



**ENSP**

ÉCOLE NATIONALE DE  
LA SANTÉ PUBLIQUE

**RENNES**

---

Pharmacien inspecteur de santé publique

*Date du Jury : <avril 2001>*

---

REGLEMENTATION ET AUTRES MESURES EN FAVEUR DES MEDICAMENTS  
ORPHELINS, DES MALADIES RARES ET DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES  
EN EUROPE :  
APPLICATION EN FRANCE

---

< Sophie CASANOVA >

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>1 - LE CADRE JURIDIQUE EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS ORPHELINS ET DE MALADIES RARES</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1 Historique</b> .....	<b>3</b>
1.1.1 Les textes européens fondateurs.....	3
1.1.2 Les premiers pas de la réglementation française en la matière .....	4
1.1.3 Autres actions françaises .....	7
<b>1.2 Vers l'adoption d'un règlement</b> .....	<b>10</b>
1.2.1 Rôle manifeste joué par les associations de malades.....	10
1.2.1.1 EURORDIS .....	11
1.2.2 Les grandes étapes préliminaires à l'adoption du règlement sur les médicaments orphelins.....	12
1.2.2.1 Projet de règlement .....	12
1.2.2.2 Proposition de règlement modifiée .....	13
1.2.2.3 Position commune adoptée par le Conseil des ministres européens.....	15
1.2.2.4 Adoption par le Parlement européen .....	16
<b>1.3 Le Règlement n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins</b> .....	<b>16</b>
1.3.1 Le volet européen .....	17
1.3.1.1 Le comité des Médicaments Orphelins (CMO) .....	17
1.3.1.2 Procédure de désignation des médicaments orphelins .....	18
1.3.1.3 L'exclusivité commerciale de 10 ans .....	21
1.3.1.4 Etats des lieux des avis rendus à la désignation .....	22
1.3.1.5 Autres mesures .....	23
1.3.2 Le volet français.....	25
1.3.2.1 Mesures en faveur des industriels .....	25
1.3.2.2 ORPHANET.....	25
<b>1.4 Les Programmes en matière de maladies rares</b> .....	<b>27</b>
1.4.1 Préambule.....	27
1.4.2 Les instruments juridiques utilisés .....	28
1.4.2.1 La communication de la Commission européenne.....	28
1.4.2.2 Le cinquième programme cadre de recherche et de développement technologique.....	28

1.4.2.3 La décision n°1295 /1999/CE du Parlement du Conseil de l'Union européenne ou programme européen « maladies rares ».....	29
1.4.3 Les actions engagées par les associations de malades .....	31
1.4.3.1 Forum citoyen.....	31
1.4.3.2 Création d'Alliances maladies rares .....	32
<b>2 - LA PROBLÉMATIQUE DES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES .....</b>	<b>34</b>
<b>2.1 Difficultés liées au développement des médicaments pédiatriques et leurs conséquences. ....</b>	<b>34</b>
2.1.1 Ce qu'il faut entendre par enfant .....	34
2.1.2 Les difficultés .....	34
2.1.3 Conséquences.....	36
<b>2.2 Pistes de réflexion et propositions.....</b>	<b>38</b>
2.2.1 Les Etats-Unis .....	38
2.2.2 L'Europe.....	39
2.2.3 La France.....	41
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>44</b>

## ANNEXES

## BIBLIOGRAPHIE

## Listes des abréviations utilisées

---

AFLM	Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose
AFM	Association Française contre les Myopathies
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de mise sur le Marché
CMO	Comité des Médicaments Orphelins
CSP	Code de la Santé Publique
CSP	Comité des spécialités pharmaceutiques
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products ( terme anglais de CSP)
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical's Industries Associations
EMA	European Medical Evaluation Agency
EUROPABIO	Association européenne des Bioindustries
EURORDIS	European Organization for Rares Disorders
FDA	Food and Drug Administration
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SNIP	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (française)

## Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recense près de 5000 maladies rares dans le monde. La rareté des patients frappés par de telles pathologies se traduit par un désintérêt de l'industrie pharmaceutique tant au niveau de la recherche de la maladie et des thérapeutiques éventuelles, que de la commercialisation de molécules déjà développées et qui ont prouvé leur efficacité. Face à un tel abandon de la part des industriels, les principaux intéressés que sont les patients d'abord, les prescripteurs ensuite, se retrouvent démunis pour agir. Il faut attendre le début des années 80 pour que se mette en place aux Etats-Unis, une réglementation spécifique aux médicaments orphelins, « *l'orphan drug act* ». Cette expérience, couronnée de succès, sera très vite copiée d'abord par le Japon en 1993, et plus récemment par l'Union Européenne. (27)

Le présent rapport d'étude s'attache à décrire, dans ses deux premières parties, le dispositif technico-réglementaire en matière de médicaments orphelins et de maladies rares adopté par l'Europe au cours des années 1999 et 2000, sous la forme respectivement d'un règlement et d'une décision, cosignés par le Parlement et le Conseil. Le contexte qui a présidé à la mise en place de ces dispositions est rappelé avant d'analyser les mesures annoncées par ces textes. Seule la transposition en France de telles dispositions est traitée.

La seconde et dernière partie du rapport est consacrée à la problématique des médicaments pédiatriques. Ce problème de santé publique ressemble à plusieurs égards à ceux des médicaments orphelins et des maladies rares, notamment en termes de conséquences, de démarches initiées en vue de l'adoption d'un cadre juridique ad hoc. Ainsi, on assiste à un déficit sévère en produit pharmaceutique, en l'occurrence un manque de spécialités pédiatriques adaptées, faute d'intérêt et de retour sur investissement pour les laboratoires. Des produits existent déjà en thérapeutique chez l'adulte mais dans la majorité des cas ils n'ont pas fait l'objet d'études ou d'essais cliniques chez l'enfant, et quand bien même les données existent, elles n'ont pas été évaluées. De plus, ces produits ne sont pas disponibles sous des formes galéniques appropriées à cette population et offrent rarement des doses établies.

Face à cette pénurie de spécialités adaptées à l'usage pédiatrique, les prescripteurs se sentent démunis. Le seul « recours » dont ils disposent repose sur la réalisation, par le personnel des pharmacies à usage intérieur, de préparations magistrales et hospitalières, mais selon des protocoles non standardisés et non évalués. Par ailleurs, certains médecins prescrivent chez l'enfant les molécules sur le marché hors de leur indication autorisée par

l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), faute de mieux. En conséquence, une partie significative de la population ne bénéficie pas de traitement approprié.

La France et ses homologues européens réfléchissent ensemble à l'élaboration de textes qui inciteraient voire imposeraient les industriels à développer des spécialités et/ou des formes pédiatriques. Les Etats-Unis, de leur côté, se sont dotés d'une réglementation en la matière, la « pediatric rule » effective depuis avril 1999 et qui commence déjà à porter ses fruits.

Le plan de cette seconde partie consacrée aux médicaments pédiatriques se décline en deux chapitres :

- un premier chapitre exposant les difficultés liées au développement de médicaments pédiatriques et leurs conséquences ;
- un second chapitre présentant les initiatives de différents pays pour tenter de gérer ce problème mondial de santé publique ; le cas des Etats-Unis, de l'Union Européenne et de la France sont exclusivement traités.

# 1 - LE CADRE JURIDIQUE EN MATIERE DE MEDICAMENTS ORPHELINS ET DE MALADIES RARES

## 1.1 HISTORIQUE

### 1.1.1 Les textes européens fondateurs

La première ébauche de texte sur les médicaments orphelins repose sur la **directive 75/318/CEE**, établie le 20 mai 1975. **(63) / (15)**

Ce texte prévoit en annexe ( troisième partie : Essais cliniques / chapitre III : instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique) que :

« lorsque, **pour certaines indications thérapeutiques**, le demandeur peut démontrer qu'il n'est **pas en mesure de fournir des renseignements complets** sur l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi parce que :

- a) les **indications** prévues pour les produits en cause **se présentent si rarement** que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets ;
- b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ;
- c) des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements.

**l'autorisation de mise sur le marché** peut être **délivrée** avec les **réserves** suivantes :

- a) la spécialité en question ne doit pouvoir être délivrée que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier ;
- b) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignement sur la spécialité en question. »

L'enregistrement des médicaments au niveau européen et plus précisément la procédure de concertation ont été introduits par la **directive du Conseil de la CEE du 22 décembre 1987**. Ce dispositif prévoit deux annexes (A et B) énumérant les médicaments pouvant faire l'objet de cette procédure. En l'occurrence, rentrent dans l'annexe B les médicaments

« contenant une nouvelle substance ou une **indication nouvelle** qui, pour l'autorité compétente, présente un intérêt significatif sur le plan thérapeutique ». Avec ce cadre juridique, il devient possible d'enregistrer au niveau communautaire des médicaments apparentés aux « orphan drugs ».

La **directive 91/507/CEE**, publiée le 19 juillet 1991, a **modifié** quelque peu la nature de la directive 75/318 en précisant dans sa quatrième partie, paragraphe G : documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles, que : **(62)**

« lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi parce que :

-les indications prévues pour les produits en cause se présentant si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets

ou

-l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets

ou

-des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

**L'autorisation** de mise sur le marché peut être délivrée avec les **réserves** suivantes :

- a) le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque ;
- b) le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier, et pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée ;
- c) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question. ... ».

### **1.1.2 Les premiers pas de la réglementation française en la matière**

La France est le seul pays qui se démarque de ses voisins européens par une volonté forte de faire avancer le chantier des médicaments orphelins.



Le **décret d'application du 27 septembre 1990** de la loi 88-1138 dite "**loi Huriet**" accorde dans son article **R.5126** du code de la santé publique (CSP), un statut particulier pour des médicaments destinés à traiter des pathologies graves. Cet article dispose que :

*« **En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique**, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Cette **autorisation** ne peut être accordée qu'après avis de la commission mentionnée à l'article R.5140, et lorsque toutes les **conditions** suivantes sont réunies :*

- 1) *le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave;*
- 2) *il ne peut être remplacé par un autre traitement ;*
- 3) *il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre chargé de la santé ;*
- 4) *une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) français a été déposée ou une lettre d'engagement de dépôt d'une telle demande a été adressée au ministre chargé de la santé ;*
- 5) *le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'AMM.*

*L'autorisation mentionnée ... est accordée pour une **durée maximale** d'un an. » (71).*

La **loi n°92-1279** est venue renforcer le dispositif précédent en proposant une **dérogation à l'obligation de disposer d'une AMM**, mentionnée dans l'article L.601 du CSP avant sa nouvelle codification, dès lors que le demandeur apporte la preuve qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicament. Cette dérogation qui doit rester exceptionnelle s'applique selon **l'article L.601-2 du CSP** (ancienne codification) à **trois types de médicaments**, à savoir ceux qui sont :

*-« ...destinés à traiter des pathologies **graves**, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché... » ;*

*-«... destinés à des patients atteints de maladies **rare**s et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L.601 et susceptible de se substituer à eux... » ;*

*-«... importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger... ». (67)*

Un décret en Conseil d'Etat, le **décret n°94-568** paru en juillet 1994, a fixé les modalités d'octroi, de suspension ou de retrait de cette autorisation, désignée sous le terme

**d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) . (70)** . Les conditions diffèrent selon qu'il s'agit d'un médicament destiné à traiter une pathologie grave, rare ou d'un médicament importé.

La loi portant Diverses Mesures d'Ordre Sanitaire Social et Statutaire (DMOSSS) n°96-452 du 28 mai 1996 a redéfini les cas d'obtention d'une ATU en ne différenciant plus les médicaments destinés à traiter les pathologies graves et les médicaments destinés à traiter les pathologies rares. **(66)**. On retrouve dans le nouvel article L.601-2 (ancienne codification) du CSP trois éléments communs au texte précédent :

- une utilisation à titre exceptionnel ;
- destiné à des maladies graves ou rares ;
- l'absence de traitement approprié, et non plus l'absence d'alternative thérapeutique.

Son décret d'application, le **décret n° 98-578** paru le 9 juillet 1998, a opéré quant à lui un toilettage de la partie réglementaire du CSP (Art. R.5142-20 à R.5142-30) relative à l'ATU. **(69)**

Aux maladies dites graves, correspondent les médicaments compassionnels, et aux maladies dites rares ( et souvent graves) les médicaments "orphelins".

La nouvelle codification de la partie législative du CSP a entraîné une nouvelle numérotation des articles sans en modifier leur nature. Ainsi l'article L.601-2 est devenu **l'article L.5121-12. (68)**

Cet article prévoit :

*«... l'utilisation à titre exceptionnel, de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié :*

*-et que l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, et que cette demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à déposer dans un délai déterminé;*

*-ou ...*

*L'utilisation de ces médicaments est autorisée, pour une durée limitée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ... ».*

Le statut juridique décrit ci avant, qui permet de disposer de médicaments ne possédant pas d'AMM, appelle cependant les commentaires suivants :

- l'octroi d'une ATU, de par son caractère exceptionnel et sa durée limitée dans le temps à un an, ne peut se concevoir que comme un statut temporaire. Elle ne peut être considérée comme une fin en soit ; le demandeur doit poursuivre ses études vers la demande et l'obtention de l'AMM, ultime étape reconnue et légitime pour la commercialisation d'un produit. L'ATU doit être appréciée comme une pré-AMM et non comme une AMM de qualité inférieure parce que moins documentée ;
- l'absence de définition claire de la maladie rare ouvre grand la porte à des divergences d'analyse entre les industriels et l'agence du médicament pour l'appréciation du caractère de rareté de la maladie ;
- enfin, l'absence d'un régime spécifique pour les médicaments apparentés aux " orphan drugs " qui reposerait entre autres sur une définition claire des médicaments orphelins, sur l'instauration d'incitations financières et sur l'établissement d'une exclusivité commerciale, demeure un frein sérieux à l'élaboration d'un véritable politique des médicaments orphelins.

