



EHESP

**Pharmacien Inspecteur de Santé
Publique**

Promotion : **2011-2012**

Date du Jury : **septembre 2012**

**L'accès aux médicaments orphelins en
France : entre besoins des patients,
soutien à la recherche et
politique de prix**

Anne de SAUNIERE

Remerciements

Je remercie l'ensemble des personnes qui ont eu l'extrême gentillesse de me recevoir et qui ont répondu avec passion et patience à mes questions pour bâtir ce mémoire.

Je remercie particulièrement Jean-Marie André, Driss Berdaï et Patrick Zamparutti pour leurs conseils si précieux.

Je remercie Françoise Falhun, Marie-Elisabeth Cosson et Marie-Hélène Berry pour leur aide tout au long de l'année.

Je remercie mes amis pour leur gentillesse et leur fidélité.

Je remercie ma famille pour leur tendresse et leur soutien infailible.

Je remercie ma si chère petite « rennaise d'adoption » qui, par sa présence à mes côtés, a illuminé cette année.

Sommaire

Introduction	1
1 Traitement des maladies rares : un cadre européen et national incitatif	5
1.1 Définition des maladies rares et des médicaments orphelins	5
1.2 Spécificités de la recherche dans le domaine des maladies rares	7
1.3 Initiatives européennes et nationales pour accélérer la recherche et améliorer l'accès au traitement	8
1.3.1 Au niveau européen, une approche globale	8
1.3.2 Au niveau national, une priorité de santé publique.	10
1.4 Industrie pharmaceutique et maladies orphelines : un intérêt de plus en plus marqué	11
2 Disponibilité et prise en charge des médicaments orphelins.....	13
2.1 Disponibilité des médicaments orphelins en France en Europe.....	13
2.2 Circuit de prise en charge des médicaments orphelins.....	15
2.3 Négociation du prix des médicaments orphelins auprès du CEPS	17
2.4 Les médicaments orphelins sont-ils chers ?	19
3 Accès aux médicaments orphelins : obstacles et pistes d'amélioration.	23
3.1 Obstacles	23
3.1.1 Le prix peut-il être un frein à l'accessibilité au médicament ?	23
3.1.2 Autres obstacles.....	25
3.2 Pistes d'amélioration	27
3.2.1 Vers un nouveau modèle économique de fixation des prix.....	27
3.2.2 Vers un nouveau modèle économique de développement	29
3.2.3 Améliorer la démonstration du bénéfice clinique	30
3.2.4 Offrir une plus grande visibilité en matière de financement public pour l'industrie.....	32
Conclusion	35
Sources et bibliographie	36
Liste des annexes	42

Liste des sigles utilisés

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CA : Chiffre d'Affaires
CAVOD : Clinical Added Value for Orphan Drug
CBUM : Contrat de Bon Usage du Médicament
CE : Communauté Européenne
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CRMR : Centres de Référence Maladies Rares
CT : Commission de la transparence
ECRD : European Conference on Rare Diseases
EMA : European Medicines Agency
EUCERD : European Union Committee of Experts on Rare Diseases
FDA : Food and Drug Administration
GHS : Groupe Homogène de Séjour
HAS : Haute Autorité de Santé
HCAAM : Haut Conseil sur l'Avenir de l'Assurance Maladie
HTA : Health Technology Assessment
LEEM : Les Entreprises du Médicament
MIGAC : Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
PCRD : Programme Cadre de Recherche et Développement
PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe
PHISP : Pharmacien Inspecteur de Santé Publique
PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins
PUI : Pharmacies à Usage Intérieur
RTU : Recommandations Temporaires d'Utilisation des spécialités pharmaceutiques
COMP : Comité des Médicaments Orphelins
TAA : Tarification à l'activité

Introduction

Les maladies dites « rares » affectent un nombre restreint de personnes. La majorité d'entre elles sont graves ou très invalidantes. Si prise individuellement, chaque maladie ne touche qu'une population limitée, les sept mille pathologies recensées à ce jour affectent, dans leur ensemble, 4 à 6% de la population ; ce qui représente près de 3 millions de malades en France et 20 millions en Europe¹.

Derrière ces chiffres, il y a un drame humain, des malades et leurs familles, vulnérables et très seuls dans leur parcours de soins. Bien souvent, une fois le diagnostic posé, l'absence de traitement est une nouvelle épreuve. Face au manque de rentabilité des médicaments destinés à des affections si peu fréquentes, « l'industrie pharmaceutique est peu encline à développer des médicaments dans les conditions normales de marché »². Ces médicaments sont appelés médicaments orphelins.

Il apparaît évident que les patients souffrant d'affections rares doivent pouvoir bénéficier « de médicaments dont la qualité, la sécurité et l'efficacité sont équivalentes à celles des médicaments dont bénéficient les autres patients »³. La prise de conscience politique conduisant à l'intervention des pouvoirs publics dans ce domaine débute dans les années 1980. Sous l'impulsion des associations de patients, des réglementations spécifiques sont adoptées avec des incitations et des aides à la recherche, au développement et à la mise sur le marché des médicaments orphelins. Ainsi, la Loi américaine sur les médicaments orphelins (Orphan Drug Act) est apparue en 1983 aux Etats-Unis. Des initiatives similaires se sont ensuite développées au Japon (1993), en Australie (1997), puis en Europe avec l'adoption d'un règlement communautaire CE n°141/2000 (1999).

Ces politiques ont été couronnées de succès. Plus de dix ans après sa mise en œuvre, le règlement européen a permis à plus de 800 médicaments d'être désignés comme orphelins par la Commission Européenne après l'avis rendu par l'European Medicines Agency (EMA). A ce jour, 63 d'entre eux ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Compte tenu des investissements en Recherche et Développement consacrés, certains prédisent, une possible « explosion » du nombre de médicaments répondant à la définition de médicaments orphelins, notamment dans le traitement du cancer. Cependant, la réalité révèle un paradoxe. Bien que disposant d'une AMM, les

¹ Dossier de presse Plan maladies rares II – lundi 28 février 2011

² RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, p.1

³ ibidem

médicaments ne sont souvent pas disponibles pour les patients. Compte tenu de leurs coûts élevés, certains systèmes d'assurance maladie européens ne peuvent faire face⁴.

Au sein de l'Europe, la France fait figure de modèle d'équité et de solidarité dans ce domaine. Jusqu'à présent, elle a offert un accès rapide aux médicaments orphelins : presque l'intégralité de ceux autorisés sont disponibles et remboursés par l'assurance maladie pour tous les patients qui en ont besoin⁵. La France est, de ce fait, le pays le plus généreux⁶.

Aujourd'hui, la pérennité de cet engagement pourrait-elle être remise en cause ? Le climat de crise économique mondiale et de défiance envers le médicament en France y contribuent. Des signes en sont évocateurs. Le coût individuel journalier de certains traitements de maladies rares, « équivalents à un Smic quotidien^{7,8} » est de plus en plus décrié. Le chiffre d'affaires (CA) réalisé au titre de certains médicaments orphelins atteint des montants très supérieurs à ceux de bien d'autres traitements⁹. Ce constat a d'ailleurs motivé la suppression de dispositifs d'exonération des contributions initialement créés à leur profit¹⁰. Des négociations de prix auprès du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) demeurent dans l'impasse, privant, de ce fait, les malades d'un accès aux traitements¹¹.

Ces prises de position, inédites jusqu'alors en France, illustrent le malaise des pouvoirs publics face à certains prix désormais sans limite. L'assurance maladie s'interdit de renoncer à rembourser des soins au seul motif qu'ils seraient « trop chers ». Le Haut Conseil sur l'Avenir de l'Assurance Maladie (HCAAM) appelle à la vigilance et note qu'« un tel parti renforce la grande exigence qui pèse sur la mobilisation optimale de nos ressources, si nous ne voulons pas être confrontés à des arbitrages de plus en plus difficiles face à certaines innovations coûteuses »¹².

Les questions éthiques d'accès au traitement et de soutenabilité du système d'assurance maladie¹³ s'imposent à nous en tant que Pharmacien Inspecteur de Santé Publique (PHISP). Ce mémoire a pour objectif d'étudier des pistes de réflexion pour concilier les

⁴ McCABE C. 2010, " Is it time to revisit orphan drug policies? ". BMJ 2010;341:c4777.

⁵ Prescription validée par des centres experts nationaux : centres de référence /centres de compétence.

⁶ RENAUDIN N., Sénat, RAPPORT D'INFORMATION FAIT au nom de la mission commune d'information sur : « Médiateur : évaluation et contrôle des médicaments ». mardi 15 février 2011p.79

⁷ JEANBLANC A. Très chers médicaments, Le Point - Publié le 03/07/2008.

⁸ Eculizumab (Soliris®) : coût de traitement annuel estimé à 350 000 euros annuels par patient

⁹ Imatinib (Glivec®), coûte de 30 000 à 40 000 euros par an et par patient. Il est le 10ème produit remboursé par l'Assurance-maladie en 2010.

¹⁰ Projet de Loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) 2010.

¹¹ Hydroxyurée (Siklos®)

¹² Avenir de l'assurance maladie : les options du HCAAM - Avis adopté à l'unanimité lors de la séance du 22 mars 2012.

¹³ L'assurance maladie affiche en 2010 et 2011 environ 10 milliards de déficit par an.

besoins des patients, l'indispensable soutien au développement de médicaments orphelins et la politique de prix.

Une recherche bibliographique et une base de données des médicaments orphelins autorisés ont été réalisées pour effectuer l'analyse du marché en France. Le recueil des données nécessaires pour élaborer les pistes de réflexion a été effectué grâce aux entretiens conduits auprès des parties intéressées¹⁴.

La première partie du présent mémoire sera consacrée à l'exposé du cadre actuel de la recherche et développement des médicaments orphelins. Dans un deuxième temps, l'analyse du marché des médicaments orphelins permettra de connaître la réalité de l'accès au traitement et les modalités de prises en charge en France par rapport à nos voisins européens. Enfin, à l'aide d'exemples, nous essaierons de comprendre les obstacles à l'accès des patients français aux médicaments orphelins en lien avec les différents acteurs afin d'identifier des perspectives d'amélioration.

¹⁴ Régulateurs, responsables de l'allocation des ressources, prescripteurs, associations de patients. Un tableau présentant les fonctions des personnes rencontrées est placé en annexe 1.

1 Traitement des maladies rares : un cadre européen et national incitatif

1.1 Définition des maladies rares et des médicaments orphelins

Une maladie rare est une maladie qui n'affecte qu'un petit nombre de personnes. L'Union Européenne a fixé le seuil maximal de prévalence à 5 pour 10 000 au sens du règlement européen sur les médicaments orphelins. Derrière cette limite existent de réelles disparités entre les maladies. Certaines dites « ultra-rares » ne touchent que quelques patients dans le monde comme la progeria¹⁵. D'autres, comme la drépanocytose, la sclérose latérale amyotrophie, la mucoviscidose, la myopathie de Duchenne et l'hémophilie toucheraient des populations estimées en France, pour chacune d'entre elles, entre 5 400 et 14 000 personnes¹⁶. 7000 maladies rares ont été recensées. La plupart d'entre elles sont graves, chroniques, évolutives avec un pronostic vital souvent en jeu. Quatre-vingt pour cent sont d'origine génétique. L'atteinte peut être visible dès la naissance (50% avant l'âge de 2 ans)¹⁷, apparaître dans l'enfance ou à l'âge adulte. Les maladies rares ont longtemps été ignorées des médecins, des chercheurs et des politiques jusqu'à un passé très récent.¹⁸

Compte tenu de la très faible fréquence de ces maladies et de l'étroitesse du marché impliquant un manque de rentabilité, la notion de « médicaments orphelins » apparaît dans le règlement européen qui leur est consacré pour stimuler la recherche.

Un médicament est désigné orphelin selon des critères de prévalence de la pathologie **ou** d'absence probable de retour sur investissement. Il doit être destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique (i) dont la prévalence est inférieure à 5/10 000 dans la Communauté européenne (CE) ou (ii) dont le retour sur investissement est peu probable. Il ne doit pas exister de traitement satisfaisant autorisé dans la communauté pour cette affection, ou, s'il en existe, le médicament en question doit procurer un bénéfice notable. Bien entendu, aucune AMM ne doit avoir été préalablement délivrée pour ce même médicament dans l'indication orpheline considérée.

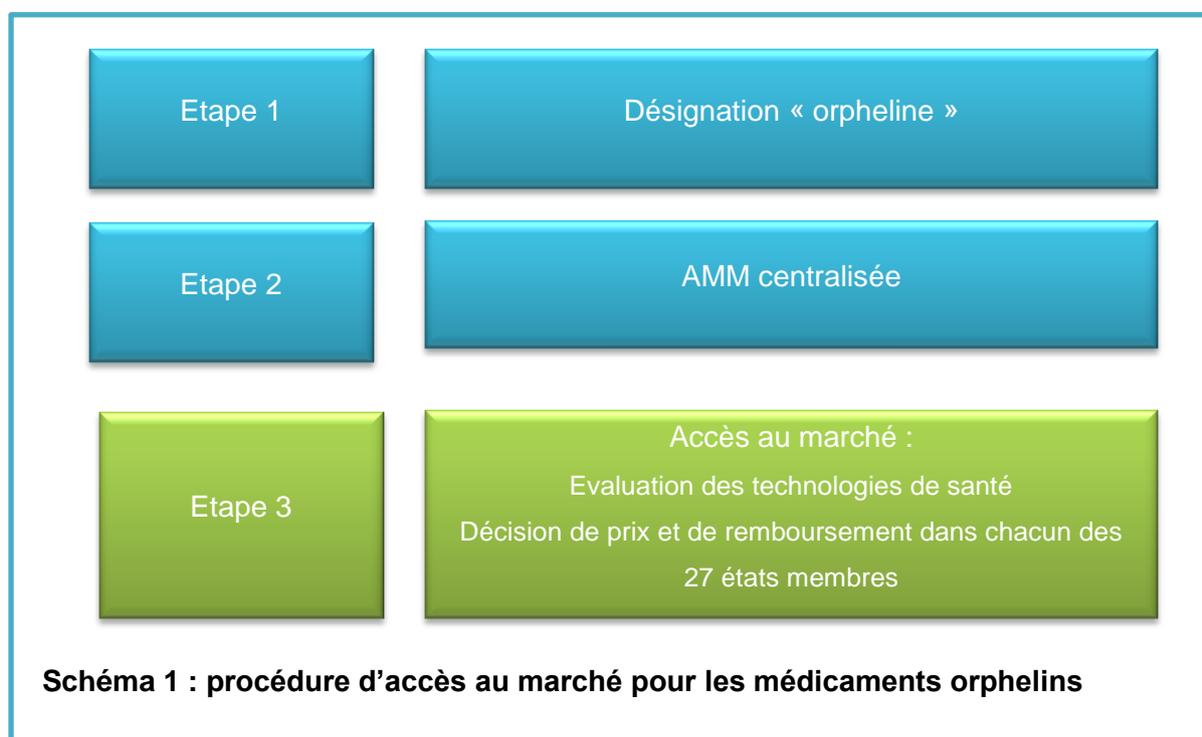
¹⁵ La progeria est une maladie génétique extrêmement rare qui provoque des changements physiques ressemblant fort à une sénescence accélérée de ceux qui en sont atteints (vieillesse accélérée dès la première ou la deuxième année de vie).

