



Université de Lille



Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master Ingénierie de la Santé - Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique

Spécialité Healthcare Business

**KERIM Leïla**

Année universitaire 2018/2019

**Mémoire de fin d'études de la 2ème année de Master**

# **Être rentable sur le marché des médicaments orphelins : Cas de la thérapie génique, problématiques et enjeux financiers**

*Sous la direction de PRADES Emmanuel*

Date de soutenance : **12/09/2019 à 10H30**

Composition du jury :

- Madame GORGE Hélène, Présidente de jury, Maître de conférences
- Monsieur PRADES Emmanuel, Directeur de mémoire, Directeur des Opérations Cliniques
- Monsieur LOGIER Régis, Professeur des Universités

---

## REMERCIEMENTS

Je tiens vivement à témoigner ma reconnaissance aux personnes qui m'ont soutenu tout au long de la réalisation de ce mémoire ainsi qu'à celles qui m'ont permis de vivre une expérience plus qu'enrichissante et formatrice durant cette année au sein de la société Voisin Consulting.

Tout d'abord, j'aimerais remercier Madame Hélène Gorge, présidente de jury, pour ses conseils et son accompagnement tout au long de l'année.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur Emmanuel Prades, directeur de mémoire, pour son aide et son suivi dans l'élaboration de ce mémoire. Ses suggestions, sa disponibilité et sa patience m'ont permis de mener à bien cette réflexion.

Enfin, je remercie tous mes collègues pour leur soutien, leurs encouragements et la qualité de nos échanges, en particulier Eric Very et ses collègues de l'unité Market Access qui ont su m'apporter leur expertise et les meilleurs conseils.

---

# TABLE DES FIGURES, TABLEAUX ET SCHÉMAS

Figure 1 : Ventés mondiales des produits orphelins et des produits non-orphelins (2019-2024)

Figure 2 : Estimation des ventes mondiales des médicaments orphelins et leur part sur le marché des médicaments sur ordonnance (2016-2024)

Figure 3 : Délais moyens d'accès au marché en Europe

Figure 4 : Nombre de médicaments orphelins disponibles dans les différents pays de l'Union Européenne

Figure 5 : Nombre de jours écoulés entre l'obtention de l'AMM européenne et la mise sur le marché d'un produit

Figure 6 : Les deux voies de la thérapie génique

Figure 7 : L'expansion du développement clinique pour les produits de thérapie génique

Tableau 1 : Désignations et autorisations de mise sur le marché des médicaments orphelins depuis 2010

Tableau 2 : Instruments de fixation du prix en Europe

Tableau 3 : extrait du rapport de l'HAS concernant le Glybera

Schéma 1 : Procédure d'accès au marché en Europe pour les médicaments orphelins

Schéma 2 : La procédure d'obtention de la désignation orpheline en Europe

Schéma 3 : Les critères d'évaluation du SMR

Schéma 4 : Potentielles stratégies pour augmenter les revenus associés à un médicament orphelin

Schéma 5 : circuit pour la prise en charge des médicaments de ville ou hospitaliers inscrits sur la « liste en sus »

Schéma 6 : Les 7 indications thérapeutiques du GLIVEC

---

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : La désignation des médicaments orphelins en Europe

Annexe 2 : Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement

Annexe 3 : L'application du co-paiement au sein de L'union Européenne

---

## ABBREVIATIONS ET GLOSSAIRE

### A

ADN = Acide Désoxyribonucléique

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco (Agence Italienne du Médicament)

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

AMNOG = Arzneimittelmarkt Neuordnungsgesetz (Nouvelle loi en Allemagne pour réguler le marché pharmaceutique)

AMT = Amsterdam Molecular Therapeutics

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

### C

CE = Commission Européenne

CEPS = Comité Economique des Produits de Santé

CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

COMP = Comité pour les Médicaments Orphelins

CRMR = Centres de Références Maladies Rares

CT = Commission de la Transparence

### E

EMA = European Medicines Agency

ERP = External Reference Pricing

### F

FDA = Food and Drug administration

### G

GIPAP = Gilead International Patient Assistance Program

Leïla Kerim - Master 2 Ingénierie de la Santé - Parcours Healthcare Business

---

## H

HAS = Haute Autorité de Santé Française

HTA = Health Technology Assessment

## L

LPL = Lipoprotein Lipase (Lipoprotéine Lipase)

LPLD = Lipoprotein Lipase Deficiency (Déficiency en Lipoprotéine Lipase)

## M

Mass Market (Marché de masse) = Marché dont le volume d'activités est très important

MEA = Managed Entry Agreements

## N

Nasdaq (National Association of Securities Dealers Automated Quotations) = Le Nasdaq est le deuxième plus important marché d'actions des États-Unis en volume traité

NPV = Net Present Value (Valeur Actuelle Nette), permet de voir si le retour sur investissement correspond aux attentes financières, notamment si les flux d'entrées de trésorerie générées seront supérieures aux sorties

## O

ODD = Orphan Drug Designation (Désignation Médicament Orphelin)

OGM = Organisme Génétiquement Modifié

## P

PHRC = Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PNDS = Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

PNMR = Plan National Maladies Rares

## R

ROI = Return On Investment (Retour Sur Investissement), permet de comparer des investissements en prenant en compte l'argent investi et l'argent gagné

---

## **S**

SMR = Service Médical Rendu

## **U**

UE = Union Européenne

UNCAM = Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

## **V**

VBP = Value Based Pricing

---

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES FIGURES, TABLEAUX ET SCHÉMAS.....	2
TABLE DES ANNEXES.....	3
ABBREVIATIONS ET GLOSSAIRE.....	4
TABLE DES MATIÈRES.....	7
INTRODUCTION.....	9
1 <sup>ERE</sup> PARTIE : LES MALADIES RARES, UNE NOUVELLE OPPORTUNITÉ.....	10
I. DÉFINITION.....	10
1. Qu'est-ce qu'une maladie rare ?.....	10
2. Qu'est-ce qu'un médicament orphelin ?.....	11
3. Les médicaments orphelins, un pari risqué et peu rentable ?.....	12
II. INCITATIONS ET DISPOSITIFS MIS EN PLACE PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ EUROPÉENNES.....	14
1. Mesures mises en place par l'EMA pour réglementer les médicaments orphelins.....	15
2. Une nouvelle réglementation avantageuse pour les médicaments orphelins.....	17
a. La désignation orpheline.....	17
b. Exclusivité commerciale.....	20
c. Assistance au protocole.....	21
d. Exemption de taxes.....	21
e. Recherches financées par l'UE.....	22
f. Une procédure centralisée à l'échelon européen.....	22
3. La liste des médicaments orphelins.....	22
III. APPLICATION À LA FRANCE <sup>[7]</sup> .....	22
1. L'évaluation du SMR.....	23
2. L'évaluation de l'ASMR.....	24
3. Un système de santé encourageant en France ?.....	25
IV. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET MALADIES ORPHELINES : UN INTÉRÊT DE PLUS EN PLUS MARQUÉ.....	26
2 <sup>EME</sup> PARTIE : PROBLÉMATIQUE D'ACCESSIBILITÉ DES MÉDICAMENTS ORPHELINS EN EUROPE.....	29
I. DIFFICULTÉ DE DÉVELOPPEMENT ET COÛT CONSÉQUENT DES ESSAIS CLINIQUES DES MÉDICAMENTS ORPHELINS.....	30
II. LA DIFFICULTÉ D'OBTENTION D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	31
1. Une accessibilité inégale en Europe.....	31
2. Disparité d'accessibilité aux traitements pour les patients européens.....	32
III. LA PROBLÉMATIQUE DE LA FIXATION DU PRIX EN EUROPE DES MÉDICAMENTS ORPHELINS <sup>[15]</sup> .....	34



1. La volonté de l'Union Européenne de mettre en place un système de fixation du prix harmonisé.....	34
2. Comment le prix d'un médicament orphelin est-il fixé en France? <sup>[8]</sup> .....	36
3. L'obtention d'un remboursement .....	38
4. La réussite du GLIVEC® .....	39
II. UN BUDGET CONSÉQUENT POUR LES PAYEURS <sup>[19]</sup> .....	40
1. Une augmentation du budget des médicaments orphelins pour les payeurs .....	40
2. Un remboursement risqué des médicaments orphelins .....	41
3 <sup>EME</sup> PARTIE : INTÉRÊT DES INDUSTRIELS DE LA SANTE À INVESTIR DANS LA THÉRAPIE GÉNIQUE .....	42
I. DÉFINITION .....	42
II. POURQUOI LA THÉRAPIE GÉNIQUE SUSCITE TANT D'INTÉRÊT ?.....	44
1. Les « Big Pharmas » et les biotechnologies .....	44
2. Le rôle des patients dans l'émergence de ces produits .....	44
a. Eurordis.....	44
b. Collaboration avec l'industrie pharmaceutique .....	45
c. Collaboration avec les Autorités de Santé .....	46
d. Recherche de sources de financement .....	46
III. LE CAS DU GÉNÉTHON .....	46
IV. LES DÉFIS COMMERCIAUX DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE.....	50
1. Épuisement rapide des populations cibles .....	51
2. Dynamique complexe d'accès au marché .....	51
3. Durabilité des franchises de thérapie génique : un défi.....	52
ETUDE DE CAS DU GLYBERA : L'ÉCHEC COMMERCIAL DU MÉDICAMENT À 1 MILLION DE DOLLARS .....	53
I. CONTEXTE .....	54
II. RÉPONSE APPORTÉE .....	56
III. RÉSULTATS .....	60
PRÉCONISATIONS .....	63
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	65
BIBLIOGRAPHIE / SITOGRAPHIE.....	67
ANNEXES.....	70
ANNEXE 1 : La désignation des médicaments orphelins en Europe.....	70
ANNEXE 2 : Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement .....	72
ANNEXE 3 : L'application du co-paiement au sein de L'union Européenne <sup>[35]</sup> .....	74

---

## INTRODUCTION

Les patients atteints de maladies rares, en plus des conséquences de leur maladie, souffrent des contraintes du marché de niche. Les pathologies rares ont longtemps été vues comme des pathologies « mal aimées » des laboratoires, à cause du faible nombre de patients et des coûts conséquents de recherche et développement qui sont impliqués. Ce marché semble en premier lieu peu attrayant pour les industries pharmaceutiques. En effet, ces dernières assurent leur rentabilité dans des domaines où elles peuvent maximiser leur retour sur investissement.

Néanmoins, les marchés considérés comme peu profitables peuvent le devenir à travers un changement réglementaire : c'est le cas pour le marché des maladies rares, des incitations importantes ont été mises en place pour inciter les laboratoires à se positionner et à se lancer sur ce type de pathologies.

Il s'avère que les maladies rares attirent depuis peu toute l'attention des laboratoires pharmaceutiques, devenant même pour ces derniers un enjeu important de leur croissance. Malgré la création du statut de médicament orphelin et les différents financements mis en place, les payeurs, les gouvernements, mais aussi les patients s'interrogent sur le prix et l'accessibilité à ces traitements.

Aujourd'hui, la thérapie génique représente un véritable espoir pour les maladies génétiques rares. Elle a récemment prouvé son efficacité sur de nombreuses indications.

Néanmoins, des nombreuses problématiques se posent. Afin d'avoir un retour sur investissement suffisant, quels sont les éléments à prendre en compte par les investisseurs ? Est-ce un pari risqué ?

*« Développer un médicament destiné à traiter une maladie rare ne permet pas de recouvrer le capital investi pour sa recherche. Le médicament orphelin peut se définir comme : Un médicament non développé par l'industrie pharmaceutique pour des raisons de rentabilité mais qui répond à un besoin de santé publique. »*

Source : <https://www.orpha.net/>

---

# 1<sup>ERE</sup> PARTIE : LES MALADIES RARES, UNE NOUVELLE OPPORTUNITÉ

Les maladies rares représentent un marché mondial récemment attractif pour l'industrie pharmaceutique. En effet, un rapport récent suggère une croissance de 12% de 2019 à 2024 des ventes mondiales de médicaments orphelins (soit environ le double du taux prévu pour le marché des médicaments non orphelins), ce qui représenteraient près de 25% des ventes de médicaments sur ordonnance d'ici <sup>[1]</sup>.

Dans un premier temps, nous verrons dans cette partie la définition de maladie rare, celle-ci est basée entre autres sur sa prévalence et sa rareté, puis nous verrons ce qu'est un médicament orphelin (I).

Nous verrons également les dispositifs mis en place par les autorités (Européenne et Française) pour que les industriels du médicament puissent répondre au besoin de santé publique pour ces maladies orphelines (II & III). Ensuite, nous discuterons de l'attractivité du marché des médicaments orphelins, un pari à première vue risqué (IV).

## I. DÉFINITION

### 1. Qu'est-ce qu'une maladie rare ?

Une maladie rare est caractérisée par le fait qu'elle touche un nombre très restreint de personnes et pose de ce fait des problèmes liés à sa rareté. En France, le seuil admis est d'une personne atteinte sur 2 000, soit moins de 30 000 personnes pour une pathologie donnée, ce qui correspond à 4,5% de la population. Les maladies rares touchent près de 3 millions de personnes en France et 30 millions en Europe. On dénombre à ce jour environ 7 000 maladies rares. Dans 80% des cas, leur cause est génétique.

Les maladies rares sont sévères, chroniques et parfois d'évolution progressive. Elles affectent considérablement la qualité de vie des personnes malades. Plus de 50% des maladies rares apparaissent à l'âge adulte, comme la maladie de Huntington ou la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Cependant l'atteinte peut aussi être visible dès la naissance ou

---

l'enfance, comme par exemple pour l'amyotrophie spinale infantile ou l'ostéogénèse imparfaite. Certaines maladies sont dites « ultra-orphelines », c'est-à-dire très rares néanmoins le lobbying est présent pour inciter les industries pharmaceutiques à développer des traitements mais aussi pour inciter les payeurs à les prendre en charge.

De plus, la prévalence d'une maladie est variable, c'est-à-dire qu'une maladie peut être rare dans une région mais fréquente dans une autre. C'est le cas par exemple de la Bêta-Thalassémie, une anémie d'origine génétique. Cette maladie est rare dans le Nord de l'Europe mais elle est fréquente dans la région Méditerranéenne.

La répartition des patients atteints de maladies rares peut être inégale, en effet, 350 maladies rares concentrent plus de 80% des patients et dans la moitié des cas, elles affectent les enfants.

Les maladies rares souffrent d'un manque de connaissances médicales et scientifiques. Elles sont apparues récemment dans les politiques de santé publique. On emploie le terme de « maladie orpheline » pour désigner une pathologie rare ne bénéficiant pas d'un traitement efficace. 95% des maladies rares sont désignées comme maladies orphelines, ce sont souvent les maladies les plus négligées car peu intéressantes financièrement pour l'industrie pharmaceutique. Il n'existe donc que des soins appropriés pouvant améliorer la qualité de vie et prolonger la durée de vie des patients. Les personnes atteintes par ces maladies rencontrent de véritables difficultés pour accéder à un diagnostic, pour obtenir de l'information et pour être orientées vers les professionnels expérimentés. De plus, leur prise en charge globale sociale et médicale, leur autonomie et leur insertion sociale sont également difficiles.