### 1.1.3 Autres actions françaises

En mars 1994, le directeur général de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), Philippe LAZAR, demande à Annie WOLF, pharmacien et chercheur pharmacologue, de rédiger un rapport sur les maladies orphelines. Dans la lettre de mission, il est précisé de faire d'une part le point sur ce problème et notamment de spécifier les raisons pour lesquelles on ne dispose pas de médicaments adaptés, et d'autre part d'envisager des approches permettant de passer de la réflexion à des propositions éventuelles. **(7) et (30)**

Le rapport « **Les orphelins de la santé** » est remis en septembre 1994 à Simone VEIL et Philippe DOUSTE-BLAZY, alors ministres des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville. Cette étude souligne la différence d'approche des médicaments orphelins en termes d'enjeux de santé publique et de solutions à proposer, selon qu'il s'agit de médicaments destinés à traiter des **maladies rares** et de médicaments applicables au traitement des **maladies parasitaires** .

Dans le premier cas, le rapport montre combien l'Europe et notamment la France sont en retard sur leurs partenaires américains et japonais dans ce domaine, quand bien même ce sujet est connu et considéré comme un vrai problème de santé publique. Par ailleurs, en analysant l'attitude des différents acteurs concernés par le sujet, Annie WOLF met en

évidence pourtant un paradoxe : le vif intérêt que manifeste chacun des protagonistes dans la recherche de solutions. Enfin, concernant les actions possibles à entreprendre, elles peuvent se conjuguer à l'échelle nationale et/ou européenne. Parmi les suggestions, on retiendra au niveau européen un encouragement fort envers une politique des médicaments orphelins, la création d'un observatoire, la sollicitation de l'appui financier de la Direction générale DGXII et l'intégration du thème des maladies rares dans le programme BIOMED (ou Biomedecine and health programme). Au niveau français, il est proposé de poursuivre la politique des médicaments orphelins déjà initiée et de l'accompagner d'incitations financières et fiscales, de mettre en place un observatoire nationale, de doter la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH), principal établissement producteur de médicaments orphelins, d'infrastructures répondant aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), d'envisager une distribution contrôlée de ces médicaments par le canal de la PCH, des pharmacies à usage intérieur ou d'officines sélectionnées.

La seconde catégorie de médicaments orphelins, à savoir les médicaments destinés à traiter des maladies parasitaires, si elle partage avec le premier cas l'absence de moyens thérapeutiques suffisants, souffre de causes différentes et appelle des solutions elles même différentes.

A l'opposé des maladies rares, les maladies tropicales telles le paludisme, la bilharziose, touchent des millions d'individus et sont à l'origine d'obstacles sérieux à l'amélioration de la santé et au développement socio-économique des pays frappés (zone tropicale et subtropicale). Population insolvable ou à très faible revenu, baisse des subventions accordées par les pays industrialisés, crise économique mondiale, désintérêt des firmes pharmaceutiques par manque de rentabilité sont quelques uns des principaux facteurs responsables du déficit de traitement. Les solutions ne peuvent être recherchées qu'à l'échelon européen voire mondial. En effet il est clairement établi qu'aucun laboratoire pharmaceutique et encore moins une structure publique ne peut développer seul un produit anti-parasitaire.

Les actions résident notamment dans la mutualisation des ressources et des moyens, l'encouragement des programmes déjà existants comme le Tropical Disease Research (TDR) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou le Life Sciences and Technologies for Developing countries (STD) de la Communauté Economique Européenne (CEE) et le développement d'échanges entre la recherche fondamentale et publique par le biais de réseaux.

Au cours de la même année, en juin 1994, la direction des affaires scientifiques et techniques du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (**SNIP**) avec l'aide de

l'Agence du Médicament (aujourd'hui AFSSAPS) propose dans un **rapport** préfacé par Philippe DOUSTE-BLAZY, des procédures et des schémas d'aides financières incitatives pour l'industrie pharmaceutique, en vue de développer le marché des médicaments orphelins en France et en Europe. **(2)**

Le travail réalisé par le SNIP se divise en deux parties :

- premièrement, un rappel et une approche critique des politiques relatives aux médicaments orphelins adoptées par les Etats-Unis et le Japon, en termes de définitions, de mesures et de procédures incitatives ;
- enfin des propositions de soutien aux médicaments orphelins au sein de l'Europe et en France.

On retrouve des solutions déjà avancées par Annie WOLF dans son rapport « les orphelins de la santé » mentionné ci-dessus, avec notamment un volet réglementaire (définition des médicaments orphelins, statut spécifique à accorder ...), un volet financier (mesures incitatives...) et un volet juridique (protection de 10 ans ...). Le SNIP propose en plus d'adapter la procédure d'AMM aux médicaments orphelins, de créer un bureau européen, de coordonner les actions avec les Etats-Unis principalement sur le projet transatlantique de banque de données et sur l'harmonisation du contenu du dossier de demande d'AMM dans le cadre des conférences ICH (International Conference of Harmonisation).

En mars 1995, les ministres des Affaires Sociales et de la Santé, créent **la Mission des Médicaments orphelins** et nomment à sa tête Annie WOLF. **(17), (23) et (32)**.

L'objectif de cette mission est double :

- assurer la promotion d'une politique européenne en faveur des maladies rares et des médicaments orphelins ;
- accompagner cette politique par des actions nationales visant à améliorer en France la communication et à encourager la recherche.

La mission se compose de quatre groupes de travail, chargés respectivement :

- du traitement des données sur les maladies rares et sur les médicaments orphelins ;
- de la protection administrative, intellectuelle et des diverses mesures liées à l'enregistrement ;
- des incitations à la recherche et au développement ;
- des questions relatives au financement des médicaments orphelins.

Les ministres français de la santé présentent les grandes orientations de ce dossier devant le conseil des ministres européens de la santé en janvier 1995, et font des médicaments

orphelins l'une de leurs priorités en matière de santé. Un **memorandum français** a été présenté en juin 1995 par Elisabeth HUBERT, alors secrétaire d'état à la santé. Cette initiative française a reçu un accueil très favorable et a été relayée par la présidence espagnole de l'union européenne, avec la présentation du **projet de résolution** relatif aux médicaments orphelins. Ce texte a été adopté par les ministres européens de la santé le 30 novembre 1995 ; il a ouvert grand la voie à des travaux plus techniques de la Commission avec les experts des Etats membres. **(8)**.

## **1.2 VERS L'ADOPTION D'UN REGLEMENT**

Une véritable politique européenne des médicaments orphelins commence à poindre.

### **1.2.1 Rôle manifeste joué par les associations de malades**

A l'instar des associations de malades aux USA, le tissu associatif européen et français s'organise et se renforce pour agir et se faire entendre.

Ainsi un **colloque sur « les maladies rares et les médicaments orphelins »** est organisé au sénat le 20 septembre 1996 à l'initiative des quatre grandes **associations** françaises impliquées dans ce débat : l'Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose (AFLM), l'Association Française contre les myopathies (AFM), AIDES, la Fédération Nationale et la Ligue Nationale contre le Cancer. Cette manifestation, qui rassemble 150 associations françaises et européennes, a pour objectif la mobilisation et la mutualisation de leurs ressources autour d'une plate-forme commune de propositions destinées aux pouvoirs publics. **(8)**.

Parmi les personnalités étrangères conviées, citons :

-Dr Marlène HAFFNER, responsable du bureau du développement des médicaments orphelins (OOPD<sup>1</sup>) à la FDA, qui expose les conditions dans lesquelles l'Orphan Drug act est né aux USA grâce aux associations de malades et a illustré le succès de cette loi par des résultats convaincants ( 645 produits désignés grâce à ce programme contre 10 avant le programme) ;

-Mme Abbey MEYERS, présidente de l'association américaine National Organisation on Rare Disorders (NORD), qui cite les différentes actions de son organisme ;

---

<sup>1</sup> OOPD : Office of Orphan Products Development

-Mme Marie DONNELLY, membre de la DGIII de la Communauté européenne, qui approuve le principe d'un projet de règlement sur les médicaments orphelins.

A la suite de ce colloque, les quatre associations organisatrices décident de créer le 5 mars 1997, une fédération européenne des maladies rares purement associative, sous le nom d'**EURORDIS** (EURopean Organization for Rare DISorders).

#### 1.2.1.1 EURORDIS

Le but de cette coordination d'associations est de devenir le porte parole, au niveau des autorités européennes, des patients atteints de maladies rares. En France comme en Europe, les associations ont trop longtemps souffert d'isolement par défaut d'union entre elles. Elles ne pouvaient prétendre sensibiliser efficacement l'opinion publique ni le gouvernement. L'union faisant la force, EURORDIS<sup>2</sup> a permis d'offrir aux associations adhérentes, qu'elles que soient leur taille, leur cause, leur notoriété et leur nationalité, la possibilité de se réunir et de s'exprimer sur un thème commun à travers une organisation européenne pour défendre les intérêts des malades.

Les missions dévolues à cet organisme sont triples :

- proposer et soutenir un cadre juridique européen en faveur des maladies rares ;
- favoriser la coordination de la recherche de ces maladies ;
- devenir un porte parole incontournable des patients auprès des différentes structures de santé publique et des institutions européennes.

Pour ce faire, EURORDIS se fixe comme objectifs, entre autres de :

- organiser un lobbying européen en faveur d'une réglementation sur les médicaments orphelins ;
- défendre les intérêts des malades, en veillant par exemple à demander la prise en charge des médicaments autorisés par les organismes de remboursement des Etats membres ;
- coordonner la mise en place d'une banque de données européenne consacrée aux maladies rares ;
- accroître le financement de projets de recherche fondamentale par la Communauté européenne.

---

<sup>2</sup> Documentation fournie par EURORDIS

Pour EURORDIS, le vote du règlement européen n'est pas une fin en soi mais plutôt un point de départ pour une action durable dans ce domaine où elle entend bien mener un rôle actif et soutenu. EURORDIS se veut être une NORD à l'européenne et sa création est bien le témoin d'une prise de conscience de l'influence que peut représenter le lobby des malades en Europe.

Cependant, en Europe, contrairement à ce qui s'est passé aux Etats-Unis, le phénomène associatif n'a pas été à l'origine du projet de règlement. En France par exemple, c'est l'administration qui a été la première à ouvrir la voie aux réflexions et aux propositions. Elle s'est servie des associations comme groupe de pression, pour défendre ses idées auprès de la Communauté européenne ; au début les associations « n'ont fait » qu'emboîter la pas, mais leur coordination sous la forme notamment d'EURORDIS les a conduit à devenir très rapidement un acteur incontournable. Elles sont désormais reconnues comme l'aiguillon indispensable pour accélérer la mise en application des mesures adoptées et en assurer leur suivi dans le temps. **(41)**.

## **1.2.2 Les grandes étapes préliminaires à l'adoption du règlement sur les médicaments orphelins.**

### **1.2.2.1** Projet de règlement

En 1997, la Commission européenne rédige sa quatrième mouture du **projet de règlement européen** sur les médicaments orphelins.

Le passage à l'automne 1997 devant le Parlement européen et le Conseil des ministres européens pour adoption par la procédure de codécision en application de l'article 189 du Traité de Rome, est retardé en raison de l'amélioration du texte.

Ce projet, rédigé en partie par Patrick DEBOYSER, chef de l'unité produits pharmaceutiques de la Direction Générale III (industrie), devient proposition de règlement après son approbation par la Commission et sa présentation le 28 juillet 1998. **(21)**.

Il faut attendre le 4 septembre 1998 pour que soit publié au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) la **proposition de règlement européen du Parlement et du Conseil** concernant les médicaments orphelins. **(37)**.

Ce dispositif est une copie presque conforme du système américain, en reprenant des points forts de l'Orphan drug Act. Ainsi, il définit le statut de médicament orphelin selon deux critères, épidémiologiques (prévalence) et économiques (coûts de développement et de



distribution non amortissables) , fixe la limite de prévalence à 1/2000 habitants (en d'autres termes cela correspond à moins de 185 000 personnes dans l'Union Européenne), propose un "Protocol Assistance", c'est à dire une aide technique apportée aux industriels pour le dossier de développement, ainsi que des incitations financières et une exclusivité commerciale de 10 ans pour les médicaments qui obtiendront ce statut.

Ce texte suscite de la part **d'Yves JUILLET**, président de la commission des affaires scientifiques, techniques et réglementaires de l'European Federation of Pharmaceutical's Industries Associations (EFPIA), les commentaires suivants. **(32)**. Ce dernier s'exprime en ces termes « *cette réglementation est satisfaisante. Nous avons cependant trois remarques. Tout d'abord, à l'instar des Etats Unis, l'incidence des maladies devrait être de 1/1000 pour augmenter le nombre de pathologies concernées ; ensuite, dans le cas où un médicament orphelin est déjà disponible dans une indication, l'article 8.3.c autorise un autre laboratoire à demander le statut de médicament orphelin pour son produit s'il est plus efficace. Nous souhaiterions que le libellé européen précise « significativement plus efficace ». enfin nous serons très vigilants au niveau de la rédaction des Guidelines prévues pour préciser les critères d'éligibilité au statut de médicament orphelin. »*

Concernant le volet des mesures incitatives, Annie WOLF ajoute qu'il faut éviter la dispersion de telles mesures nationales. Elles ne « *devraient qu'accompagner la politique européenne, l'important étant de travailler au plan européen dans chaque pays simultanément et sans dispersion* ».

#### 1.2.2.2 Proposition de règlement modifiée

Le Parlement européen, adopte en première lecture, lors de sa session du **9 mars 1999**, une série d'**amendements**. A cette occasion, la Commission donne son avis sur ces modifications en précisant celles qu' elle peut accepter et celles qui ne peuvent être retenues. Elle dépose ensuite, en avril, une **proposition modifiée. (21)**.

Les principales modifications apportées concernent :

- l'introduction de nouvelles dispositions, visant soit à supprimer des ambiguïtés, soit à développer un aspect précis de la proposition initiale, soit enfin à élargir la portée du texte originel sans en modifier ses principes fondamentaux ;
- des corrections mineures, d'ordre rédactionnelle ou de forme, pour des raisons de cohérence entre ce texte et les autres réglementations communautaires en vigueur.

Ces modifications se traduisent par les dispositions suivantes.

Le **critère de désignation** (article 3) d'un médicament orphelin repose sur une combinaison de deux critères, comme énoncé dans le texte initial : un critère épidémiologique, avec une prévalence inférieure à 5 pour 10 000, et un critère économique, applicable lorsque la prévalence de la maladie ne satisfait pas au critère épidémiologique.