¹⁶ Dossier de presse Plan maladies rares II – lundi 28 février 2011

¹⁷ En 2011, 5 maladies rares font l'objet en France d'un dépistage néonatal systématique : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la mucoviscidose.

¹⁸ Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.

Pour accéder au marché, le médicament orphelin suit 3 étapes (cf. schéma 1). La première est la désignation, selon les critères énoncés ci-dessus, par un comité ad hoc créé au sein de l'EMA, le Comité des Médicaments Orphelins (COMP). Le COMP accorde une attention particulière à la qualification de la maladie et à ne pas accepter de fragmenter certaines pathologies courantes en sous catégories artificielles sans plausibilité médicale ou biologique¹⁹. Les critères qui ont présidé à la désignation seront réévalués par le COMP au moment de l'AMM. La deuxième étape est la demande d'AMM centralisée. Elle suit la voie classique mais pour les médicaments orphelins une assistance aux protocoles leur est gratuitement proposée par l'EMA. Enfin la troisième étape qui n'est plus gérée au niveau européen est d'obtenir le remboursement et le prix sous la responsabilité de chacun des 27 états membres.



Sur plus de 800 désignations, 5 seulement l'ont été sur le critère de rentabilité. Les autres ont argué le critère de prévalence. A ce jour, 63 médicaments orphelins ont été autorisés²⁰. Un bref calcul nous permet de constater que moins de 1%²¹ des maladies sont donc couvertes par un traitement. Les besoins restent donc immenses.

¹⁹ Cela aboutirait à une multiplication artificielle des maladies rares et des médicaments désignés comme orphelins.

²⁰ Registre communautaire des médicaments orphelins au 1er avril 2012.

²¹ Ratio 63 médicaments orphelins/7000 maladies rares <1%.

1.2 Spécificités de la recherche dans le domaine des maladies rares

Les particularités de la recherche et développement dans ce domaine soulèvent de nombreux obstacles scientifiques et économiques.

La première spécificité est la rareté de la maladie. Elle est souvent associée à une très forte hétérogénéité : une maladie rare peut se présenter sous différentes formes cliniques. Les essais cliniques doivent donc surmonter la faible prévalence en dépassant les frontières nationales, voire européennes, pour le recrutement des patients. L'expertise médicale est elle aussi très dispersée et restreinte à très peu de professionnels de santé. Il faut également composer avec l'absence de données épidémiologiques et le manque de recul sur l'évolution naturelle de la maladie qui rend extrêmement hasardeux la définition, a priori, des critères principaux d'efficacité. Les critères de substitution éventuels non validés ne permettent parfois pas l'évaluation satisfaisante du bénéfice clinique pour le patient et peuvent être remis en cause par les autorités d'évaluation compétentes. Certaines pathologies chroniques sont en outre d'évolution lente et nécessitent un suivi prolongé afin d'évaluer l'impact de nouvelles thérapeutiques. Les protocoles d'essais cliniques et les méthodes statistiques doivent être particulièrement bien pensés pour obtenir une démonstration significative du bénéfice du traitement malgré ces obstacles méthodologiques. Au final, le rapport bénéfice/risque d'un médicament orphelin doit être démontré au même titre que tout autre médicament qui obtient une AMM. Afin de permettre un accès rapide aux patients, les médicaments orphelins peuvent bénéficier, si cela est justifié, d'AMM sous circonstances exceptionnelles²² ou d'AMM conditionnelles²³. Ce qui signifie que l'évaluation clinique se poursuivra bien au-delà de l'AMM par le biais de registres internationaux, de suivis de cohortes ou encore, d'études cliniques post-AMM.

En amont des difficultés rencontrées par la recherche clinique, s'ajoutent l'absence de modèles animaux pour réaliser les études précliniques et la difficulté de production pharmaceutique de très petits lots expérimentaux avec un outil industriel inadapté. Les entreprises concernées peuvent ne pas disposer de l'expertise pharmaceutique de grands groupes industriels du médicament.

Toutes ces difficultés se traduisent par un coût de la recherche souvent qualifiée d'élevé mais dont l'évaluation précise est inconnue. Les laboratoires pharmaceutiques sont très discrets sur cette question. Ils omettent bien souvent d'évoquer les financements publics

²² AMM « pleine et entière ». Pour des raisons de la rareté de la maladie, le demandeur ne peut fournir des données complètes au moment de l'AMM. Il devra s'engager à verser annuellement des données complémentaires en particulier sur le risque.

²³ AMM accordée à titre provisoire pour répondre à un besoin médical non satisfait dans l'attente de données supplémentaires d'efficacité et de risque.

dont ont bénéficié les traitements lors du développement initial. Les coûts sont, par ailleurs, très hétérogènes selon les produits concernés. Entre un développement fondé sur un « usage bien établi » pour lequel le chercheur dispose déjà de publications relatives à la pharmacologie, l'efficacité et la sécurité du produit, et un produit innovant issu de la recherche de novo sur une maladie, l'écart est immense. La société Alexion a justifié le prix de l'éculizumab (Soliris[®]) par un investissement de 800 millions de dollars sur 15 ans pour l'obtention de l'AMM. Aux coûts de développement, s'ajoutent parfois, des coûts de production très importants pour garantir une qualité conforme aux Bonnes pratiques (procédés de biotechnologie très sophistiqués, contrôles adaptés, voire construction d'usines dédiées). À cet égard, Genzyme, spécialiste des traitements enzymatiques substitutifs issus de la biotechnologie, annonce des investissements en production préalables à l'AMM proches de 500 millions de dollars pour l'imiglucérase (Cerezyme[®]) et l'alpha alglucosidase (Myozyme[®]). La recherche pour certains médicaments orphelins peut être longue, coûteuse et risquée comme pour tout médicament innovant. Le taux d'échec entre la désignation et la mise sur le marché est de l'ordre de 80 à 90 %, un taux habituel dans le domaine du développement de médicaments. Toutefois, les investissements dans la recherche, la production et la commercialisation ne pourront être répercutés que sur un très faible nombre de malades à traiter. La question de la rentabilité surgit. Nous le verrons plus tard en détail, des incitations ont été nécessaires pour rendre ce secteur de « recherche et développement » attractif pour l'industrie.

1.3 Initiatives européennes et nationales pour accélérer la recherche et améliorer l'accès au traitement

1.3.1 Au niveau européen, une approche globale

Au travers de ses différentes structures et programmes, l'Union Européenne (UE) montre un soutien constant à la prise en charge des maladies rares. Elles figurent parmi les priorités des programmes de santé publique et de recherche de l'UE et ont bénéficié des grandes avancées en matière de réglementation pharmaceutique.

La politique européenne entend optimiser la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies rares par la création de réseaux, le partage d'expériences et de formations et la diffusion de connaissances²⁴. Des financements récurrents dédiés en faveur des maladies rares figurent au sein du programme d'Action Communautaire dans le champ de la santé

²⁴ Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions. Les maladies rares: un défi pour l'Europe. 2008.

publique. Le financement de projets de recherche « maladies rares » était une des priorités du 6^{ème} Programme Cadre de Recherche et Développement (PCRD) et les appels d'offres se sont poursuivis dans le cadre de l'actuel 7^{ème} PCRD.

Trois textes européens récents confirment le soutien apporté par l'UE dans ce domaine depuis plus de 20 ans. En 2008, la communication de la commission européenne définit une stratégie communautaire globale « pour aider les États membres à faire en sorte qu'en Europe, la reconnaissance, la prévention, le diagnostic, le traitement, les soins et la recherche concernant les maladies rares soient efficaces et performants²⁵ ». Le 8 juin 2009, la recommandation du Conseil de l'UE demande aux Etats membres un renforcement de l'action dans le domaine des maladies rares²⁶. En novembre 2009, la décision de la commission européenne établit formellement la création d'un groupe d'experts de l'UE pour les maladies rares (EUCERD)²⁷.

La disposition européenne la plus importante en la matière reste le règlement européen en faveur des médicaments orphelins adopté le 16 décembre 1999. Le statut de désignation de médicaments orphelins apporte de nombreux avantages : une assistance à l'élaboration de protocoles (avis scientifique gratuit de l'EMA), un accès à l'autorisation de mise sur le marché communautaire (AMM européenne centralisée) avec des exonérations de taxes et une mesure phare : l'obtention de 10 ans d'exclusivité commerciale garantissant un marché préservé de la concurrence. Cette disposition peut toutefois être levée notamment si un produit similaire présente un avantage²⁸ par rapport au médicament existant²⁹. Ainsi, 5 médicaments orphelins ont été successivement mis sur le marché, par des entreprises différentes, pour l'hypertension artérielle pulmonaire. Deux autres règlements européens incitatifs peuvent être également intéressants pour le développement de traitement des maladies rares : le règlement des médicaments pédiatriques adopté en 2006 et le règlement sur les médicaments de thérapies innovantes adopté en 2007 (produits de thérapie génique, cellulaire, de l'ingénierie tissulaire et des produits combinant dispositifs médicaux et cellules ou tissus). De plus, la dimension internationale de cette recherche bénéficie du rapprochement de l'EMA et la Food and Drug Administration (FDA) dans le domaine des bonnes pratiques cliniques avec un échange d'information et de collaboration en matière d'inspections.

²⁵ COMMUNICATION DE LA COMMISSION au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions. Les maladies rares: un défi pour l'Europe. 2008..

²⁶ RECOMMANDATION DU CONSEIL du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares.

²⁷ DECISION DE LA COMMISSION du 30 novembre 2009 établissant un comité d'experts de l'UE pour les maladies rares.

²⁸ Règlement (CE) N°847/2000. Article 3 : « si le médicament est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects ».

²⁹ Règlement (CE) N°141/2000 Préambule (8) : « Il importe que l'exclusivité commerciale accordée à un médicament orphelin n'empêche pas la mise sur le marché d'un médicament similaire pouvant procurer un bénéfice notable aux personnes souffrant de telles affections. »

1.3.2 Au niveau national, une priorité de santé publique.

La France a fait du traitement des maladies rares une des cinq grandes priorités de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004³⁰ et s'est impliqué depuis plus de vingt ans dans une politique proactive à tous les niveaux.

Le développement en France des médicaments orphelins a été fortement soutenu en termes de recherche, à travers l'ensemble des mécanismes de soutien à l'innovation mise en place dans les dix dernières années et bénéficie de dispositifs comme le crédit impôt recherche, mais aussi le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et la constitution, dans le cadre du premier plan national maladies rares (PNMR I) d'un réseau national de centres de référence.

Outre l'axe recherche, les deux plans successifs PNMR I et II³¹ ont permis la reconnaissance de la spécificité des maladies rares, le développement de l'information avec le portail Orphanet³², et surtout d'énormes progrès en termes de prise en charge avec la reconnaissance de 632 centres d'expertise comprenant 131 Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) et 501 centres de compétences, ainsi que la rédaction des premiers protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Le recueil des données (création d'une banque nationale de données maladies rares) et les collaborations internationales devront être renforcés.

Enfin, en termes d'accès et de remboursement, les médicaments orphelins bénéficient d'une prise en charge qui est probablement une des plus favorables en Europe :

- une mise à la disposition des patients de façon précoce par des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) délivrées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de Santé (ANSM). Ainsi, 72% des médicaments orphelins pour lesquels une AMM a été accordée, ont été administrés aux patients par le biais d'ATU 34 mois en moyenne avant l'obtention de leur AMM³³.
- l'inscription sur la « liste en sus » des produits onéreux pris en charge en dehors des tarifs hospitaliers pour garantir l'équité d'accès au sein des établissements d'hospitalisations (Médecine Chirurgie Obstétrique).
- les dispositions de l'article 56 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2006 (article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale) facilitant la prise en charge des médicaments orphelins).

³⁰ « Equité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des maladies rares »

³¹ Plan national maladies rares 2011-2014. Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe : une ambition renouvelée.

³² Une hotline « maladies rares info service » (MRIS) a été créée ainsi qu'une plateforme maladies rares financée principalement par l'AFM-Téléthon qui regroupe sur un même site la MRIS, l'alliance maladies rares, EURORDIS, Orphanet et le GIS-Maladies Rares.

³³ Rapport d'activité 2009 de l'ANSM.

- l'existence d'un encadrement réglementaire particulier qui évite les risques de dérive et de mésusage et permet aux Agences Régionales de Santé (ARS) d'exercer une maîtrise des prescriptions : primo-prescription par les centres de référence, la surveillance des prescriptions hospitalières de médicaments orphelins via les contrats de bon usage.

Quant à la récente Loi « médicaments » du 29 décembre 2010, elle renforce les dispositifs assurant la sécurité des patients devant une absence d'AMM. Le décret 2012-742 du 9 mai 2012 instaure les conditions d'élaboration par l'ANSM des Recommandations Temporaires d'Utilisation des spécialités pharmaceutiques (RTU) et les règles de prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie³⁴. Des utilisations en dehors d'une AMM validée sont nombreuses pour les maladies rares. Des mesures transitoires sont mises en place pour éviter toute interruption brutale de traitement ou de prise en charge³⁵.

1.4 Industrie pharmaceutique et maladies orphelines : un intérêt de plus en plus marqué

L'affichage d'une politique dérogatoire au droit commun, dont l'objectif est d'aménager certaines règles du marché pour répondre à des besoins de santé non satisfaits, a eu un impact qui dépasse largement les avantages réellement consentis aux laboratoires concernés.

Au premier temps du règlement européen, les petites et moyennes entreprises (PME) se sont révélées particulièrement efficaces pour développer des innovations thérapeutiques traitant les maladies rares. Il s'agit de sociétés de biotechnologies ou de petites sociétés pharmaceutiques spécialisées. Genzyme, Celgene, Alexion, BioMarin, OPi, Orphan Europe, Swedish Orphan, Shire en sont des exemples caractéristiques. Les grands groupes pharmaceutiques, tout d'abord par des rachats de PME, leur ont emboité le pas et ont manifestement opté pour une stratégie de croissance sur les marchés de niches. Ils sont désormais bien présents sur le marché des médicaments orphelins : Novartis, GSK, Pfizer ont été les premiers à réviser leurs modèles économiques et à investir dans ce secteur. Les perspectives de croissance de ce segment ont aiguisé l'appétit d'autres ténors de l'industrie pharmaceutique à la recherche de nouveaux produits en relais de

³⁴ Le décret 2012-740 du 9 mai 2012 sur la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation.

³⁵ Une lettre ministérielle sur la prise en charge des médicaments prescrits hors AMM, en particulier pour les maladies rares, assure qu'il n'y aura aucune interruption de traitement pour ces patients.

leur « blockbusters » tombés dans le domaine public. La fusion-acquisition de Genzyme par Sanofi-Aventis pour plus de 20 milliards de dollars en est une parfaite illustration³⁶.

