aires thérapeutiques représentées par les groupes L, A et B regroupent une plus grande proportion de pathologies rares entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique et pour lesquelles il n'y a souvent pas de traitement. D'autres aspects rentrent également en compte dans le choix de l'aire thérapeutique et de la pathologie pour le développement d'un médicament. Enfin concernant les AMM obtenues, les médicaments orphelins ont obtenu, proportionnellement, plus souvent des AMM conditionnelles et sous circonstances exceptionnelles que les médicaments non-orphelins et des procédures d'évaluation accélérée ont été octroyées quasiment exclusivement pour les médicaments orphelins. Cela s'explique par le type de pathologies ciblées, qui sont souvent graves, invalidantes et sans alternative thérapeutique.

La deuxième analyse avait pour but d'établir le profil des médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude, selon différents critères à savoir : le type de thérapie, le type de thérapie selon la classification ATC, la base légale d'enregistrement, la nécessité d'un rapport sur la similarité selon la classification ATC, le nombre de médicaments contre lesquels ils ont dû prouver la non-similarité selon la classification ATC, le statut de « new active substance » et le nombre d'avis scientifique/assistance au protocole réalisés.

Cette analyse 2 a permis de dresser un profil des médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude. Premièrement, les molécules chimiques, les ATMPs et les anticorps représentaient la majorité des médicaments orphelins avec respectivement 38%, 15% et 11% des médicaments orphelins. L'article 8(3) a été utilisé quasiment exclusivement (96%) comme base légale pour les demandes d'AMM, cet article correspond à la soumission d'un dossier complet. Les 4% restant correspondent à l'article 10(3) qui représente une soumission hybride. Quasiment autant de médicaments orphelins ont nécessité un rapport sur la similarité (48%) que ceux qui n'en n'ont pas nécessité (52%). Cela signifie que quasiment la moitié des médicaments orphelins autorisés sur la période d'étude l'ont été dans des conditions similaires à des médicaments orphelins déjà autorisés. Une grande proportion de médicaments orphelins autorisés a obtenu le statut de NAS (81%), ce qui traduit une forme d'innovation. Enfin, les entreprises qui ont développé les médicaments orphelins autorisés dans la période d'étude ont consulté l'EMA, lors de procédures d'avis scientifiques, dans 87% des cas.

La troisième et dernière analyse s'est penchée sur la procédure de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021 et

notamment sur les critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif. Comme expliqué plus tôt dans le document, tout médicament ayant obtenu un statut orphelin lors de son développement doit démontrer, au moment de la demande d'AMM, qu'il continue de remplir les critères du statut orphelin. Cette vérification est réalisée lors de la procédure de maintien du statut orphelin qui se déroule en parallèle de la procédure de demande d'AMM.

Les aspects suivants ont été pris en compte dans l'analyse 3 : la répartition des co-ordinateurs de la procédure de maintien du statut orphelin, l'adoption ou non de liste(s) de questions, l'invitation à une explication orale, la répartition de la prévalence, l'existence ou non de méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s), la répartition des domaines, critères et sous-critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif.

L'analyse 3 a permis d'établir les caractéristiques suivantes concernant la procédure de maintien du statut orphelin pour les médicaments orphelins autorisés entre janvier 2018 et mars 2021. Premièrement, 28 membres du COMP ont été impliqués, comme co-ordinateur, dans une ou plusieurs procédures de maintien du statut orphelin. Parmi ces 28 co-ordinateurs, 5 ont été impliqués dans quasiment la moitié des procédures de maintien du statut orphelin et 12 co-ordinateurs ont pris part à seulement 1 ou 2 procédures. En analysant la répartition des co-ordinateurs selon les groupes de la classification ATC, on observe que certains co-ordinateurs ont été impliqués dans des procédures liées à une grande diversité de groupe de la classification ATC alors que d'autres co-ordinateurs ont réalisé des procédures pour seulement 1 ou 2 groupes de la classification ATC. Cela laisse supposer une forme de spécialisation de certains membres du COMP. En analysant la répartition des co-ordinateurs selon les types de thérapies, on observe un phénomène relativement similaire qu'avec les groupes de la classification ATC mais moins tranché, c'est-à-dire que certains co-ordinateurs ont réalisé des procédures pour une diversité de types de thérapies alors que d'autres co-ordinateurs ont réalisé la majorité de leurs procédures pour seulement 1 ou 2 types de thérapies. Néanmoins la répartition est plus homogène pour le type de thérapies que pour les groupes de la classification ATC.