#### *Elargissement du critère économique*

Concernant ce dernier critère, son application est étendue à toutes les affections graves et chroniques au lieu des seules maladies transmissibles. Cette extension répond à l'un des objectifs du règlement, qui est d'encourager la recherche sur tous les médicaments dits « non rentables ». Il faut préciser que les médicaments éligibles sont ceux destinés au diagnostic, à la prévention et au traitement.

#### *Suppression de la référence à la supériorité clinique pour le critère épidémiologique*

Attendu qu'il est difficile d'établir la supériorité clinique d'un médicament lors de ses premiers stades de développement, notamment au moment où intervient la désignation en tant que médicament orphelin, l'expression « supériorité clinique » est supprimée et remplacée par la notion de « bénéfice notable ».

Le **Comité des Médicaments Orphelins** (CMO) (article 4) est clairement identifié comme une entité faisant partie intégrante de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA). Les membres composant ce comité n'ont plus besoin d'être choisis en fonction de leur rôle et de leur expérience dans le traitement ou la recherche des maladies rares. De plus, le recours à des experts est possible en cas de besoin. Cela est conforme aux procédures en vigueur pour les autres comités de l'EMA.

Le délai imparti pour la formulation d'un avis de désignation est allongé de 30 jours ce qui le porte dorénavant à 90 jours.

La **demande de désignation** (article 5) d'un médicament comme médicament orphelin peut être désormais introduite à n'importe quel moment du développement dudit médicament.

La définition de **promoteur du médicament orphelin** (article 2-c) est élargie et s'applique aussi bien à la personne qui cherche à obtenir la désignation de médicament orphelin qu'à celle l'ayant déjà obtenu. Ce même promoteur se voit contraint de déposer annuellement un rapport sur l'état d'avancement du développement de son médicament désigné (article 5-10).

**L'exclusivité commerciale de 10 ans** (article 8), qui protège le médicament orphelin de toute commercialisation, est accordée aussi bien pour un médicament autorisé par la procédure de reconnaissance mutuelle que pour un médicament autorisé par la procédure centralisée.

La fait d'interdire l'enregistrement, au niveau national, d'un médicament similaire dans la même indication orpheline par les Etats membres, représente pour les promoteurs de médicaments orphelins une sécurité contre ce type de menaces. Cependant, il sera toujours possible de recourir aux procédures compassionnelles (ATU en France) pour utiliser à l'échelle nationale des médicaments similaires.

### 1.2.2.3 Position commune adoptée par le Conseil des ministres européens.

Le Conseil des ministres européens arrête, le **27 septembre 1999**, une **position commune** en vue de l'adoption du règlement concernant les médicaments orphelins par le Parlement et le Conseil de l'Union européenne. Très peu de modifications sont à signaler par rapport à la proposition modifiée. Des précisions ont néanmoins été apportées, notamment en ce qui concerne la procédure de désignation, l'assistance à l'élaboration de protocoles, l'exclusivité commerciale ainsi que le champ d'application des autres mesures d'incitation. **(20) et (36)** .

Les associations de l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies, représentées respectivement par **l'EFPIA et d'EUROPABIO** (associations de l'industrie des biotechnologies), soutiennent activement la position commune et appellent la Commission Environnement et Santé à recommander l'adoption du texte sans amendements. Par ailleurs dans leurs déclarations, elles recommandent au Parlement européen de renforcer certains points, notamment :

- doter l'EMA d'un budget suffisant et adéquat pour qu'elle accomplisse pleinement les missions dévolues par le règlement ;
- demander des mesures d'incitation de la part des Etats membres, comme des mesures fiscales, pour soutenir le dispositif réglementaire ;
- proposer un texte additionnel distinct, afin de prévoir des aides au développement des traitements pour les maladies frappant des pays du tiers monde.

Enfin, ces deux associations ont souhaité attirer l'attention des pouvoirs publics sur les effets indirects de ce règlement sur l'emploi, la création de nouvelles entreprises et le développement de nouvelles technologies en Europe. **(20)**.

La **Commission Environnement et Santé** procède à l'examen, le 23 novembre 1999, de ce nouveau texte présenté par Madame GROSSETETE, parlementaire et rapporteur du projet de règlement auprès du Parlement européen.

Rappelons que la procédure parlementaire prévoit, à la suite de l'examen par cette Commission, un délai pour le dépôt d'amendements, en l'occurrence jusqu'au 8 décembre 1999, puis un vote par cette même Commission.

Au terme de la discussion, les parlementaires jugent que le texte actuel représente un excellent compromis entre les différents intérêts. Ils renoncent donc à déposer le moindre amendement et votent l'adoption du texte en l'état, à l'unanimité. Il faut souligner qu'une telle procédure est rarement appliquée, on serait tenté de parler d'un véritable exploit.

Les parlementaires s'engagent à suivre de près le processus d'élaboration du règlement d'application dont est chargé l'Unité pharmaceutique, et diligentent une enquête pour répondre aux besoins suscités par les maladies tropicales, sujet pour le moins épineux et préoccupant. **(19)**.

#### 1.2.2.4 Adoption par le Parlement européen

Le **15 décembre 1999**, le Parlement européen réuni en session plénière à Strasbourg a examiné en deuxième lecture le projet de règlement sur les médicaments orphelins. Il l'adopte sans amendement, sans discussion et à l'unanimité. **(18)**. Ce texte, après avoir été entériné au cours d'un conseil des ministres tenu le 16 décembre, est publié au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) du **22 janvier 2000**, sous le titre de **Règlement n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins**.

### **1.3 LE REGLEMENT N°141/2000 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL CONCERNANT LES MEDICAMENTS ORPHELINS.**

Le présent règlement se compose de onze considérants et articles. **(35)**.

Son application est fixée au 30<sup>ème</sup> jour suivant sa publication au JOCE ; de plus elle est liée à l'adoption de deux règlements d'application, le premier destiné à définir les notions de « médicament similaire » et de « supériorité clinique », et le second relatif aux dispositions requises pour la mise en œuvre des critères de désignation.

*Du règlement à sa mise en œuvre.*

Si la première condition au développement des médicaments orphelins dans l'UE est enfin remplie avec l'adoption du nouveau règlement, encore faut-il qu'il soit suivi d'effet c'est à dire d'après Annie WOLF que « *les Etats membres et la France en particulier, mettent en place des outils permettant la meilleure application possible* ».

Pour ce faire, deux volets complémentaires sont ouverts : un volet européen instituant le CMO et établissant les règlements d'application, un volet national pour chaque Etat membre visant à informer et à inciter les industriels et plus largement tous les acteurs impliqués dans ce combat.

Alors seulement pourra s'engager la phase essentielle d'évaluation et de développement de nouvelles thérapies.

### **1.3.1 Le volet européen**

#### 1.3.1.1 Le comité des Médicaments Orphelins (CMO)

Le CMO, créé par le Règlement n°141/2000, tient sa réunion d'inauguration le 17 avril 2000. **(45) et (61).**

*Composition (article 4 dudit règlement)*

Ce CMO se compose d'un président en la personne de Josep TORRENT i FARNELL , actuel directeur de l'Agencia Espagnola del medicamento, d'un vice président Monsieur Yann LE CAM, représentant une association de patients, en l'occurrence l'AFM, et de **vingt et un** membres dont :

- un représentant de chacun des quinze Etat membre
- six membres désignés par la Commission européenne dont trois représentants des associations de patients et, trois représentants de l'EMA.

Tous ces membres sont élus pour trois ans, renouvelable une fois. Cf **Annexe n°1.**

*Missions (article 4 dudit règlement)*

Les missions confiées au Comité sont triples :

- examiner toutes les demandes de désignation des médicaments comme orphelins ;
- conseiller la Commission européenne en matière de politique de développement des médicaments orphelins ;

-aider la Commission européenne dans l'élaboration et la rédaction de guidelines et dans la liaison avec les autorités internationales sur tous les sujets relatifs aux médicaments orphelins.

#### *Fonctionnement*

A l'instar des autres comités de l'EMA, le CMO adopte un code de bonne conduite de l'agence afin de garantir l'indépendance de ses membres et des experts désignés.

Ce comité souhaite appliquer une politique de transparence en proposant :

- d'une part des communiqués de presse réguliers (cf. **Annexe n°2** ) de ses sessions quasi mensuelles, disponibles dans un court délai sur le site Internet de l'agence à l'adresse <http://www.eudra.org/emea.html> ;
- d'autre part des actions de communication tournées principalement vers les associations de patients.

#### 1.3.1.2 Procédure de désignation des médicaments orphelins

Concernant la forme sous laquelle les demandes de désignation doivent être adressées et leur contenu, la Commission européenne, en accord avec l'EMA, est chargée d'établir des lignes directrices détaillées.

Le demandeur, qualifié encore de promoteur, doit faire connaître à l'EMA son intention de soumettre un dossier, au plus tard dans les deux mois qui précèdent la soumission effective de la demande. Il doit se conformer aux directives du projet de guide line de la Commission ENTR/6283/00 relatif au format et au contenu du dossier de désignation, pour présenter en bonne et due forme son dossier. Par ailleurs, le CMO édite en septembre 2000, un document intitulé « Questions posées le plus fréquemment » concernant les médicaments orphelins et qui peut servir d'aide aux promoteurs dans leur demande de désignation. **(43)**, **(57)**.

#### ▪ **Projet de guide line de la Commission ENTR/6283/00**

Un projet de guide line est établi par le comité des médicaments orphelins en avril 2000 puis révisé en décembre de la même année. **(47)**, **(40)** et **(54)**. Ce projet porte sur le format et le contenu des dossiers de demande de désignation de médicaments orphelins. Il fait l'objet d'une consultation publique de la Commission européenne jusqu'au 12 mars 2001.

Parmi les principales informations que doit verser le promoteur dans le dossier, on doit retrouver :

- ✓ Une fiche d'identité de la molécule ;
- ✓ Une description de l'affection (« **condition** » en anglais) et les critères à prendre en compte pour s'assurer que la maladie concernée par la demande de désignation est bien rare et qu'il ne s'agit pas d'une maladie fréquente au sein de laquelle une population cible a été artificiellement isolée ;
- ✓ La prévalence de l'affection ;
- ✓ Les perspectives de rendement de l'investissement ;
- ✓ La démonstration de l'existence ou de l'absence d'autres méthodes diagnostiques, préventives et thérapeutiques, et de la supériorité clinique du produit désigné ;
- ✓ Une description des différentes étapes de développement de la molécule (recherche préliminaire, recherche pré-clinique, essais cliniques etc...) ;
- ✓ Une bibliographie ;

Le projet conclu sur la possibilité offerte au promoteur de transférer le titulariat d'une désignation de médicament orphelin à un autre promoteur.

- **Règlement d'application n° 847/2000** de la Commission européenne du 27 avril 2000 qui établit les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament orphelin et qui définit les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

L'adoption du présent règlement conditionne l'applicabilité du règlement CE n°141 /2000 et est destiné à en faciliter son interprétation. **(34), (60), (61)**.

A réception de la demande de désignation, le comité examine si la demande répond aux **critères de désignation** tels qu'énoncés à l'article 3 du règlement CE n°141/2000 et précisés à l'article 2 du règlement d'application.

Les facteurs à prendre en compte comprennent :

- une prévalence de la maladie dans la Communauté ne dépassant pas plus de cinq personnes sur dix mille ou improbabilité de la commercialisation d'un médicament dans la Communauté sans incitation en ce sens permettant un retour sur investissement ;
- le caractère dégénératif ou invalidant de la maladie pouvant entraîner une menace pour la vie ;
- la plausibilité médicale de l'indication thérapeutique proposée ;

-l'absence de méthode de diagnostic, de prévention ou de traitement ou, si une méthode existe démontrer que le médicament conduira à une avancée significative dans le traitement de l'affection.

L'article 3 du règlement d'application énonce plusieurs définitions. Ainsi, par **médicament similaire**, il faut entendre « *un médicament contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la même indication thérapeutique* ».

**La substance active similaire** désigne « *une substance active identique ou une substance active ayant les mêmes grandes caractéristiques de structure moléculaire (mais pas nécessairement toutes les caractéristiques de structure moléculaire) et qui agit par le même mécanisme* ».

L'expression **médicament cliniquement supérieur** signifie « *un médicament qui présente un avantage thérapeutique ou diagnostique notable par rapport aux effets d'un médicament orphelin autorisé, sous un ou plusieurs angles ... efficacité supérieure...ou plus grande innocuité ...ou... contribution majeure au diagnostic ou aux soins prodigués au patient* ».

- **Procédure de désignation des médicaments orphelins**

Le Comité adopte le 15 juin 2000, lors de sa troisième réunion, les principes généraux de la procédure d'examen des demandes de désignation en tant que médicament orphelin (procédure EMEA /14222/00). Une « standard operating procedures » ou SOPs est en cours de rédaction. **(59)**.

Lors de la phase de pré-soumission, le CMO désigne deux **coordinateurs** pour l'examen du dossier : un membre du comité et un membre du personnel de l'EMEA. Des experts (un ou deux) peuvent être proposés pour aider à l'évaluation.

L'évaluation proprement dite est réalisée par les coordinateurs désignés ci avant. Ces derniers peuvent réunir des informations en provenance des Etats membres sur la maladie, la disponibilité du traitement, l'état d'avancement de la recherche etc. Ils rédigent un **rapport** succinct sur la demande, qui sera ensuite diffusé aux membres du comité pour commentaires finaux à l'EMEA et ce dans les délais impartis par la procédure d'évaluation. En effet, le **CMO** doit rendre un **avis** (en anglais) dans les **90 jours** suivant la date de recevabilité notifiée (J1 : départ de la procédure). L'EMEA prend en compte tous les



commentaires nés de la discussion du dossier et modifie les résumés du rapport qui une fois adopté constitue le rapport d'évaluation final.

Si un avis défavorable est prononcé, le demandeur est invité à fournir des explications au CMO.

L'EMA transmet l'avis définitif du CMO d'une part à la **Commission européenne**, laquelle **adoptera la décision dans les 30 jours** qui suivent la réception de cet avis, d'autre part au demandeur. Ce dernier, en cas d'avis négatif est autorisé à interjeter **appel** dans un délai de 90 jours suivant la décision. L'EMA communique les moyens de l'appel au CMO qui étudiera la possibilité de réviser son avis lors de la première réunion suivant la réception de l'appel.