Cet engouement est également expliqué par l'attrait du modèle de « recherche et développement » propre aux médicaments orphelins qui peut être exporté à des pathologies communes. Le laboratoire Novartis a développé un savoir-faire en la matière. Il concentre ses efforts de recherche sur les pathologies rares pour lesquelles le besoin médical est non satisfait et dont les mécanismes génétiques sont bien compris. Nombre de ces maladies partagent certaines caractéristiques avec des affections plus courantes. Dès lors qu'un traitement fait la preuve de son efficacité contre une affection rare, il peut être testé sur d'autres pathologies plus répandues³⁷. Il est également intéressant de constater que le concept de médecine personnalisée, en développement actuellement, et qui concerne le traitement d'un petit groupe de malades, implique un rapprochement avec le modèle des maladies rares.

En conclusion, les maladies rares sont le plus souvent graves, chroniques et invalidantes. Elles sont définies comme telles, en Europe, lorsqu'elles touchent moins de 5 personnes 10 000. Les malades bénéficient rarement de réponses thérapeutiques adaptées. L'industrie pharmaceutique est peu encline à développer des médicaments orphelins par manque de visibilité et de rentabilité compte tenu de l'étroitesse du marché. L'Union Européenne et la France ont pris des dispositions pour inciter les industriels à investir et commercialiser des traitements pour les maladies rares. Cela a porté ses fruits mais les besoins restent immenses.

³⁶ GIRARD C. AVENARD G., 2012, « Médicament orphelins : vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marche de niches ? » BIOTECH FINANCES, 13 février 2012, N° 538.p.6.

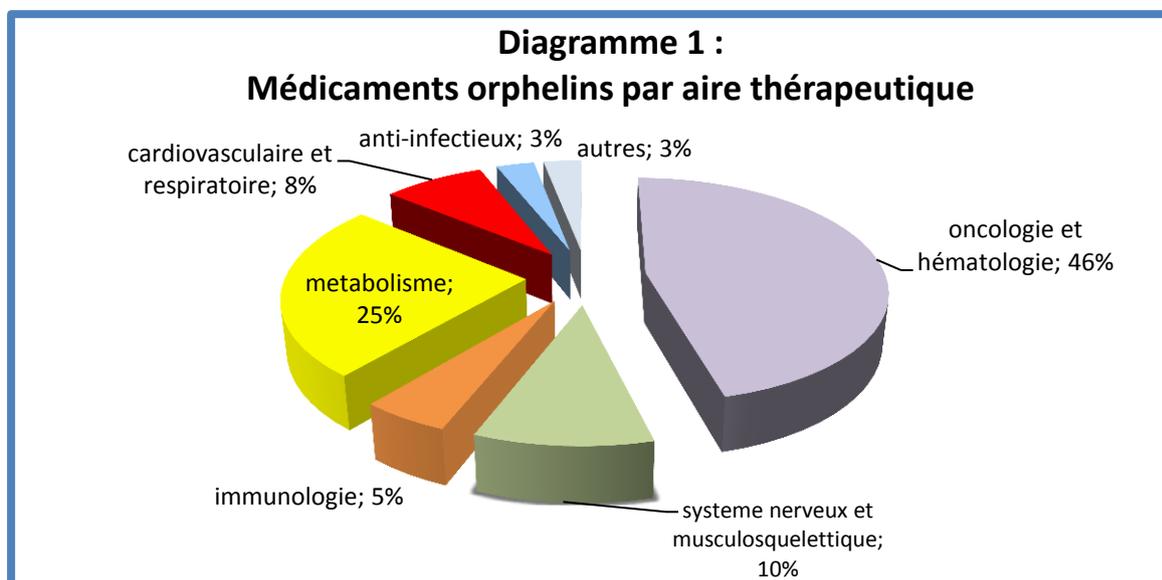
³⁷ Young C, Industry Challenges in the International Context : one global Pharma company perspective 3rd IRD/iRC, Montreal, CANADA 08-09 Oct 2011.

2 Disponibilité et prise en charge des médicaments orphelins

2.1 Disponibilité des médicaments orphelins en France en Europe

Parmi les 63 médicaments orphelins autorisés en Europe³⁸ à ce jour, 52 sont disponibles et pris en charge en France. Huit poursuivent les procédures de remboursement ou de prix³⁹, parfois depuis plusieurs années. Seul un produit a reçu une décision défavorable à sa prise en charge⁴⁰. Enfin, deux autres⁴¹ n'ont pas fait l'objet de demande de prise en charge en France par les laboratoires concernés. Treize sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables en ville. A ceux-ci, il convient d'ajouter 21 médicaments hospitaliers « rétrocédés » par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et ainsi disponibles pour les patients ambulatoires⁴². Seule, la quinzaine de produits restants, n'est disponible que pour les patients hospitalisés.

Près de 50% des médicaments orphelins sont indiqués en cancéro-hématologie, pour l'essentiel dans le myélome multiple et la leucémie myéloïde chronique et 25% dans les maladies métaboliques, comme par exemple, les traitements des maladies de Fabry ou de Gaucher.



³⁸ AMM centralisées de « médicament orphelin » au sens du règlement 141/2000CE au 1^{er} avril 2012.

³⁹ Cayston®, Esbriet®, Myozyme®, Mercaptopurine Nova®, Plenadren®, Siklos®, Votubia®, Vyndaquel®.

⁴⁰ Mepact®.

⁴¹ Peyona®, Rilonacept®.

⁴² A titre dérogatoire, et sous certaines conditions, la PUI hospitalière peut être autorisée, par l'agence régionale d'hospitalisation, à rétrocéder des médicaments achetés par l'établissement de santé, à des patients ambulatoires (article L.5126-4 du CSP).

Le profil des produits est hétérogène. Il existe des médicaments relativement anciens ou, d'anciennes préparations hospitalières qui ont bénéficié du statut dans une indication de maladie rare. Ceux-ci côtoient de nouvelles molécules développées spécifiquement pour des maladies rares.

Des inégalités importantes, décriées par les associations de patients, sont observées en matière de disponibilité et de prix des médicaments orphelin, entre les pays européens. Les données recueillies auprès des associations de patients par EURORDIS en 2010 dans 10 pays européens, confirme la position privilégiée de la France. En termes d'accès, la France est en tête, suivie par les Pays-Bas et le Danemark avec près de 90% de médicaments disponibles. Ces 3 pays sont loin devant l'Espagne, la Roumanie et la Grèce qui disposent de moins de 35% des médicaments disponibles. Cette étude montre également que certains pays mettent rapidement sur le marché les produits dès l'AMM, alors que d'autres sont beaucoup plus lents. En outre, des disparités de prix sont observées entre les pays européens avec un ratio de l'ordre de 1,6 en moyenne ; le prix est moindre en France (1) et plus élevé en Espagne (1,2) et plus encore en Italie (1,6). Ces données sont à considérer avec prudence car de nombreux patients ne connaissent pas le prix officiel pratiqué dans leur pays. Par ailleurs, le prix réel payé par leur système de santé est parfois très éloigné du prix facial. En France notamment, des remises participent à limiter le coût pour la collectivité (cf 2.3).

Cette position favorable de la France s'explique par les conditions locales de marché. La France, pays le plus lucratif d'Europe pour le médicament, incite les compagnies pharmaceutiques à entreprendre rapidement les démarches nécessaires à la commercialisation. En contrepartie, cela lui confère une capacité de négociation plus importante. La France a également pris des dispositions nationales concrètes pour soutenir la commercialisation des médicaments orphelins : la loi de financement de la sécurité sociale de 2000 exempte ces médicaments des contributions spécifiques (taxes Afssaps, dépenses de promotion, taxes grossistes, remises CEPS...) dues par l'industrie pharmaceutique. De même, notre pays leur offre un accès aux procédures accélérées de prise en charge conçues pour les médicaments innovants : dépôt et instruction anticipés par la commission de la transparence⁴³ (CT) et fixation accélérée du prix par la CEPS, (procédure dite de « dépôt de prix »).

⁴³ « Dès la réception d'un avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et sans attendre la décision d'AMM ». Règlement intérieur de la commission de la transparence. p17.

2.2 Circuit de prise en charge des médicaments orphelins

Après obtention d'une AMM, les modalités d'admission au remboursement et de fixation des prix des médicaments orphelins suivent, en France, les règles de droit commun.

L'instruction d'une demande de prise en charge⁴⁴ débute par l'évaluation des données cliniques du dossier réalisée par la Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS)⁴⁵. Celle-ci rend un avis précisant notamment le Service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament. Le niveau de SMR est fondé principalement sur les « performances » cliniques du produit, la gravité de la maladie et son intérêt pour la santé publique. Ce premier critère détermine le remboursement du médicament et son taux. L'ASMR⁴⁶, critère d'appréciation du progrès médical apporté par rapport aux traitements disponibles, sera utilisé pour la négociation de prix. L'évaluation de l'ASMR repose (i) sur le caractère innovant (nouveau mécanisme d'action, nouvelle classe, nouveau mode d'administration), (ii) sur l'intérêt thérapeutique (quantité d'effet du produit ou meilleure tolérance) que le produit pourrait apporter dans son indication et (3) sur sa capacité à répondre à un besoin médical, non encore, ou insuffisamment couvert. Dans son avis, la CT précise la population cible concernée, exercice délicat pour les médicaments orphelins qui souffrent souvent de l'absence de données épidémiologiques solides.

Lorsque le SMR est suffisant, le médicament est, a priori, éligible à la prise en charge par la collectivité. Il doit alors passer par la phase de négociation du prix, qui prend principalement en compte le niveau d'ASMR (et le SMR dans une moindre mesure), le prix des traitements ayant la même indication, les volumes de vente prévus et les conditions d'utilisation du médicament en vie réelle⁴⁷. Cette mission du CEPS⁴⁸ porte sur les médicaments ambulatoires remboursés mais aussi, sur les médicaments hospitaliers, dès lors qu'ils sont onéreux (inscrits sur la « liste en sus »)⁴⁹ et/ou rétrocedés. Si la

⁴⁴ Pour être pris en charge par l'Assurance Maladie, un médicament doit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et/ou agréés à l'usage des collectivités (liste positive) publiée au Journal officiel.

⁴⁵ Commission scientifique indépendante constituée d'experts cliniciens. Elle a été créée par l'article R. 163-15 du Code de la Sécurité sociale. Elle réalise pour le médicament l'évaluation dite « des technologies de santé (Health Technology assessment, HTA) ».

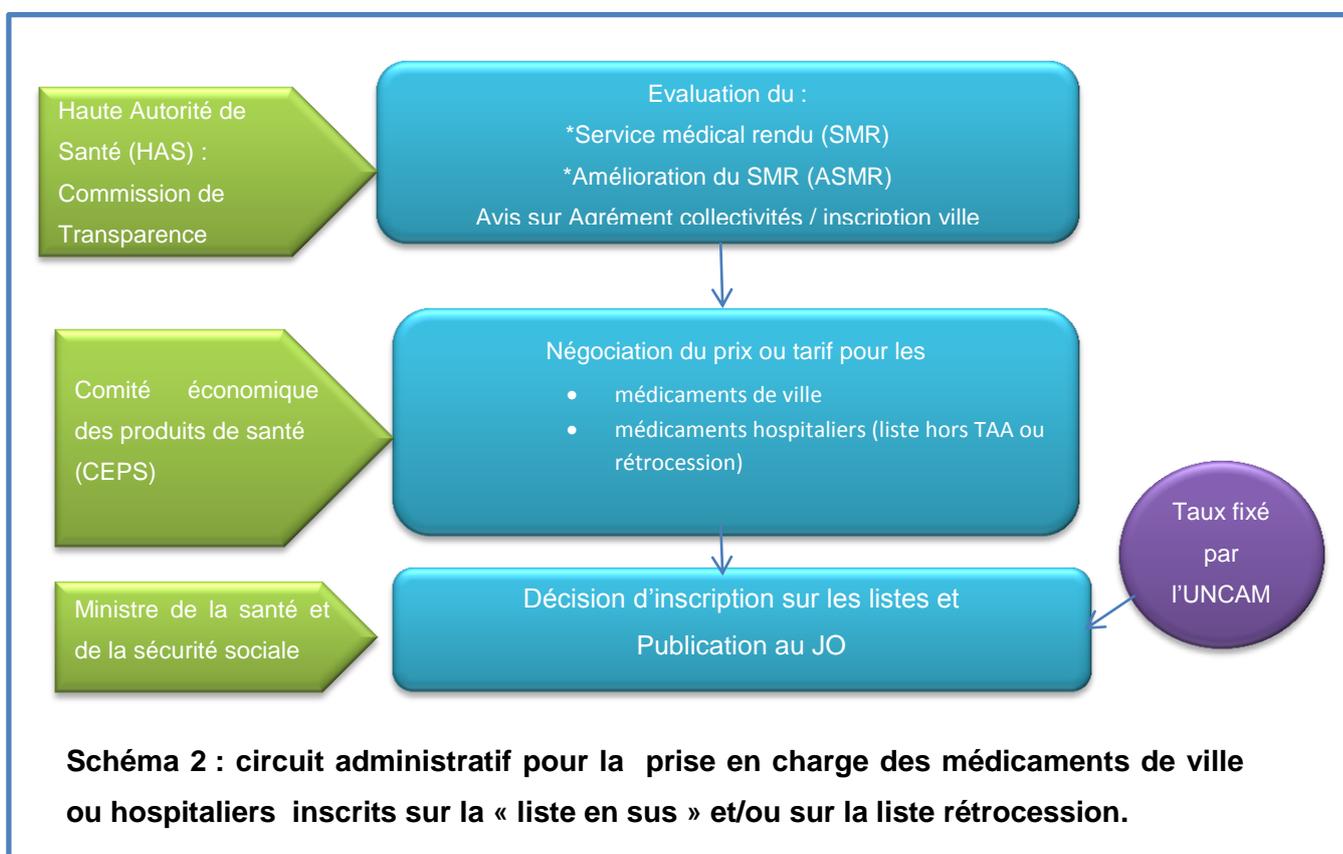
⁴⁶ Il est apprécié par la Commission sur une échelle de I (amélioration majeure) à IV (amélioration mineure).

⁴⁷ Article L162-16-4 du code de la sécurité sociale.

⁴⁸ Accord-cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (modifié par avenants du 26 octobre 2009 et du 7 octobre 2010)

⁴⁹ Le CEPS fixe pour les médicaments inscrits sur la liste hors TAA, un tarif de responsabilité, c'est-à-dire une base de remboursement par l'assurance maladie. Le prix de vente du médicament reste libre. L'article R. 162-16-6 du code de la sécurité sociale précise qu'en aucun cas la différence entre le tarif de responsabilité et le prix de vente aux établissements ne peut être facturée aux patients.

rétrocession permettait auparavant de bénéficier de la liberté des prix à l'hôpital, un prix de cession est désormais fixé par le CEPS. En pratique, le CEPS exerce donc son contrôle sur presque l'intégralité des prix des médicaments orphelins⁵⁰.



La décision de prise en charge revient au Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale qui inscrit le produit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (ville)⁵¹ et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (hôpital) et publie ces informations au Journal Officiel.