De grandes avancées ont été faites pour traiter ces pathologies rares et de nombreux dispositifs sont désormais mis en place pour encourager la poursuite de la recherche et la solidarité sociale.

## 2. Qu'est-ce qu'un médicament orphelin ?

Les médicaments orphelins sont destinés au traitement de maladies rares. L'industrie pharmaceutique est peu encline à développer ce type de médicaments à cause de la petite taille du marché qui ne permet pas un retour sur investissement du capital investi dans la recherche et le développement du produit. D'après le Règlement (CE) no 141/2000 <sup>[2]</sup>, les

---

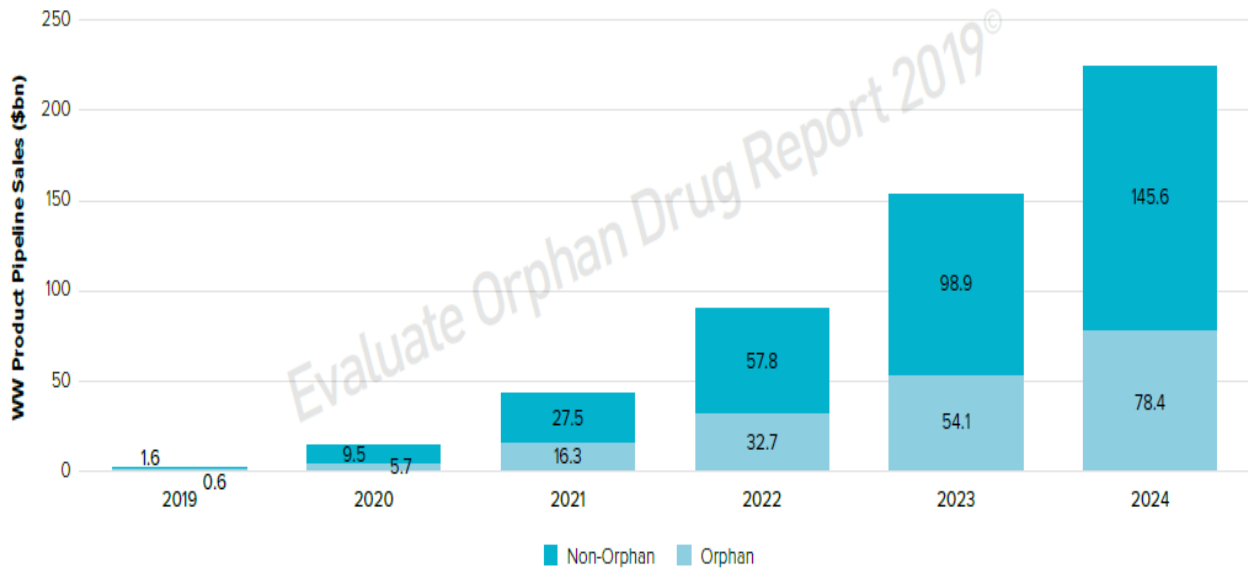
dispositifs médicaux, les compléments nutritionnels et les produits diététiques ne sont pas éligibles au statut de médicaments orphelins.

### 3. Les médicaments orphelins, un pari risqué et peu rentable ?

Auparavant, l'industrie pharmaceutique trouvait peu d'intérêt à développer des médicaments pour les indications orphelines à cause du faible nombre de patients ciblés. Le retour sur investissement des recherches sur les médicaments était alors incertain.

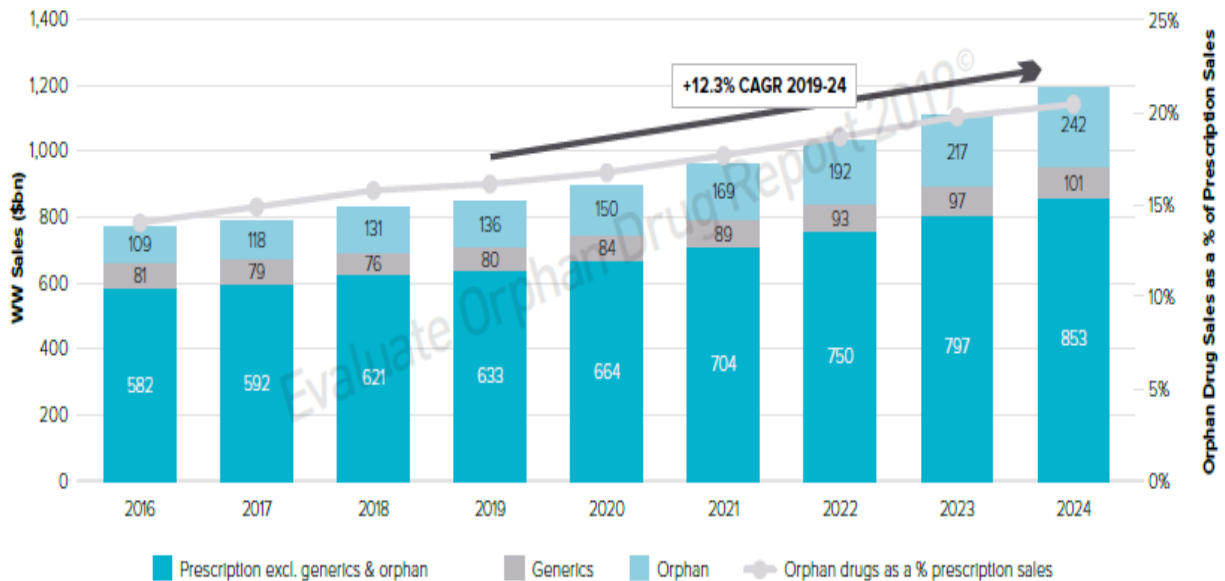
Actuellement, des facteurs ont changé le regard des industriels sur le sujet. En effet, afin que les patients atteints de maladies rares puissent bénéficier d'un traitement au même titre que n'importe quel malade, l'Autorité de Santé Européenne (EMA) a mis en place des aides financières pour le développement de médicaments. Également, les industriels recherchent un relai de croissance pour leur compagnie qui connaissent souvent une stagnation des ventes de certains de leurs produits dû au mass market (expiration des brevets, compétition des génériques).

Par ailleurs, la taille de la population a un impact important sur le coût de la phase II de développement d'un médicament, mais aussi sur le retour sur investissement final. Ainsi, une étude menée par Evaluate Pharma estime que les médicaments orphelins devraient générer près de 190 milliards de dollars de ventes entre 2019 et 2024 et représenter une part croissante des ventes mondiales conséquentes (de 27% en 2019 à 35% en 2024, voir la figure 1). Si les médicaments orphelins ne représentent que 25% des investissements de phase II dans le secteur pharmaceutique, ils engendrent plus de 30% de la NPV (Net Present Value, illustrant la création de valeur). Dans le secteur de ce type de médicament, le ROI espéré (NPV/coût de phase II) est de 10,3 fois l'investissement, contre 6 fois l'investissement pour les médicaments non-orphelins.



**Figure 1 : Ventés mondiales des produits orphelins et des produits non-orphelins (2019-2024)**

Sur cette figure, nous voyons qu'en 2019 les ventes des médicaments orphelins s'élèvent de 1.6 million de dollars contre 600 000 de dollars pour les non-orphelins. Également, les ventes sont en augmentation constante : d'ici 2024, les médicaments orphelins représenteront 145.6 millions de dollars et les médicaments non-orphelins représenteront quant à eux 78.4 millions de dollars.



**Figure 2 : Estimation des ventes mondiales des médicaments orphelins et leur part sur le marché des médicaments sur ordonnance (2016-2024)**

Nous constatons à travers cette figure que d'ici 2024, les médicaments orphelins devraient engendrer au total 242 milliards de dollars et représenter un cinquième des ventes mondiales de médicaments sur ordonnance.

Ainsi, nous pouvons conclure à travers les deux figures précédentes que les médicaments orphelins sont un réel potentiel de revenus.

Nous verrons par la suite que les mesures mises en place par les autorités de santé ont permis de rendre la recherche dans ce domaine attrayante pour les laboratoires pharmaceutiques.

## II. INCITATIONS ET DISPOSITIFS MIS EN PLACE PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ EUROPÉENNES

Afin de promouvoir le développement des traitements pour les maladies orphelines, les Autorités de Santé ont mis en place des initiatives. En effet, le grand nombre de maladies rares en attente de traitement est un important sujet de santé publique. Mais bien souvent,

---

les industries pharmaceutiques sont peu incitées à élaborer des médicaments pour les pathologies rares.

La législation a donc pour but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à commercialiser des médicaments à indications rares.

En 1983, les États-Unis ont créé l'Orphan Drug Act, la toute première loi sur les médicaments orphelins. Le Japon puis l'Australie ont eux adoptés une législation similaire dans les années 1990. Enfin, l'Europe a adopté le 16 décembre 1999 le Règlement (CE) n° 141/2000 sur les médicaments orphelins. Le règlement européen étant le plus récent, nous allons donc étudier ci-après les mesures réglementaires mises en place à l'échelle européenne.

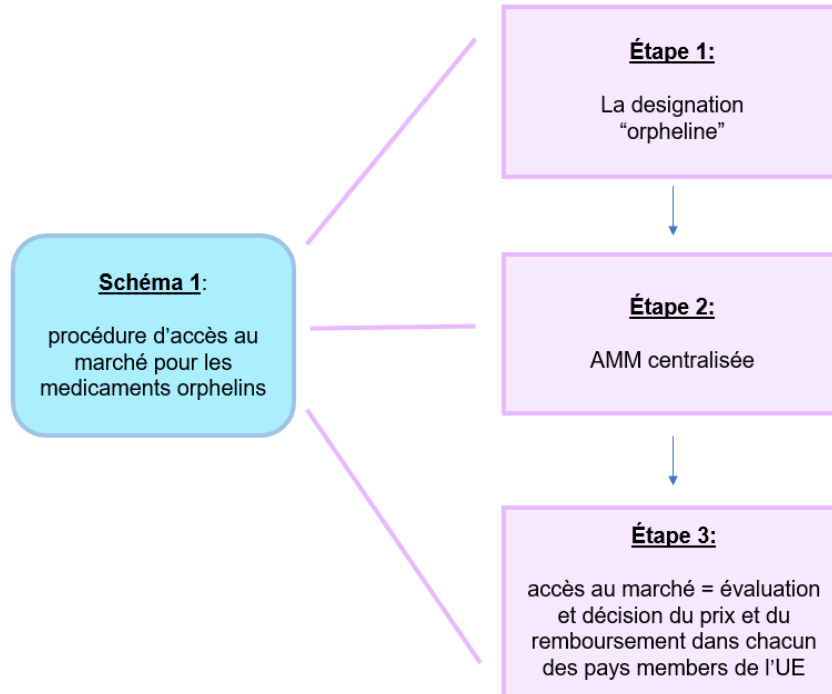
## 1. Mesures mises en place par l'EMA pour réglementer les médicaments orphelins

Le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins a été adopté par l'Union Européenne dans le but d'inciter l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologies à développer des traitements pour les indications orphelines. Il a entre autres pour objectifs d'établir une procédure communautaire de désignation des médicaments orphelins et d'encourager leur recherche, leur développement et leur mise sur le marché.

Le Comité pour les Médicaments Orphelins (COMP) a été créé en 2000 au sein de l'EMA afin de répondre au règlement européen. C'est un comité qui regroupe des représentants d'Etats de l'UE (ainsi que de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein), d'associations de malades (dont EURORDIS) et de la Commission Européenne (CE). L'activité principale de ce comité est d'examiner les candidatures pour la désignation d'un médicament orphelin. Le Comité est aussi amené à conseiller la CE sur la mise en place des politiques et des lignes directrices concernant les médicaments orphelins en Europe, mais aussi aider la CE en étant responsable au niveau international des dossiers liés aux médicaments orphelins et en assurant la liaison avec les groupes de soutien de patients.



En Europe, depuis ce nouveau règlement, l'accès au marché des médicaments pour maladies rares est facilité par une série de dispositions mises au point par les pouvoirs publics au niveau européen.



### **Schéma 1 : Procédure d'accès au marché en Europe pour les médicaments orphelins**

3 étapes sont nécessaires afin qu'un médicament orphelin puisse accéder au marché (voir schéma 1). La première est la désignation obtenue auprès du comité des médicaments orphelins (COMP). La deuxième étape est la demande d'AMM centralisée. La troisième étape est d'obtenir dans chaque pays membre de l'Union Européenne le remboursement et le prix fixé.

---

## 2. Une nouvelle réglementation avantageuse pour les médicaments orphelins

### **a. La désignation orpheline**

A travers son Comité des médicaments orphelins (COMP), l'Agence européenne des médicaments (EMA) examine les demandes de désignation déposées par des structures souhaitant développer des médicaments orphelins. L'avis du COMP est ensuite transmis à la Commission européenne qui émet la décision finale dans un délai de 30 jours (voir Annexe 1).

Par ailleurs, un médicament peut être désigné orphelin à n'importe quel moment de son développement et son utilisation doit être justifiée scientifiquement. Cette désignation ne signifie pas que le médicament pourra être commercialisé et qu'il satisfera aux critères de tolérance, d'efficacité et de qualité indispensables pour obtenir une Autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les désignations médicaments orphelins (Orphan Drug Designation) sont fondées sur la plausibilité médicale prouvée de la condition orpheline et sur les avantages potentiellement importants du traitement proposé.

Pour obtenir la désignation de médicament orphelin, un médicament doit satisfaire à un certain nombre de critères :<sup>[3]</sup>

- o Il doit être destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie qui est potentiellement mortelle ou chroniquement invalidante
- o La prévalence de la maladie dans l'UE ne doit pas être supérieure à 5 pour 10 000 ou il doit être improbable que la commercialisation du médicament génère des revenus suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement
- o Il ne doit pas exister de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de la maladie, ou si une telle méthode existe, le médicament doit apporter un bénéfice significatif aux patients concernés

Les demandes d'ODD sont évaluées par le COMP de l'Agence européenne des médicaments, qui émet un avis et évalue si le médicament répond ou non à toutes les

---

conditions pour être qualifié de médicament orphelin pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie rare.

Une demande de désignation orpheline peut être soumise à tout stade de développement du médicament.

Plusieurs sections sont développées dans le dossier de demande de désignation orpheline :

- Une description de la maladie comprenant une description détaillée des causes, des symptômes, des éléments de diagnostic et un rationnel de l'utilisation du produit.
- Des informations concernant la prévalence de la maladie afin de démontrer que moins de 5 personnes sur 10 000 en sont atteintes dans la Communauté Européenne.
- Les retours sur investissements potentiels doivent également être évalués.