Dans le cas d'une décision favorable de la Commission européenne, le médicament **désigné** médicament orphelin sera inscrit sur le **registre** communautaire des médicaments orphelins. Le contenu du registre est disponible sur le site Internet à l'adresse <http://dg3.eudra.org/register/index.htm>. (57).

Chaque année, le promoteur d'un médicament désigné médicament orphelin est tenu de remettre à l'EMA un rapport sur l'état d'avancement de son produit.

Il convient de rappeler que la désignation d'un produit en médicament orphelin n'est pas une reconnaissance de l'utilité du médicament dans la maladie, ni une reconnaissance de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Ces trois critères ne seront évalués qu'au moment de la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché par le comité des spécialités pharmaceutiques.

#### 1.3.1.3 L'exclusivité commerciale de 10 ans

Selon les termes de l'article 8 du règlement n°141/2000, si le promoteur parvient à obtenir pour son médicament orphelin une autorisation de mise sur le marché (AMM), en application du règlement CEE n°2309/93 ou des procédures de reconnaissance mutuelle édictées aux articles 7 et 7bis de la directive 65/65/CE ou à l'article 9 paragraphe 4 de la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975, alors une exclusivité commerciale de 10 ans lui sera accordée par la Commission européenne et les Etats membres. (38) et (55).

Lors de la 50<sup>ème</sup> réunion du Comité pharmaceutique tenue les 21 et 22 septembre 2000, un aspect particulier découlant du principe d'exclusivité commerciale est soulevé, à savoir la

gestion de deux demandes d'AMM concurrentes pour des médicaments désignés orphelins, déposés en même temps.

Le scénario d'octroi de deux AMM semble cependant peu probable. En effet, la durée d'évaluation du dossier est fonction de nombreux paramètres et le caractère rare des maladies désignées ne favorise pas le dépôt de plusieurs demandes d'AMM dans une même indication.

Toutefois, l'article 8-3 du règlement n°141/2000 dispose qu'un médicament similaire peut se voir accorder une AMM dans l'un des trois cas suivants :

- 1)Le titulaire de l'AMM initiale ne s'oppose pas à la présence d'un second demandeur ;
- 2)Le titulaire de l'AMM initiale n'est pas capable de fournir le médicament en quantité suffisante ;
- 3)Le second demandeur peut démontrer que son médicament similaire est supérieur en terme soit d'innocuité, d'efficacité ou cliniquement supérieur c'est à dire « *qu'il apporte une contribution majeure au diagnostic ou aux soins prodigués au patient* ».

Concernant ce dernier cas, il faut souligner que les définitions de « médicament similaire » et « supériorité clinique » ont été supprimées et remplacées par une disposition requérant que la Commission en concertation avec l'EMA, précisera ces définitions dans un règlement d'application. Cela permettra d'adapter les définitions aux progrès scientifiques et techniques.

Si la procédure de désignation conserve un aspect très formel, il ne faut pas perdre de vue que l'étape cruciale pour le promoteur demeure l'obtention de l'AMM. Le règlement permet un droit au départ à de nombreux candidats car la sélection est ouverte et est fondée sur des éléments de présomption qui sont largement examinés et vérifiés lors du long processus d'évaluation aux fins de l'AMM. De ce parcours difficile, il ne restera que quelques rares candidats dont un seul au final décrochera l'autorisation de mise sur le marché et l'exclusivité commerciale.

#### 1.3.1.4 Etats des lieux des avis rendus à la désignation

Le CMO rend ses premiers avis positifs au cours de sa quatrième réunion tenue le 11 juillet 2000, soit moins de deux mois après l'adoption du règlement d'application n° 847/2000.

Le bilan pour l'année 2000 s'établit comme suit (état des lieux au 19 décembre 2000) :  
(source (54) )

Année	Notifications des intentions *	Demandes soumises	Demandes rejetées	Avis favorables du Comité	Avis négatifs du Comité	Désignations Octroyées par la Commission
2000	29	71	3	26	/	8

\*Intention de soumettre des dossiers de demande de désignation.

**L'annexe n°3** fournit la liste des médicaments orphelins récemment désignés. (56).

Les **maladies visées** lors de la désignation des médicaments orphelins concernent des pathologies diverses. (54) à (61).

Citons : l'acromégalie, la leucémie myéloïde aiguë, la maladie de Gaucher, le glioblastome, la cachexie associée au sida, la déficience en N acétyl glutamate (NGAS), la tyrosinémie de type I, la maladie de Huntington, la mucoviscidose, la glycogénose de type II etc...

#### 1.3.1.5 Autres mesures

- Le bénéfice de « **l'assistance protocol** »

Le règlement n°141 /2000 prévoit dans son article 6 la possibilité offerte aux promoteurs de médicaments orphelins de solliciter l'avis de l'EMEA sur des points réglementaires et ce préalablement à l'introduction d'une demande d'AMM. Cette assistance réglementaire consiste par exemple à orienter le demandeur sur le choix des tests et essais visant à démontrer la qualité pharmaceutique, la sécurité (virale ou non) et l'efficacité de son produit. C'est une aide à l'élaboration de protocoles cliniques. Les experts qui seront désignés pour participer à l'évaluation des dossiers de désignation en liaison avec les deux coordinateurs, seront vraisemblablement ceux nommés pour l'évaluation des dossiers de demande d'AMM. L'analyse des dossiers n'en sera que plus facilitée dès lors que les experts retrouveront les éléments qu'ils avaient conseillés.

Ces avis technico-réglementaires sont d'autant plus importants que l'on a affaire très souvent au niveau des demandeurs à des firmes de biotechnologies ou à des petits

laboratoires publics de recherche, peu expérimentés au montage de dossier pharmaceutique.

▪ **Réduction de redevances, enregistrement communautaire ...**

L'article 9 du règlement n°141 /2000 dispose que la Communauté et les Etats membres peuvent prendre des mesures d'incitation en vue de promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins. Ils doivent également envisager de mettre en œuvre des actions en faveur des petites et moyennes entreprises.

A ce titre, les Etats membres sont tenus de remettre à la Commission dans un délai imparti ( 22 juillet 2000) les mesures qu'ils ont arrêtées. La Commission de son côté est chargée de publier, avant le 22 janvier 2001, un inventaire détaillé de ces dispositions incitatives et de l'actualiser en tant que de besoin. Un draft, reprenant l'ensemble des mesures nationales prises par chaque Etat membre, devait être édité pour le 20 février 2001. Il semble qu'il faille attendre encore un peu pour prendre connaissance de ces documents.

Les formes que peuvent revêtir les mesures incitatives sont diverses, il peut s'agir notamment :

-d'un enregistrement communautaire sans avoir à faire la preuve que le médicament désigné relève de la partie B de l'annexe du règlement CEE n°2309 /93 ; (article 7 du règlement CE n°141/2000)

-d'éligibilité mais non de droit à des réductions voire dans certains cas à des exemptions de redevances (redevances d'enregistrement , redevances de variation ou redevances de taxes annuelles) au niveau communautaire ou national.

Seuls les médicaments désignés comme médicaments orphelins peuvent faire l'objet de tels avantages. L'exclusivité commerciale de 10 ans n'étant accordée, quant à elle, qu' aux médicaments orphelins ayant obtenu une AMM.

Certains médicaments, six au total, ont pu bénéficier d'exemptions de redevances et ce de manière rétroactive alors même que le règlement n'était pas encore publié. A cette fin, une contribution spéciale de **1 million d'euros** en provenance de la Commission européenne a été versée par la Communauté pour compenser ce non-recouvrement dus aux médicaments orphelins déjà désignés ou en instance de désignation . Le tableau, répertorié en **annexe n° 4**, liste ces produits et les besoins financiers pour couvrir ces demandes. **(42)** et **(61)**.

## 1.3.2 Le volet français

### 1.3.2.1 Mesures en faveur des industriels

Pour inciter les industriels à développer des médicaments orphelins, plusieurs actions prioritaires ont été engagées par le gouvernement français.

- **Inform**er les industriels en même temps que l'ensemble des autres acteurs concernés sur les mesures contenues dans le règlement et les **convaincre** des avantages qu'ils peuvent tirer des mesures incitatives proposées.
  
- Mettre en œuvre des **incitations fiscales** : la **loi n° 2000-1257** du 23 décembre 2000 de financement de la sécurité sociale pour 2001 a inscrit dans son **article 48** différentes mesures fiscales incitatives se traduisant par un abattement ou une exonération de certaines taxes dues par les promoteurs de médicaments orphelins. **(9)** et **(65)**.  
Par ailleurs, la mission des médicaments orphelins a proposé l'instauration d'un dispositif exclusif comme le **crédit d'impôt recherche** autorisant les entreprises à constituer des provisions afin d'intensifier leurs recherches contre les maladies rares. Un tel projet est à l'étude et donne lieu à des consultations et discussions avec le Ministère des finances à Bercy.
  
- Réflexions sur des **subventions à la recherche clinique** sur les médicaments orphelins en encourageant le partenariat entre l'industrie et la recherche hospitalo-universitaire.
  
- **Valoriser** réellement les médicaments orphelins en terme de **prix**.  
La mission des médicaments orphelins conduite par Annie WOLF a été à l'origine de l'introduction d'un volet relatif aux médicaments orphelins dans l'**accord sectoriel**, signé le 19 juillet 1999, entre le Comité économique du médicament et le SNIP .  
Cet accord prévoit dans son **article 8** que « *les parties conviennent de l'intérêt de mettre ou de maintenir sur le marché des médicaments destinés au traitement des maladies rares définies selon les normes de l'union européenne. Elles inscrivent leur action en cohérence avec le règlement européen sur le médicament orphelin...* ». **(46)**.

### 1.3.2.2 ORPHANET

Le projet ORPHANET est le fruit d'un groupe de travail, réuni au cours de l'année 1997 dans le cadre de la mission des médicaments orphelins, qui suggère de créer un serveur sur les

maladies rares et les médicaments orphelins. Cette proposition reçoit un accueil très favorable de la part de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de l'Institut National de la santé et de la Recherche Médicale. Ces dernières instances décident de passer rapidement de l'étape projet aux travaux pratiques en confiant la conception de cette base de données et la mise en œuvre du serveur à l'INSERM (service commun 11) sous la responsabilité scientifique de Ségolène AYME.

Une **circulaire** DGS/DH/97 n°44 du 21 janvier 1997, relative à la constitution d'une base de données nationale sur les maladies rares et les médicaments orphelins vise un triple objectifs : **(72)**

- identifier, au sein des établissements de santé, les praticiens responsables de consultations spécialisées susceptibles de recevoir des patients atteints de maladies rares ;
- informer dans le même temps ces praticiens de la réalisation d'une base de données nationale sur les maladies rares ;
- permettre le recensement nationale des consultations précitées.

C'est une **décision**, datée du 9 avril 1998, du directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, qui crée la base de données ORPHANET. Dans son article 2 sont listées les catégories d'informations qui peuvent être enregistrées dans cette base. Quant aux destinataires des données, l'article 3 énonce qu'il ne peut s'agir que de professionnels de la santé, de chercheurs, de malades et d'associations. **(51)**.

L'origine du financement d'ORPHANET est multiple : l'INSERM, la DGS, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS) et l'AFM.

L'objectif de la base est d'optimiser l'utilisation des données disponibles pour améliorer le diagnostic, le traitement et la prise en charge des malades et dans le même temps faire avancer la recherche médicale. Cette base de données sur les médicaments orphelins et les maladies rares se veut être un outil facile d'accès, gratuit, offrant des données validées et actualisées et au service de tous : professionnels de santé, chercheurs, malades et leurs familles.

On recense dans la version actuelle d'ORPHANET plus de 950 maladies rares et leurs informations complémentaires comprenant entre autres les programmes de recherche en cours, les laboratoires de diagnostic, les associations de malades, les lieux de consultations spécialisés et les médicaments orphelins. **(1)**.

Le **site Internet** <http://orphanet.infobiogen.fr>, fait l'objet aujourd'hui de près de 700 000 connexions par mois dont la moitié d'origine anglophone. Il faut préciser que la base de données propose les informations en anglais et en français. ORPHANET est devenue la

base de données sur les médicaments orphelins et les maladies rares la plus consultée, loin devant celle des Etats Unis.

L'une des principales difficultés de cette base est d'offrir des informations de qualité, validées et toujours actualisées. Pour cela, ORPHANET dispose de trois comités, un comité d'orientation, un comité scientifique et un comité technique chargés respectivement :

-de la validation et l'expertise des informations collectées et destinées à être diffusées sur le site ;

-du suivi du développement et de l'adaptation de la base ;

-de la mise en œuvre du projet.

Si ORPHANET via son adresse Internet reste le site le plus consulté, d'autres sources d'information relatives aux maladies rares et aux médicaments orphelins sont disponibles sur le net aux adresses suivantes :

- <http://www.ida.gov/orphan/>
- <http://mcrcr4.med.nyu.edu/-murphp01/disease.htm>
- <http://www.pcnet.com/-orphan/>

## **1.4 LES PROGRAMMES EN MATIERE DE MALADIES RARES**

### **1.4.1 Préambule**

Les maladies rares sont définies comme des maladies qui affectent un nombre restreint de personnes en regard de la population générale, soit moins d'une personne sur 2000. On estime aujourd'hui à plus de 5000 leur nombre. Les trois quarts sont d'origine génétique, les 25% restantes pouvant être d'origine bactériennes, virales, allergiques ou de proliférations cellulaires. L'atteinte peut se manifester dès la naissance ou l'enfance (ex : les maladies lysosomales), mais plus de 50% des maladies rares apparaissent à l'âge adulte (ex : la sclérose latérale amyotrophique). Si le nombre de personnes souffrant de maladies rares reste faible, la prévalence de l'ensemble de ces pathologies est assez élevé ; des études estiment à 35 millions le nombre d'européens potentiellement affectés, dont 4 millions en France. **(5)**.

Le concept de maladies rares est issu d'une prise de conscience assez récente. Elles étaient jusqu'alors ignorées du système de santé et des politiques publiques. Cette prise en

considération tardive de ces maladies s'explique dans la mesure où il n'est évidemment pas possible de développer une politique publique spécifique pour chacune de ces 5000 pathologies. En revanche, des solutions émergent dès lors que l'on globalise des situations fragmentées, que l'on adopte une vision transversale.