Contrairement au rapprochement communautaire existant pour l'AMM, les décisions de prix et les modalités de remboursement des médicaments restent des prérogatives de chaque État membre⁵². Les différences sont notables d'un pays à l'autre en ce qui concerne la nature des données de santé prises en compte (refus ou acceptation des critères cliniques de substitution, des critères composites, des QALYs)⁵³. A ce titre, l'approche anglaise des QALYs est très éloignée de celle défendue par la France. Au

⁵⁰ Seuls deux médicaments, purement hospitaliers, pris en charge au sein des groupes homogènes de séjour (GHS) n'ont pas été étudiés par le CEPS.

⁵¹ Pour les médicaments en ville, l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) se prononce sur le taux de prise en charge.

⁵² Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie.

⁵³ ENRST AND YOUNG. 2011. Rapport CAVOD.

Royaume Uni, le prix est fixé librement par l'industriel. Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) procède, de façon non systématique, à une évaluation médico-économique. La décision de prise en charge repose sur le rapport coût-efficacité (coût annuel par QALY) confronté à un seuil prédéterminé. Cette démarche est controversée tant sur le plan méthodologique qu'éthique. Elle est incompatible avec l'évaluation des médicaments orphelins notamment dits « ultra-rares » qui doivent bénéficier de dérogations. Selon les états membres, la décision de prise en charge peut également relever du niveau national ou régional. C'est le cas de l'Italie, par exemple.

2.3 Négociation du prix des médicaments orphelins auprès du CEPS

L'administration des prix des médicaments, choisie par la France, a pour objectif de concilier la pérennité du système de santé et l'égal accès de tous aux meilleurs traitements, dans le cadre d'une politique de concertation avec l'industrie pharmaceutique. La nécessité pour le laboratoire, lors de sa demande de prix, de répercuter ses investissements sur un nombre limité de patients implique un surcoût, lié à la rareté de la maladie. Le caractère innovant du traitement est également un facteur explicatif primordial : l'arrivée d'un médicament orphelin innovant et efficace dans un désert thérapeutique explique un « crantage » des prix à un niveau élevé.

Si la tarification relève de considérations économiques, elle est aussi le reflet d'orientations politiques. Le CEPS doit mettre en œuvre les instructions ministérielles dont il résulte notamment que les principales innovations doivent être mises en vente à des prix dits « de niveau européen⁵⁴ » au moins pendant un certain temps⁵⁵. Cette règle a été traduite dans l'accord cadre par la politique conventionnelle relative aux médicaments avec ASMR. Cela concerne, de ce fait, les médicaments orphelins évalués par la CT à des niveaux d'ASMR I, II ou III⁵⁶. Ainsi, il est prévu, qu'en contrepartie d'un « prix européen », l'inscription de ces médicaments peut être subordonnée à des engagements sous la forme (i) de reversements, appelés « remise produit », parfois importants, si les prescriptions dépassent la population cible de l'ASMR⁵⁷ et également (ii) à la réalisation d'études post-AMM. Les clauses conventionnelles peuvent aussi prévoir à échéance ou sous conditions (extension d'indication, arrivée d'un médicament concurrent moins coûteux) une révision des prix⁵⁸. Toutefois, si, au niveau de prix européen, la dépense pour l'assurance maladie apparaît non justifiée par le bénéfice attendu pour les patients,

⁵⁴ Accord-cadre, p.8 : « Prix acceptés dans les pays suivants : Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni ».

⁵⁵ Rapport d'activité du CEPS. 2008, p.54.

⁵⁶ Accord-cadre, p.5.

⁵⁷ Clauses dites « de volume ».

⁵⁸ Rapport d'activité du CEPS. 2009, p.67

l'absence de prise en charge ne peut être exclue. Cela revient donc à ne pas suivre l'avis de la CT recommandant sa prise en charge, pour des motifs de prix. Cela peut se produire, comme nous le verrons par la suite. Quant aux médicaments sans ASMR (ASMR V), ceux-ci ne sont remboursés que s'ils permettent de faire des économies pour la sécurité sociale. Il est arrivé que la CT ne reconnaisse pas, suite à son évaluation, le « bénéfice notable », par rapport à l'existant, que la Commission Européenne avait pu reconnaître aux médicaments orphelins concernés. Cela demeure extrêmement rare (moins de 10% des évaluations) mais suscite la polémique auprès de l'industrie et des associations de patients.

La négociation de prix est un exercice compliqué, plus encore pour les médicaments orphelins. La première difficulté consiste à déterminer la population cible malgré des données parfois discordantes. La deuxième difficulté est d'établir un équilibre entre les attentes de l'entreprise, ce que l'on exige d'elle et le besoin, ou l'urgence [en matière de maladie rare], que ce médicament soit sur le marché pour les malades.

Le cadre conventionnel est toujours privilégié. Cependant, à défaut d'entente, la possible fixation d'un prix d'autorité par le CEPS figure à l'article L162-16-4 du code de la sécurité sociale⁵⁹. Le laboratoire peut alors décider de ne pas commercialiser le médicament s'il estime que le prix publié compromet ses intérêts essentiels.

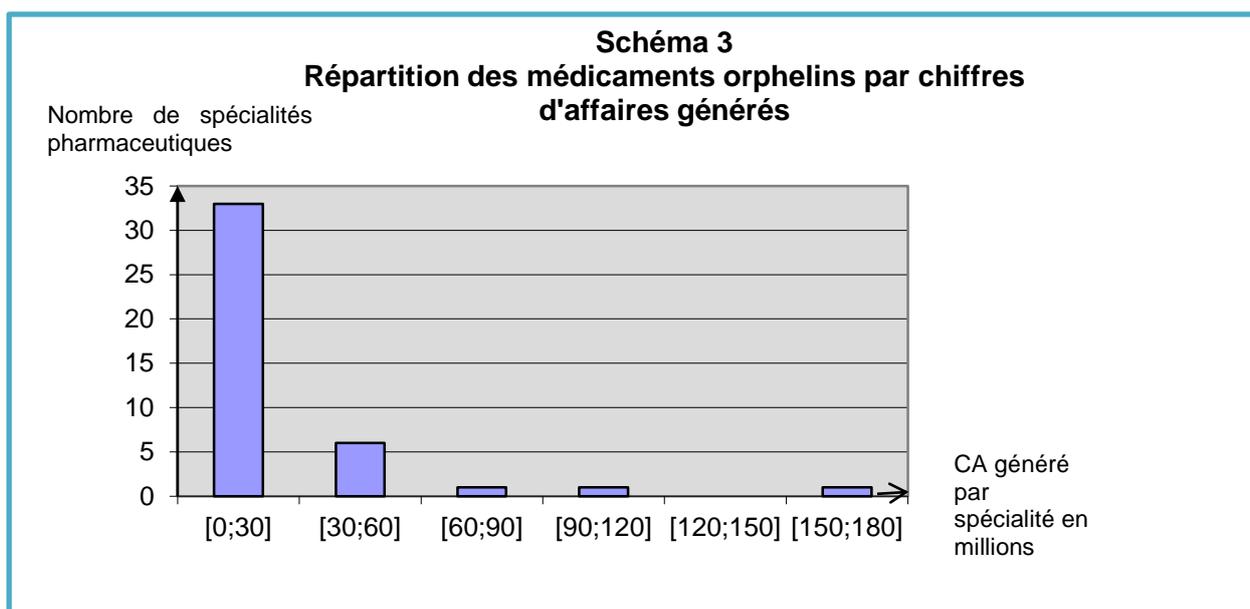
Fort de la politique volontariste de la France en matière d'accès aux médicaments orphelins, le CEPS a conduit des négociations afin de permettre aux patients d'y accéder. Toutefois, en 2008, le CEPS s'est interrogé sur le bienfondé du maintien d'avantages spécifiques « pour les orphelins à CA élevé dont la rentabilité de marché est au moins aussi bien assurée que celle de la plupart des médicaments non orphelins ». Pour lui faire écho, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2011 a restreint l'application de l'exonération de remises quantitatives par agrégat des médicaments orphelins à ceux dont le CA est inférieur à 30 millions d'euros. Cette limitation a été perçue, par l'industrie et les associations de patients, comme un signe de désengagement même si l'avantage reste effectif pour la très grande majorité des médicaments orphelins. Mais une autre mesure de régulation, bien qu'acceptée par le LEEM (Les EntrEprises du Médicament), vient alimenter ces craintes. Face à la croissance des dépenses de ce secteur et pour préserver l'assurance maladie de dépenses incontrôlées, le CEPS a renforcé les mesures conventionnelles existant pour les médicaments innovants : en échange de l'acceptation d'un prix européen, le CEPS peut demander, aux entreprises exploitant un médicament orphelin dont le coût annuel par patient excède le montant de 50K€, de s'engager à le fournir à l'ensemble des malades concernés, sans aucune restriction, tout

⁵⁹ Les tarifs de responsabilité des spécialités de trabectedine (Yondelis®) ont été fixés unilatéralement par le CEPS par décision du comité économique des produits de santé en date du 17 février 2011.

en reversant à l'assurance maladie l'intégralité du CA réalisé au-delà d'un montant fixé forfaitairement⁶⁰. Même si la notion de plafond n'est pas explicitement mentionnée, certaines associations de patients s'inquiètent d'une dérive vers une logique de seuil de dépense annuelle maximale par patient à 50 K€ qui pourrait modérer l'intérêt de l'industrie pour ce secteur.

2.4 Les médicaments orphelins sont-ils chers ?

Malgré le nombre réduit de médicaments orphelins et de patients, la somme de leurs coûts ne permet plus de considérer leur impact budgétaire comme négligeable au sein du budget de l'assurance maladie. Sur les 25 milliards d'euros en prix fabricant hors taxe (PFHT) que représentent les dépenses en médicaments remboursables (ville et hôpital), les produits orphelins ont représenté un CA de 1,05 milliard d'euros en 2010, soit 4,2% du marché global. Leur taux d'évolution reste soutenu avec une croissance à deux chiffres (+13 % en 2010), dix fois supérieure à celui du marché global du médicament (1,3% en 2010)⁶¹.



Source : tableau en annexe 2

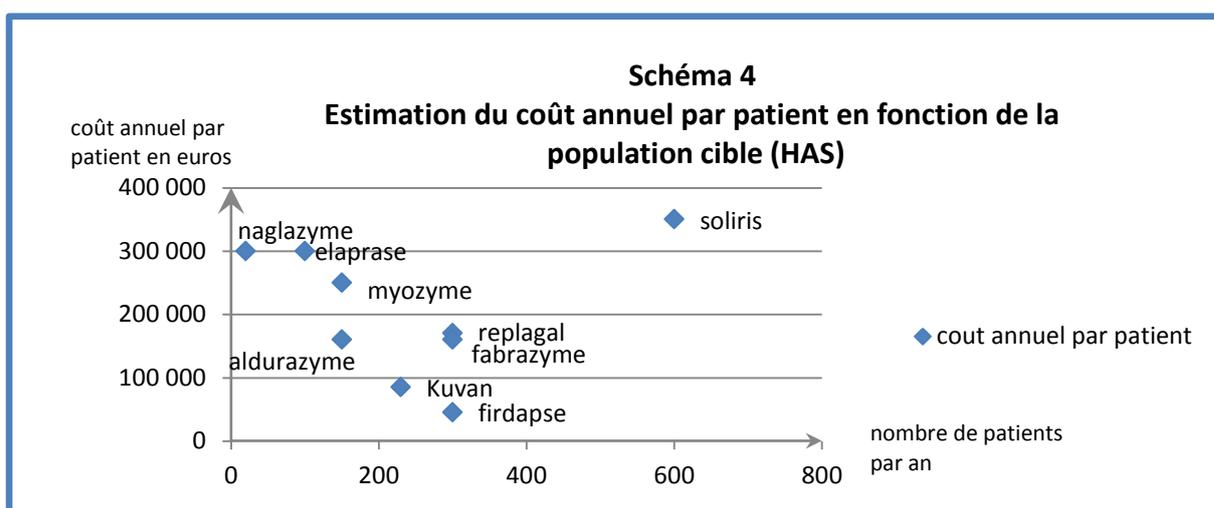
L'analyse de la distribution des CA des médicaments orphelins permet de mettre la lumière sur une autre réalité. D'après les données de CA que nous avons pu collecter pour 43 sur les 52 médicaments orphelins commercialisés en France, l'hétérogénéité est flagrante.

⁶⁰ Accord-cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (modifié par avenants du 26 octobre 2009 et du 7 octobre 2010).

⁶¹ Rapport d'activité du CEPS. 2010. p12.

Au-delà de l'unité que lui confère le statut des médicaments qui la constituent, cette catégorie comporte des produits dont le profil économique est très différent. En effet, certains d'entre-eux sont devenus de véritables "blockbusters". La superposition des 7 indications orphelines de l'imatinib (Glivec®), pour lesquelles l'intérêt thérapeutique a été souligné, génère un marché (population cible) qui, cumulé, va bien au-delà des critères de prévalence d'une maladie rare. Avec un CA proche de 180 millions d'euros, il figure comme le 10^{ème} médicament remboursé par l'assurance maladie en 2010. Quatorze autres médicaments affichant un CA supérieur à 20 millions d'euros avaient été identifiés par M. Vasselle, rapporteur du Sénat pour la LFSS 2011⁶². A l'opposé, 80% des médicaments orphelins ne représentent que 20 % du marché d'après les données du CEPS⁶³. En particulier, les CA de la cladribine (Litak®) ou du ziconotide (Prialt®) seraient de l'ordre de 500 000 euros. De même, l'ensemble des 4 médicaments orphelins exploités par Orphan Europe génèreraient au total un CA de l'ordre de 6 millions d'euros.

Plus encore que le coût global, le coût individuel par patient pour un médicament orphelin est remarquable⁶⁴. Ce secteur est le seul à atteindre des coûts de traitement annuels de l'ordre de 100 000 euros par patient : les traitements de substitution enzymatique par imiglucérase (Cérézyme®) et vélaglucérase (VPriv®) dans la maladie de Gaucher peuvent atteindre jusqu'à 500 000 euros par an⁶⁵. Parmi huit médicaments connus pour leur coût annuel individuel élevé, la tendance montre que ceux-ci sont en lien avec la population cible telle qu'elle a été estimée par la HAS : le facteur « rareté » se retrouve dans une certaine mesure dans le prix par patient.



Source : tableau en annexe 4

⁶² Tableau en annexe 3.

⁶³ Rapport d'activité du CEPS. 2010. p12

⁶⁴ GIRARD C. AVENARD G., 2012, Médicament orphelins : "vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marche de niches ? BIOTECH FINANCES. 06 février 2012. N° 537. 3p.

⁶⁵ BROISSAND C. Circuit du médicament/ATU dans le traitement de la Maladie de Gaucher : mode d'emploi. 26 novembre 2010. Journée du CETG..

Le progrès thérapeutique est également un facteur explicatif pour ces médicaments, qui hormis l'amifampridine (Firdapse®), disposent d'une ASMR comprise entre I et III. Rareté et progrès thérapeutique conduisent à des prix particulièrement élevés.