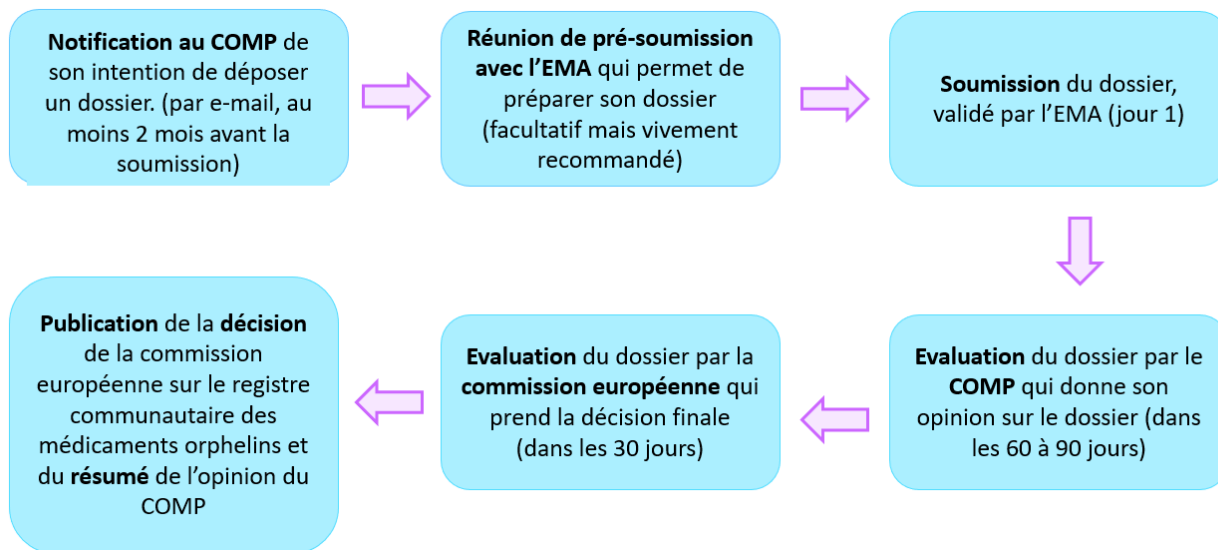
Dans cette partie, le coût des études pré-cliniques et cliniques, des études de formulation et de stabilité sont pris en compte. De plus, il y sera détaillé le nombre d'études réalisées ainsi que leur durée, mais aussi le nombre de patients inclus et les avantages financiers obtenus. Le coût de production et de marketing est aussi évalué.

- Les traitements alternatifs disponibles au moment de la demande sont listés (nom du produit, titulaire de l'AMM, indication(s), et Etats Membres dans lesquels le produit est autorisé) afin de démontrer qu'aucun traitement satisfaisant n'est disponible sur le marché. L'intérêt du produit dans l'indication revendiquée doit ainsi être justifié.
- Une description du statut de développement incluant un résumé du développement du produit (développement pharmaceutique, études non-cliniques, études cliniques...).
- Une bibliographie.

Des rapports annuels doivent être soumis à l'EMA, dans le but de contrôler l'état de développement du médicament.

De plus, le maintien du statut de médicament orphelin est évalué lors du dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché, afin de garantir que le médicament est toujours éligible à une incitation à l'exclusivité du marché pendant 10 ans.

Le schéma ci-dessous résume la procédure à suivre pour obtenir une désignation orpheline en Europe.



**Schéma 2 : La procédure d'obtention de la désignation orpheline en Europe**

Le tableau ci-dessous est une illustration du nombre de ODD obtenus depuis 2010. On constate que le nombre de médicaments orphelins autorisés est en hausse depuis 2010 et que de plus en plus de ces médicaments bénéficient d'une désignation orpheline.

Années	Nombre de demandes	Avis Positif du COMP	Nombre de demandes annulées	Avis négatif du COMP	Désignations accordées par la Commission	Médicaments orphelins autorisés	Médicaments orphelins autorisés ayant bénéficié d'une ODD
2018	203	152	79	3	126	12	15
2017	260	144	96	2	138	14	15
2016	330	220	82	2	209	14	14
2015	258	177	94	1	190	14	21
2014	329	196	61	2	187	15	16
2013	201	136	60	1	136	7	8
2012	197	139	52	1	148	10	12
2011	166	111	45	2	107	5	5
2010	174	123	51	2	128	4	4
<b>Total</b>	<b>2118</b>	<b>1398</b>	<b>620</b>	<b>16</b>	<b>1369</b>	<b>95</b>	<b>110</b>

**Tableau 1 : Désignations et autorisations de mise sur le marché des médicaments orphelins depuis 2010 <sup>[4]</sup>**

***b. Exclusivité commerciale***

Lorsque l'EMA autorise la mise sur le marché d'un produit orphelin, tout produit similaire concurrent ne pourra pas être commercialisé avant dix ans (contre sept ans aux États-Unis).

---

S'agissant de médicaments pédiatriques, cette période d'exclusivité commerciale bénéficie d'une extension de deux ans.

Durant cette période d'exclusivité commerciale, les Etats membres de l'Union Européenne ne peuvent pas accepter une autre demande pour une autorisation de mise sur le marché, ni même accepter une demande pour étendre une autorisation existante de la part des autres laboratoires pharmaceutiques pour la même indication thérapeutique, concernant un produit pharmaceutique similaire sauf si ce produit montre une supériorité clinique.

Cette mesure a été établie afin de protéger le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché contre la concurrence commerciale avec des médicaments similaires offrant des indications similaires. De plus, cela vise à encourager le développement de médicaments pour des maladies rares. Ainsi, aucun autre médicament directement concurrent ne peut donc être mis sur le marché durant cette période.

#### ***c. Assistance au protocole*** <sup>[5]</sup>

L'EMA assiste les entreprises pharmaceutiques dans l'élaboration de leurs protocoles d'études, notamment en leur fournissant à un coût réduit des informations pour favoriser le développement de médicaments orphelins et pour s'assurer d'une meilleure conformité avec les exigences réglementaires européennes. L'Agence européenne des médicaments émet un avis sur les divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

#### ***d. Exemption de taxes***

Le processus réglementaire d'autorisation de mise sur le marché s'accompagne de dispenses de cotisation ou d'une réduction des frais. Cela vaut pour l'autorisation de mise sur le marché, les contrôles, les changements et l'assistance au protocole.

---

### ***e. Recherches financées par l'UE***

Au sein de l'UE, une aide scientifique est apportée aux entreprises pharmaceutiques qui mettent au point des médicaments orphelins grâce à des programmes nationaux ou communautaires afin de favoriser la recherche et le développement.

### ***f. Une procédure centralisée à l'échelon européen***

L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament orphelin, comme pour tout autre médicament, est centralisée c'est-à-dire qu'elle est valable pour l'ensemble de l'Union européenne. La demande d'AMM est évaluée par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use).

## **3. La liste des médicaments orphelins**

Depuis fin 2012, tous les centres de référence maladies rares ont pour obligation de coder les maladies rares avec la nomenclature ORPHA, qui attribue un numéro spécifique à chaque maladie rare. Cette liste est disponible sur le site Orphanet <sup>[6]</sup>. Ceci devrait permettre d'obtenir dans les années à venir des données plus précises sur l'évolution des traitements sur ces maladies.

## **III. APPLICATION À LA FRANCE <sup>[7]</sup>**

Du fait du règlement Européen, la France a elle aussi appliqué des mesures particulières mais la procédure menant à l'obtention d'une AMM reste classique. Ainsi, lorsqu'un produit obtient une autorisation européenne par le CHMP, celle-ci est transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui va alors évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament.

En France, pour que ce type de médicament soit disponible et remboursable par la Sécurité sociale, la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) doit évaluer favorablement le service médical rendu (SMR) c'est-à-dire l'apport du médicament, son intérêt clinique, mais aussi l'amélioration du service médical rendu (ASMR), c'est-à-dire

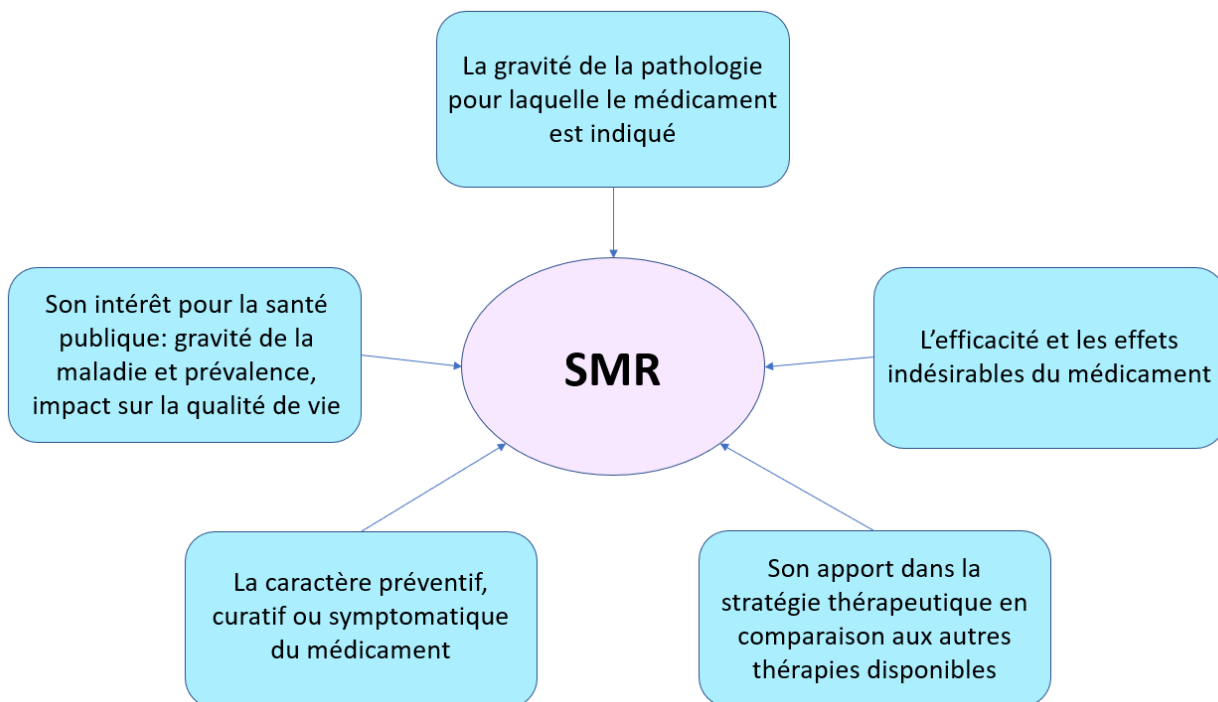
l'apport d'un progrès thérapeutique par rapport aux traitements disponibles. Elle formule donc un jugement scientifique sur la qualité du médicament en attribuant deux notes, l'une sur le SMR et l'autre sur l'ASMR.

Également, la Commission d'évaluation économique rend un avis d'efficience et le Comité économique des produits de santé (CEPS, ministère de la Santé) discute quant à lui avec le laboratoire du prix du médicament, dans le cadre d'une négociation plus ou moins longue.

### 1. L'évaluation du SMR

Le SMR conditionne le taux de remboursement par la Sécurité sociale. Lorsque le SMR est insuffisant, le médicament n'est pas remboursé ; il peut néanmoins être commercialisé.

Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? Plusieurs éléments conditionnent ce critère et sont représentés sur le schéma 3 suivant :



**Schéma 3 : Les critères d'évaluation du SMR**



---

De plus, il existe plusieurs niveaux de SMR qui permettent à l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) de déterminer si un médicament doit être remboursé et à quel taux:

- SMR majeur ou important taux de remboursement 65 %
- SMR modéré taux de remboursement 30 %
- SMR faible taux de remboursement 15 %
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation peut être revue.

## 2. L'évaluation de l'ASMR

L'ASMR est la seconde note attribuée par la Commission de la transparence. L'ASMR est catégorisé en échelle de 1 à 5 : Une ASMR 1 correspond à un médicament innovant, exceptionnel (exemple : un vaccin) alors qu'un médicament recevant une ASMR 5 signifie qu'il ne fait pas mieux que son comparateur. D'ailleurs, parmi les 650 à 750 médicaments évalués chaque année, un seul reçoit une ASMR 1, quelques-uns reçoivent une ASMR 2 ou 3, et une majorité reçoit une ASMR 4 ou 5.

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique que le médicament est susceptible d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles. L'ASMR est déterminé selon les données comparatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance (niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolation en pratique clinique), selon le besoin thérapeutique et de sa couverture, et enfin selon son impact sur la qualité de vie.

De plus, différents niveaux d'ASMR permettent au CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) et au ministère de la Santé de se positionner sur la fixation du prix des médicaments :

- ASMR I, majeure,
- ASMR II, importante,

- 
- ASMR III, modérée,
  - ASMR IV, mineure,
  - ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique » : dans ce cas, le médicament ne peut être inscrit au remboursement uniquement s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.<sup>[8]</sup>

L'ASMR conditionne donc le prix du médicament. Pour les ASMR de 1 à 3, la base de la négociation s'appuie sur le prix européen. Quand le CEPS discute du prix, il évolue dans une marge préfixée déterminée par l'avis des autres partenaires. Pour les médicaments ayant reçu une ASMR 4, le prix est négocié mais reste similaire à celui de ses comparateurs. Lorsqu'un médicament reçoit une ASMR 5, son prix est obligatoirement moins élevé que celui de ses comparateurs.

Une liste en sus est établie par le Conseil de l'hospitalisation. Le CEPS y participe, tandis que la HAS n'y participe pas. Cette liste concerne les médicaments prescrits en milieu hospitalier et permet d'avoir un budget spécifique qui s'ajoute au prix de la journée d'hospitalisation. Un médicament recevant une ASMR 1-3 (voire 4) peut figurer sur la liste en sus. Un médicament recevant une ASMR 5 n'y figure pas.

La durée de procédure pour l'accès au marché d'un médicament dure environ 90 jours, entre le dépôt du dossier et la publication de l'avis définitif.

### 3. Un système de santé encourageant en France ?

Le développement en France des médicaments orphelins a été fortement soutenu en termes de recherche, à travers l'ensemble des mécanismes de soutien à l'innovation mise en place dans les dix dernières années. Ce développement a été favorisé à l'aide de dispositifs comme le crédit impôt recherche, mais aussi le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et la constitution d'un réseau national de centres de référence dans le cadre de plans nationaux maladies rares (PNMR). En effet, depuis 2004, 2 plans nationaux successifs (PNMR I et PNMR II) ont été mis en place et ont conforté la volonté du système de santé français dans la lutte contre les maladies rares.<sup>[9]</sup> Ces plans ont permis la reconnaissance de la spécificité des maladies rares, le développement de l'information à travers le portail

---

Orphanet, et surtout d'énormes progrès en termes de prise en charge avec la reconnaissance de centres de références maladies rares (CRMR) et de centres de compétences, ainsi que la rédaction des premiers protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Un PNMR III a été publié en Juillet 2018<sup>[10]</sup>, avec pour ambition : partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun.<sup>[11]</sup>

Enfin, en France, les médicaments orphelins bénéficient d'une prise en charge qui est probablement une des plus favorables en Europe concernant leur accès au marché et leur remboursement : pour éviter toute interruption brutale de traitement ou de prise en charge, l'inscription sur la « liste en sus » des produits onéreux pris en charge en dehors des tarifs hospitaliers a été mis en place.