En analysant l'adoption de liste de questions et l'invitation à une explication orale, on note qu'aucune liste de question n'a été adoptée dans la moitié des procédures et pour l'autre moitié, une seule liste de question a été adoptée dans la majorité des cas. Concernant l'explication orale un peu plus d'un quart des procédures de maintien du statut orphelin ont eu une explication orale.

Concernant les critères à remplir pour obtenir et maintenir le statut de médicament orphelin. Le premier critère est la prévalence ou le retour sur investissement. On note que seul le critère prévalence a été utilisé et jamais le critère retour sur investissement. Pour les prévalences reportées dans les procédures de maintien du statut orphelin, on voit que pour une majorité de procédures (62%) la prévalence de la condition ciblée par le médicament orphelin était inférieure ou égale à 1 pour 10 000 personnes et dans seulement 13% des procédures la prévalence reportée était >3-5 pour 10 000.

Maintenant pour l'autre critère à remplir à savoir l'existence de méthode(s) considérée(s) comme satisfaisante(s) et la démonstration du bénéfice significatif dans le cas où une ou plusieurs méthodes existent, on observe que pour un quart des procédures aucune méthode considérée comme satisfaisante existait. Pour les 75% restant, une ou plusieurs méthodes considérées comme satisfaisantes existaient donc les demandeurs ont dû démontrer que leur médicament orphelin apportait un bénéfice significatif par rapport aux méthodes existantes. Pour démontrer ce bénéfice significatif, les demandeurs ont utilisé quasiment exclusivement (91%) le domaine ACP seul (Avantage Cliniquement Pertinent). Le domaine CMSP

(Contribution Majeures aux Soins du Patient) a été utilisé dans seulement 4 procédures, 2 fois seul et 2 fois en association avec le domaine ACP.

Par la suite, les critères et sous-critères liés aux domaines ACP et CMSP ont été analysés. Parmi les procédures ayant démontré le bénéfice significatif en utilisant seulement le domaine ACP, le critère « amélioration de l'efficacité » a été utilisé dans 100% des procédures. L'autre critère, « amélioration de l'innocuité », a été utilisé seulement une fois et en association avec le critère « amélioration de l'efficacité ». Les sous-critères majoritairement utilisés ont été « meilleure efficacité clinique » et « sous-population » et l'association des 2. Ensuite viennent les sous-critères « combinaison », « population plus large » et l'association des 2 qui ont été utilisés dans seulement 22.5% des procédures. Pour le reste des procédures (12.5%), 2 ou 3 sous-critères ont été utilisés en association afin de démontrer le bénéfice significatif.

Pour résumer, 62.5% des procédures ont utilisé un seul sous-critère associé au critère « efficacité » pour démontrer le bénéfice significatif et dans 37.5% des procédures les sous-critères, associé au « critère efficacité », ont été utilisés en association.

Pour les 2 procédures ayant démontré le bénéfice significatif en utilisant seulement le domaine CMSP, le critère « facilité d'utilisation » associé au sous-critère « schéma posologique » a été utilisé pour 1 procédure et le critère « disponibilité » associé au sous-critère « AMM centralisée » a été utilisé pour l'autre procédure. Enfin concernant les 2 procédures ayant utilisé l'association des domaines ACP et CMSP pour démontrer le bénéfice significatif, les critères utilisés ont été « amélioration de l'efficacité » et « facilité d'utilisation ».

Les limites de ce document sont les suivantes :

Premièrement les analyses sont basées sur des informations extraites de documents publics qui sont souvent un résumé des échanges entre l'EMA et les titulaires d'AMM, cela est notamment vrai pour les OMARs. Les échanges entre l'entreprise et l'EMA, notamment les assessment reports (rapports d'évaluation) et les listes de questions du CHMP, du PRAC et du COMP, sont des documents confidentiels qui ne sont pas rendus public après la procédure de demande d'AMM.

Ensuite, l'analyse des sous-critères utilisés pour démontrer le bénéfice significatif représente une interprétation des informations mentionnées dans les OMARs parce que les sous-critères ne sont pas toujours clairement mentionnés dans les OMARs. Par conséquent, certains sous-critères pour certaines procédures de maintien du statut orphelin ont pu être mal classés. Il aurait été préférable d'avoir les rapports d'évaluation et les listes de questions du COMP, mais comme mentionné dans le paragraphe précédent ces documents sont confidentiels.