Face à ce réel problème de santé publique qui ne connaît pas de frontière, seule une approche globale des maladies rares accompagnées d'actions communes au sein de l'Europe, rendent possible une véritable politique communautaire de santé publique, efficace et soutenue, en termes de recherche scientifique et biomédicale, de développement de médicaments, de politique industrielle, d'information et de formation, de prise en charge sociale et médicale.

## 1.4.2 Les instruments juridiques utilisés

### 1.4.2.1 La communication de la Commission européenne

Les maladies rares et le problème corrélatif des médicaments orphelins ont été identifiées comme un des huit **domaines prioritaires de l'action communautaire** dans le domaine de la santé publique, lors d'une **communication de la Commission** européenne du 24 novembre 1993. **(24)**.

### 1.4.2.2 Le cinquième programme cadre de recherche et de développement technologique

La politique de recherche et de développement technologique au niveau communautaire repose sur des traités (CECA, EURATOM, CEE). Le rôle de la Communauté européenne est d'intervenir par le biais de programmes cadres pluriannuels (5 ans) ; elle n'entend pas se substituer aux actions entreprises par les Etats membres dans ce secteur. Depuis 1998, c'est le **cinquième programme cadre de recherche et de développement technologique** (PCRDT)<sup>3</sup> qui prévaut, et ce jusqu'en 2002. Ce programme cadre se compose de quatre programmes thématiques et de trois programmes horizontaux. Parmi les thèmes abordés, un traite de la qualité de la vie et de la gestion des ressources du vivant (« Quality of life and Management of living resources programme ») avec comme priorités affichées, la recherche sur les maladies rares. L'axe **BIOMED II (Biomedecine and health programme)** qui a été

---

<sup>3</sup> Source :Magazine RDT info n°21 supplément février 1999 et site Internet <http://europaz.eu.int/comm/research/rtdinf21/fr>



développé sous le quatrième cadre, est divisé en 7 domaines dont un, le volet 4.6, est consacré aux maladies rares ; ce dernier vise à soutenir les recherches sur les méthodes de diagnostic et de prévention en privilégiant la mise en place d'observatoires épidémiologiques, de réseaux d'informations et de registres de patients. Le volet recherche pharmaceutique est destiné à aider les industriels travaillant en matière de recherche et développement sur les thérapeutiques destinées aux maladies rares.

A cette fin, un appel d'offres a été lancé en juillet 2000. **(41)**.

1.4.2.3 La décision n°1295 /1999/CE du Parlement du Conseil de l'Union européenne ou programme européen « maladies rares ».

Le Parlement et le Conseil de l'Union européenne adoptent, le 29 avril 1999, une **décision** par laquelle un **programme d'action communautaire relatif aux maladies rares** est établi dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique pour une durée de cinq ans, jusqu'en 2003. **(49), (50)**.

Parmi les 28 considérants de cette décision, le second considérant définit aux fins du présent programme ce qu'il faut entendre par **maladies rares**. Il s'agit de « *maladies entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique dont la prévalence est si faible que leur approche nécessite des efforts combinés...* ». Une prévalence généralement reconnue comme inférieure à 5 pour 10 000 peut être considérée comme une prévalence faible.

L'objectif d'un tel programme est de contribuer à améliorer les connaissances dans le domaine des maladies rares, par la création d'un réseau européen d'informations dont l'accès serait ouvert aux chercheurs, aux professionnels de santé, mais également aux patients et à leur entourage. **(49), (17)**.

Le fonctionnement du programme repose sur la **Commission européenne** assistée par un **Comité** créé spécifiquement et comprenant deux représentants désignés par Etat membre. La Commission soumet à ce comité, pour avis, un programme de travail annuel, une procédure d'évaluation et des procédures d'échanges de données. Les mesures sont exécutoires dès leur adoption. En cas de désaccord avec l'avis du comité, l'application des actions sera différée de deux mois, délai permettant au Conseil de l'Union européenne de

trancher. Une enveloppe financière de 6,5 millions d'euros est allouée à ce programme quinquennal.

Un **appel à propositions** pour l'année 2001 est publié au J.O.C.E C174 du 23 juin 2000 ; son enveloppe est fixée à 1,3 million d'euros et doit permettre de soutenir près de 10 projets. Les candidats éligibles sont soit des collectivités dûment enregistrées, soit des organismes commerciaux uniquement pour des projets dont l'objectif immédiat n'est pas commercial. Les dossiers devaient être déposés avant le 15 septembre 2000 à la commission européenne : **(46)**.

Programme « maladies rares »  
Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs  
Unité 4- maladies rares, transmissibles et émergentes  
EUFO 3270  
Bâtiment Euroforum  
10, rue Robert Stumper  
L-2257 LUXEMBOURG

Les actions de ce programme sont prévues pour une période de cinq ans et tendent à promouvoir une politique communautaire globale, qui permette une analyse et une intervention plus efficaces eu égard à la rareté même de ces maladies.

Quatre orientations d'actions sont définies :

- i. La mise en place d'une banque européenne d'informations sur les maladies rares ;
- ii. L'institution de réseaux communautaires entre groupe de personnes ;
- iii. L'amélioration de la prise en charge de ces maladies avec une détection plus précoce, une meilleure identification, intervention et prévention de celles-ci ;
- iv. La surveillance des maladies rares et la mise en place de systèmes d'alerte précoce.

Pour assurer un suivi et une évaluation de la valeur et de l'impact du programme en vue de réajuster si besoin les axes de conduite du programme, il est demandé à la Commission de remettre un **rapport intermédiaire**, au cours de la troisième année de fonctionnement, et un **rapport final** la dernière année, au Conseil de l'Union Européenne, au Comité économique et social et au Comité des régions.

### 1.4.3 Les actions engagées par les associations de malades

Les associations de patient atteints de maladies rares, prises isolément, ne peuvent guère prétendre sensibiliser l'opinion publique et encore moins les autorités politiques. Un certain nombre d'entre elles, françaises pour la majorité, prennent conscience de l'intérêt de se regrouper pour se faire entendre et mener un combat juste pour que soit mis en œuvre, dans des délais raisonnables, une politique communautaire en faveur de ces pathologies. A ce titre, est créée EURORDIS, en mars 1997, une fédération d'associations européennes (se reporter au paragraphe 1.2.1.1 pour des précisions sur ce regroupement).

Les associations ont aujourd'hui bien pris conscience qu'il faut impérativement qu'elles se détachent des aspects spécifiques de leurs maladies, pour rechercher des problématiques communes et s'approprier les enjeux d'intérêt collectifs pour la société.

Le fait que l'Union Européenne, via son règlement CE n°141 /2000, accepte d'inclure des représentants de patients au sein du comité des médicaments orphelins de l'EMEA est bien le témoin du rôle incontournable que l'on reconnaît aux associations en termes notamment de connaissances du terrain et des difficultés multiformes rencontrées par les malades atteints de pathologies rares. Le CMO réfléchit à l'élaboration d'un programme de communication et de transparence adapté spécifiquement aux acteurs concernés : l'un pour les associations de patients, un second pour les industriels et le dernier pour les chercheurs et professionnels. Le premier « work shop » devrait se tenir en mars 2001, il réunira EURORDIS et les alliances européennes (on en dénombre 7). Des conférences annuelles réunissant les trois catégories d'acteurs sont prévues, afin de trouver une politique commune.

Il faut reconnaître que les associations françaises se montrent très souvent en première ligne et sont à l'origine de nombreuses propositions, aidées en cela par un soutien du gouvernement. Parmi ces associations très actives, il faut citer l'Association Française contre les Myopathies (**AFM**). Elle finance de manière substantielle, sous forme de subventions, les activités d'EURORDIS et de l'Alliance maladies rares (cf. ci-après).

#### 1.4.3.1 Forum citoyen

Un **forum citoyen** a été organisé le **13 mars 1999** conjointement par l'AFM et la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales d'Ile de France (DRASS-IDF), dans le cadre des

**Etats généraux de la santé.** Au cours de cette rencontre, qui réunit plus de 250 personnes dont un tiers de professionnels de la santé et une soixantaine d'associations de malades, les participants peuvent débattre librement de nombreux thèmes comme l'accès aux thérapeutiques disponibles, le développement des connaissances sur les maladies rares. Ces échanges permettent de contribuer à fédérer ces associations luttant contre les maladies rares.

Un **rapport**<sup>4</sup> public de synthèse remis au gouvernement le 30 juin 1999 énonce 30 propositions d'actions pour le gouvernement et les partenaires qui se déclinent de la manière suivante : **propositions**

- >pour soutenir la recherche publique (propositions 1 à4) ;
- >pour consolider la politique sur les médicaments orphelins et favoriser l'accès aux médicaments (propositions 5 à7) ;
- >pour améliorer la rapidité et la fiabilité du diagnostic (propositions 8 à11) ;
- >pour permettre une prise en charge globale conciliant qualité et proximité dans le cadre de réseaux pluridisciplinaires (propositions 12 à19) ;
- >pour adapter la prise en charge sociale à la situation des maladies rares (propositions 20 à 26) ;
- >pour faciliter l'accès à l'information (propositions 27 à28) ;
- >pour soutenir les associations de patients atteints de maladies rares et participer à l'élaboration des politiques publiques (propositions 29 et 30).

#### 1.4.3.2 Création d'Alliances maladies rares

Le 24 février 2000, quarante associations de malades s'unissent pour créer un collectif national d'associations agissant dans l'intérêt des malades, sous le nom **d'Alliance Maladies Rares**.

La naissance de l'Alliance est le résultat d'une triple dynamique :

- ◆ le rôle moteur de la France dans l'adoption du règlement européen sur les médicaments orphelins ;
- ◆ l'effet d'entraînement avec la création d'alliances similaires dans les autres pays de l'UE et le soutien d'EURORDIS ;

---

<sup>4</sup> source : document Etats généraux de la Santé, groupe thématique maladies rares « Maladies rares et système de santé » juin 1999. Ministère de l'emploi et de la solidarité et AFM. (14 pages)

- ◆ le désir fort de créer une telle union exprimé au cours des **Etats généraux de la santé** et du forum citoyen déroulé le 13 mars 1999, proposition reprise dans un **rapport** public de synthèse remis au gouvernement le 30 juin 1999.

Les objectifs prioritaires de cette association loi 1901 sont :

- 1/ Mettre en œuvre un réseau national regroupant la plus d'associations possibles dans ce domaine et rechercher les malades et les familles isolées, en quelque sorte « orphelines » d'associations ;
- 2/ Réaliser des actions communes d'information, de formation et de soutien ;
- 3/ Devenir un porte-parole collectif national capable de peser sur les décisions politiques concernant les maladies rares.

Depuis sa création, près d'une vingtaine de nouvelles associations ont rejoint l'Alliance et beaucoup d'autres ont émis le souhait d'y adhérer. Elle est aujourd'hui le second collectif d'associations après celui mis en place en Angleterre **(41)**.

## 2 - LA PROBLEMATIQUE DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

### 2.1 DIFFICULTES LIEES AU DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES ET LEURS CONSEQUENCES.

#### 2.1.1 Ce qu'il faut entendre par enfant

Pour mémoire, le terme d'**enfant** couvre des âges et des poids très différents n'ayant toujours pas fait l'objet d'uniformisation entre les différentes classifications françaises, européennes et américaines. Globalement on peut considérer, outre le prématuré, quatre tranches d'âges : le nouveau né ( naissance à 1 mois), le nourrisson ( 1 mois à 12, 23 ou 30 mois), l'enfant avec parfois subdivision en enfant pré pubère ( 2 à 11 ans) et adolescent (jusqu'à 15, 17 ou 18 ans).

#### 2.1.2 Les difficultés

Dans un article publié en 1989, Marcel Guillot, pédiatre et pharmacologue, a énuméré les difficultés auxquelles se heurtent les cliniciens lors de la prescription médicamenteuse chez l'enfant. La principale concerne le manque de spécialités pédiatriques. **(31)**.

En 1991, la FDA constate que pour 90% des médicaments utilisés chez l'enfant, aucune information relative à l'administration pour cette tranche d'âge n'est décrite. En 1998, sur les 320 nouvelles formes mises sur le marché français, seules 1,6% sont spécifiquement pédiatriques, 16% incluent des recommandations de posologies pédiatriques en fonction du poids et 73% ne comportent aucune information pédiatrique. Plus récemment le bilan des autorisations communautaires arrêté à janvier 2000 montre que sur 110 AMM octroyées à des médicaments innovants ou de biotechnologie, seules 15 ont une indication pour les moins de 18 ans.

Ce constat, regrettable et préjudiciable pour une part importante de la population, est le résultat d'un ensemble de facteurs dont les principaux sont énumérés ci-après.

#### ❖ **Absence de dispositions réglementaires** spécifiques

Mis à part le cas des Etats Unis qui est étudié au second chapitre, aucun pays européen ne dispose à ce jour d'obligation réglementaire pour imposer aux industriels le développement de médicaments pédiatriques. Face à ce vide juridique, certaines firmes sur une base volontariste acceptent de verser de telles données, d'autres se contentent de demander à ce que l'AMM précise que l'efficacité et la sécurité du médicament n'ont pas été établies chez l'enfant, enfin la grande majorité des laboratoires n'envisage pas la mise en place d'essais chez l'enfant.

#### ❖ **Difficulté** de mener des **essais cliniques** chez l'enfant

Le consentement des parents est souvent un frein à la réalisation des essais cliniques. L'utilisation de placebo est souvent considérée à tort comme non éthique. La méthodologie des essais menés chez l'enfant doit faire l'objet d'adaptation compte tenu du faible nombre d'inclusion et doit faire appel à des investigateurs expérimentés en pédiatrie connaissant bien la pédo-psychologie. La pharmacocinétique doit être étudiée sur plusieurs tranches d'âge. Pour toutes ces raisons, les recherches médicales chez l'enfant sont longues et difficiles.