#### **IV. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET MALADIES ORPHELINES : UN INTÉRÊT DE PLUS EN PLUS MARQUÉ**

Avec l'adoption du règlement européen, les start-ups se sont révélées particulièrement efficaces pour développer des innovations thérapeutiques pour les maladies rares. Il s'agit de sociétés de biotechnologies ou de petites sociétés pharmaceutiques spécialisées comme Genzyme ou encore Alexion. Les grands groupes pharmaceutiques ont alors opté pour une stratégie de croissance sur les marchés de niches en rachetant ces petites entreprises. Ils sont désormais bien présents sur le marché des médicaments orphelins : Novartis, GSK, Pfizer ont été les premiers à réviser leurs modèles économiques et à investir dans ce secteur. L'acquisition de Genzyme par Sanofi-Aventis pour plus de 20 milliards de dollars en est une parfaite illustration.<sup>[12]</sup>

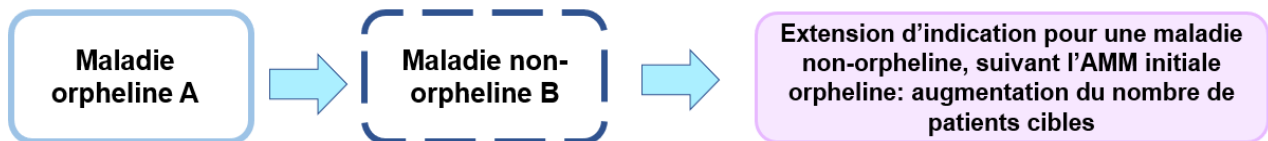
Les géants de l'industrie pharmaceutique s'intéressent également de plus en plus aux médicaments orphelins du fait de la probable extension d'indication de ceux-ci à des indications non-orphelines, pouvant représenter une source de revenus importante.

En effet, les laboratoires pharmaceutiques cherchent aujourd'hui à diversifier leur activité, notamment en se tournant vers des thérapies de niches comme les thérapies génique et les médicaments orphelins à fort potentiel de revenus, dans le but notamment de combler une baisse du chiffre d'affaires induit par le mass market.

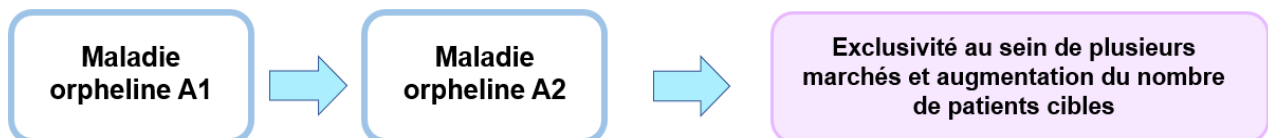
Plusieurs stratégies sont alors utilisées par les laboratoires pharmaceutiques afin d'assurer une croissance de revenus attribuée à un médicament orphelin (voir schéma 4). Une stratégie sera établie selon plusieurs éléments :

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

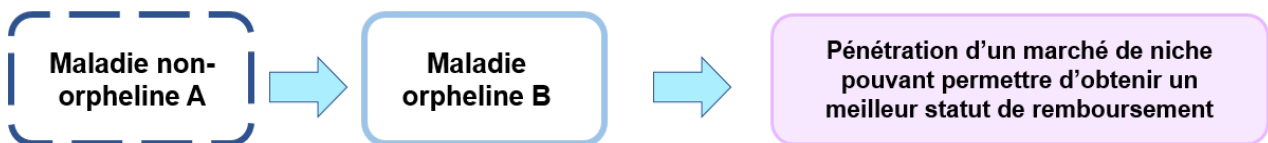
**Stratégie 1: extension d'indication orpheline à une ou plusieurs indications non-orphelines**



**Stratégie 2: extension d'indication orpheline à une autre indication orpheline**



**Stratégie 3: extension d'indication non-orpheline à une indication orpheline**



**Schéma 4 : Potentielles stratégies pour augmenter les revenus associés à un médicament orphelin**

Le Remicade® (infliximab) illustre parfaitement la stratégie 1. Ce médicament est un immunosuppresseur qui était initialement indiqué dans la maladie de Crohn (maladie

---

orpheline), puis il a été approuvé pour d'autres indications non-orphelines telles que la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante entre autres. Ces nouvelles indications ont été à l'origine d'une forte croissance des prescriptions dans les années suivant la mise sur le marché. Son prix est fixé à 290 euros.

La stratégie 2 peut être illustrée par le Glivec® (imatinib), un anti-cancéreux qui était initialement indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (indication orpheline). Il a par la suite obtenu des indications dans d'autres maladies orphelines comme les tumeurs stromales gastro-intestinales et d'autres indications orphelines en oncologie en 2006. Ce médicament, indiqué uniquement dans des pathologies orphelines, a dépassé en 2007 le seuil des 3 milliards de dollars (ventes mondiales). Son prix est fixé à 484 euros.

Enfin, le Prograf® (tacrolimus) illustre la stratégie 3. Cette molécule est approuvée en 1994 par la FDA dans le traitement des rejets post-transplantation (indication non-orpheline). Douze ans plus tard, en 2006, le Prograf obtient le statut de médicament orphelin dans le traitement de la prophylaxie des rejets de transplantation chez les patients recevant un transplant cardiaque. Son prix débute à 44 euros.

Malgré l'intérêt croissant des grandes industries pharmaceutiques, il faut noter qu'environ 85% des demandes de désignation orpheline sont réalisées par les start-ups durant ces dernières années. La réglementation européenne sur les médicaments orphelins et les mesures incitatives qu'elle propose a donc permis de stimuler le développement de ces compagnies pharmaceutiques.

En conclusion, l'industrie pharmaceutique est peu encline à développer des médicaments orphelins par manque de visibilité et de rentabilité compte tenu de l'étroitesse du marché. Récemment, l'Union Européenne et la France ont pris des dispositions pour inciter ces industriels à investir et à commercialiser des traitements pour les maladies rares, dans le but de faciliter le développement des médicaments orphelins et d'étendre la durée d'exclusivité de ces derniers. Cela a porté ses fruits mais il n'en demeure pas moins que les besoins restent immenses. De plus, le fort besoin de traitements pour ces maladies, couplé à la faible prévalence de la maladie, permettent aux industriels de justifier un prix élevé auprès des payeurs.

---

## 2<sup>EME</sup> PARTIE : PROBLÉMATIQUE D'ACCESSIBILITÉ DES MÉDICAMENTS ORPHELINS EN EUROPE

La recherche étant de plus en plus importante, les industriels s'intéressent vivement aux marchés sur lesquels ils pourraient avoir le monopole. Malgré cela, un grand nombre de patients n'a toujours pas accès à une solution thérapeutique, notamment à cause du prix élevé de certains traitements. Les industriels justifient ces prix en conséquence du faible nombre de malades concernés et de la nécessité d'avoir un retour sur investissement suffisant dû au coût de développement de ces médicaments.

Jusqu'à présent, la France a offert un accès rapide aux médicaments orphelins. Cependant, la pérennité de cet engagement semble être remis en cause aujourd'hui dû au déficit subi par l'assurance maladie. En effet, le chiffre d'affaires réalisé par certains médicaments orphelins atteint des montants très supérieurs à ceux de bien d'autres traitements. Par exemple, le médicament Imatinib (Glivec®) coûte entre 30 000 et 40 000 euros par an et par patient. Il est le 10<sup>ème</sup> produit remboursé par l'assurance maladie en 2010.

De plus, la démonstration de l'efficacité du médicament orphelin étant moins évidente que pour un médicament classique, il existe un risque pour obtenir un remboursement. En effet, les études cliniques sur ce type de médicament sont plus courtes et le jugement statistique est compromis dû au faible nombre de patients pouvant participer. Ainsi, il y a une véritable difficulté à estimer la fiabilité des résultats cliniques obtenus, notamment parce que l'évolution de la maladie est peu connue.

Nous verrons dans cette partie les difficultés qui entourent le développement clinique d'un produit (I), étape essentielle pour démontrer l'efficacité du produit et obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (II) et un bon remboursement conditionné par la fixation du prix (III). La prise en charge des médicaments représente un coût important pour les payeurs (IV)

---

## I. DIFFICULTÉ DE DÉVELOPPEMENT ET COÛT CONSÉQUENT DES ESSAIS CLINIQUES DES MÉDICAMENTS ORPHELINS

Les particularités de la recherche dans ce domaine soulèvent de nombreux obstacles scientifiques et économiques. Le premier est la rareté de la maladie, elle est souvent peu connue et le diagnostic se fait tardivement. Aussi, elle est bien souvent associée à une très forte hétérogénéité : une maladie peut se présenter sous différentes formes cliniques. De plus, certaines pathologies chroniques évoluent lentement et nécessitent alors un suivi prolongé afin d'évaluer l'impact de nouveaux traitements.

En plus des difficultés rencontrées lors du développement clinique, s'ajoutent l'absence de modèles animaux pour réaliser les études précliniques. Afin de contrer la faible prévalence des maladies rares, les essais cliniques se déroulent au-delà des frontières nationales voire même continentales, pour le recrutement des patients. Aussi, les critères principaux d'efficacité fixés durant un essai sont difficiles à établir à cause de l'absence de données épidémiologiques mais aussi à cause du manque de recul sur l'évolution naturelle de la maladie. Si des critères d'évaluation ne sont pas validés, l'évaluation satisfaisante du bénéfice clinique pour le patient peut être remis en cause par les autorités d'évaluation compétentes. Pour obtenir une démonstration significative du bénéfice du traitement à l'étude, les protocoles d'essais cliniques et les méthodes statistiques doivent être particulièrement bien réfléchis car le rapport bénéfice/risque d'un médicament orphelin doit être démontré tout comme n'importe quel autre médicament destiné à obtenir une AMM. Cependant, pour que les patients puissent accéder rapidement à un traitement, les médicaments orphelins peuvent bénéficier, si cela est justifié, d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Elles sont « délivrées pour des spécialités, dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques, destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares, pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié ».<sup>[13]</sup> Dans ce cas, l'évaluation clinique se poursuivra bien au-delà de l'AMM par le biais de registres internationaux, de suivis de cohortes ou encore, d'études cliniques post-AMM. Ce dispositif permet tout d'abord d'apporter une solution thérapeutique rapide aux patients, de collecter des données d'efficacité et de sûreté, mais cela permet aussi de faire connaître le produit auprès des professionnels de santé et des associations de

---

malades, ce qui confère une belle image à l'entreprise qui apporte alors un traitement à ces patients.

Toutes ces difficultés impactent le coût de la recherche. Par exemple, la société Alexion a obtenu une approbation par l'EMA en Juin 2007 (et par la FDA en mars 2007) pour Soliris® (éculizumab), traitement pour l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Le laboratoire américain a justifié le prix de ce traitement par un investissement de 800 millions de dollars sur 15 ans pour l'obtention de l'AMM.

La recherche pour les médicaments orphelins est généralement longue, coûteuse et risquée comme pour tout médicament innovant. Le taux d'échec entre la désignation et la mise sur le marché est d'environ 80%. Toutefois, les investissements dans la recherche, le développement et la commercialisation ne pourront être répercutés que sur un très faible nombre de malades à traiter. La question de la rentabilité surgit alors.

## II. LA DIFFICULTÉ D'OBTENTION D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### 1. Une accessibilité inégale en Europe

Au regard du nombre d'AMM déposées vu dans le tableau 1, l'approche incitative élaborée par les Autorités de Santé pourrait être vue comme un succès.

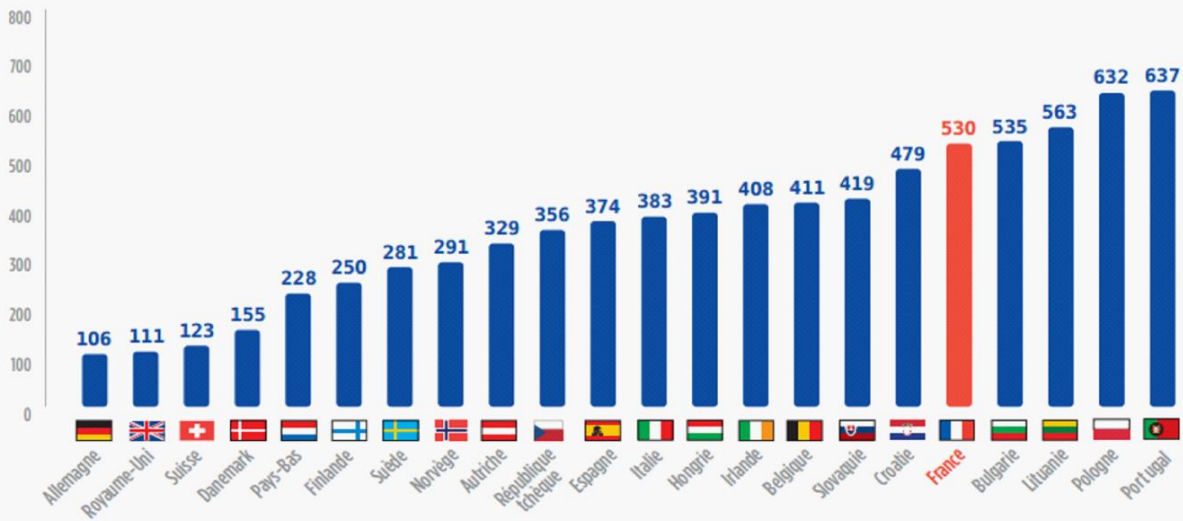
Pourtant, une majorité des malades atteints de maladies rares ne bénéficient pas d'un traitement satisfaisant.

Nous pouvons voir sur la figure ci-après que la France se positionne relativement loin derrière des pays comme l'Allemagne, le Royaume-Uni ou encore l'Espagne, avec un délai moyen d'accès au marché passe de 530 jours sur la période 2014-2016.



(prix et remboursement en nombre de jours. Ne tient pas compte des produits ayant été sous ATU/post-ATU)

Source : Patients W.A.I.T. Indicator - EFPIA\*\* - Avril 2018



\* Nouvelles entités chimiques ayant obtenu une première autorisation de mise sur le marché entre 2014 et 2016 ; évaluation du délai moyen entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation.  
\*\* EFPIA : European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations.

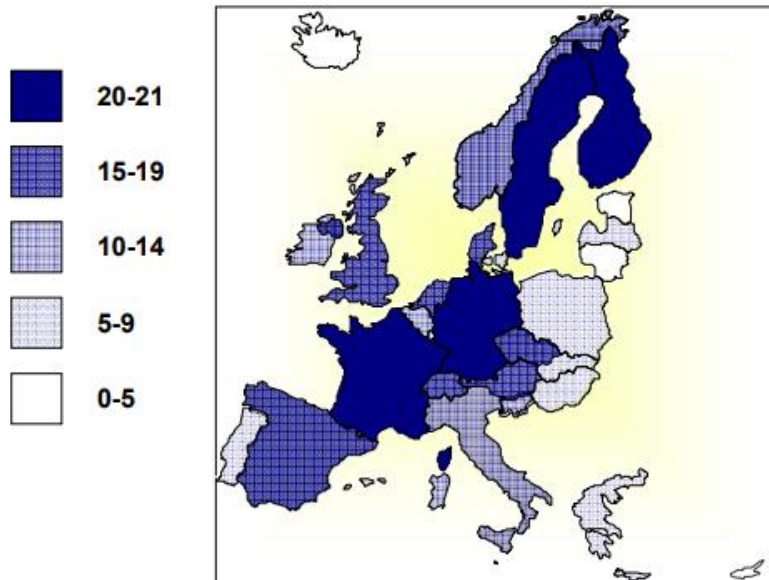
**Figure 3 : Délais moyens d'accès au marché en Europe [8]**

## 2. Disparité d'accessibilité aux traitements pour les patients européens

Malgré l'adoption du règlement européen (CE) n° 141/2000, des inégalités importantes demeurent au sein de la Communauté Européenne en termes de délai et du nombre de médicaments orphelins disponibles. Ainsi, une enquête sur l'accessibilité des médicaments orphelins en Europe a été menée en 2007 par EURORDIS<sup>[14]</sup>, dans le but d'étudier le nombre de médicaments orphelins disponibles sur le marché européen ainsi que le délai de mise sur le marché de ce type de médicament. Cette enquête a porté sur 22 médicaments orphelins autorisés avant le 1er janvier 2006, et sur leur accès et leur prix dans 28 pays (les 25 pays de l'UE ainsi que l'Islande, la Norvège et la Suisse).