Également, les procédures de maintien du statut orphelin liées à des variations n'ont pas été incluses mais la perte d'information est estimée à 10 % maximum (36). Ce pourcentage est extrait de Fregonese et al, ce papier a analysé la démonstration du bénéfice significatif des médicaments orphelins autorisés entre 2000 et 2015. Cette publication analyse donc des médicaments matures, dans le sens où le cycle de vie du médicament est moins actif. En prenant en compte le fait que les médicaments orphelins analysés pour cette thèse ont été approuvés récemment (jan-2018 à mar-2021) donc que le management du cycle de vie (p.ex. ajout de nouvelle indication, modification de l'indication approuvée) de ces médicaments est toujours en cours avec des EPARs et OMARs associés non disponible, la perte réelle d'information pourrait être estimée à moins de 10%.

Enfin, la période d'étude reste relativement courte néanmoins étendre la période d'étude était impossible vu que les OMARs ne sont publiés que depuis janvier 2018 et n'ont pas été publiés rétrospectivement pour les médicaments orphelins autorisés avant janvier 2018 et que mars 2021 représente la date d'extraction de la base de données de l'EMA.

Pour aborder d'autres angles d'analyse des médicaments orphelins, il serait intéressant :

- D'analyser les plans de développement clinique des médicaments orphelins autorisés dans le contexte du maintien du statut orphelin.
- D'analyser les procédures de maintien du statut orphelin pour les médicaments ayant échoué, au moment de l'AMM, à maintenir leur statut orphelin.
- D'analyser les impacts du statut orphelin au niveau national (systèmes d'incitations nationaux, au niveau national, utilité de ce statut dans la négociation du prix et du remboursement),
- D'analyser les jugements rendus par la cour de justice de l'union européenne sur le maintien du statut orphelin et plus techniquement sur la recommandation du COMP de supprimer un médicament du « Community Register of Orphan Medicinal Products ».
- De suivre l'impact de la réouverture de la législation pharmaceutique et notamment orpheline sur le développement de médicaments pour les maladies rares, l'obtention et maintien du statut orphelin, et l'évolution des incitations liées à ce statut.

Pour finir, cette analyse a mis en évidence un essor du développement et de la commercialisation de médicaments orphelins. Cette dynamique est fragile mais elle pourrait s'accélérer selon la direction qui sera prise lors de la révision de la réglementation orpheline. Les besoins thérapeutiques non couverts restent très importants dans le secteur et malgré le nombre croissant de médicaments orphelins, d'initiatives institutionnelles et d'associations de patients, les différents acteurs du domaine doivent poursuivre leur effort et renforcer leur lien afin de répondre au mieux aux besoins des patients.

Références

1. Nguengang Wakap, S., Lambert, D.M., Olry, A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 28, 165–173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
2. Galanello, R., Origa, R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 5, 11 (2010). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>
3. EURORDIS, Brochure de présentation d'EURORDIS : La voix des patients atteints de maladies rares en Europe, novembre 2018.
4. European Commission, Directorate-General for Health and Consumers, 2009 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases, Aymé, S.(editor), Rodwell, C.(editor), Publications Office, 2013., ISBN 978-92-79-16212-1. DOI 10.2772/11801.
5. EUROPLAN 2008-2011, Project coordinator Domenica Taruscio (ISS) and Main partner Istituto Superiore Di Sanita (Italy), “RECOMMENDATIONS FOR THE DEVELOPMENT OF NATIONAL PLANS FOR RARE DISEASES GUIDANCE DOCUMENT”, Guidance_Doc_EUROPLAN_20100601, contact number 101120 – 2007119, 08/07/2010
6. EUROPLAN 2008-2011, Project coordinator Domenica Taruscio (ISS) and Main partner Istituto Superiore Di Sanita (Italy), “Selecting indicators to evaluate the achievements of RD initiatives”, contact number 101120, 22/02/2011
7. Héon-Klin, V. European Reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework?. *Orphanet J Rare Dis* 12, 137 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0676-3>
8. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochim Biophys Acta*, 1852(10 Pt B), 2329-35 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.02.008>
9. Aymé, S., Rodwell, C. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community. *Orphanet J Rare Dis* 9, 30 (2014). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-30>
10. Fregonese L, Greene L, Hofer M, Magrelli A, Naumann-Winter F, Larsson K, Sheean M, Stoyanova-Beninska V, Tsigkos S, Westermarck K, Sepodes B. Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe. *Drug Discov Today*. 23(1), 90-100 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.09.010>
11. European Medicines Agency, « Orphan Medicines Figures 2000- 2020 », Orphan Medicines – Scientific Evidence Generation.
12. Food Drug Administration, « Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry », January 2019, DRAFT GUIDANCE
13. European Medicines Agency, « GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS », Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP, CHMP/EWP/83561/2005, July 2006
14. Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *Am J Med Genet A*. Apr;176(4):773-783 (2018). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38413>
15. European Medicine Agency, « Rules of procedure », Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), EMA/COMP/149472/2020 Rev. 6, 11 October 2021