Si certains semblent justifiés, il n'en demeure pas moins que les coûts « astronomiques » viennent défier l'absence de rentabilité présumée qui a légitimé la mise en place du règlement orphelin. Médicament orphelin ne rime pas et ne doit pas rimer avec prix exorbitants. Des demandes de prix de la part de l'industrie, considérées comme abusives, viennent discréditer l'ensemble du dispositif et pourraient compromettre l'acceptabilité des pouvoirs publics, voire de la société.

En conclusion, au sein de l'Union Européenne, la France est le pays apparaissant comme le plus généreux en termes d'accès aux médicaments orphelins. Afin d'être pris en charge par la solidarité nationale, les médicaments orphelins suivent, en France, les règles de droit commun : évaluation par la CT, fixation d'un prix ou tarif par le CEPS et décision d'inscription au remboursement prise par le Ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale. L'analyse des prix des médicaments orphelins montre une grande hétérogénéité. Certains produits sont devenus, à l'évidence, très rentables.

3 Accès aux médicaments orphelins : obstacles et pistes d'amélioration.

3.1 Obstacles

3.1.1 Le prix peut-il être un frein à l'accessibilité au médicament ?

Certes, le prix d'un médicament orphelin déroge aux règles du marché pour assurer, à l'industriel, une rentabilité. Il est un facteur d'attractivité pour encourager les développements. Toutefois, les ressources limitées des finances publiques ne permettent pas d'accepter des prix sans limites. Plusieurs exemples illustrent comment le prix élevé d'un médicament orphelin peut, a contrario devenir, d'une manière ou d'une autre, un frein à l'accès au traitement.

Les indications orphelines, accordées à des molécules déjà commercialisées, connaissent aussi un essor, puisque celles-ci peuvent également bénéficier du règlement orphelin. Le cas de l'hydroxycarbamide (Siklos®)⁶⁶ est emblématique du bras de fer qui peut exister entre l'industrie et les pouvoirs publics en matière de tarification pour des médicaments dont les alternatives hors AMM sont bien moins coûteuses. Depuis son AMM et son évaluation par la CT en 2007 (ASMR IV par rapport à l'utilisation hors AMM de l'hydroxycarbamide (Hydréa®), l'hydroxycarbamide (Siklos®) n'a pu être inscrite sur les listes de prise en charge faute d'accord sur le prix. Aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec cette spécialité. Lorsque l'AMM repose sur un usage déjà bien établi peut-elle raisonnablement justifier une multiplication des prix par cent⁶⁷ ? La position des associations de patients qui soutiennent le laboratoire dans ce conflit⁶⁸ est compréhensible pour leur accès au médicament. Selon Ségolène Aymé, ex-Directrice d'Orphanet, ce conflit pourrait avoir des implications sur le développement des indications orphelines. « L'investissement en amont, même s'il est moindre, puis celui nécessaire du suivi de la sécurité et de l'efficacité clinique sur dix ans doivent avoir un prix en rapport », conclue-t-elle. « Sinon, on risque de tuer l'innovation⁶⁹ ». Du point de vue du CEPS, la seule désignation de médicaments orphelins ne suffit pas et la justification d'un tel surcoût doit être apportée par le laboratoire.

De la même manière, d'autres médicaments utilisés hors AMM ou des préparations hospitalières très peu coûteuses ont connu une inflation très importante de leur coût, une fois l'AMM orpheline obtenue (amifampridine (Firdapse®), acide N-carbamyl-L-glutamique

⁶⁶ Traitement de la drépanocytose.

⁶⁷ FERNER R. 2010. The problem of orphan drugs : incentives to make orphan drugs should be proportionate to their benefits. BMJ 2010 ; vol 341. p1059

⁶⁸ Le laboratoire a formé deux recours auprès du Conseil d'Etat (CE) qui ont été rejetés.

⁶⁹ GUIGNOT C. Innovation thérapeutique. Les médicaments orphelins enfin reconnus. Décision santé p1.

(Carbaglu®), thalidomide (Thalidomide Celgène ®)...⁷⁰). La France les a pris en charge. Mais d'autres pays n'en ont pas fait de même au sein de l'Europe. Dans les pays décidant de la prise en charge selon des critères médico-économiques (Angleterre), l'arrivée du médicament orphelin non « coût-efficace » s'est traduit par un recul dans l'accès aux traitements. Les solutions alternatives (retour aux préparations hospitalières ou importations de spécialités moins onéreuses) se heurtent aux dispositions de l'article 8 du règlement (CE) n°141/2000 qui confèrent une exclusivité commerciale de 10 ans à tout médicament désigné comme orphelin disposant d'une AMM. Le plaidoyer des médecins anglais adressé à leur gouvernement sur le prix des médicaments orphelins conclut de la sorte : « Loin d'encourager le développement de nouveaux traitements pour les maladies orphelines, la législation sur les médicaments orphelins, limite sévèrement la disponibilité des traitements existants⁷¹ ».

Les médicaments dits « innovants » ne sont pas épargnés par ces considérations. Bien que n'étant pas un médicament orphelin, l'ipilimumab⁷² (Yervoy®, laboratoire BMS) indiqué dans le mélanome métastaté (AMM centralisée du 13 juillet 2011) mérite d'être cité ici car son profil est proche de celui d'un médicament orphelin innovant. Mis à disposition des patients par le biais d'ATU, le produit, initialement cédé gratuitement, a ensuite été vendu aux hôpitaux au prix de 80 000 euros par cure (prix fixé librement, équivalent au prix de commercialisation aux USA). Choqués par le niveau de prix exigé au regard de la performance du produit, et dans l'incapacité d'en assurer le financement par l'enveloppe fermée des crédits des Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC)⁷³, certains établissements ou certaines ARS ont refusé de référencer le médicament, privant de ce fait les patients d'une option thérapeutique. Un an après son AMM et six mois après son avis de CT⁷⁴ qui ne lui reconnaît qu'un avantage mineur, la négociation du prix avec le CEPS n'a toujours pas abouti.

Dans le même esprit, il sera important de suivre le cas de la pirféridone (Esbriet®) indiquée dans la fibrose pulmonaire idiopathique et pour laquelle la CT reconnaît seulement un SMR faible et une ASMR mineure compte tenu de l'incertitude sur la quantité d'effet et le bénéfice clinique escompté⁷⁵. Ce produit pourrait compléter la liste de médicaments pour lesquels l'inscription est différée si les prétentions financières du laboratoire ne sont pas en rapport avec l'intérêt thérapeutique effectivement démontré.

⁷⁰ HAWKES N. 2010, « What makes an orphan drug ? » BMJ 2010;vol 341:c6459 p1079

⁷¹ Ibidem.

⁷² La désignation orpheline d'ipilimumab dans le mélanome métastatique a été accordée en 2004 par la FDA ; en Europe jamais le médicament n'a eu le statut d'orphelin.

⁷³ Les ATU étaient précédemment financées par les crédits MIGAC.

⁷⁴ Avis de la CT du 14 décembre 2011 : « Yervoy® apporte un SMR important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique. »

⁷⁵ Avis de la CT du 14 mars 2012, p.14.

Découlant du prix élevé, les modalités de prise en charge peuvent aussi être préjudiciables à la mise à disposition des patients. La trabectedine (Yondelis®) est un médicament orphelin agréé à l'usage des collectivités⁷⁶ dans ses deux indications : le sarcome des tissus mous et le cancer de l'ovaire. La CT lui a reconnu un SMR important mais pas d'ASMR (ASMR V). Il s'agit d'un médicament onéreux qui n'a été inscrit sur la liste en sus que dans l'indication du cancer de l'ovaire⁷⁷. Si le traitement des sarcomes des tissus mous (une centaine de patients en France) a initialement bénéficié d'un dispositif dérogatoire de financement⁷⁸, sa prise en charge est dorénavant entièrement supportée par les établissements de santé dans le tarif du Groupe Homogène de séjour (GHS) concerné. Il ressort que selon l'établissement dans lequel le patient est hospitalisé pour cette pathologie, le recours au traitement par la trabectedine peut ou non être financé. Des inégalités d'accès aux soins en découlent. Les ARS ne manquent pas d'être sollicitées sur ce point.

3.1.2 Autres obstacles

Une fois l'AMM obtenue, le principal obstacle de l'accès aux médicaments orphelins est, nous l'avons vu, celui de la fixation des prix et de la prise en charge. Néanmoins, d'autres facteurs entrent en jeu.

La priorité (ou son absence) donnée aux maladies rares et aux médicaments orphelins dans le budget de santé et la capacité des autorités à surveiller et à gérer la consommation de ces médicaments pour maîtriser les budgets malgré des prix élevés exercent une influence sur les décisions. En France, la priorité en faveur des médicaments orphelins a été clairement recherchée et leur bon usage est garanti, d'une part, via l'encadrement des prescriptions (centres de référence, centres de compétence, contrat de bon usage du médicament) et, d'autre part, grâce à la régulation économique. Ce dernier point contribue à éviter les dérapages financiers liés à des usages inappropriés. Par ailleurs, le bon usage est renforcé par les contrôles exercés par les PUI lors de la délivrance ou par les ARS.

La constitution et les modalités de travail des groupes d'experts qui participent à l'évaluation en vue du remboursement ont également été citées comme pouvant freiner

⁷⁶ Cela permet aux établissements de santé, d'acheter la trabectedine (Yondelis®) et de l'utiliser dans l'ensemble de ses indications.

⁷⁷ La maîtrise du taux d'évolution des dépenses de la liste en sus a été portée à 2% en 2012.

⁷⁸ Le produit était financé à prix libre par l'hôpital sur les crédits MIGAC des établissements de santé qui l'administrent.

l'accès équitable aux traitements⁷⁹. De ce point de vue, la France, de nouveau, bénéficie d'une grande capacité d'expertise scientifique indépendante spécialisée et d'une ouverture vers les réseaux d'échanges de données⁸⁰. La difficulté pour les experts de se prononcer réside ailleurs : le bénéfice clinique des médicaments orphelins est souvent insuffisamment documenté au stade de l'AMM malgré les efforts déployés, tant de la part des industriels que des agences réglementaires d'évaluation. Une récente étude comparant les essais pivots versés pour soutenir la demande d'AMM d'une vingtaine de médicaments anticancéreux montre que les essais des médicaments orphelins versus non orphelins étaient plus susceptibles de concerner de petits effectifs de patients, non randomisés, sans insu et d'utiliser des critères principaux de substitution⁸¹. Faute de résultats tangibles sur des critères robustes, la difficulté d'appréciation de la valeur thérapeutique du produit pour les agences d'Health Technology Assessment (HTA), a des conséquences directes sur le prix et le remboursement. Le cas de l'alpha alglucosidase (Myozyme®) illustre parfaitement cet exemple. Ainsi, il aura fallu attendre six ans après son AMM initiale, que les essais cliniques de la forme tardive de la maladie de Pompe soient enfin évalués, pour que l'agrément aux collectivités et l'inscription sur la liste en sus deviennent effectifs⁸². Comment prendre une décision de prise en charge lorsque l'AMM est entachée d'incertitude, que seules, des données à plus long terme permettront de lever⁸³ ? Gageons, désormais, que les négociations de prix en cours pourront aboutir à un accord.

Les obstacles peuvent être d'une toute autre nature : des difficultés matérielles de production peuvent restreindre l'accès au produit. Même si les exemples sont rares, ils n'en sont pas moins gravissimes. La contamination virale d'un des bioréacteurs servant à la production des substituts enzymatiques l'imiglucérase et l'alpha alglucosidase a conduit Genzyme à interrompre l'activité de son site de production. Des recommandations temporaires de traitement sont alors diffusées par les agences de sécurité sanitaire pour limiter l'utilisation de l'imiglucérase aux cas extrêmes et orienter, dès que possible, vers des traitements alternatifs.

Un des principaux obstacles demeure, aujourd'hui encore les délais de diagnostic et donc d'accès au traitement qui restent importants. Les plans maladies rares successifs et la

⁷⁹ HUGHES D. L'accès aux médicaments anticancéreux onéreux au Canada : une comparaison entre le Québec, l'Ontario et la Colombie-Britannique. *Pratiques et Organisation des Soins* volume 43 n° 1 / janvier-mars 2012, p.1.

⁸⁰ La HAS participe activement au réseau européen d'agences d'HTA : EunetHTA.

⁸¹ KESSELHEIM, A. 2011, "Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer" *JAMA*, June 8, 2011—Vol 305, No. 22. P.2326.

⁸² Arrêté du 2 avril 2012.

⁸³ Pendant 6 ans après son AMM, les autorités ont eu recours à un accès contingenté dérogatoire (ATU) pour permettre aux patients d'en bénéficier avec un financement assuré par les crédits MIGAC.

création des centres de référence ont considérablement amélioré, en France, les possibilités de diagnostic, de soins et a limité l'errance diagnostique mais les efforts doivent être poursuivis.

3.2 Pistes d'amélioration

Face aux besoins immenses, la Commission Européenne continue d'afficher une politique très volontariste en matière de maladies rares et encourage l'examen de mesures d'incitation supplémentaires de la part des Etats membres⁸⁴. Cependant, les exemples montrent qu'il devient de plus en plus difficile de concilier l'attractivité du secteur pour l'industrie et l'équilibre budgétaire des systèmes de prise en charge nationaux. La capacité de l'industrie pharmaceutique et des pouvoirs publics à s'adapter à ces défis conditionnera le succès de cette politique. Plusieurs pistes d'amélioration dont les maîtres mots sont « transparence » et « visibilité » seraient susceptibles de faciliter la mise à disposition de médicaments orphelins pour les patients atteints de maladies rares.

3.2.1 Vers un nouveau modèle économique de fixation des prix

Beaucoup de mécanismes conventionnels existent déjà pour réguler les prix. Ils pourraient être adoptés pour les médicaments orphelins. D'autres sont probablement à inventer pour éviter que, dans certains cas, des rentes de situation excessives viennent ternir l'ensemble du dispositif⁸⁵.

Parmi les outils de fixation des prix existants, les contrats dits de « partage de risque » permettent de trouver un compromis pour la prise en charge de médicaments onéreux dont l'efficacité est affectée d'une forte incertitude (ASMR IV ou ASMR V) alors même que leur potentiel est peut-être important. De ce fait, ces contrats semblent pouvoir apporter une réponse aux caractéristiques des AMM sous circonstances exceptionnelles fréquemment accordées aux médicaments orphelins. En réalité, ils sont peu mis en œuvre car les conditions de succès en sont contraignantes : l'avantage présumé doit être réellement décisif en termes de santé publique. Il doit pouvoir être démontré en vie réelle de façon certaine par une étude post-AMM et surtout, au terme de cette évaluation finale, le laboratoire pharmaceutique doit assumer le risque financier d'un éventuel échec qui se traduirait par des reversements massifs pour compenser la baisse du « prix

⁸⁴ Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions. Les maladies rares: un défi pour l'Europe. 2008.