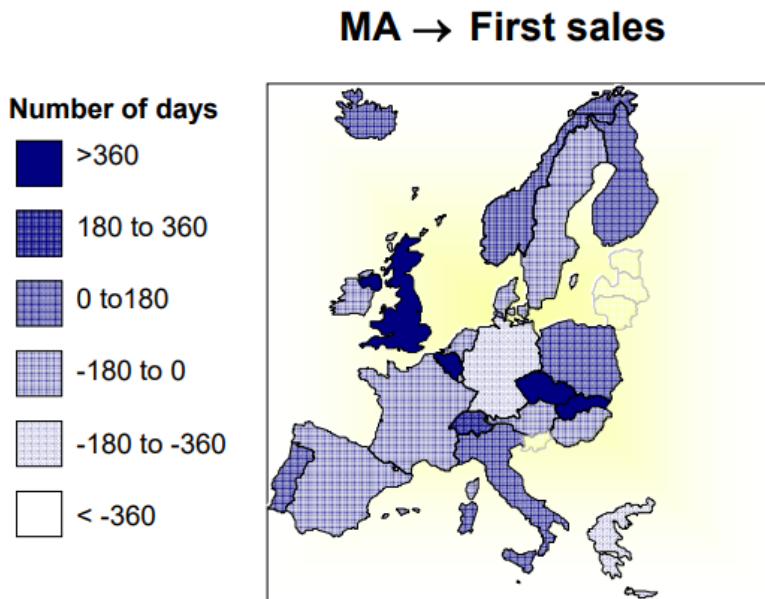
A travers la figure 4 ci-dessous, nous pouvons voir que le nombre de médicaments orphelins réellement disponibles en 2007 était très variable en fonction des pays. La France, L'Allemagne, la Finlande et la Suède étaient les pays dans lesquels le plus grand nombre de médicaments orphelins était disponibles (20-21). A l'inverse, quasiment aucun médicament orphelin n'était disponible en 2007 dans certains pays comme la Lettonie, la Lituanie, ou l'Islande. Cela veut dire que l'obtention d'une l'AMM par la procédure centralisée ne signifie

donc pas pour autant que le médicament va être mis sur le marché dans tous les pays européens.



**Figure 4 : Nombre de médicaments orphelins disponibles dans les différents pays de l'Union Européenne**

Également, la figure 5 ci-après montre qu'il existe une réelle variabilité entre les différents pays européens dans le délai de mise sur le marché d'un médicament. Cette variabilité s'explique par le fait que la fixation du prix du médicament et la détermination du taux de remboursement sont indépendants d'un pays à l'autre.



**Figure 5 : Nombre de jours écoulés entre l'obtention de l'AMM européenne et la mise sur le marché d'un produit**

Il n'y a pas de données similaires récentes mais on peut supposer que cette variabilité est toujours applicable.

### III. LA PROBLÉMATIQUE DE LA FIXATION DU PRIX EN EUROPE DES MÉDICAMENTS ORPHELINS <sup>[15]</sup>

Le principe de la fixation du prix n'est pas homogène en Europe, chaque pays définit ses propres conditions. Cependant, l'Union Européenne a élaboré des outils de fixation des prix afin que les Etats membres puissent s'y aligner et appliquer des politiques similaires.

#### 1. La volonté de l'Union Européenne de mettre en place un système de fixation du prix harmonisé

En Europe, des instruments sont utilisés pour la fixation du prix. Nous allons donc étudier ces différents instruments en se focalisant sur l'External Reference Pricing (ERP). Nous verrons également ce que sont les « Managed Entry Agreements » (MEA) utilisés par les payeurs et les industriels dans le but de garder un prix leur permettant de rester attractif.

Instruments de fixation de prix	Description
<i>Rate-of-return Regulation</i>	Cet instrument contrôle et prend en compte la contribution de la compagnie au développement du médicament
<i>ERP : External Reference Pricing</i>	Méthode qui utilise, dans un pays donné, les prix des pays voisins pour la fixation du prix d'un médicament
<i>Cost Plus Pricing</i>	Il permet de contrôler la marge de la compagnie en fixant le prix en fonction du coût du médicament
<i>Clinical and Cost-effectiveness Pricing</i>	La valeur du médicament est définie par rapport aux coûts des médicaments et à son efficacité clinique comparée aux traitements alternatifs
<i>VBP : Value Based Pricing</i>	Le prix est basé sur la valeur perçue du produit par le grand public

**Tableau 2 : Instruments de fixation du prix en Europe**

### ***a. External Reference Pricing***

L' External Reference Pricing est la méthode la plus utilisée, elle permet la fixation d'un prix dans un pays donné, en comparant les prix appliqués par des pays dits de référence ou bien le prix moyen européen. L'ERP est utilisé par un grand nombre de pays mais son application peut cependant être différente (par exemple, le nombre de pays de références utilisés peut varier). En général, les pays de référence utilisés sont des pays où les conditions économiques sont relativement similaires.

A travers son utilisation, on remarque qu'en se référant à un prix bas dans un pays, cela peut diminuer le prix dans d'autres pays Européens. Ainsi, l'ERP va inciter les entreprises à lancer, dans un premier temps, leurs produits dans les pays où elles pourraient obtenir le prix le plus élevé.

---

Également, il arrive que des contrats soient mis en place pour permettre de fixer un prix élevé, dans le but que le prix moyen européen du médicament ne chute pas.

### **b. Managed Entry Agreements** <sup>[16]</sup>

Les MEA sont des contrats confidentiels entre les payeurs et les industries pharmaceutiques, permettant un remboursement du produit sous certaines conditions (conditions financières ou conditions de résultat). Ils permettent également de prendre en compte le manque de preuves d'efficacité clinique et le risque budgétaire.

Ces contrats conviennent pour les produits coûteux, ou alors quand il y a des doutes sur l'efficacité des traitements, également lorsqu'il y a des incertitudes sur leur position thérapeutique et sur leur impact financier pour les payeurs.

Les associations de patients peuvent exercer une pression pour la mise en place de ces contrats, en effet, les autorités de santé doivent permettre un accès rapide aux traitements pour les patients.

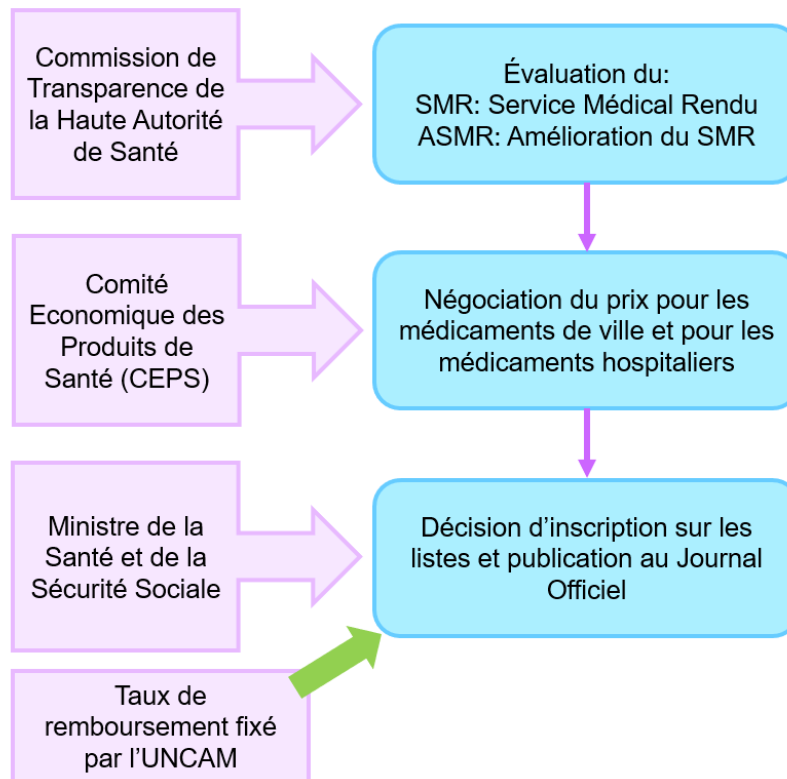
## 2. Comment le prix d'un médicament orphelin est-il fixé en France? <sup>[8]</sup>

Après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché, une entreprise pharmaceutique peut fixer librement le prix d'un médicament. Pour qu'il soit remboursable par la Sécurité Sociale, elle doit déposer une demande à la Haute autorité de santé (HAS). L'avis rendu par la Commission de la Transparence est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). La décision de remboursement reste à la charge des ministres de la Santé et de la Sécurité sociale.

Selon les articles L. 162-16-4 (médicaments vendus en officine) et L. 162-16-6 (liste en sus) du code de la sécurité sociale, la fixation du prix « *tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.* »

Comme vu précédemment, en France, la demande d'obtention d'un taux de remboursement commence par l'évaluation des données cliniques du dossier réalisée par la commission de la transparence de la HAS. Elle rend un avis en indiquant le niveau du SMR et de l'ASMR par le médicament. Elle y précise également la population cible concernée, ce qui n'est pas évident compte tenu du peu de données épidémiologiques à disposition (voir Annexe 2).

Lorsque le SMR est satisfaisant, le médicament est éligible à un remboursement. Il passe alors par la phase de négociation du prix, qui prend en compte le niveau d'ASMR, le prix des traitements disponible pour la même indication, les volumes de vente prévus et les conditions d'utilisation du médicament. Ce rôle du CEPS est valable pour les médicaments ambulatoires remboursés mais également pour les médicaments hospitaliers onéreux (inscrits sur la « liste en sus »). Le CEPS contrôle donc l'intégralité des prix des médicaments orphelins.



**Schéma 5 : circuit pour la prise en charge des médicaments de ville ou hospitaliers inscrits sur la « liste en sus »**

---

Ensuite, le ministère de la santé et la sécurité sociale décident de la prise en charge ou non en inscrivant le produit sur la liste des spécialités remboursables et publient au Journal Officiel.

Le prix d'un médicament est fixé de façon à concilier la pérennité du système de santé et l'accès pour tous les patients aux meilleurs traitements disponibles.

Dans ce contexte de désert thérapeutique, le caractère innovant et efficace du traitement est souvent utilisé pour justifier les prix élevés appliqués.

La négociation de prix pour les médicaments orphelins est difficile. La première est la détermination de la population cible en se basant sur des données parfois discordantes. La deuxième est de trouver le bon équilibre entre les attentes de l'entreprise et le besoin de la disponibilité du médicament sur le marché pour les malades.

Le laboratoire peut alors décider de ne pas commercialiser le médicament s'il estime que le prix publié compromet sa rentabilité.

### 3. L'obtention d'un remboursement<sup>[17]</sup>

Par ailleurs, en France, certains comparateurs pris en compte pour l'évaluation de l'ASMR sont jugés contestables. Ainsi, l'évaluation de l'apport thérapeutique ne tiendrait pas suffisamment compte des spécificités des médicaments orphelins liés aux maladies rares : les données portent sur des populations très restreintes et les maladies sont méconnues des experts de la commission de transparence qui peuvent remettre en cause certains critères ou analyses pourtant validés au stade de l'AMM.

Le médicament est le seul bien de santé pour lequel le prix est fondée sur la valeur perçue par l'acheteur qu'il génère (Value Based Pricing, VBP). Différents paramètres sont alors pris en considération : La valeur ajoutée du médicament (efficacité, tolérance, etc.), le rapport coût/efficacité mais également l'impact budgétaire.<sup>[18]</sup>

Par ailleurs, Les organismes gouvernementaux d'évaluation des produits de santé, communément appelés « Health Technology Assessment » ou « HTA » évaluent la preuve du bénéfice thérapeutique des nouvelles molécules par rapport aux produits déjà disponibles sur le marché. La non-recommandation d'un produit a pour conséquence la réduction

significative du revenu potentiel. En France cela a pour conséquence d'affecter le prix de vente que l'on peut atteindre.

#### 4. La réussite du GLIVEC®

Certains médicaments orphelins ont pu devenir de véritables blockbusters. Prenons exemple de l'imatinib (Glivec®) commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Novartis (voir le schéma 6 ci-dessous).

### 7 indications thérapeutiques pour GLIVEC



**GLIVEC 100 mg** : comprimé (jaune foncé à brun orangé) ; boîte de 60  
Sur ordonnance (Liste I), [médicament à prescription restreinte](#)  
Remboursable à 100 % - **Prix : 483,89 €.**

#### **Schéma 6 : Les 7 indications thérapeutiques du GLIVEC**

Ce médicament est un anticancéreux qui appartient à la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase. Son action bloque la tyrosine kinase Bcr-Abl, responsable de la production accrue de globules blancs. Il permet le retour à la normal du nombre de globules blancs dans le sang.

La superposition des 7 indications thérapeutiques orphelines du Glivec®, pour lesquelles l'intérêt thérapeutique a été souligné, génère un marché (population cible) qui, cumulé, va bien au-delà des critères de prévalence d'une maladie rare. Ce médicament représente un



---

chiffre d'affaires d'environ 180 millions d'euros pour un prix un prix de vente TTC fixé à 483,89€.

Novartis justifie le prix élevé de son médicament, entre autres, par les coûts de recherche. Pourtant, le laboratoire n'est intervenu qu'à la fin du développement du médicament. En effet, il n'a pas étudié le mécanisme causant la LMC et comment traiter la maladie. Les fonds publics représentent une part conséquente puisque 50 % du financement initial venaient du National Cancer Institute des Etats-Unis, 30 % de la Leukemia & Lymphoma Society, 10 % de l'Oregon Health Sciences University et 10 % de Novartis. Aussi, aux Etats-Unis, le laboratoire a obtenu un statut spécial destiné aux maladies rares pour le Glivec® le faisant ainsi bénéficier d'un rabais fiscal.

Également, Novartis a mis en place un programme de donation nommé CMLPath to Care, anciennement the Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP, le programme international d'assistance aux patients utilisant le Glivec®). Ce programme a pour but de fournir le médicament sans frais pour les patients diagnostiqués dans les pays en développement où l'accès au mécanisme de remboursement ou de financement n'est peut-être pas disponible, ainsi qu'à ceux qui ne peuvent pas payer les médicaments.

## II. UN BUDGET CONSÉQUENT POUR LES PAYEURS<sup>[19]</sup>

Les médicaments orphelins représentent un budget conséquent pour les payeurs (1). D'ailleurs, l'efficacité clinique de ces médicaments n'est pas aussi bien démontrée que pour un médicament classique (2).