#### ❖ **Contraintes pharmaceutiques** spécifiques au développement du médicament pédiatrique

De nombreuses contraintes industrielles sont liées aux formes pédiatriques. Il s'agit sur le plan galénique de privilégier des formes liquides buvables, d'utiliser des excipients bien tolérés chez l'enfant. On sait que les formes solides, comprimé et gélule principalement, ne sont pas adaptées chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison du risque mortel de fausse route. En matière de posologie et de dose, l'industriel doit proposer un médicament permettant de fractionner les doses pour adapter les besoins en fonction du poids ou de la surface corporelle. En terme de voie d'administration, certaines sont dangereuses, douloureuses ou inconfortables en fonction de l'âge. Enfin pour assurer la sécurité du conditionnement, il est préconisé l'utilisation de bouchon de sécurité.

#### ❖ **Données existantes non exploitées**

Si l'absence de données cliniques chez l'enfant est un constat que l'on ne peut nier, il existe, plus souvent qu'on ne le croit, des informations en la matière mais non exploitées par les laboratoires, et ce pour diverses raisons (résultats défavorables, qualité médiocre, stratégie commerciale).

### ❖ **Coûts** du développement

Toutes les difficultés techniques énumérées ci-avant concourent à augmenter de manière significative le coût de développement de médicaments pédiatriques. Si l'industriel accepte cependant de financer ces frais, il ne peut que très rarement (excepté pour les vaccins et les antibiotiques) faire un retour sur investissement. En effet, un des principaux obstacles à la commercialisation de spécialités chez l'enfant est la **faible rentabilité économique du marché pédiatrique**.

### **2.1.3 Conséquences**

Dans un tel contexte, Les cliniciens ont un choix très limité. Soit ne pas soigner l'enfant (solution bien évidemment inconcevable) soit le traiter mais en désaccord avec le contenu des AMM qui leur sont opposables. Le médecin reste libre de ses **prescriptions**, même **hors AMM**, cependant en cas de litige, sa **responsabilité** pénale sera établie à partir de l'avis d'experts et des données scientifiques publiées. La responsabilité des pharmaciens hospitaliers qui **dispensent hors AMM** pour honorer ces ordonnances faute de véritable alternative (même si ces faits sont devenus pratique courante), est tout autant engagée.

Il faut noter que des médicaments prescrits hors AMM n'ouvrent pas droit au remboursement par la sécurité sociale ce qui pénalise au final le patient (article 162-17 du code de la sécurité sociale).

En plus du non respect de l'AMM, on retrouve également le non respect de la voie d'administration ; c'est le cas de spécialités injectables utilisées per os et ce sans référentiel de posologie, de bio disponibilité, de stabilité ni de tolérance.

Le problème rencontré par le personnel médical hospitalier se pose à l'identique pour le médecin de ville. Ce dernier placé devant la même alternative se trouve contraint de prescrire aux enfants des produits indiqués chez l'adulte.

Les solutions apportées par le pharmacien diffèrent selon que l'on se situe en ambulatoire ou à l'hôpital. En effet, pour pallier l'absence de forme pédiatrique de la plupart des spécialités pharmaceutiques, les pharmaciens hospitaliers peuvent réaliser des **préparations magistrales ou des préparations hospitalières** selon les cas, à partir de la forme adulte ou du principe actif fourni par le laboratoire. Mais toutes les pharmacies à usage intérieur ne disposent pas de l'équipement approprié pour réaliser ces préparations dans des conditions satisfaisantes. A ce manque de locaux et d'appareils, s'ajoute un manque d'informations sur les caractéristiques physico-chimiques et galéniques du médicament.



Un **rapport** visant à étudier au plan national les préparations pédiatriques réalisées à l'hôpital est rédigé par la Société Française de Pharmacie Clinique (**SFPC**) et remis en avril 1999 au ministre de la santé et au directeur de l'AFSSAPS. Même si l'enquête date de trois ans et si l'on peut s'interroger sur la représentativité des établissements de soins ayant répondu aux questionnaires, force est de constater que l'hôpital reste toujours un lieu où sont réalisées de nombreuses préparations. Près de 1 185 161 unités sont recensées et 250 substances sont concernées. Parmi ces substances on trouve le diphémanil méthylsulfate, le captopril, la fludrocortisone, la spironolactone et la ranitidine. Au niveau européen, les principes actifs les plus souvent cités sont le baclofène, la caféine, le phénobarbital, le propranolol et la ranitidine. Quant aux formes galéniques, elles sont à 87% destinées à la voie orale dont 94% de gélules et 6% de formes liquides. Cette différence de forme en défaveur des liquides, malgré les avantages qu'ils procurent, s'explique par une formulation et un contrôle plus délicats pour la forme buvable que pour une forme sèche. Les propositions énoncées dans ce rapport seront reprises dans le paragraphe suivant.

On assiste à une **disparité** au sein des établissements de soins entre, d'une part, les centres hospitaliers généraux et les services hospitaliers isolés et, d'autre part, les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les hôpitaux pédiatriques. Les premiers « bricolent » des spécialités destinées à l'adulte, les seconds ont acquis un savoir faire et sont dotés de réelles compétences techniques.

Du point de vue réglementaire, les préparations magistrales et hospitalières sont définies respectivement aux articles L 5121-1alinéa 1° et 2° du CSP. Les **bonnes pratiques** de préparations officinales s'appliquent aux préparations magistrales. Les préparations hospitalières doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication (article L.5121-5 du CSP) et les Bonnes Pratiques Hospitalières<sup>5</sup>. De plus elles doivent faire l'objet d'une déclaration auprès de l'AFSSAPS dans des conditions définies par arrêté (non publié à ce jour) depuis la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 date à laquelle ces préparations sont entrées dans le champ de compétence de l'agence.

En ville, le pharmacien d'officine se trouve confronté à la **loi TALON** (loi n°80-152 du 7 juillet 1980) qui interdit de déconditionner des spécialités relevant des substances vénéneuses (article L. 5132-8 du CSP). La seule solution envisageable consiste à réaliser la préparation à partir du principe actif, mais celui-ci reste souvent difficile à obtenir de la part des industriels de même que certains excipients. On peut dès lors s'interroger sur la possibilité

---

<sup>5</sup> BPH : ne sont pas encore parues, enquête publique en date de juin 2000, en cours.

d'assurer simplement **la continuité des traitements instaurés à l'hôpital** avec la garantie d'une formulation et d'une posologie validées.

## 2.2 PISTES DE REFLEXION ET PROPOSITIONS

### 2.2.1 Les Etats-Unis

En 1994, la FDA établit des recommandations officielles ou « **Pediatric Rule** » pour inciter les industriels à lui soumettre des données chez l'enfant. En août 1997, l'administration américaine propose un texte de **loi**, adopté en 1998. Une série de mesures réglementaires et économiques sont prises dès avril 1999. Les firmes pharmaceutiques ont l'obligation depuis janvier dernier de verser dans le dossier d'AMM les données exigibles à l'autorité américaine.

Ces dispositions s'appliquent d'une part aux médicaments dont le nombre de prescriptions chez l'enfant dépasse **50 000** par an et, d'autre part, aux spécialités susceptibles d'apporter un bénéfice tangible par rapport aux médicaments existants.

Les **contraintes** introduites concernent :

- pour les molécules nouvelles, d'une part la soumission de données pédiatriques conjointement avec celle chez l'adulte, d'autre part une étude couvrant les différents groupes d'âge, enfin des formes pédiatriques adaptées ;
- pour les molécules déjà commercialisées, une liste 400 molécules prioritaires à évaluer est établie par la FDA.

En compensation, les firmes bénéficient d'**incitations économiques** comprenant notamment des extensions de la durée de protection du brevet et l'exonération de redevance.

Si le cadre réglementaire de la Pediatric Rule prévoit des exemptions pour une vingtaine de maladies, pour les médicaments orphelins, et admet des délais pour soumettre les données, il propose également des sanctions en cas de non respect de la réglementation. Toutefois il n' envisage pas le refus, le retrait ni la suspension de l'AMM du médicament destiné à l'adulte.

## 2.2.2 L'Europe

La population directement touchée par ce problème de santé publique au sein de l'Union Européenne représente près de **20% de la population totale**. Malgré un besoin médical incontestable, les mesures prises en faveur du développement ou de l'évaluation des médicaments pédiatriques sont rares et aucune à ce jour ne comporte l'obligation de soumission de données chez l'enfant.

L'Europe s'est intéressée en premier au volet **essais cliniques**. Ainsi, en mars 1995 le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP ou CPMP) rédige un **guideline** (ou lignes directrices) sur la conduite de telles recherches chez l'enfant, en remplacement d'une note en date du 5 octobre 1987. Ce document référencé **CPMP/EWP/462/95** est applicable depuis septembre 1997.(44). Il indique aux firmes pharmaceutiques à quel moment et dans quelles conditions mener les essais cliniques d'un médicament pour obtenir une AMM chez l'enfant. Quatre groupes de maladies sont répertoriés justifiant un tel développement clinique : **(26)** et **(53)**.

- 1- maladies exclusivement infantiles ;
- 2- maladies affectant principalement l'enfant ou de gravité particulière chez l'enfant ;
- 3- maladies d'adulte et de l'enfant pour lesquelles il n'existe aucun traitement ;
- 4- maladies de l'adulte et de l'enfant pour lesquelles d'autres traitements existent.

Ce guide line précise que l'essai clinique peut commencer directement chez l'enfant pour le groupe n°1 ; en revanche, il doit débiter après des études de phase I/II chez l'adulte pour les groupes 2 et 3, et après la phase III toujours chez l'adulte dans le quatrième groupe.

Si cette note explicative a le mérite de clarifier de nombreux points de méthodologie pour mener à bien des recherches biomédicales chez l'enfant, il n'en demeure pas moins que ce texte n'a pas de valeur réglementaire opposable.

Dans le cadre des conférences internationales d'harmonisation (ICH) destinées à harmoniser les positions européennes, américaines et japonaises, un guide line ICH sur ce sujet est en cours de finalisation. Il s'agit du document **Guideline ICH – E11** « *note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population* » qui a atteint le niveau step 4 en juillet 2000, et dont la date d'entrée en vigueur est fixée pour janvier 2001.

Le réseau européen pour la recherche clinique chez l'enfant (**ENDIC**) en liaison avec la société de pharmacie clinique travaillent pour un meilleur développement et une mise à

disposition facilitée des produits. Ils réclament la nécessité de mesures réglementaires européennes.

Une **table ronde** se tient à l'EMA le 18 décembre 1997, à l'initiative de la Commission Européenne, sur le thème des difficultés soulevées par l'utilisation des nouveaux médicaments chez l'enfant. **(52)** . Les propositions énoncées rejoignent les dispositions américaines de la Pediatric Rule sur trois points principaux :

- ✓ L'analyse des données existantes avec l'élaboration d'une liste de molécules prioritaires ;
- ✓ Le rapprochement avec la FDA et d'autres autorités étrangères pour un partage d'information ;
- ✓ L'obligation réglementaire de soumission des données qui s'accompagnera des mesures incitatives.

Sous l'impulsion de la présidence française de l'UE, une première étape est franchie dans la construction d'une politique européenne en faveur des médicaments pédiatriques avec l'adoption d'une **résolution du Conseil Santé** des ministres de l'Union. Cette résolution en date du **14 décembre 2000**, invite la Commission Européenne à faire des propositions appropriées afin que les nouveaux médicaments et ceux déjà commercialisés soient pleinement adaptés aux besoins spécifiques de l'enfant.

Selon le mémorandum présenté par la France, une politique dans ce domaine ne pourra être efficace et juste que si elle prévoit une contrainte réglementaire dans le développement de médicaments pédiatriques accompagnée d'incitations ou de sanctions selon le cas. **(44)**.

Concernant les **incitations**, elles doivent être envisagées à l'échelle européenne pour être applicables. Elles pourront être de nature technique et/ou économique et concerner par exemple :

- >une aide financière à la mise au point de formulations destinées à l'administration à l'enfant ;
  - >une aide à l'élaboration de protocoles cliniques, à l'image du « protocole assistance » des médicaments orphelins ;
  - >une exclusivité commerciale pour la première forme pédiatrique ;
  - >l'exonération de redevances pour les extensions d'indications à l'enfant ;
  - >former un groupe d'experts pédiatres au niveau européen à l'EMA ;
- etc...

Des mesures sur le prix de ces produits pourraient être envisagées et seraient très certainement attendues, mais à ce jour aucune harmonisation européenne n'a été trouvée.

C'est à chaque pays membre que revient le soin de définir sa politique de prix des médicaments.

En matière de **contraintes**, les critères sont à déterminer pour la Communauté. Gageons que l'on retrouve des critères proches de ceux adoptés par la FDA, à savoir des médicaments qui apportent pour l'enfant un bénéfice thérapeutique significatif et ceux qui sont prescrits en grand nombre.

### 2.2.3 La France

A l'instar de la réglementation sur les médicaments orphelins, la nouvelle législation sur les médicaments pédiatriques a été initiée et soutenue par le gouvernement français. La France est l'un des pays européens les plus impliqués dans la gestion de ce problème de santé publique et les plus avancés dans ses réflexions et ses propositions.

Les premiers éléments de réflexion remontent à 1993, date à laquelle la **SFPC** forme un groupe de travail chargé de se pencher sur les problèmes rencontrés par les hospitaliers (pharmacien, médecin et infirmier) dans la mise à disposition de préparations hospitalières adaptées aux enfants. **(25)**.

En mars 1995, un **colloque international** de pharmacie clinique est organisé sur le thème « les difficultés posées par le médicament en pédiatrie ». **(12)**. Monsieur DOUSTE-BLAZY, alors ministre de la santé, mandate la SFPC et la société de pédiatrie pour rédiger un rapport sur ce problème de santé publique. Ce **rapport** est remis quatre ans plus tard en avril 1999 au ministre de l'époque, Madame AUBRY, et au directeur général de l'AFSSAPS, Monsieur DUNETON.**(10)** et **(6)**. Ce document est le résultat d'une enquête nationale, présidée par le docteur BRION, menée en 1998 auprès de 78 pharmacies à usage intérieur et concerne toutes les préparations pédiatriques réalisées en 1997. Avec une meilleure connaissance des préparations et des dosages les plus utilisés et les plus demandés, il devient plus facile de proposer une harmonisation des pratiques et de permettre aux laboratoires de mieux appréhender les besoins en médicaments pédiatriques.