⁸⁵ AFM GENETHON. 2011. Dossier documentaire "Médicaments orphelins".

conditionnel ». Toutefois, certains médicaments orphelins auraient pu y prétendre. Des opportunités pourraient se présenter si le processus de « CAVOD » (clinical added value for orphan drug), décrit ci-après, porte ses fruits et permet de renseigner de façon certaine la valeur thérapeutique du médicament.

Si le « partage de risque » est adapté aux médicaments qui ne justifient pas ou peu d'ASMR, les révisions de prix peuvent, elles, s'adresser aux médicaments très innovants et très onéreux pour lesquels le CEPS pourrait s'entendre sur des baisses, une fois le retour sur investissement assuré. Toutefois, y voir un potentiel d'économies pour l'assurance maladie serait chimérique. Il n'y a pas de réel bénéfice financier, au plan national, à escompter d'une baisse de prix. Tout au plus, elle permet de ramener le prix facial au niveau du prix réel, les remises initiales étant de ce fait annulées. Toutefois, elle a une grande vertu : celle de la transparence et d'un éventuel retentissement sur les marchés étrangers en termes de prix et donc d'accès. Dès lors, l'industriel refuse le plus souvent la baisse de prix souhaitée par le CEPS au profit du maintien des remises. Celles-ci restant confidentielles, elles ne compromettent pas sa capacité de négociation sur les autres marchés. D'autres pays européens pratiquent des prix libres et créent, par ailleurs, d'autres mécanismes de reversement. Il devient très difficile de connaître le réel prix d'un médicament orphelin. La hauteur des remises pour certains produits ne laisse planer aucun doute sur leur rentabilité⁸⁶. Une plus grande transparence serait souhaitable à ce sujet, à l'échelle européenne, de la part des Etats membres mais également, et surtout, de la part de l'industrie.

Afin de donner accès au marché français à deux médicaments orphelins⁸⁷ particulièrement onéreux, le CEPS a eu recours en 2008 à des remises quasi-confiscatrices au-delà d'un certain chiffre d'affaires. Cette disposition figure dans l'accord cadre pour les médicaments orphelins. S'il préserve l'assurance maladie, le « capage » du CA sur la base de données de population cible parfois inexactes est perçu par l'industrie comme générant trop d'aléas et un manque de visibilité sur la rentabilité effective⁸⁸. Or, ne l'oublions pas, les besoins en médicaments orphelins sont tels qu'ils nécessitent de poursuivre et de faciliter le financement de l'innovation et de la recherche

⁸⁶ JOHANET G. "Prix des produits de santé en France : une nouvelle donne ? Les amphis de la santé - Chaire ESSEC Santé, 10 janvier 2012. : Certains médicaments orphelins versent des dizaines de millions d'euros de remises.

⁸⁷ Rapport d'activité du CEPS. 2008, p.25 : un tel dispositif a été mis en œuvre à deux reprises en 2008. D'abord pour Naglazyme (mucopolysaccharidose de type VI) puis pour Soliris (hémoglobinurie paroxystique nocturne). Rapport d'activité du CEPS. 2008, p.25.

⁸⁸ SCHWEBIG A. Données médico-économiques sur les médicaments des maladies rares : vers plus de transparence ? La presse médicale. Vol 41 supplément 1. Mai 2012, pp. S57-S64.

dans ce secteur sur le long terme. Des solutions pérennes doivent être trouvées. L'AFM-Généthon est convaincue que « si la transparence sur la construction des prix des médicaments orphelins ne progresse pas, ceux-ci deviendront inacceptables pour la société et conduiront à l'impasse ». La convergence vers les prix nébuleux et artificiels du marché international ne pourra pas éternellement perdurer. L'opportunité de construire un nouveau modèle économique de fixation des prix progresse dans les esprits. Le prix d'un médicament orphelin pourrait résulter d'une négociation à partir de critères partagés et d'éléments rationnels. Il resterait suffisamment rentable pour en demeurer attractif.

3.2.2 Vers un nouveau modèle économique de développement

La clôture de la conférence « Rare 2011 » a donné lieu à des échanges visionnaires entre le CEPS et l'AFM-Généthon⁸⁹ sur un nouveau modèle économique. L'AFM a ainsi conclu : « Pour des raisons de santé publique, le payeur public doit endosser un rôle plus actif, orienter le marché plus que le subir et tout particulièrement dans le domaine des maladies rares. Cette évolution constitue sans doute une piste de modèle économique différent qui permettra à la fois d'optimiser l'argent de la collectivité et de faciliter l'accès des patients aux traitements ». D'une façon générale, la construction d'un nouveau modèle économique de développement doit faire l'objet de profondes réflexions de la part de l'industrie pour assurer la transition avec la fin de l'ère des blockbusters⁹⁰. Les pouvoirs publics devraient alors être moteurs de cette réflexion. L'occasion leur est donnée de défendre leur stratégie interventionniste mise en place pour les médicaments orphelins par laquelle ils ont décidé d'orienter le marché afin de répondre à des besoins non couverts. Pour les médicaments remboursables, les investissements qu'ils soient publics ou privés sont, in fine, financés par la collectivité au travers de la prise en charge. Le financement direct de la recherche par les pouvoirs publics pourrait arriver beaucoup plus en amont pour mieux orienter le choix collectif en fonction de besoins de santé publique qu'elle aurait définis.

Ce nouveau modèle impliquerait : de faciliter les collaborations public-privé entre laboratoires de recherche, centres de référence sur les maladies rares, et l'industrie du médicament (PME ou grands groupes) ; de mutualiser les moyens et de centraliser les données pour la recherche. De ce point de vue, même si la question de la gouvernance

89 Jean-Yves FAGON, Vice-Président du CEPS et Christophe DUGUET, Directeur des Actions revendicatives, AFM-Généthon.

90 JOHANET G. "Prix des produits de santé en France : une nouvelle donne ? Les amphis de la santé - Chaire ESSEC Santé, 10 janvier 2012.

reste épineuse, le cofinancement des registres par l'industrie et les autorités de santé montre que cela est possible⁹¹. Pour la recherche académique, de tels partenariats lui offriraient la perspective de valoriser des compétences et de s'ouvrir à de nouvelles opportunités de R&D et de développements technologiques. Pour l'industriel, il s'agirait donc de s'affranchir d'une prise de risque financière sur des développements précoces à fort risque d'échec. Le corollaire en serait l'engagement de l'industriel de respecter des règles de retours sur investissement transparentes au moment de l'accès au marché. L'optimisation sélective de la recherche pourrait ainsi se traduire par des prix plus en adéquation avec un accès rapide et facilité à tous les patients.

Une expérimentation pourrait être mise en place à petite échelle de manière à construire une méthodologie réfléchie et mieux solidifier la contractualisation public-privé. Des enseignements pourraient être tirés de cette phase pilote avant d'étendre progressivement le modèle en l'adaptant.

Ces partenariats sous-entendent un besoin de coordination des actions qui devra exister au niveau européen, voire international mais aussi régional, avec les ARS. Des articulations seront à construire, des réseaux à monter autour des centres de référence. Au sein des ARS⁹², des pharmaciens inspecteurs de santé publique pourraient être impliqués dans de tels projets qui conjuguent recherche biomédicale, médicaments, éthique et santé publique.

3.2.3 Améliorer la démonstration du bénéfice clinique

L'octroi d'une AMM de médicament orphelin fait naître l'espoir légitime, pour les patients concernés, d'avoir enfin, accès à un traitement, là où régnait un désert thérapeutique ou, accès à une amélioration significative de leur prise en charge par rapport à l'existant. Comment expliquer à ces patients que la décision d'AMM au niveau européen se traduise par un refus d'accès au niveau national pour des questions économiques ? En réalité, comme nous avons pu le percevoir au travers de certains exemples cités, le problème qui se pose n'est pas tant le prix revendiqué que sa légitimité au regard notamment du bénéfice clinique induit pour les malades traités par le médicament. Apporter à un stade précoce suffisamment de données permettant de lever les doutes sur l'intérêt pour les

91 JOUAN-FLAHAULT C. Cohortes et registres : quels partenariats public/privé ? Presse Med. 2012; 41: pp. S15-S19.

92 Le Plan Maladies rares II a confié aux ARS plusieurs missions de coordination des acteurs pour une prise en charge adaptée. PNMR II 2010-2014, p.5.

patients permettrait d'éclairer bon nombre de décisions prises au niveau national. Plusieurs actions pourraient directement ou indirectement contribuer à mettre les médicaments orphelins à disposition des patients.

Tout d'abord la désignation ayant lieu à un stade précoce, l'aide au protocole de l'EMA doit permettre *in fine* à l'industriel de répondre à un standard d'AMM qui soit à la hauteur des espoirs qu'elle suscite. Les critères de jugement, aussi difficiles qu'ils soient à établir dans le contexte des essais cliniques dans les maladies rares, doivent cibler précisément une réponse aux exigences ultimes des décideurs : avoir une visibilité sur le bénéfice clinique. Il est évident que le coût global d'un développement prend en compte tous les échecs antérieurs. Une optimisation des efforts de recherche en ce sens viendrait faciliter l'accès au traitement tant par son retentissement sur le coût final que par la visibilité sur l'amélioration attendue. Pour l'industrie, il s'agit donc d'un cercle vertueux : améliorer en amont la qualité du développement pour en améliorer sa rentabilité. Concernant les médicaments orphelins en cours de développement, le dialogue précoce instauré entre les laboratoires concernés et les agences réglementaires (ex : EMA, ANSM) pourrait être étendu aux autorités qui évaluent (agences d'HTA : HAS) et/ou qui financent les médicaments.

Pour les agences d'HTA, le défi est de pouvoir améliorer la pertinence des avis transmis aux décideurs. Cela passe par l'amélioration des données cliniques dont ils disposent au travers des dossiers d'AMM mais aussi, par l'accès à des données cliniques existantes (registres, base de données), mais éparées au sein de l'Union Européenne. Le partage d'informations entre états membres est nécessaire. La qualité de l'avis transmis nécessite également l'amélioration des données sur les populations cibles. Les registres et bases de données devront être développés avec ce double objectif de renforcer les données épidémiologiques et cliniques. Dans le champ du partage des données, une démarche de grande ampleur a déjà été entreprise par la Commission Européenne, d'une manière globale grâce à la Directive des soins transfrontaliers⁹³ et d'une manière spécifique au travers du projet « CAVOD »⁹⁴. Ce projet, soutenu par EURORDIS puise son impulsion dans les conclusions du Forum pharmaceutique de 2008⁹⁵. Il a pour objectif de faciliter le processus de décision de remboursement des Etats membres en améliorant l'évaluation scientifique de l'efficacité clinique d'un médicament orphelin. Ces données mériteraient

⁹³ 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.

⁹⁴ ERNST AND YOUNG, 2011. Creation of a process for the exchange of knowledge between Member States and European authorities on the scientific assessment of the clinical added value for orphan medicines. EAHG/2010/Health/05 October 2011 Final CAVOD study report.

⁹⁵ Le forum pharmaceutique et la résolution du conseil de l'Europe de 2008 et 2009 respectivement ont établi des recommandations visant plus particulièrement à faciliter l'accès au marché des médicaments orphelins sous l'angle du partage de données entre les états en vue des démarches de prix et remboursement.

d'être utilisées en primo-inscription mais également dans le cadre de réévaluations ultérieures. En France, la mesure de l'impact en termes de santé publique du bénéfice clinique d'un médicament orphelin pourrait être optimisée grâce aux données en vie réelle collectées par les centres de référence : définition des doses appropriées, définition de critères d'arrêt de traitement.

3.2.4 Offrir une plus grande visibilité en matière de financement public pour l'industrie

Du point de vue industriel, l'attractivité du secteur réside également dans la confiance, qu'il aura, dans les bénéfices escomptés. La posture des pouvoirs publics à l'égard de leur politique envers les médicaments orphelins doit donc être transparente, cohérente, ainsi prévisible et rassurante pour l'industrie.

La « sortie du hors AMM » de médicaments prescrits en dehors des indications validées pour répondre à un besoin de santé dans les maladies rares devra être l'occasion de travailler dans ce sens. La loi du 29 décembre 2011⁹⁶ introduit la possibilité d'encadrer des utilisations en dehors du cadre de l'AMM par des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)⁹⁷. L'objectif est triple : sécuriser l'emploi, permettre la prise en charge dans un cadre réglementaire⁹⁸ et garantir la mise en place par le laboratoire concerné d'un suivi des patients traités dans ce cadre dérogatoire. S'agissant d'une mesure temporaire, elle constitue un levier d'importance pour engager le laboratoire à déposer une demande d'extension d'indication s'il le souhaite. De nombreuses utilisations dans des indications non validées de maladies rares seront concernées. Un nouveau problème de financement se posera alors en France pour les produits sous RTU : soit l'industriel régularise la situation en réalisant le développement nécessaire pour obtenir une AMM dans cette indication maladie rare ; soit l'accès au traitement cesse. Qu'advient-il alors des patients traités ? Afin d'inciter les industriels à entreprendre la démarche de régularisation qui nécessitera des investissements, il paraît nécessaire de clarifier les règles et la rémunération qui pourra en découler.

⁹⁶ LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

⁹⁷ DECRET n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.

⁹⁸ Ces produits sont actuellement pris en charge par la collectivité alors qu'ils ne devraient pas l'être au regard de la réglementation.

En conclusion, alors qu'un prix élevé était accordé pour stimuler la recherche et offrir *in fine* un traitement aux patients, des exemples montrent que le prix élevé d'un médicament orphelin peut devenir un frein à l'accès des patients au traitement. D'autres obstacles existent notamment lorsque l'AMM est entachée d'incertitude, que seules, des données à plus long terme permettront de lever. Pour dépasser ces obstacles à l'accès aux médicaments orphelins, de nouveaux modèles de fixation de prix ou de recherche et développement pourraient être créés.

Conclusion

« L'objectif de la Commission européenne dans les années à venir reste d'améliorer les possibilités pour les patients d'obtenir un diagnostic approprié et en temps opportun, des informations et un accès aux thérapies innovantes [...] Je suis convaincu que la plupart des États membres adopteront des plans nationaux sur les maladies rares en temps voulu, malgré le climat économique difficile. » Ainsi s'est exprimé le commissaire européen John Dalli lors de la 6ème Conférence Européenne sur les Maladies Rares et les Produits Orphelins en mai 2012. Même si des progrès ont été accomplis, la tâche est encore immense pour répondre, ne serait-ce que partiellement, aux besoins de millions de malades en attente de progrès thérapeutiques. Orienter le marché vers une réponse à ces besoins en donnant des incitations spécifiques reste encore aujourd'hui indispensable.

Or, explorer cette recherche pourrait être source d'avancées scientifiques majeures et porter ses fruits bien au-delà des maladies rares. Christophe Duguet, le Directeur des actions revendicatives à l'AFM la conçoit comme un laboratoire d'innovations thérapeutiques : « Le fort investissement dans l'analyse génétique⁹⁹ réalisée dans ce domaine par l'AFM-Téléthon au travers du Génopole permettra d'explorer des voies thérapeutiques innovantes (thérapie cellulaire et génique, traitements de substitution enzymatique, sauts d'exons) à côté d'approches plus classiques ». Les avancées récentes de la recherche sur les maladies rares apportent un éclairage unique sur certains mécanismes de biologie fondamentale ou de mécanismes impliqués dans les maladies communes d'origine multifactorielle telles que l'obésité et le diabète¹⁰⁰. La recherche académique est déjà très présente sur l'identification des mécanismes physiopathologiques, socle de base sur lequel repose le développement d'un médicament. Certaines compagnies pharmaceutiques ont heureusement également fort bien compris l'intérêt d'investir dans cette recherche.