### 1. Une augmentation du budget des médicaments orphelins pour les payeurs

Les payeurs se doivent d'assurer une accessibilité des traitements pour les patients. Les patients atteints de maladies rares étant peu nombreux, ils n'ont souvent aucun moyen de pression ni d'association de patients pour défendre leur droit à l'accès au traitement.

Cependant, on peut penser que si le traitement n'existait pas, les payeurs devraient dépenser plus d'argent et supporter des traitements coûteux durant toute la vie d'un patient. La seule prise en considération des économies réalisées par un traitement n'est pas suffisante lorsqu'il

---

s'agit des maladies rares puisque certaines maladies qui n'avaient auparavant pas de traitement, écourtaient l'espérance de vie des patients.

## 2. Un remboursement risqué des médicaments orphelins

Le remboursement des médicaments orphelins est compromis du fait que la démonstration de l'efficacité du médicament est moins certaine que pour un médicament classique.

En effet:

- Les essais cliniques des médicaments orphelins sont plus courts,
- Il y a un faible nombre de patients participants, ce qui rend le jugement statistique de l'étude clinique moins fiable,
- Le jugement de la pertinence des résultats cliniques n'est pas évident, du fait de la méconnaissance de la maladie et de son évolution naturelle.

En conclusion, l'autorisation de mise sur le marché des médicaments orphelins est donnée par l'EMA, cependant la fixation du prix et du remboursement revient à la compétence de chaque pays.

L'objectif de garantir un accès au médicament égal aux citoyens européens, de protéger l'innovation tout en assurant une survie financière à long terme des systèmes de santé à l'échelle européenne, est difficile à atteindre.

Le séquençage du génome humain a permis de cibler des maladies connues et d'en identifier des nouvelles en déterminant des caractéristiques spécifiques. Le marché des maladies rares est en expansion croissante car il y a de plus en plus de maladies identifiées.

---

## 3<sup>EME</sup> PARTIE : INTÉRÊT DES INDUSTRIELS DE LA SANTÉ À INVESTIR DANS LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Aujourd'hui, la thérapie génique suscite de plus en plus d'intérêt. Son utilisation première est de traiter les maladies génétiques rares. Cependant, dans l'avenir, il se pourrait que son utilisation s'étende à des maladies plus fréquentes. Nous verrons donc dans cette partie les motivations des entités impliquées dans le développement des traitements contre les maladies rares, en commençant par une définition de la thérapie génique (I), puis nous examinerons les raisons pour lesquelles cette innovation suscite tant d'intérêt (II), nous ferons également un focus sur le cas du Généthon et pour terminer nous étudierons les défis commerciaux que représente de la thérapie génique.

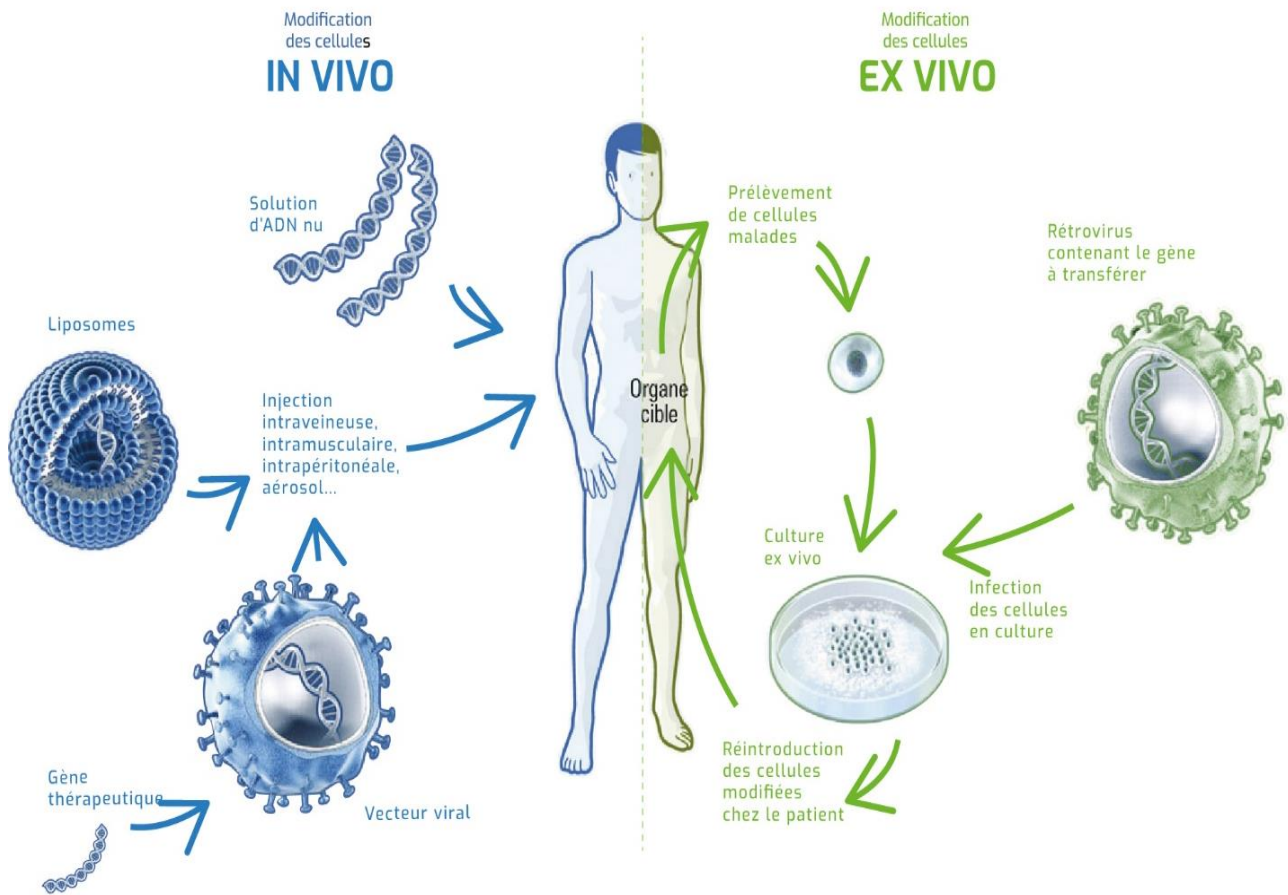
### I. DÉFINITION

La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour traiter une maladie. Elle est en plein essor et des essais cliniques ont prouvé son efficacité. Plusieurs médicaments de thérapie génique ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, en Europe, aux Etats-Unis et en Chine.

Au départ, la thérapie génique était une approche thérapeutique destinées aux maladies monogéniques (liée à la dysfonction d'un seul gène). Aujourd'hui, les indications sont beaucoup plus larges, avec 65% des essais cliniques qui concernent le traitement de cancers.

De nombreuses stratégies sont développées en thérapie génique. La principale consiste à importer dans une cellule cible via un vecteur la copie d'un gène fonctionnel afin qu'elle s'y exprime et entraîne la production de la protéine défectueuse. Cette stratégie peut être effectuée de deux façons :

- in vivo directement dans l'organisme du patient
- ex vivo, en modifiant génétiquement les cellules en laboratoire avant de les réinjecter au malade.



Source : <https://www.leem.org/la-therapie-genique>

**Figure 6 : Les deux voies de la thérapie génique**

Afin d'optimiser l'utilisation de vecteurs et d'éviter la dispersion du traitement dans des organes non ciblés, la méthode ex vivo est appréciée. C'est d'ailleurs la plus souvent utilisée pour le traitement des maladies sanguines du fait qu'il soit possible de prélever les cellules à corriger grâce à une simple prise de sang (exemple : Strimvelis®, arrivé sur le marché en 2016, correspond à des cellules hématopoïétiques CD34+ prélevées à des patients atteints d'un déficit immunitaire sévère (ADA-DICS).

Pour d'autres indications telles que des maladies oculaires par exemple, le transfert du gène est effectué in vivo, par injection du gène vectorisé directement dans l'organisme ou dans l'organe à traiter, comme un médicament. Plusieurs essais cliniques sont en cours et certains produits ont atteint le stade de la mise sur le marché (exemple : Luxturna®, approuvé aux

---

Etats-Unis fin 2017, ce vecteur adéno-associé est indiqué dans la dystrophie rétinienne liée à la mutation RPE65).

## II. POURQUOI LA THÉRAPIE GÉNIQUE SUSCITE TANT D'INTÉRÊT ?

### 1. Les « Big Pharmas » et les biotechnologies

Les grandes entreprises pharmaceutiques, dans le but de soutenir la croissance de leurs ventes, collaborent avec les biotechnologies dans le cadre de certaines pathologies rares.

Prenons exemple de Sanofi<sup>[20]</sup>. Il s'agit de l'un des premiers laboratoires pharmaceutiques à s'y être intéressé le plus tôt avec en 2009, une collaboration avec la biotech britannique Oxford Biomedica, pour des applications en ophtalmologie. En 2010, elle acquiert Genzyme, d'un accord avec Alnylam puis signe des licences avec Regulus, BioNtech, avant de s'emparer de Bioverativ.

La thérapie génique s'impose de plus en plus<sup>[21]</sup>. En février dernier, le laboratoire Suisse Roche a racheté l'Américain Spark Therapeutics pour 4,3 Md\$. Le mois suivant, Thermo Fisher a quant à lui racheté Brammer Bio, fabricant de vecteurs viraux pour les thérapies cellulaires et géniques, pour un montant d'1,7 Md\$, tandis que Biogen s'offrait Nightstar Therapeutics et son portefeuille de thérapies géniques en ophtalmologie pour 800 M\$. Le 15 Avril 2019, le sous-traitant pharmaceutique Catalent a acquis la CDMO Paragon Bioservices.<sup>[22]</sup>

### 2. Le rôle des patients dans l'émergence de ces produits

A travers la pression exercée par les associations de patients, une grande avancée dans la recherche a pu être faite menant à l'émergence de produits innovants tels que la thérapie génique.

#### **a. Eurordis**

Eurordis<sup>[23]</sup> est « une alliance non gouvernementale d'associations de malades, pilotée par les patients eux-mêmes. Elle fédère 851 associations de patients atteints de maladies rares dans 70 pays couvrant plus de 4000 maladies ».

---

Cette alliance représente donc la communauté des patients atteints de maladies rares en Europe pour soutenir cette législation. EURORDIS a un rôle clé dans le processus de développement de médicament orphelin à travers sa participation au sein du Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Plus précisément, EURORDIS a joué un rôle déterminant dans l'élaboration et l'adoption des règlements de l'Union européenne concernant :

- les médicaments orphelins (1999)
- les médicaments pédiatriques (2006)
- les médicaments de thérapie innovante (2007).<sup>[24]</sup>

L'association Eurordis joue un rôle important dans le processus d'approbation des médicaments orphelins, notamment par sa participation au sein du COMP.

Les patients concernés par les maladies rares et leurs représentants sont également sollicités en qualité d'experts dans divers groupes de travail de l'EMA, par exemple pour les documents d'information sur les médicaments.

Les patients ont un rôle déterminant dans l'accès aux médicaments. En effet, les associations de patients sont amenées à échanger avec l'industrie pharmaceutique et les Autorités de santé notamment lors du développement d'un médicament. Également, elles participent à la recherche de fonds pour aider les patients à accéder aux traitements coûteux mais aussi pour financer des recherches sur les maladies rares.

### ***b. Collaboration avec l'industrie pharmaceutique***

Les nombreuses associations de patients sont présentes et très actives dans le but d'appuyer le développement de traitements qui représentent un réel besoin. Par exemple, dans le cadre d'une étude clinique menée par l'entreprise PTC Therapeutics<sup>[25]</sup> pour un traitement de la myopathie de Duchenne, l'association de patients a collaboré avec l'entreprise afin d'accélérer le recrutement. Elle a ainsi joué un rôle primordial dans la conduite de l'étude.

---

### ***c. Collaboration avec les Autorités de Santé***

En 1995, Simone Veil, alors ministre des Affaires Sociales, a missionné Annie Wolf pour réfléchir sur les maladies rares en général et plus particulièrement sur les médicaments orphelins. Les maladies rares sont ainsi devenues une préoccupation de santé publique majeure, d'où ont découlé les Plans Nationaux Maladies Rares successifs.

Les connaissances sur leur maladie étant limitées, il est important que les patients communiquent et partagent leur expérience avec les professionnels et les autorités de santé pour aider à mieux comprendre les enjeux de leur maladie.

### ***d. Recherche de sources de financement***

Il arrive parfois que les médicaments orphelins ne soient pas remboursés. Dans ce cas, les patients tentent de trouver une source de financement (programmes d'assistance, donations, ONG, fondations, organisations internationales ou gouvernements) pour pouvoir prendre en charge le paiement ou le co-paiement qui est un frais déductible (voir Annexe 3).

## **III. LE CAS DU GÉNÉTHON**

Dans ce business en expansion autour de la thérapie génique, le Généthon doit trouver sa place. En effet, il joue sur plusieurs tableaux : recherche et développement, partenariats avec d'autres entreprises expertes en thérapie génique, innovation dans les procédés de bioproduction...

L'AFM-Téléthon a toujours été motivée pour mener à l'émergence du concept de maladie rare en France. En effet, elle a lancé l'intérêt qui s'est créé autour des maladies rares et a participé à la création d'Eurordis.

Le Généthon avance dans son développement de médicaments pour les maladies rares, précisément sur les maladies neuromusculaires d'origine génétique, mais également sur le système immunitaire ou encore la vision.

Cependant, le Généthon n'a pas le statut de biotechnologie, il s'agit d'un établissement pharmaceutique à but non lucratif. Certains produits en développement font l'objet d'accords

---

de licence avec des industriels et des biotechs tandis que d'autres sont complètement pilotés et financés par les fonds du Généthon. Ces accords de licence représentent un réel levier financier pour le laboratoire français.

Par ailleurs, chaque collaboration est traitée au cas par cas. Ainsi, l'accord avec Spark Therapeutics, dans la maladie de Pompe (maladie génétique responsable d'une atteinte musculaire par anomalie du métabolisme du glycogène), prévoit que la société gère elle-même le développement et la production. Au contraire, avec Sarepta, pour un traitement dans la myopathie de Duchenne, le Généthon est chargé uniquement de la production, via sa société de bioproduction, Yposkesi.

Yposkesi a été créé en 2016. Son capital est partagé entre l'AFM-Téléthon et Bpifrance. Les procédés de fabrication d'Yposkesi sont conformes aux exigences européennes (ANSM et EMA) et américaines (FDA) pour les essais cliniques de phases I à III.

Le Généthon a investi dans cet outil de production, en parallèle du développement de candidats-médicaments, car la bioproduction est aujourd'hui un enjeu majeur en thérapie génique. En effet, le coût de fabrication pour une seule dose peut représenter plusieurs centaines de milliers d'euros, et ce, par patient.

A travers les innovations d'Yposkesi, le laboratoire souhaite démocratiser la thérapie génique afin de répondre au besoin de technologies nouvelles pour faire baisser les coûts de production. En effet, la maîtrise de la production permet de contrôler les prix des médicaments et assurer un meilleur accès aux patients. Le but est d'être capable de fabriquer des vecteurs tout en restant compétitif sur le marché voire même être le leadership sur ce domaine.