Parmi les **propositions** avancées dans ce rapport, on peut retenir :

- ✓ la volonté ferme d'obtenir une mise sur le marché facilitée au sein de l'UE de médicaments pédiatriques disponibles dans certains Etats membres seulement ;
- ✓ le développement et/ou le renforcement le cas échéant d'un partenariat entre l'hôpital et l'industrie ;

- ✓ la mise à disposition d'un formulaire recensant d'une part les fournisseurs de principes actifs et d'excipients, auprès desquels les pharmaciens pourront s'approvisionner, d'autre part les préparations hospitalières déclarées.

Face à ce constat, le gouvernement français décide de promouvoir une politique active en faveur des médicaments pédiatriques. A cette fin, est créée une **mission ministérielle**, placée sous l'égide d'Annie WOLF, déjà en charge de la mission des médicaments orphelins.

En juillet 2000, un **mémoire** sur les médicaments pédiatriques est déposé à Bruxelles dans le but d'obtenir rapidement une résolution du Conseil des ministres. Ce document s'inspire largement de la législation américaine. **(13)** et **(44)**.

Le 4 octobre 2000, un **colloque** est organisé par le SNIP sur le thème « les enfants sont-ils les oubliés du médicament ? ». Un ouvrage résumant les principaux échanges de ce colloque a été publié récemment. **(3)**.

Le 7 novembre 2000, lors d'une **conférence de presse**, la secrétaire d'état chargée de la santé et des handicapés, Madame Dominique GILLOT, présente les grandes priorités que la France souhaite développer dans le domaine de la santé publique, au cours de sa présidence de l'UE. Comme pour les médicaments orphelins, la France espère utiliser sa présidence comme effet de levier pour mobiliser la Communauté européenne sur ce thème. Les premiers résultats ne se font pas attendre avec l'adoption le 14 décembre dernier de la **résolution sur les médicaments pédiatriques** par le Conseil Santé. **(11)**.

Enfin, cette année, un **bureau des médicaments pédiatriques** est créé à l'AFSSAPS dirigé conjointement par Monsieur François MEYER et Madame Nathalie HOOG-LABOURET.

En matière **d'incitations financières**, volet qui reste à la charge de chaque Etat membre, faute d'accords sur le prix de médicaments autorisés par la communauté européenne, la France est encore au stade des réflexions. D'ores et déjà la Commission de la Transparence et le Comité économique des produits de santé portent une attention particulière au développement d'indications et de présentations pédiatriques.

Un volet relatif aux formes pédiatriques est introduit dans **l'accord sectoriel**, signé le 19 juillet 1999, entre le Comité économique du médicament et le SNIP .

Cet accord prévoit dans son **article 8** que :

*« les parties conviennent de l'intérêt de mettre ou de maintenir sur le marché des médicaments destinés au traitement des maladies rares définies selon les normes de l'union européenne. Elles inscrivent leur action en cohérence avec le règlement européen sur le médicament orphelin.*

*Elles s'accordent également sur la nécessité de compléter par des spécialités à usage pédiatrique les formes de médicaments correspondant à des maladies pour lesquelles il n'existe pas de spécialités à usage autorisées et adaptées aux enfants, ou à défaut de faciliter la réalisation des préparations hospitalières répondant à ces besoins». (46).*

Par ailleurs, il n'est pas incertain de voir inscrit dans la future loi de financement de la sécurité sociale, la possibilité d'exonération de certaines taxes dues par les entreprises pharmaceutiques pour ces produits comme c'est déjà le cas pour les médicaments orphelins avec l'article 48 de la LFSS pour 2001. (65).

## CONCLUSION GENERALE

Considérant les données exposées dans le présent rapport, plusieurs remarques peuvent être formulées.

L'institution de cadres juridiques communautaires spécifiques aux médicaments orphelins, aux maladies rares, ainsi que la mise en œuvre de mesures connexes par les Etats membres sont les témoins du vif intérêt que porte l'Union européenne sur la gestion de ces problématiques de santé publique, jusqu'alors ignorées ou délaissées.

Si la majorité des textes sont d'adoption récentes, leurs portées semblent cependant très prometteuses. Pour s'en convaincre, il n'y a qu'à constater le nombre, en augmentation constante, de dossiers de demande de désignation déposés par les promoteurs. A ce sujet, s'il est encore trop tôt pour dresser une typologie des demandeurs, des éléments suggèrent que des start-up de biotechnologie, souvent d'origine américaine ou anglo-saxonne investissent en grand nombre le champ de la recherche et développement de molécules destinées à traiter des maladies rares. Ce n'est plus l'apanage des grands laboratoires pharmaceutiques, même si certains semblent intéressés par les nouvelles mesures.

En matière de médicament pédiatrique, si tout reste encore à construire, il semblerait que les premières pierres d'un futur cadre juridique aient été posées ou du moins pensées. Espérons que l'adoption de ces textes suivra une progression plus rapide que celle des médicaments orphelins, et apportera des résultats aussi encourageants.



## Liste des annexes

---

- Annexe n° 1 :** Membres du Comité des Médicaments Orphelins (CMO) pour la période 2000/2003
  
- Annexe n° 2 :** Dates et événements des réunions du CMO en 2000 et 2001
  
- Annexe n° 3 :** Liste des médicaments orphelins inscrits au registre
  
- Annexe n° 4 :** Médicaments ayant bénéficié d'exemptions de redevances avant l'adoption du règlement CE n°141/2000.

## Composition du Comité des Médicaments Orphelins Période 2000-2003

----

Pays ou qualité de la représentation	Noms des membres
<b>Belgique</b>	Dr André LHOIR
<b>Danemark</b>	Dr Jan RENNEBERG
<b>Allemagne</b>	Dr Rembert ELBERS <i>(Pr Tilmann OTT)*</i>
<b>Grèce</b>	Dr George STAPHOPOULOS <i>(Pr. Thrassyvoulos KEPHALAS)*</i>
<b>Espagne</b>	Pr Josep TORRENT-FARNELL <b>Président du CMO</b>
<b>France</b>	Dr François MEYER
<b>Irlande</b>	Dr Brendan BUCKLEY
<b>Italie</b>	Dr Domenica TARUSCIO
<b>Luxembourg</b>	Dr Henri METZ * <i>(Mme Mariette BACKES-LIES)</i>
<b>Pays Bas</b>	Dr H.J.J. SEEVERENS
<b>Autriche</b>	Pr Dr. Hans Georg EICHLER
<b>Portugal</b>	Dr José Manuel Gíao TOSCANO RICO
<b>Finlande</b>	Dr Kalle HOPPU
<b>Suède</b>	Dr Kerstin WESTERMARK
<b>Royaume Uni</b>	Dr J.A. NICHOLSON
<b>Représentant de l'EMEA</b>	Pr Jean Michel ALEXANDRE **
<b>Représentant de l'EMEA</b>	Dr Mary TEELING
<b>Représentant de l'EMEA</b>	Pr Gianmartino BENZI
<b>Représentant des organisations de patients</b>	M. Abascal ALONSO
<b>Représentant des organisations de patients</b>	M. Yann LE CAM <b>Vice président du CMO</b>
<b>Représentant des organisations de patients</b>	M. Alastair KENT

\*Le nom apparaissant en italique indique l'ancien représentant

\*\* Le Pr Alexandre achève son mandat auprès du comité, le nom de son successeur sera connu en début d'année

## Liste des dates de réunion tenues par le Comité des Médicaments Orphelin (CMO) pour l'année 2000 et 2001 et les principaux événements

---

### Année 2000

17 avril	2000	Réunion d'inauguration
15 mai	2000	Election du président
15 juin	2000	Procédure de désignation des MO
11-12 juillet	2000	Les premiers avis positifs à la désignation
12-13 septembre	2000	Registre disponible sur Internet
26-27 octobre	2000	6 <sup>ème</sup> réunion : 6 avis positifs octroyés
21 novembre	2000	7 <sup>ème</sup> réunion : 3 avis positifs octroyés
18-19 décembre	2000	Projet guideline ENTR /6283/00 révisé

### Année 2001

15-16 janvier	2001	9 <sup>ème</sup> réunion
8-9 février	2001	10 <sup>ème</sup> réunion
20-21 mars	2001	11 <sup>ème</sup> réunion
9-10 avril	2001	12 <sup>ème</sup> réunion
22-23 mai	2001	13 <sup>ème</sup> réunion
11-12 juin	2001	14 <sup>ème</sup> réunion
17-18 juillet	2001	15 <sup>ème</sup> réunion
6-7 septembre	2001	16 <sup>ème</sup> réunion
25-26 octobre	2001	17 <sup>ème</sup> réunion
20-21 novembre	2001	18 <sup>ème</sup> réunion
17-18 décembre	2001	19 <sup>ème</sup> réunion

*Les communiqués de presse sont disponibles sur le site <http://www.eudra.org/emea.html>*

**Liste des médicaments désignés en tant qu'orphelin**  
(liste arrêtée au 22 janvier 2001)

Principe actif	<b>Alfa –Galactosidase A</b>
Promoteur	TKT Europe 5S AB
Indication orpheline	Maladie de Fabry
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	08/08/00

Principe actif	<b>Alfa –Galactosidase A</b>
Promoteur	Genzyme B.V
Indication orpheline	Maladie de Fabry
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	08/08/00

Principe actif	<b>Somatropin</b>
Promoteur	Ares Serono Ltd. (Europe)
Indication orpheline	Cachexie associée au sida
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	08/08/00

Principe actif	<b>Fluorouracil</b>
Promoteur	Ethypharm SA
Indication orpheline	Traitement du glioblastome
Date de réception de l'avis	18/09/00
Date de décision de la Commission européenne	18/10/00

Principe actif	<b>Gemtuzumab ozogamicin</b>
Promoteur	Wyeth Europa Ltd.
Indication orpheline	Traitement de la leucémie myéloïde aiguë
Date de réception de l'avis	18/09/00
Date de décision de la Commission européenne	18/10/00

Principe actif	<b>1,5-(Butylimino)-1,5-dideoxy, D-glucitol</b>
Promoteur	Oxford Glycosciences Ltd. (UK)
Indication orpheline	Traitement de la maladie de Gaucher
Date de réception de l'avis	18/09/00
Date de décision de la Commission européenne	18/10/00

Principe actif	<b>N- Carbamyl-L-glutamic acid</b>
Promoteur	Orphan Europe
Indication orpheline	Traitement de la déficience en N-acétylglutamate synthétase (NAGS)
Date de réception de l'avis	18/09/00
Date de décision de la Commission européenne	18/10/00

Principe actif	<b>Arsenic trioxide</b>
Promoteur	Voisin Consulting SARL
Indication orpheline	Traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire
Date de réception de l'avis	18/09/00
Date de décision de la Commission européenne	18/10/00

Principe actif	<b>Anagrelide Hydrochloride</b>
Promoteur	Shire Pharmaceutical Development Ltd.
Indication orpheline	Thrombocytémie essentielle
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	29/12/00

Principe actif	<b>Busulfan (usage IV)</b>
Promoteur	Pierre Fabre Médicament
Indication orpheline	Traitement préparatoire à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	29/12/00

Principe actif	<b>Ethyl Eicosopentaenoate</b>
Promoteur	Laxdale Ltd.
Indication orpheline	Maladie de Huntington
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	29/12/00

Principe actif	<b>Iloprost</b>
Promoteur	Schering AG
Indication orpheline	Hypertension pulmonaire primaire et certaines formes d'hypertension pulmonaire secondaire
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	29/12/00

Principe actif	<b>Nitisinone</b>
Promoteur	Swedish Orphan AB
Indication orpheline	Tyrosinémie de type I
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	29/12/00

Principe actif	<b>Thalidomide</b>
Promoteur	Laboratoires LAPHAL
Indication orpheline	Erythème noueux lépreux (réaction ENL) ou réaction inflammatoire aiguë de type II)
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	29/12/00

Principe actif	<b>Arsenic trioxide</b>
Promoteur	Pharmacie centrale des Hôpitaux -AGAM
Indication orpheline	Traitement de la leucémie promyelocytaire aiguë
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	17/01/01

Principe actif	<b>Lusupultide</b>
Promoteur	Byk Gulden
Indication orpheline	Syndrome de détresse respiratoire
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	17/01/01

Principe actif	<b>Xaliproden hydrochloride</b>
Promoteur	Sanofi-Synthélabo
Indication orpheline	Sclérose latérale amyotrophique
Date de réception de l'avis	
Date de décision de la Commission européenne	17/01/01

**Médicaments orphelins ayant bénéficié d'exemptions de redevances avant l'entrée en vigueur du règlement CE n°141 /2000.**

Produit	Laboratoire	Indication Prévalence	Date d'autorisation
CYSTAGON	Orphan Europe	Traitement de la cystinose néphropathique prouvée  400-600	23 juin 1997
BENEFIX	Genetics Institute	Contrôle et prévention des épisodes hémorragiques et prophylaxie chez les patients ayant une hémophilie B  <4000	27 août 1997
BEROMUN	Boehringer Ingelheim	Adjuvant à la résection chirurgicale de la tumeur en vue de prévenir ou de retarder l'amputation, ou en situation palliative, pour le sarcome inrésecable des tissus mous des membres  1250	13 avril 1999
CEREZYME	Genzyme	Traitement de long terme du déficit enzymatique chez le patient ayant une maladie de Gaucher de type I  1825	17 novembre 1997
AMMONAPS	Orphan Europe	Thérapie adjuvante dans le traitement chronique des désordres du cycle de l'urée  400	8 décembre 1999
QUADRAMET	Cis Bio International	Traitement de la douleur osseuse chez le patient souffrant de métastases squelettiques multiples et douloureuses  < 2000	5 février 1998

De **1996 à 1999**, en utilisant ses propres ressources financières, l'EMEA a accordé des exemptions de redevances à hauteur de 600 000 euros pour ces produits (redevances d'enregistrement, redevances de variation, taxe annuelle).

En **2000**, le montant des redevances estimé pour ces médicaments orphelins existants est évalué à environ 480 000 euros (redevances de variation, taxe annuelle).