Tout en rappelant l'industrie à ses responsabilités, les pouvoirs publics doivent soutenir cette démarche car cette voie d'innovation est porteuse d'espoir. Y renoncer signifierait *ipso facto* une perte de chance collective. L'avancée dans l'amélioration globale de la santé des populations est ici en jeu.

⁹⁹ Quatre-vingt pour cent des maladies rares ont une origine génétique.

¹⁰⁰ AYMÉ S., HIVERT V., 2011, "Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward", May 2011. Orphanet RDPlatform

Sources et bibliographie

Textes législatifs et réglementaires

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.

DIRECTIVE DU CONSEIL 89/105/CEE du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie

RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins

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 ».

RÈGLEMENT (CE) No 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) no 726/2004

LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

DECRET n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.

Articles

AYME S., 2012, « Les outils et ressources précompétitifs pour accélérer la R&D en Europe », *La Presse Médicale*, Volume 41, Supplément 1, pp. S9–S11

FERNER R., 2010, “The problem of orphan drugs : incentives to make orphan drugs should be proportionate to their benefits.” *BMJ* 2010 ; vol 341, pp.1059-1060.

GIRARD C. AVENARD G., 2012, « Médicament orphelins : “vitrine éthique de l’industrie pharmaceutique ou véritable marche de niches ? », *BIOTECH FINANCES*, N° 537. 3p.

GIRARD C. AVENARD G., 2012, « Médicament orphelins : “vitrine éthique de l’industrie pharmaceutique ou véritable marche de niches ? », *BIOTECH FINANCES*, N° 538. 3p.

GUIGNOT C. 2008. « Innovation thérapeutique : les médicaments orphelins enfin reconnus ». *Décision santé*. Publié le 10 décembre 2008.1p.

http://www.decisionsante.com/presse/decision-sante-le-pharmacien-hopital/select_category/10/article/les-medicaments-orphelins-enfin-reconnus/?tx_ttnews%5BbackPid%5D=50&cHash=97f1a6e32d

HAWKES N. 2010, « What makes an orphan drug ? ». *BMJ* 2010;vol 341. pp.1076-1079.

HUGHES D., 2012, « L’accès aux médicaments anticancéreux onéreux au Canada : une comparaison entre le Québec, l’Ontario et la Colombie-Britannique », *Pratiques et Organisation des Soins*, volume 43 n° 1 / janvier-mars 2012. 18p.

JEANBLANC A., 2008, « Très chers médicaments », *Le Point* - Publié le 03/07/2008
<http://www.lepoint.fr/actualites-societe/2008-07-03/tres-chers-medicaments/920/0/257721>

KESSELHEIM A., 2011, “Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer” *JAMA*, June 8, 2011—Vol 305, No. 22. pp.2320-2326

McCABE C., 2010, “Is it time to revisit orphan drug policies?”. *BMJ* 2010; volume 341.p.614.

MEYER F., 2012 « Les enjeux de l’évaluation médico-économique, le bénéfice pour le patient. », *La Presse Médicale*, Volume 41, Supplément 1, pp. S29–S31.

REVUE PRESCRIRE, novembre 2003, « Coût de la recherche pharmaceutique en augmentation : pourquoi et pour quoi faire ? », tome 23 n°244, p786.

ROOS J., 2010, "Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation" *BMJ* 2010; volume 341. Pp.1084-1086.

SCHWEBIG A. 2012, « Données médico-économiques sur les médicaments des maladies rares : vers plus de transparence ? », *La presse médicale*. Vol 41 supplément 1. Mai 2012. pp S57–S64.

Rapports, mémoires et autres documents

ACCORD-CADRE entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (modifié par avenants du 26 octobre 2009 et du 7 octobre 2010).

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Accord_cadre_en_vigueur.pdf

AFM GENETHON. 2011. Dossier documentaire "Médicaments orphelins".

http://www.datapressepremium.com/RMDIFF/1683/Dossier_documentaire_medicaments_orphelins_AFM_Genethon.pdf

ANSM. Rapport d'activité 2009.

AYME S., HIVERT V., 2011, *Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward*, May 2011. Orphanet RDPlatform.

http://asso.orpha.net/RDPlatform/upload/file/RDPlatform_final_report.pdf

CASANOVA S., 2001, *Réglementation et autres mesures en faveur des médicaments orphelins, des maladies rares et des médicaments pédiatriques en Europe : application en France*, Mémoire de Pharmacien Inspecteur de Santé Publique : Ecole Nationale de la Santé Publique. (E.N.S.P.). Rennes, 44 p.

CEPS- rapport d'activité 2008

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CEPS_-_rapport_activite_ceps_2008.pdf

CEPS- rapport d'activité 2009

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_annuel_2009_Final.pdf

CEPS- rapport d'activité 2010

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_annuel_2010_Final.pdf

DECISION DE LA COMMISSION du 30 novembre 2009 établissant un comité d'experts de l'UE pour les maladies rares.

<http://eur-lex.europa.eu/lexuriserv/lexuriserv.do?uri=oj:l:2009:315:0018:0021:en:pdf>

COMMUNICATION DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPEEN, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions. Les maladies rares: un défi pour l'Europe. 2008.

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_fr.pdf

RECOMMANDATION DU CONSEIL du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares.

<http://eur-lex.europa.eu/lexuriserv/lexuriserv.do?uri=oj:c:2009:151:0007:0010:fr:pdf>

ERNST AND YOUNG, 2011. *Creation of a process for the exchange of knowledge between Member States and European authorities on the scientific assessment of the clinical added value for orphan medicines*. EAHC/2010/Health/05 October 2011 Final CAVOD study report.

FORUM PHARMACEUTIQUE 2005-2008. Recommandations finales.

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/competitiveness/pharmaceutical-forum/index_en.htm

HAUT COMITE POUR L'AVENIR DE L'ASSURANCE MALADIE. « Avenir de l'assurance maladie : les options du HCAAM » - Avis adopté à l'unanimité lors de la séance du 22 mars 2012.

MEMOIRE MODULE INTERPROFESSIONNEL (MIP) 2005. EHESP. *La prise en charge des maladies rares : un enjeu de santé publique qui se heurte à des contraintes économiques et industrielles*, Groupe n°22.

MINISTERE DE LA SANTE ET MINISTERE DE LA RECHERCHE, 2011, Plan national maladies rares 2011-2014. Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe : une ambition renouvelée.

MINISTERE DE LA SANTE ET MINISTERE DE LA RECHERCHE, Dossier de presse Plan maladies rares II, Paris, lundi 28 février 2011

RENAUDIN N., Sénat, RAPPORT D'INFORMATION FAIT au nom de la mission commune d'information sur : « Médiateur : évaluation et contrôle des médicaments ». mardi 15 février 2011p.79

<http://www.senat.fr/rap/r10-675-2/r10-675-21.pdf>

VASSELLE A. Sénat. Rapport du sénateur Alain Vasselle sur le PLFSS 2010.

Communication à une conférence

AYME S., 2009, « La dynamique impressionnante d'un secteur et d'une communauté d'acteurs », *Colloque Eurobiomed sur les médicaments orphelins : 29 et 30 octobre 2009*, Montpellier, La Presse Médicale, mai 2010, 78p.

http://www.eurobiomed.org/fileadmin/mes_documents/actualit%C3%A9s/documents/LPM-39-5S-Maladies_rares2.pdf

BROISSAND C. « Circuit du médicament/ATU dans le traitement de la Maladie de Gaucher : mode d'emploi », *Journée du CETG*, 26 novembre 2010.

http://www.cetl.net/IMG/pdf/Broissand_CETG_VF_gaucher_26_nov_2010.pdf

JOHANET G. "Prix des produits de santé en France : une nouvelle donne ? Les amphis de la santé - Chaire ESSEC Santé, 10 janvier 2012.

<http://www.essec.fr/essec-tv/detail-dune-actualite-essec-tv/article/prix-des-produits-de-sante-en-france-une-nouvelle-donne.html>

LE CAMM Y. 2010, Inventory of access and prices of orphan drug across Europe. *Eurordis Round table of companies2010*, 13 décembre 2010.

http://img.eurordis.org/newsletter/pdf/mar-2011/ERTC_13122010_YLeCam_Final.pdf

COLLOQUE RARE 2011, L'innovation et les partenariats au service des malades. La presse médicale Volume 41, Supplément 1, Mai 2012, 66p

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/07554982/41/supp/S1>

YOUNG C, Industry Challenges in the International Context:one global Pharma company perspective 3rd IRD/iRC, Montreal, CANADA 08-09 Oct 2011, 12p

Répertoire des médicaments

COMMISSION EUROPEENNE – DG Sanco - Registre des désignations orphelines
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

LES CAHIERS D'ORPHANET, 2012, Liste des médicaments orphelins en Europe.
Janvier 2012

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé. ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments

EMA –Authorized orphan medicines.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=orphan&genericsKeywordSearch=Submit

Sites et documents Internet

Orphanet, Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [visité le 02.02.2012], disponible sur internet : <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

Orphanews 12 juin 2012

<http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2012/120612.html>

European medicines agency (EMA). Site des médicaments orphelins. [visité le 02.05.2012], disponible sur internet :

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce

Sixième conférence sur les maladies rares et les médicaments orphelins (ECRD). 23 au 25 mai 2012, Bruxelles, Belgique. [visité le 02.06.2012], disponible sur internet :

<http://www.rare-diseases.eu/2012/6th-European-Conference-on-Rare>

Liste des annexes

Annexe 1 : Liste des entretiens

Annexe 2 : Tableau des médicaments orphelins

Annexe 3 : Tableau des médicaments orphelins identifiés comme disposant d'un CA>20 millions en 2009

Annexe 4 : Tableau des estimations du coût annuel par patient en fonction de la population cible

Annexe 1 :
Liste des entretiens

Agence /Organisme	Personnes rencontrées	Date de l'entretien
Institut Gustave Roussy	Dr François Lemare Chef du département de pharmacie clinique	24/02/2012
DGS	Mme Arlette Meyer, Bureau du médicament	10/04/2012
	Mr Patrick Cayer Barrioz, Bureau du médicament	10/04/2012
	Mr Patrick Dosquet, chargé de missions maladies rares	10/04/2012
CHU de Bordeaux	Dr Driss Berdaï, Service de Pharmacologie Clinique	11/04/2012
Comité économique des produits de santé (CEPS)	Mme Carine Ferretti, Rapporteuse générale	30/04/2012
ORPHANET - INSERM US14 Plateforme Maladies Rares	Pr Odile Kremp, Directrice générale	09/05/2012
	Mme Virginie Hivert, Responsable Affaires pharmaceutiques et ressources expertes	09/05/2012
AFM - Téléthon	Mr Christophe Duguet, Directeur des Actions revendicatives	11/05/2012
Agence régionale de santé de Bretagne	Dr Patrick Zamparutti, Direction de l'offre de soins.	04/06/2012
Ecole des Hautes études en santé publique (EHESP)	Pr Jean-Marie André, Responsable du département des sciences humaines, sociales et des comportements de santé	18/06/2012

Annexe 2 : Tableau des médicaments orphelins¹⁰¹

¹⁰¹ Sources : Registre communautaire des médicaments orphelins - Dossier documentaire de l'AFM - Avis de la HAS - Arrêtés d'inscription et de prix des médicaments publiés au Journal Officiel.

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
AFINITOR	Everolimus	Novartis	traitement du carcinome rénal	05/06/2007 puis retrait du registre des médicaments orphelins à la demande de Novartis après l'octroi de l'AMM	03/08/09						NA
ALDURAZYME	Laronidase	Genzyme Europe B.V.	traitement enzymatique substitutif dans la MucoPolysaccharidose de type I	14/01/01	10/06/03	100-150	important/II	05/05/2004		10/05/2005	15
ARZERRA	Ofatumumab	Glaxo Group Ltd	LLC	07/11/08	19/04/10	80	modere/V	17/11/2010		07/03/2012	
ATRIANCE	Nelarabine	Glaxo	traitement de la LAL-T ou lymphome lymphoblastique à cellules T	16/06/05	22/08/07	60	important/II	14/03/2008		23/05/2008	
BUSILVEX	Busulfan	Pierre Fabre Medicament	condt avant transpl hematop de cell souches	29/12/00	09/07/03	660	important/III chez l'adulte et important/II en pédiatrie	24/02/2004		11/05/2005	2
CARBAGLU	Acide N-carbamyl L-glutamique	Orphan Europe	traitement hyperammoniemie IIaire au deficitif en N-acetylglutamase synthetase	18/10/00	24/01/03	20	important/I	24/09/2003	Rétrocédé	10/05/2005	5
CAYSTON	Aztreonam	Gilead Sciences Int Ltd	traitement de l'infection pulmonaire à P. aeruginosa lors de mucoviscidose chez l'adulte	21/06/04	21/09/09	700	important/V	en cours	en cours	en cours	
CEPLENE	histamine dihydrochloride	GmBH	traitement LAM	11/04/05	07/10/08	300	modere/V	14/01/2011	Rétrocédé		

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
CEREZYME	Imiglucerase	Genzyme Europe B.V.	traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuronopathique (type 1) ou neuronopathique chronique (type 3)	NA	17/01/1997	650	important/I	06/03/1999	Rétrocédé	11/025/2005	47
CYSTADANE	Bétaine	Orphan Europe	traitement adjuvant de l'homocystinurie	09/07/01	15/02/07	12	important/III	15/04/2008	Rétrocédé		0,5
DIACOMIT	Stiripentol	Biocodex	traitement epilepsie myoclonique sévère de l'enfant	05/12/01	04/01/07	NA	important/III	01/11/2007	01/11/2007		3
ELAPRASE	Idursulfase	Shire Human Genetic	traitement syndrome Hunter (MPS II)	11/12/01	08/01/07	100	important/III	29/12/2006		06/09/2007	28
ESBRIET	Pirfenidone	Intermune	fibrose pulmonaire idiopathique	16/11/04	28/02/11	7700	faible/IV	en cours	en cours	en cours	
EVOLTRA	Clofarabine	Bioenvision ltd	traitement de la LAL chez l'enfant	05/02/02	29/05/06			23/03/2007		07/07/2007	4 - 5
EXJADE	Deferasirox	Novartis Europharm Ltd	traitement surcharge en fer chronique 2aire à des transfusions sg en cas de beta-thalassémie ou d'anémie	13/03/02	28/08/06	800-1600	important/II	15/12/2006	15/12/2006		25
FABRAZYME	Agalsidase beta	Genzyme Europe	traitement enzymatique substitutif dans mal de Fabry	08/08/00	03/08/01	300	important/II	24/02/2001	Rétrocédé	11/05/2005	30
FIRAZYR	Icatibant	Jerini AG	traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase).	17/02/03	11/07/08	650	important/IV	21/05/2009	Rétrocédé	21/11/2009	