Aujourd'hui, huit produits de thérapie (quelques-uns listés ci-dessous), conçus par la Généthon, sont en cours de développement clinique :

- Amytrophie spinale infantile : dans cette maladie neuromusculaire rare, le Généthon a obtenu des résultats sur des souris, avec une thérapie génique, dès 2009. En mars 2018, le Généthon a concédé à AveXis une licence d'utilisation pour plusieurs brevets liés à cette indication. Par ailleurs, cette biotech américaine a été rachetée un mois plus tard par le laboratoire Novartis. Son produit phare, AVXS-101, basé en partie sur une découverte faite



---

au Généthon, devrait obtenir une AMM en 2019. AveXis est montée en puissance autour de ces résultats et a levé au cours de son existence près de 500 millions d'euros.

- Neuropathie optique héréditaire de Leber : dans cette maladie génétique rare de la vue, le Généthon a mis au point une thérapie génique de type AAV2. La licence exclusive a été confiée à GenSight qui en assure le développement.

- Myopathie myotubulaire : dans cette maladie de la musculature squelettique, un premier essai clinique a débuté en septembre 2017 et devrait durer trois ans. Il est mené par la biotech américaine Audentes Therapeutics, avec qui le Généthon collabore depuis 2014. Les premiers résultats, dévoilés début 2018, ont montré des effets significatifs sur les fonctions musculaires et respiratoires.

- Syndrome de Wiskott-Aldrich : dans cette maladie caractérisée par un déficit immunitaire provoquant hémorragies et eczéma aigu, le Généthon mène un essai clinique, qui a débuté en 2011. Le dernier patient terminera l'essai au troisième trimestre 2019.

Afin de mieux comprendre la position du Généthon dans le développement de la thérapie génique, nous allons maintenant étudier l'émergence de cette entité créée par l'AFM-Téléthon<sup>[26]</sup>.

En 1958, des parents révoltés face à l'impuissance de la médecine face aux maladies neuromusculaires qui touchent leurs enfants, créent l'AFM-Téléthon. Yolaine de Kepper est la fondatrice de l'association, quatre de ses sept enfants étaient atteints par la myopathie de Duchenne.

L'AFM-Téléthon tente d'impulser des travaux de recherche et de trouver des médecins capables de diagnostiquer et prendre en charge les malades.

En 1969, la prise en charge à 100 % de la myopathie de Duchenne par la Sécurité sociale marque une avancée dans le traitement de la maladie.

En 1976, l'Association est reconnue d'utilité publique par l'État.

En 1987, Bernard Barataud et Pierre Birambeau, ayant tous deux des enfants malades, réussissent à convaincre Antenne 2 d'adapter le Téléthon en France, ce marathon télévisuel existait déjà aux Etats-Unis depuis 1966. Dès cet instant, la myopathie a su sensibiliser le

---

public français et grâce à la mobilisation de ce dernier, le combat a pu changer de dimension : le Téléthon s'est achevé sur une collecte de 181 millions de francs (27,6 millions d'euros), soit trois fois plus que le montant espéré.

En 1990, l'AFM-Téléthon crée le Généthon, laboratoire qui publie entre 1992 et 1996, les premières cartes du génome humain. Cette avancée a mené à la découverte des gènes responsables des maladies génétiques. Ces cartes, mises à la disposition des scientifiques, ont conduit au décryptage du génome humain en 2003.

En 1997, Généthon concentre ses travaux sur la mise au point des gènes-médicaments (thérapie génique). L'AFM-Téléthon participe, par ailleurs, à la création d'Eurordis, vu précédemment.

En 2000, la thérapie génique est utilisée avec succès pour traiter les premiers bébés-bulles par une équipe soutenue par l'AFM-Téléthon. En 2003, l'Institut de Myologie et la société Transgene achèvent le premier essai mondial de thérapie génique dans la myopathie de Duchenne.

L'association dispose depuis 2012 du plus grand laboratoire au monde pour la production de médicaments de thérapie génique, le Généthon, un changement d'échelle nécessaire alors que se multiplie le nombre d'essais cliniques. Le Généthon obtient d'ailleurs en 2013 le statut d'établissement pharmaceutique.

En 2011, l'AFM-Téléthon a créé l'Institut des biothérapies des maladies rares réunissant 600 experts en thérapie innovantes de ses laboratoires (dont le Généthon), et a ainsi impulsé une révolution médicale pour ces maladies.

En 2018, ce dont les pionniers de l'AFM avaient rêvé a pu devenir réalité pour des maladies neuromusclaires. Des résultats ont été obtenus dans un essai de thérapie génique mené chez des enfants atteints de myopathie myotubulaire grâce à un médicament de thérapie génique conçu au sein du Généthon et développé aujourd'hui par Audentes Therapeutics, une société de biotechnologie.

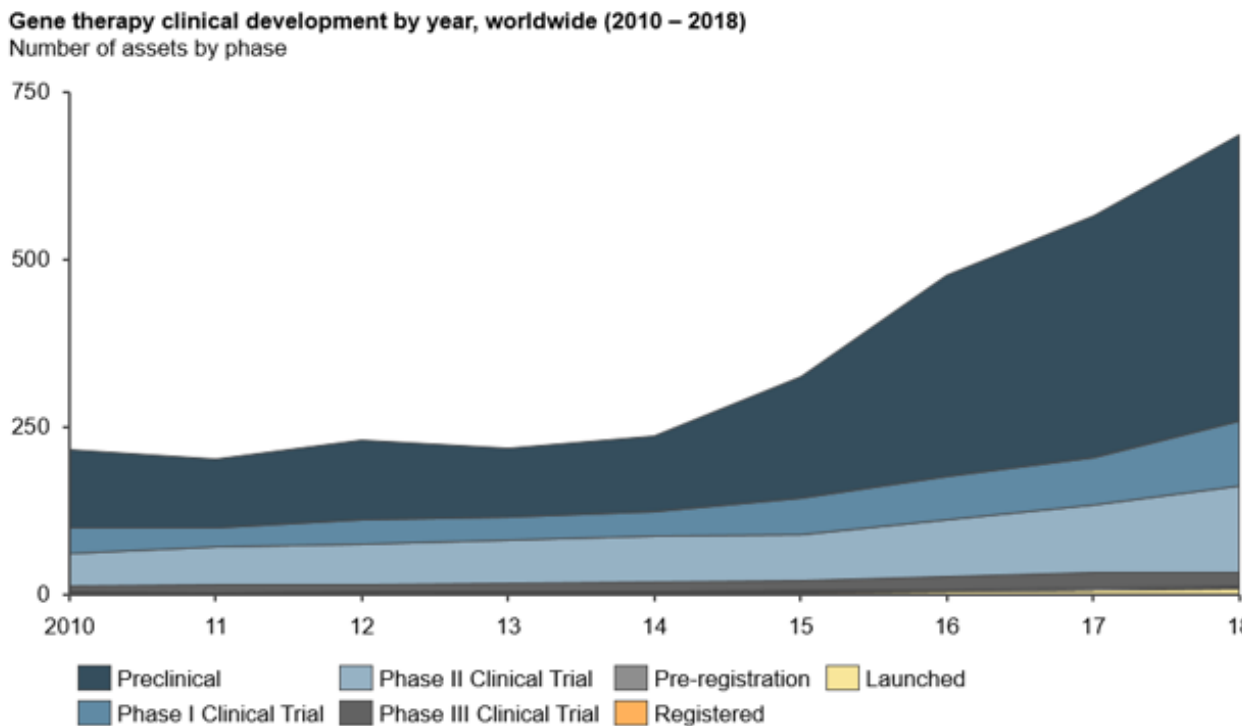
Également, le Zolgensma® (thérapie génique traitant l'amyotrophie spinale infantile) mis au point par une équipe de Généthon, connaît des résultats cliniques probants. Ce médicament, développé par la société Avexis (Novartis), a reçu le 24 mai dernier une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis pour les enfants âgés de moins de deux ans. Cette avancée

historique démontre le long travail de l'association qui impulse, soutient et finance le développement de la thérapie génique.

Le Généthon a clairement permis l'impulsion l'intérêt autour de la thérapie génique. Cependant, la commercialisation de ce type de produit est risquée et peut être considéré comme un véritable défi.

#### IV. LES DÉFIS COMMERCIAUX DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

Forts de ces succès, les grandes sociétés pharmaceutiques investissent massivement dans la thérapie génique (par exemple, les contrats de thérapie génique de Pfizer avec Bamboo et Sangamo, l'acquisition de AveXis par Novartis et l'acquisition de Spark par Roche). Parallèlement, les sociétés continuent de favoriser la création de nouvelles thérapies géniques, conduisant à l'expansion continue du portefeuille de thérapies géniques (voir la figure 6). On s'aperçoit, grâce à cette figure, que le développement clinique ne cesse d'augmenter depuis 2010, notamment concernant la phase préclinique qui permet d'avoir des données sur l'évolution et les symptômes d'une maladie.



---

## **Figure 7 : L'expansion du développement clinique pour les produits de thérapie génique<sup>[27]</sup>**

Malgré ce développement de la recherche, la commercialisation peut freiner certains investisseurs car le fait d'apporter une solution thérapeutique avec une guérison définitive à un faible nombre de patients entraîne une diminution du nombre de patients à traiter au long terme et donc une baisse des revenus.

### 1. Épuisement rapide des populations cibles

La force de la thérapie génique est de proposer une efficacité à long terme avec un traitement à dose unique.

Une incapacité à concevoir un nouveau traitement conduirait les thérapies géniques à épuiser leurs populations cibles. À mesure que le nombre de patients traités s'accumule, le nombre de patients potentiels pouvant être traités au cours d'une année donnée se réduit. Cela conduit à une demande qui culmine tôt avant de décliner régulièrement. Cette problématique de la réduction du nombre de patients à traiter est un véritable défi.

### 2. Dynamique complexe d'accès au marché

Les prix des thérapies géniques récemment lancées ont été inférieurs aux attentes des entreprises. Par exemple, avant le lancement de Kymriah® (thérapie génique traitant la leucémie aiguë lymphoblastique), Novartis prévoyait un prix compris entre 600 000 et 750 000 \$ par patient. Cependant, le prix réel de Kymriah® au lancement était de 475 000 dollars par patient. Le Luxturna® de Spark, qui a réussi à atteindre un prix relativement élevé de 850 000 dollars pour le traitement des deux yeux, n'a pas atteint le niveau de 1 million de dollars attendu par la compagnie

Les payeurs hésitent à payer des coûts initiaux élevés pour ces thérapies. Cela est dû en partie au fait que ces traitements n'ont pas encore fait leurs preuves à long.

---

### 3. Durabilité des franchises de thérapie génique : un défi

Les recettes associées au lancement d'un traitement diminueront naturellement, car la population ciblée s'épuise au fil du temps. La courte durée des revenus d'un seul produit de thérapie génique suggère que la gestion du cycle de vie et du lancement d'autres produits est essentiel.

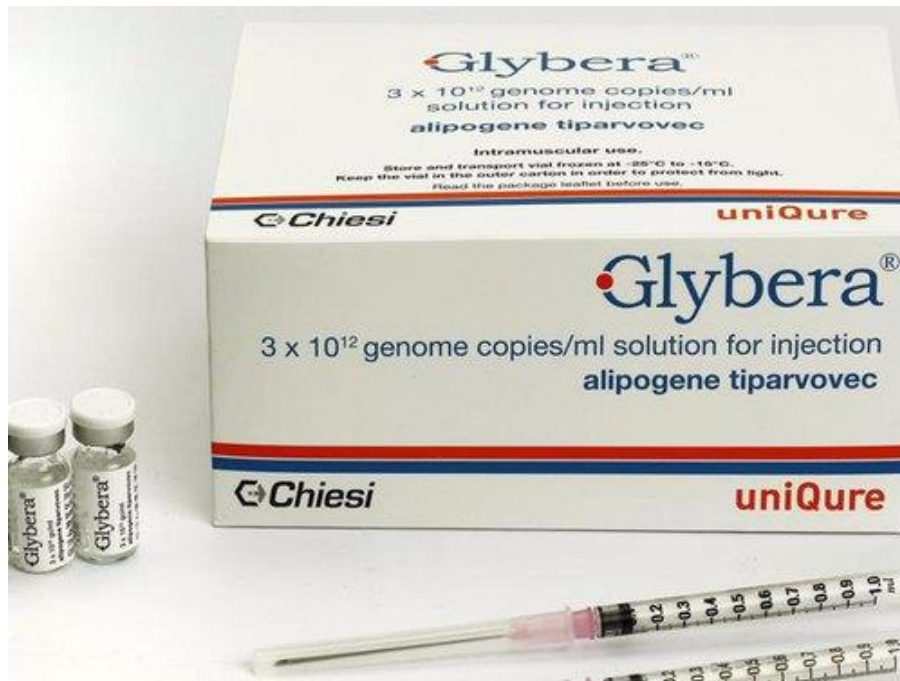
Pour éviter une chute du chiffre d'affaires, il faudrait lancer un autre flux de revenus (par exemple, un autre produit de thérapie génique) avant que les revenus de la première thérapie génique ne commencent à diminuer. Cela conduirait à une situation dans laquelle les pics de revenus se chevaucheraient, entraînant potentiellement une croissance substantielle. Au-delà de la question de savoir si une société de biotechnologie disposerait du portefeuille suffisant ou disposerait des ressources nécessaires pour lancer plusieurs produits en l'espace de quelques années, il serait difficile de planifier de manière optimale le lancement de thérapies géniques.

Après de longues années de travail et de recherches, scientifiques, chercheurs et cliniciens constatent les fruits de leur dévouement pour les thérapies géniques, apportant un nouvel espoir aux patients qui n'ont parfois pas d'options pour une vie plus longue ou une meilleure qualité de vie. Bien que les bioingénieurs puissent avoir une capacité limitée à éviter que les problèmes de remboursement ne menacent le succès continu du domaine, ils ont un rôle à jouer dans la réduction des coûts des thérapies géniques et le défi consistant à accroître les capacités de fabrication pour répondre aux demandes des thérapies émergentes.

Les industries pharmaceutiques espèrent maintenant pouvoir produire des médicaments commercialement viables après une vente minimale des deux premiers traitements de ce type en Europe. En effet, Glybera®, qui coûte environ un million de dollars par patient, n'a été utilisé qu'une seule fois depuis son approbation en 2012. Strimvelis®, à environ 700 000 dollars, a enregistré deux ventes depuis son approbation en mai 2016.

Le Glybera® d'UniQure, un produit de thérapie génique, est désormais retiré du marché en raison du manque de demande. Ce produit fait l'objet de l'étude de cas ci-après.

# ETUDE DE CAS DU GLYBERA : L'ÉCHEC COMMERCIAL DU MÉDICAMENT À 1 MILLION DE DOLLARS



La thérapie génique est considérée comme la nouvelle technique médicale prometteuse grâce au développement des organismes génétiquement modifiés (OGM). Elle est vue comme la technique permettant de réussir là où les moyens thérapeutiques habituels ont échoué.

Le Tiparvovec d'Alipogene, commercialisé sous le nom de Glybera®, est un traitement de thérapie génique conçu pour remédier au déficit en lipoprotéine lipase (LPLD), une maladie héréditaire rare pouvant causer une pancréatite sévère.