*(source Press Release EMEA/COMP/5/00 et EMEA/27103/00).*

# BIBLIOGRAPHIE

---

## Ouvrages

- (1) ANONYME, *Annuaire des maladies rares*, Orphanet 2000, Ed° INSERM. 772 pages).
- (2) ANONYME, *Médicaments orphelins*, SNIP, 1995.
- (3) ANONYME, *Les enfants sont-ils les oubliés du médicament ?*, Collection « congrès et colloques du SNIP », co-édition John Libbey, décembre 2000.
- (4) ANONYME, *Guide des médicaments pédiatriques*, OVP-Edition du Vidal. 1<sup>ère</sup> édition, 2001.
- (5) AYME S., *Les injustices de la naissance*, Ed° Hachette Littératures, 2000.
- (6) SFPC (Société française de pharmacie clinique) – Groupe pédiatrique «*la préparation des formes pédiatriques dans les pharmacies hospitalières françaises- Enquête nationale 1997* », avril 1999, 92 pages. ( rapport disponible auprès du docteur BRION, chef de service de la pharmacie de l'hôpital R. DEBRE, Paris 19<sup>ème</sup> ).
- (7) WOLF A., *Les orphelins de la santé*, Rapport INSERM, septembre 1994.

## Articles

- (8) ACAR V., TACCO F., SARRUT B., TIBI A., BROISSAND C., PRADEAU D., « Les mesures réglementaires en faveur des médicaments orphelins aux Etats Unis et au Japon : une source d'inspiration pour l'Europe », *Le Pharmacien Hospitalier*, 1999, 34 ( 136) pp 31-36.
- (9) ANONYME, « La loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2001 en bref », *Les Nouvelles pharmaceutiques*, 18 janvier 2001, 208, pp 6.
- (10) ANONYME, « Enquête : Rapport préparations pédiatriques à l'hôpital », *La revue Prescrire*, décembre 2000, 20/212, pp 869-870.
- (11) ANONYME, « Politique de santé de l'Union Européenne – Les priorités de la présidence française », *D&P actualités*, 9 novembre 2000, 42, pp 2119-2122.
- (12) ANONYME, « Préparations pédiatriques – La réalité hospitalière », *D&P actualités*, 2 novembre 2000, 41, pp 2071-2073.
- (13) ANONYME, « Les médicaments pédiatriques – Le memorandum de la France pour instaurer au niveau européen des mesures en faveur de leur développement », *D&P actualités*, 28 septembre 2000, 36, pp 1783-1791.
- (14) ANONYME, « Médicament orphelin : Règlement d'application et projet de guideline, définition du médicament similaire et de la supériorité clinique, définition du format du dossier de demande », *D&P actualités*, 15 juin 2000, 22, pp 1077-1083.
- (15) ANONYME, « Médicaments orphelins », *Les Nouvelles pharmaceutiques*, Bulletin de l'ordre trimestriel, n°366, avril 2000, pp 53-56.



- (16) ANONYME, «Maladies rares et Médicament orphelin: Les orphelins de la santé désormais dotés d'un règlement européen », Les Nouvelles Pharmaceutiques, 30 mars 2000, 192, pp 10-11.
- (17) ANONYME, « Médicament orphelin et Maladies rares: Mme WOLF, invitée de l'AMIP », D&P actualités, 23 mars 2000, 12, pp 567-572.
- (18) ANONYME, « Au nom de la loi, les orphelins adoptés par l'Europe », Pharmaceutiques, Février 2000, 74, pp 70-71.
- (19) ANONYME, « Le règlement des médicaments orphelins en deuxième lecture », D&P actualités, 9 décembre 1999, 46, pp 2555-2556.
- (20) ANONYME, « Règlement médicaments orphelins, position commune arrêtée par le conseil des ministres européens le 27 sept 1999 », D&P actualités, 10 novembre 1999, 41, pp 2339-2343.
- (21) ANONYME, « Règlement médicaments orphelins, proposition modifiée par le parlement et par le conseil européen en première lecture », D&P actualités, 2 août 1999, 30, pp 1693-1698.
- (22) ANONYME, «Médicaments orphelins, L'Europe comble son retard », La Revue Prescrire, décembre 1998, 18 (190), pp 868-870.
- (23) ANONYME, « Maladies rares et médicaments orphelins », Les Nouvelles pharmaceutiques, 1<sup>er</sup> octobre 1998, 161, pp 10-11.
- (24) ANONYME, « Politique communautaire de recherche et développement, les instruments d'une politique européenne de recherche », D&P actualités, 6 mars 1998, 09, pp 477-482.
- (25) ANONYME, « Mise à disposition des formes pédiatriques – Difficultés rencontrées et axes de réflexion », D&P actualités, 5 décembre 1997, 46, pp 2493-2498.
- (26) ANONYME, « Nouvelle note explicative pour la conduite des essais cliniques chez l'enfant », D&P actualités, 25 avril 1997, 14, PP 813-814.
- (27) ANONYME. Orphan drug biological listing. Annexe IV in USP DI vol I, 14<sup>th</sup> ed°. Rockville. United States Pharmacopeial Convention. 1994 : 2897-2941.
- (28) CLERC L. , « Les médicaments orphelins », Pharmacien demain, 1995, 9, pp 15-16.
- (29) CLERC L., SARRUT B. and all, « Médicaments destinés à traiter des maladies rares ou graves, orphan drug act américain et situation française », Dossier CNIMH, 1994, XV, 6, pp 31- 70.
- (30) FALLET C., NORDAU C.G. RODDE D., « Maladies rares, des médicaments orphelins en attente d'adoption », Monit. Pharma. Labo.,16 mars 1996, 2159, pp 16-22.
- (31) LE QUANG TRIEU-ZIMMERMANN F., BRION F., « Spécificités et difficultés de la pharmacie hospitalière pédiatrique », Le moniteur hospitalier, déc. 1999, 121, pp 12-21.
- (32) LE TAILLANTER M., « L' Europe se dote d'une politique de médicaments orphelins », Pharmaceutiques, mai 1997, 47, pp 24-25.
- (33) PHILIPON P., « Les orphelins de la santé », Biofutur, janvier 1995, pp 18-22.

## Textes de référence

### Règlement

**(34)** 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. JOCE L103/5 du 28 avril 2000.

**(35)** Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins du 16 décembre 1999, JOCE L 18 du 22 janvier 2000.

**(36)** Position commune (CE) n° 40/1999 arrêtée par le conseil le 27 septembre 1999 en vue de l'adoption du règlement CE n° .../1999 du Parlement européen et du Conseil du ... concernant les médicaments orphelins, JOCE C 317 /04 du 4 novembre 1999.

**(37)** Proposition de règlement (CE) du Parlement européen et du conseil concernant les médicaments orphelins (98/C/276/05) JOCE C 276/7 du 4 septembre 1998.

**(38)** Règlement CEE n°2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. JOCE L214 du 24 août 1993. p.0001-0021.

### Divers

**(39)** Résolution du Conseil relative aux médicaments pédiatriques. Conseil des ministres de la santé, session du 14 décembre 2000.

**(40)** ENTR / 6283 / 00. Draft guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, revision December 2000. Brussels.

**(41)** Document préparé par la mission des médicaments orphelins. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. 3 novembre 2000.10 pages. Paris.

**(42)** EMEA / 27103 / 00. Status report on orphan medicinal products. 18 september 2000. London.

**(43)** EMEA / 4795 / 00. General information for sponsors of orphan medicinal products. 18 september 2000. London.

**(44)** Projet de Mémoire concernant les médicaments pédiatriques. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Mission des médicaments pédiatriques. 13 septembre 2000. 12 pages. Paris.

**(45)** EMEA / 8212 / 00. internal rules of procedure of the Committee for orphan medicinal products. 15 may 2000.

**(46)** Appel à propositions 2001 dans le cadre du programme d'action communautaire « maladies rares ». JOCE C174 du 23 juin 2000.

**(47)** ENTR / 6283 / 00. Draft guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products, revision 18 avril 2000.

**(48)** Dossier de presse du 21 juillet 1999 / politique du médicament : deux ans d'action continue. L'accord sectoriel entre le Comité économique du médicament et le syndicat national de l'industrie pharmaceutique. Site internet de la revue pharmaceutique.

**(49)** Décision n° 1295/99/CE du 29 avril 1999 du Parlement européen et du conseil portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique. JOCE L155 du 22 juin 1999.

**(50)** Décision n° .../99/CE du Parlement européen et du conseil portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999/2003). PE-CONS 3602/99, 10 mars 1999.

**(51)** Décision du 9 avril 1998 relative à une base de données sur les maladies rares et les médicaments orphelins accessibles sur Internet et Minitel. ( texte non paru au JO).

**(52)** Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 decembre 1997. EMEA / 27164 / 98 Rev.1.

**(53)** Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. CPMP/EWP/462/95. Septembre1997.

#### Press release

*(compte-rendu en anglais des réunions du Comité des Médicaments Orphelins, disponibles sur Internet)*

**(54)** EMEA / COMP / 271 / 00 Press Release from the 8th meeting of the committee for Orphan Medicinal products. 21 december 2000.

**(55)** EMEA / COMP / 249 / 00 Press Release from the 7th meeting of the committee for Orphan Medicinal products. 23 november 2000.

**(56)** EMEA / COMP / 124 / 00 Press Release from the 6th meeting of the committee for Orphan Medicinal products. 31 october 2000.

**(57)** EMEA / COMP / 83 / 00 Rev 1 Press Release from the 5th meeting of the committee for Orphan Medicinal products. 18 september 2000.

**(58)** EMEA / COMP / 38 / 00 Press Release from the 4th meeting of the committee for Orphan Medicinal products. 14 july 2000.

**(59)** EMEA / COMP / 20 / 00 Press Release from the 3rd meeting of the committee for Orphan Medicinal products. 19 june 2000.

**(60)** EMEA / COMP / 9 / 00 Press Release from the 2<sup>nd</sup> meeting of the committee for Orphan Medicinal products. 16 may 2000.

**(61)** EMEA / COMP / 5 / 00 Press Release from the inaugural meeting of the committee for Orphan Medicinal products. 19 april 2000.

## Directive

**(62)** Directive 91/507/CEE de la Commission du 19 juillet 1991 modifiant l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments  
JOCE L270 du 26 septembre 1991 p.0032-0052.

**(63)** Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques. JOCE L147 du 9 juin 1975 p.0001-12.

**(64)** Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. JOCE n°022 du 9 février 1965 ; p. 0369-0373.

## Loi

**(65)** Loi n °2000-1257 du 23 décembre 2000, de financement de la sécurité sociale pour 2001. JORF 24 décembre 2000, n° 298, pp. 20558.

**(66)** Loi portant Diverses Mesures d'Ordre Sanitaire Social et Statutaire (DMOSSS), n°96-452 du 28 mai 1996, JORF du 29 mai 1996.

**(67)** Loi 8 décembre 1992, modifiant le livre V du Code de la Santé Publique et relative à la pharmacie et au médicament. JORF du 12 décembre 1992.

## Ordonnance

**(68)** Ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000, partie législative du Code de la Santé Publique. JOLD 22 juin 2000 et rectificatifs JOLD 29 juillet et 6 septembre 2000.

## Décret

**(69)** Décret n°98-578 du 9 juillet 1998 relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (2<sup>nde</sup> partie : Décrets en Conseil d'Etat). JORF du 11 juillet 1998.

**(70)** Décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (2<sup>nde</sup> partie : Décrets en Conseil d'Etat). JORF 10 juillet 1994.

**(71)** Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 modifié, portant application de la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

## Circulaire

**(72)** Circulaire DGS/DH/97 n° 44 du 21 janvier 1997, relative à la constitution d'une base de données nationale sur les maladies rares et les médicaments orphelins. Ministère du travail et des affaires sociales.

## Sites Internet

<http://www.sante.gouv.fr> (site du ministère de la santé)  
<http://orphanet.infobiogen.fr/services/orphanet> (site d'orphanet)  
<http://www.afa.asso.fr/amr/> (site d'alliances maladies rares)  
<http://www.eudra.org/emea.html> (site de l'EMA)  
<http://www.droit.org/> (site sur les textes officiels)  
<http://www.legifrance.gouv.fr> (site sur les textes officiels)  
<http://www.fda.gov/orphan/> (site de la FDA)

## Personnes et organismes ressources ( \* personne rencontrée ) (listés par ordre alphabétique)

### Alliances Maladies rares

13 place de Rungis  
75013 PARIS  
Tél : 01 44 16 27 27  
<http://www.afa.asso.fr/amr/>  
[amr@afa.asso.fr](mailto:amr@afa.asso.fr)

### Dr Ségolène AYME

INSERM S11  
16 Av Paul Vaillant Couturier  
94807 Villejuif Cedex.  
Tél : 01 45 59 52 40  
Fax : 01 45 59 52 50

### Patrick DEBOYSER

Chef de l'unité des produits pharmaceutiques de la DGIII (industrie)  
Rédacteur du projet de règlement sur les médicaments orphelins.

### EURORDIS (European Organization for Rare Disorders) :

Institut de myologie – Bât Babinski  
GHPS, 47/83 Bld de l'Hôpital  
75651 Paris Cedex 13  
Tél : 01 42 16 58 63 / 5862 fax : 01 42 16 58 87  
Présidente : Mme Marie Claude LAGRANGE

### Pr. Georges HAZEBROUCQ \*

Directeur pharmaceutique  
Pharmacie Centrale des Hôpitaux - Agence Générale d'Approvisionnement Médicaux (PCH-AGAM)  
7 rue du fer à Moulin / 75221 Paris Cedex 05.  
Tél : 01 46 69 15 37 Fax : 01 46 69 13 01

### Yves JUILLET

Président de la Commission des Affaires scientifiques de l'EFPIA

**Yann LE CAM \***

Vice-président du CMO.

Chargé de mission à l'AFM. / bureau à l'Alliance maladies rares.

**Dr Patrick LE COURTOIS**

EMEA

Evaluation des médicaments à usage humain

Chef de secteur des nouvelles substances chimiques

Tél : (44-20) 74 18 86 49

Fax : (44-20) 74 18 86 13

**Dr François MEYER \***

Représentant la France au Comité des Médicaments orphelins

AFSSAPS

143-147 Bld Anatole France

93285 St Denis Cedex

Tél : 01 55 87 30 00 (standard)

**Dr Annie WOLF \***

Ministère de l'Emploi et de la solidarité

Secrétariat d'Etat à la santé

Mission des Médicaments orphelins

8 Av de Ségur

75350 PARIS 07 SP

Tél : 01 40 56 47 09 (secrétariat 01 40 56 47 09 / 69 18 )

Fax : 01 40 56 60 52