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
FIRDAPSE	amifampridine (3,4-diaminopyridine phosphate)	Biomarin Europe Ltd	traitement symptom du sd myasthénique de Lambert-Eaton de l'adulte	18/12/02	23/12/09	300	modéré/IV	13/10/2010	13/10/2010		
FLOLAN	epoprostenol	Glaxo Group Ltd	traitement de l' HTAP chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS.	NA	06/03/96	3000	important/I	31/10/1996	Rétrocédé	11/05/2005	40
GLIOLAN	Ac 5 aminolevulinique	Medac GmbH	visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin	13/11/02	07/09/07	430-580	modéré/IV	18/06/2010			40
GLIVEC	Imatinib	Novartis Europharm Ltd	traitement de la LMC Ph+ de l'adulte et enfant, LAL Ph+, GIST, SMD, SHE,,,	14/02/01	07/11/01		important/I-IV	17/04/2003	17/04/2003		172
ILARIS	canakinumab	Novartis Europharm Ltd		05/06/2007	retrait du registre des médicaments orphelins à la demande de Novartis après l'octroi de l'AMM						
INCRELEX	Mecasermin	Tercica Europe Ltd	ttt à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit 1aire sévère en IGF-1	26/08/05	03/08/07	250-300	important/III	02/04/2008	02/04/2008		0,5
INOVELON	Rufinamide	Eisai Ltd	traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus.	09/09/04	16/01/07	3000	important/IV	20/01/2010	20/01/2010		0,5

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
KUVAN	sapropterin dihydrochloride	Merck KGaA	traitement de l'hyperphenylalaninémie	08/06/04	02/12/08	230	important/III	23/04/2009	Rétrocédé		2 - 3
LITAK	Cladribine	Lipomed GmbH	traitement de la leucémie à trileucocytes	19/09/01	14/04/04	240-300	important/IV	31/03/2005	31/03/2005	24/05/2006	0,5
MEPACT	mifamurtide	IDM pharma	traitement de l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résécable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète	21/06/04	06/03/09		défavorable				
MERCAPTOPURINE NOVA	6-mercaptopurine monohydrate	Nova laboratories	traitement de la leucémie aigue lymphoblastique	30/04/09	09/03/12	en cours	en cours	en cours	en cours	en cours	
LYSODREN	Mitotane	HRA pharma	traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien avancé	12/06/02	28/04/04	20-58	important/III	28/12/2004	Rétrocédé		3
MOZOBIL	plerixafor	Genzyme BV-Netherlands	mobilisation de cellules souches avant greffe	20/10/04	31/07/09	983	important/III	06/03/2010	Rétrocédé	23/06/2010	
MYOZYME	Alpha alglucosidase	Genzyme Europe BV	traitement enzymatique substitutif dans maladie de Pompe (forme juvénile et forme tardive)	14/02/01	29/03/06	150	important/II (forme juvénile) et faible/IV (forme tardive)	05/04/2012		02/04/2012, en cours pour le TR	26
NAGLAZYME	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase A	Biomarin Europe Ltd	traitement enzymatique substitutif dans la MucoPolysaccharidose de type VI	14/02/01	24/01/06	20	important/III	08/08/2006		26/01/2007	10
NEXAVAR	Sorafenib	Bayer Healthcare AG	traitement du carcinome renal avancé après échec INF-alpha ou IL2	29/07/04	19/07/06	3400 + 1500	important/II (Carcinome renal) et important/IV (carcinome hepatocellulaire)	01/12/2006	01/12/2006		51

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
NPLATE	Romiplostim	Amgen Europe BV	traitement du purpura thrombocytopénique idiopathique	27/05/05	04/02/09	1820	important /II	06/10/2009	06/10/2009		15
ORFADIN	Nitisinone	Swedish Orphan Int	traitement de patients avec diagnostic confirmé de tyrosinémie héréditaire type I	29/12/00	21/02/05	100	important /II	28/09/2007	Rétrocédé		3
PEDEA	Ibuprofen	Orphan Europe S.A.R.L.	traitement du canal artériel persistant chez le prématuré <34 sem.	14/02/01	29/07/04	2200-3800	important/I	14/07/2005			1
PEYONA (NYMUSA)	cafeine citrate	Chiesi pharmaceuticals	traitement de l'apnée du prémature	17/02/03	02/07/09						
PHOTOBARR	Porfimer sodium	Axcan Pharma Int	ablation de la dysplasie de haut grade dans l'endobrachyoesophage ou œsophage de Barrett	06/03/02	25/03/04	250	important/II	28/12/2004		11/05/2005	
PLENADREN	hydrocortisone	Duocort Pharma	treatment of adrenal insufficiency in adults	22/05/06	03/11/11	en cours	en cours	en cours	en cours	en cours	
PRIALT	Ziconotide	Eisai Limited	traitement des douleurs intenses et chroniques chez les patients nécessitant une analgésie intra-rachidienne	09/07/01	21/02/05	100	important/IV	25/11/2008		22/01/2009	0,2
REPLAGAL	Agalsidase alfa	Shire Human Genetic	traitement enzymatique substitutif dans mal de Fabry	08/08/00	03/08/01	300	important/II	13/06/2009	Rétrocédé	11/05/2005	10
REVATIO	Sildénafil	Pfizer Ltd	traitement HTAP chez les patients en classe fonctionnelle III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort.	12/12/03	28/10/05	2000	important/III	12/04/2006	Rétrocédé		10 - 15

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
REVLIMID	Lenalinomide	Celgene Europe Ltd	traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, en asso à la dexta	12/12/03	14/06/07	1900	important/III	20/02/2008	Rétrocédé	21/05/2008	105
REVOLADE	Eltrombopag olamine	GlaxoSmithKline Trading Services Limited	traitement du purpura thrombocytopénique idiopathique	03/08/07	11/03/10	1820	important/II	17/12/2010	17/12/2010	17/12/2010	
RILONACEPT REGENERON (ex ARCALYST)	Rilonacept	Regeneron UK Ltd	traitement des CAPS de l'adulte, ado et enfant > 4 ans	10/07/07	23/10/09	non évalué par la commission de la transparence					
SAVENE	Dexrazoxane	TopoTarget A/S	traitement de l'extravasation d'anthracycline	19/09/01	28/07/06	145-1450	important/III	03/08/2007		12/12/2007	
SIKLOS	Hydroxycarbamide	Addmedica SAS	prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose symptomatique.	09/07/03	29/06/07	1000-1500	important/IV	en cours	en cours	en cours	
SOLIRIS	Eculizumab	Alexion Europe SAS	traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).	17/10/03	20/06/07	500-600	important/II	19/12/2007		01/02/2009	36
SOMAVERT	Pegvisomant	Pfizer Limited	traitement de l'acromégalie	14/02/01	13/11/02		modéré/IV	30/03/2004	30/03/2004		15
SPRYCEL	Dasatinib	Bristol-Myers Squibb	traitement de la LMC de l'adulte, traitement de la LAL Ph+ de l'adulte	23/12/05	20/11/06	150-200	important/I	16/06/2009	16/06/2009		29

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
SUTENT	sunitinib	Pfizer	GIST, carcinome rénal métastatique, tumeur neuroendocrine du pancréas	désignation orpheline le 10/03/2005. A la demande du titulaire, Sutent a été retiré du registre des médicaments orphelins,	19/07/06						65
TASIGNA	Nilotinib	Novartis Europharm Ltd	traitement de la LMC Ph +	22/05/06	19/11/07	100	important /I (phase chronique) II (phase accélérée)	29/04/2008	29/04/2008		25
TEPADINA	thiotepa	Riemser	conditionnement de greffes et traitement de tumeurs solides	29/01/07	15/03/10	450	important/IV	08/02/2012			
THALIDOMIDE Celgene (ex pharmion)	Thalidomide	Celgene Europe Ltd	traitement Myélome multiple chez sujet > 65 ans	20/11/01	16/04/08	2600-2800	important/II	20/10/2009	Rétrocédé		10
TOBI PODHALER	tobramycine	Novartis Europharm Ltd.	traitement des infections pulmonaires chroniques dues à Pseudomonas aeruginosa	16/03/2003	20/07/11	1300	important/V	en cours	en cours	en cours	
TORISEL	Temsirolimus	Wyeth Europa Ltd	traitement cancer du rein	06/04/06	19/11/07	1000	important/II	01/04/2008		23/04/2008	10
TRACLEER	Bosentan	Actelion Registration Ltd	traitement de HTAP classe III (primitive, llaire ds sclérodemie)	14/02/01	15/05/02	4000	important/III	19/03/2003	Rétrocédé	11/05/2005	83
TRISENOX	Arsenic trioxyde	Cephalon Europe	traitement des pat en rechute de leucémie promyelocytaire aigüe.	18/10/00	05/03/02	22	important/II	05/12/2002		11/05/2005	1
VENTAVIS	Iloprost	Bayer Schering Pharma AG	traitement de HTAP primitive classe III	29/12/00	16/09/03	2600-2800	important/III	04/06/2004	Rétrocédé	11/05/2005	5

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
VIDAZA	Azacitidine	Celgene Europe Ltd	syndromes myelodysplastiques int- 2 et plus, LMMC, LAL	06/02/02	17/12/08	900	important/III	20/01/2009	Rétrocédé	26/09/2009	35 - 40
VOTUBIA	everolimus	Novartis Europharm Limited	astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	04/08/10	02/09/11	100	important/II	en cours	en cours	en cours	
VOLIBRIS	Ambrisentan	Glaxo	traitement de l'HTAP classe II ET III	11/04/05	21/04/08	3000	important/V	21/10/2008	Rétrocédé		5
VPRIV	Velaglucérase	SHIRE	traitement de la mal de gaucher type 1	06/06/2010	26/08/10	450-630	important/V	10/02/2011	Rétrocédé	02/03/2012	
VYNDAQEL	tafamidis meglumine	Pfizer speciality UK ltd	traitement de l'amylose à transthyréline (TTR)	28/08/2006	18/11/11	200	modéré/IV	en cours	en cours	en cours	
WILZIN	Zinc acetate	Orphan Europe S.A.R.L	traitement de la maladie de Wilson	31/07/01	13/10/04	2000-3600	important/IV	06/01/2006	Rétrocédé		0,1
XAGRID	Anagrelide	Shire Pharmaceutical Contracts Ltd	thrombocytémie essentielle	29/09/00	16/11/04			21/06/2003	Rétrocédé		10
XYREM	oxybate de sodium	UCB Pharma	cataplexie narcolepsie	retrait de la désignation octroyée le 03/02/2003 à la demande du laboratoire,	13/10/05						
YONDELIS	Trabectedine	Pharma Mar S.A.	traitement du sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.	30/05/01	17/09/07	200 (sarcome des tissus mous) et 350 (cancer de l'ovaire)	important/V	11/12/2009		24/02/2011 (cancer de l'ovaire)	10 - 15

NOM	substance active	Titulaire	Indication(s)	Date désignation Médicament orphelin	Date de l'AMM de médicament orphelin	Avis HAS population cible	Avis HAS SMR/ASMR	Date agrément aux collectivités	Date inscription liste des médicaments remboursables en ville	Date inscription liste en sus	estimation du CA HT (millions d'euros) 2009
ZAVESCA	Miglustat	Actelion Registration Ltd	traitement de la maladie de Gaucher type I, traitement de la maladie de Niemann-Pick, type C	18/10/00	20/11/02	40 (Maladie de Niemann-Pick)	important- (maladie de gaucher) modéré/IV (Niemann-Pick)	23/01/2004	Rétrocédé	17/06/2005	5,0

**Annexe 3 : Tableau des médicaments orphelins identifiés comme disposant d'un
CA>20 millions en 2009**

Laboratoires	Médicaments	CA 2009 en millions d'euros
Novartis	Glivec®	171,6
Celgene	Revlimid®	105
Actelion	Tracleer®	83,5
Pfizer	Sutent®	65
Janssen Cilag	Velcade®	64,7
Bayer	Nexavar®	51
Genzyme	Cerezyme®	47
GSK	Flolan®	40
Alexion	Soliris®	35,8
Genzyme	Fabrazyme®	30,3
BMS	Sprycel®	28,8
Shire	Elaprase®	28,4
Genzyme	Myozyme®	26
Novartis	Exjade®	24,8

Source : Rapport du sénateur A. Vasselle, PLFSS2010

☐ Ces quatre médicaments sont assimilés à des médicaments orphelins par le CEPS bien que ne figurant pas au registre communautaire des médicaments orphelins.

**Annexe 4 : Tableau des estimations du coût annuel par patient en fonction de la
population cible**

médicaments	population cible (HAS)	cout annuel par patient estimé en euros
Soliris	600	350 000
Elaprase	100	300 000
Naglazyme	20	300 000
Myozyme	150	250 000
Replagal	300	170 000
Fabrazyme	300	160 000
Aldurazyme	150	160 000
Kuvan	230	85 000
Firdapse	300	45 000

Source : Biotech Finances et avis de la HAS

De SAUNIERE	Anne	Septembre 2012
PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE Promotion : 2011-2012		
L'ACCES AUX MEDICAMENTS ORPHELINS EN FRANCE : ENTRE BESOINS DES PATIENTS, SOUTIEN A LA RECHERCHE ET POLITIQUE DE PRIX		
<p>Résumé :</p> <p>Les maladies rares sont le plus souvent graves, chroniques et invalidantes. Elles sont définies comme telles, en Europe, lorsqu'elles touchent moins de 5 personnes 10 000. Les malades bénéficient rarement de réponses thérapeutiques adaptées. L'industrie pharmaceutique est peu encline à développer des médicaments orphelins par manque de visibilité et de rentabilité compte tenu de l'étroitesse du marché. L'Union Européenne et la France ont pris des dispositions pour inciter les industriels à investir et commercialiser des traitements pour les maladies rares. Cela a porté ses fruits avec 63 médicaments orphelins autorisés à ce jour, mais les besoins restent immenses. Au sein de l'Union Européenne, la France est le pays apparaissant comme le plus généreux en termes d'accès aux médicaments orphelins. L'analyse des prix de ces médicaments orphelins montre une grande hétérogénéité. Certains produits sont à l'évidence devenus très rentables. Alors qu'un prix attractif était accordé pour stimuler la recherche et offrir <i>in fine</i> un traitement aux patients, des exemples montrent que le prix élevé d'un médicament orphelin peut <i>a contrario</i> devenir un frein à l'accès. D'autres obstacles existent notamment lorsque l'AMM est entachée d'incertitude, que seules, des données à plus long terme permettront de lever. Pour dépasser ces obstacles, de nouveaux modèles de fixation de prix ou de recherche et développement pourraient être créés.</p>		
<p>Mots clés :</p> <p>Médicament orphelin, maladie rare, politique santé, France, Europe, réglementation, économie, prix, prise en charge, amélioration, recherche pharmaceutique.</p>		
<p><i>L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.</i></p>		