Auteur : Thomas Fraisse

Directrice de thèse : Pr Cecile LE GAL FONTES

Titre : Médicaments orphelins au sein de l'union européenne : environnement réglementaire, analyse du maintien du statut orphelin au moment de la procédure de mise sur le marché et de la démonstration du bénéfice significatif

Résumé : La thèse analyse les médicaments orphelins autorisés en Europe entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021 et notamment le maintien du statut orphelin au moment de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché. L'analyse inclut une caractérisation des critères ayant permis de démontrer le bénéfice significatif. Pour cette période, 52 médicaments orphelins ont été autorisés couvrant 60 désignations orphelines. L'analyse se base sur 2 documents disponibles publiquement qui sont publiés pour chaque médicament orphelin autorisé, à savoir le « European Public Assessment Report » (EPAR) et le « Orphan Maintenance Assessment Report » (OMAR). L'analyse montre que la prévalence reportée dans 62 % des procédures de maintien du statut orphelin est inférieure ou égale à 1 patient pour 10 000 personnes. Également, le demandeur a été invité, par le comité des médicaments orphelins (COMP), à une explication orale pour 28 % des procédures. De plus, dans 25 % des procédures aucune méthode considérée comme satisfaisante existait donc le demandeur n'a pas eu à démontrer de bénéfice significatif. Pour les autres procédures, le bénéfice significatif a été démontré dans 91 % des cas en utilisant le domaine « Avantage cliniquement pertinent » (ACP), seulement 2 procédures ont utilisé le domaine « Contribution majeure aux soins des patients » (CMSP) et 2 autres procédures ont utilisé la combinaison des domaines ACP et CMSP. Les 2 domaines sont composés de critères et sous-critères qui peuvent être utilisés seul ou en association pour démontrer le bénéfice significatif. L'utilisation et la répartition de ces critères et sous-critères dans les procédures de maintien du statut orphelin sont détaillées dans la thèse.

Title: Orphan medicinal products within the European Union: regulatory environment, analysis of the orphan status maintenance at marketing authorisation application time and of significant benefit demonstration.

Summary: The thesis analyzes the orphan medicinal products authorized in Europe between January 1st, 2018 and March 31st, 2021 and in particular the maintenance of orphan status at time of marketing authorization application procedure. The analysis includes a characterization of the criteria used to demonstrate the significant benefit. For this period, 52 orphan medicinal products were authorized covering 60 orphan designations. The analysis is based on 2 publicly available documents which are published for each authorized orphan medicinal product, namely the "European Public Assessment Report" (EPAR) and the "Orphan Maintenance Assessment Report" (OMAR). The analysis shows that the prevalence reported in 62% of orphan status maintenance procedures is less than or equal to 1 patient per 10,000 people. Also, the applicant was invited by the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) for an oral explanation in 28% of the procedures. Moreover, in 25% of the procedures, no satisfactory method existed, so the applicant did not have to demonstrate any significant benefit. For the other procedures, the significant benefit was demonstrated in 91% of the cases using the domain "Clinical relevant benefit" (CRA), only 2 procedures used the domain "Major contribution to patient care" (MCPC) and 2 other procedures used the combination of CRA and MCPC domains. The 2 domains are composed of criteria and sub-criteria that can be used alone or in combination to demonstrate the significant benefit. The use and distribution of these criteria and sub-criteria in the orphan maintenance procedures are detailed in the thesis.

Mot clés : Médicament orphelin, statut orphelin, désignation orpheline, maintien du statut orphelin, maintien de la désignation orpheline, bénéfice significatif, méthode satisfaisante, avantage cliniquement pertinent, contribution majeure aux soins des patients, règlement orphelin.

Key words: Orphan medicinal product, orphan drug, orphan status, orphan designation, orphan maintenance, significant benefit, satisfactory method, clinical relevant advantage, major contribution to patient care, orphan regulation.