Ce traitement représentait à l'époque une avancée majeure et révolutionnaire dans les traitements proposés aux patients, la thérapie génique n'était qu'aux débuts de sa gloire. Le processus menant à la commercialisation de ce produit fut loin d'être simple. Après une longue bataille, ce traitement a finalement été approuvé le 25 octobre 2012 par l'Agence européenne des médicaments pour une durée de cinq ans. Il s'agissait alors de la toute première thérapie génique autorisée à être commercialisée. Cependant, son prix de vente a

---

eu le mérite de faire beaucoup de controverses : le Glybera® était vendu 1 million de dollars, ce qui en faisait le médicament le plus cher au monde. Il s'est alors posé des questions d'accessibilité au traitement pour les patients, qui allait pouvoir payer cette somme ? Un tel prix peut-il être entièrement remboursable ? Ce prix était-il justifié ? Comment un médicament des plus innovants, le Glybera®, qui annonçait les débuts de la thérapie génique, et dont l'efficacité a permis de venir à bout d'une pathologie lourde, a-t-il finalement échoué à son lancement ?

Au final, seule une patiente a pu bénéficier du traitement, et ce dans des conditions très complexes. La société UniQure, qui commerciale le Glybera®, n'a donc tiré aucun bénéfice financier de la vente de son produit. C'est un véritable échec commercial.

Dans cette étude de cas, nous verrons dans un premier temps le contexte qui entourait la commercialisation de ce produit, comment est né ce produit, puis son histoire, la solution thérapeutique apportée aux patients, ce qu'il s'est passé et enfin les conclusions que l'on peut en tirer.

## I. CONTEXTE

En 1998, des scientifiques du centre médical universitaire de l'Université d'Amsterdam étudiaient une maladie génétique rare qui présente un déficit en l'enzyme lipoprotéine lipase (LPLD), qui est produite par les muscles et qui digère la graisse dans le sang. Chez certaines personnes, deux copies du gène, qui produisent l'enzyme, subissent une mutation et provoquent un dysfonctionnement.

Le 8 mars 2004, la Commission européenne a attribué à M. Aart Brouwer (Pays-Bas) la désignation orpheline (EU/3/04/194) pour son vecteur viral adéno-associé exprimant la lipoprotéine lipase dans le traitement du déficit en lipoprotéine-lipase. Le traitement a été racheté par Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT), aux Pays-Bas, en décembre 2006.

Au fil du développement de leurs activités en thérapie génique, l'entreprise AMT a été acquise en juillet 2012 par UniQure biopharma B.V., basée aux Pays-Bas et aux Etats-Unis. Cette acquisition a fait suite à la faillite d'AMT qui a investi des millions d'euros dans le but d'obtenir



---

l'approbation du Glybera®, à travers des essais cliniques et du lobbying. Glybera® est autorisée dans l'UE depuis le 25 octobre 2012.

La compagnie se décrit comme étant leader dans le développement des thérapies géniques, cherchant à développer des traitements spécifiques pour les patients atteints de maladies génétique rares.

Le Glybera® est un traitement avant tout connu pour avoir été le plus cher au monde, avec un prix d'un million de dollars. De nombreux points ont amené à son échec commercial. Son coût pour les patients et les payeurs, ainsi que la rareté de la maladie, les coûts de maintenance élevés pour son fabricant uniQure et l'absence d'approbation aux États-Unis, ont conduit la compagnie à retirer le médicament après deux ans sur le marché européen.

En 2018, UniQure choisit de mettre de côté le marché américain et de se concentrer sur les ventes européennes en s'associant avec la firme pharmacologique Chiesi Farmaceutici.

« Je pense qu'on a appris beaucoup de choses sur ce qu'on doit ou ne doit pas faire, mais c'est un échec commercial » selon Dan Soland, CEO d'UniQure. « Personne ne savait si c'était une stratégie viable » selon David Schaffer, un expert dans les virus de thérapie génique à l'université de Californie qui est aussi au conseil d'administration d'UniQure.

En plus du prix fixé ayant entraîné une vague de réprobations de la part de l'opinion publique, la prescription du Glybera® s'est assortie de complications administratives importantes.

« L'approbation de Glybera® signifie que les patients atteints de LPLD ont pour la première fois accès à une option de traitement médical pour soigner une maladie complexe et grave », a déclaré le Professeur John Kastelein du service de médecine vasculaire du Centre médical universitaire de l'Université d'Amsterdam, aux Pays-Bas. « La LPLD entraîne des crises de pancréatite aiguës et multiples et, chez de nombreux patients, est la cause d'apparition de diabète et de complications cardiovasculaires. Cette thérapie aura un impact spectaculaire sur la vie de ces patients. Actuellement, leur unique recours consiste à limiter de manière drastique la quantité de graisse qu'ils consomment. En aidant à normaliser le métabolisme des graisses, Glybera® empêche l'inflammation du pancréas et évite ainsi les douleurs et les souffrances liées et, s'il est administré suffisamment tôt, les comorbidités associées. »<sup>[28]</sup>



---

Uniqure a développé le produit Glybera® afin de traiter les patients atteints de déficience génétique en lipoprotéine lipase, une maladie ultra-orpheline pour laquelle il n'existe aucun traitement. Cette maladie est causée par des mutations du gène LPL et ses effets sont fortement handicapants pour la personne atteinte. En effet, cette déficience réduit considérablement l'activité des enzymes LPL, nécessaires pour dégrader les chylomicrons qui circulent dans le sang, ce qui entraîne alors une accumulation de graisse dans le sang des malades. Lorsque ces grosses particules s'accumulent dans le sang, elles peuvent obstruer les petits vaisseaux sanguins. L'excès de chylomicrons entraîne une inflammation aiguë et récurrente du pancréas, appelée pancréatite, la complication la plus invalidante de la LPLD.

Glybera® porte la désignation de médicament orphelin aux États-Unis et dans l'Union européenne. La déficience en lipoprotéine lipase touche 150 à 200 personnes en Europe.

## II. RÉPONSE APPORTÉE

Comment fonctionne le Glybera® ?

Une dose du Glybera® contient des trillions du virus de type 1 adéno-associé (AAV1) qui possède les bonnes copies du gène de lipoprotéine lipase (LPL). Le gène LPL n'est pas inséré dans les chromosomes de la cellule mais reste sous forme d'ADN flottant libre dans le noyau. L'injection est suivie d'un traitement immunosuppresseur pour prévenir les réactions immunitaires au virus.

Jusqu'à la commercialisation du produit, la seule possibilité pour limiter cette pathologie était un régime pauvre en graisse inférieur à 20 grammes par jour. Le virus a été modifié pour qu'il ne puisse pas s'auto-multiplier, il ne peut donc pas créer d'infection chez l'homme.

Le médicament est administré par une série d'injections dans les muscles des jambes, jusqu'à 60 fois, en une seule séance. C'est un traitement unique destiné à durer au moins dix ans.<sup>[29]</sup>

Afin de démontrer son efficacité, Glybera® a été testé dans trois études cliniques menées aux Pays-Bas et au Canada, incluant un total de 27 patients participants atteints de la pathologie. Dans chacun des trois essais cliniques, Glybera® a été bien toléré, sans

---

problème d'innocuité significatif relevé. Les données récoltées lors des essais cliniques ont indiqué que les concentrations de graisse dans le sang ont été réduites entre 3 et 12 semaines après l'injection, chez presque tous les patients.

Entre 2010 et 2012, l'entreprise a échoué 2 fois à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités européennes. Elle a finalement obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles (cela concerne en particulier les pathologies rares), c'est-à-dire que sa demande remplissait au moins l'un des critères suivants :

- Accordée sous réserve du respect d'obligations spécifiques concernant la sécurité du médicament
- Impossibilité du demandeur à fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'emploi.
- Maintien de l'AMM sur la base d'une réévaluation annuelle de ces obligations et de leur respect par le titulaire

Un an après avoir obtenu l'autorisation européenne, l'entreprise est entrée au Nasdaq en levant 82 millions de dollars. Concernant la commercialisation du produit aux Etats-Unis, UniQure a pris la décision de ne plus le vendre après que la FDA ait demandé des tests cliniques plus poussés.

Le médicament le plus cher du monde est un énorme gâchis financier. Après sa commercialisation, la thérapie génique a provoqué une explosion d'excitation et d'investissement sur les traitements qui corrigent l'ADN.

Lors du développement du produit, l'entreprise a dépensé près de 100 millions de dollars pour tester le médicament et répondre aux exigences réglementaires européennes. Les législateurs ne savaient pas quelle stratégie adoptée face à ce traitement innovant qu'est la thérapie génique. Ils avaient par ailleurs voulu un essai clinique incluant 342 patients mais cela n'était pas envisageable puisque seulement 200 personnes souffraient de la maladie en Europe.

De plus, les données issues des essais cliniques n'étaient pas fiables. 27 patients ont bénéficié du traitement lors d'un essai où aucune comparaison n'a été faite avec un placebo.

---

Dans cet essai, aucun changement significatif n'a été prouvé dans les niveaux de graisse dans le sang. Cependant, le laboratoire a conclu que les patients ont présenté une réduction des pancréatites.

De plus, le Glybera® n'a pas convaincu les législateurs européens sur les entités qui allaient rembourser le médicament. Les autorités françaises ont refusé le remboursement du médicament, jugeant que son efficacité n'était pas réellement démontrée.

Le rapport de la Haute Autorité de Santé indique que « Compte-tenu de la méthodologie de ces études (ouverte, avant/après), du faible nombre de patients inclus par rapport à la population des patients disponible et de l'absence de maintien de l'efficacité à plus de 1 an, l'intérêt de GLYBERA ne peut être établi [...] Les analyses de l'incidence et de la sévérité de pancréatites dans les études interventionnelles, réalisées sur 12 patients sélectionnés a posteriori, ne permettent pas de montrer un impact de GLYBERA sur les pancréatites. »<sup>[30]</sup>

« Compte tenu :

- de l'effet modeste de ce médicament sur les triglycérides et les pancréatites,
- de l'absence de maintien de l'effet à moyen et long terme (retour à l'état initial des taux de triglycérides un an après l'injection),
- de l'hétérogénéité de la réponse thérapeutique interpatient observée en termes de réduction des taux de triglycérides (critère principal de jugement) avec des réductions d'au moins 40% (c'est-à-dire normalisé selon les critères définis) observées que chez seulement 50% des patients,
- de la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal choisi (réduction des taux de triglycérides), alors que le choix de ce critère aurait pu être discuté avant la mise en œuvre des études,
- des données hétérogènes observées en termes de réduction de la fréquence des épisodes de pancréatites reposant sur des analyses post-hoc, exploratoires,
- des insuffisances observées en termes de suivi des patients traités et du manque d'information concernant l'évolution du régime pauvre en graisses indispensable chez ces patients, du biais majeur ayant une conséquence sur l'évolution des triglycérides des patients traités qui peut apparaître positive sans que ceci soit lié à Glybera,

- des incertitudes en termes de tolérance à court et moyen terme de cette thérapie génique,
- de l'impossibilité de ré-administrer le traitement en raison de son mécanisme d'action, son rapport efficacité/effet indésirables ne peut être établi au regard des données disponibles. »<sup>[30]</sup>

<b>SMR</b>	<b>Le Service Médical rendu par Glybera est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Considérant les données d'efficacité obtenues, GLYBERA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients avec déficit symptomatique en LPL.</b>
<b>Recommandations</b>	<b>Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités</b>

**Tableau 3 : extrait du rapport de l'HAS concernant le Glybera<sup>[30]</sup>**

L'Allemagne a elle aussi jugé que les bénéfices du Glybera® n'étaient pas quantifiables. Ce sont les médecins et les assureurs qui doivent décider au cas par cas.

En Allemagne, le Comité mixte fédéral a examiné la question de savoir quel prix était justifié pour le Glybera®. Le comité a décidé que chaque traitement restait une décision au cas par cas.

Malgré sa disponibilité sur le marché, seulement une patiente a pu en bénéficier. Pour cause, son prix exorbitant et les doutes sur son efficacité. Le médecin Elisabeth Steinhagen-Thiessen, qui exerce à Berlin, a souhaité traiter sa patiente avec le médicament. Cependant, les démarches se sont avérées très difficiles, elle a déclaré qu'elle a dû remplir une demande aussi épaisse qu'une thèse pour les législateurs allemands et elle a dû contacter personnellement le CEO de DAK (Deutschen Angestellten-Krankenkasse), l'un des plus gros assureurs en Allemagne, pour lui demander de payer le prix de 1 million de dollars.

"Pour des raisons éthiques, financières et de qualité de vie, nous avons pu convaincre DAK qu'elle dépense cet argent d'un peu moins de 900 000 € pour la patiente", déclare Steinhagen-Thiessen.

---

En septembre 2016, elle a donné 40 injections du Glybera à sa patiente, une femme de 43 ans qui souffrait de la maladie. L'un des symptômes est une douleur abdominale insupportable et sa patiente a été hospitalisée plus de 40 fois.

Elisabeth Steinhagen-Thiessen a ainsi été contraint de remplir une documentation « plus épaisse qu'une thèse » pour l'administrer à une patiente. Le docteur Steinhagen-Thiessen a déclaré que le traitement était un succès. La femme n'a jamais plus été admise dans les urgences depuis le traitement. Le fait qu'il n'ait été utilisé qu'une seule et unique fois prouve que ce traitement, qui a pourtant présenté un résultat dépassant les espérances avec une guérison complète, est en réalité un flop.

L'assureur allemand DAK a payé 900 000 euros pour couvrir le coût du traitement de la patiente allemande.

### III. RÉSULTATS

Glybera a reçu une approbation par les Autorités compétentes en Allemagne et en France, mais n'a pas réussi à faire reconnaître les avantages de son produit dans les deux pays afin que son produit soit remboursé.

En France, la Commission de la Transparence de la HAS (Haute autorité de santé) a déclaré que:

«Un effet modéré sur les triglycérides et les épisodes de pancréatite a été observé, mais cet effet n'a pas été maintenu à moyen et long terme» (conformément aux données d'efficacité présentées ne montrant qu'une efficacité transitoire);

"La pertinence clinique du critère principal d'efficacité choisi (réduction du taux de triglycérides) est discutable";

"Les incertitudes quant à la sécurité à court et à moyen terme de cette thérapie génique, qui ne peut pas être réadministrée en raison de son mécanisme d'action, demeurent."

En conséquence, la HAS a conclu que les bénéfices réels de Glybera étaient insuffisants pour justifier le remboursement par l'assurance maladie nationale.

---

En Allemagne, Glybera® a été évalué à travers la loi relative à la restructuration du marché pharmaceutique (AMNOG)<sup>[31]</sup> et s'est vu attribuer un «avantage supplémentaire non quantifiable». Les médicaments orphelins reçoivent une prestation supplémentaire selon la définition légale en Allemagne. Le Comité mixte fédéral allemand a conclu que les données cliniques ne justifiaient aucun avantage supplémentaire. La catégorie «non quantifiable» a donc été choisie. Par la suite, le positionnement a été changé pour un produit exclusivement hospitalier, permettant des négociations de prix directes entre les hôpitaux et les payeurs. Bien que ces négociations consomment beaucoup de ressources et prennent beaucoup de temps, les négociations de prix nationales et les décisions de couverture sociale sont évitées. Des négociations directes hôpital / payeur ont été utilisées pour la seule patiente à Berlin en septembre 2015. Jusqu'à présent, d'autres assurances maladie allemandes n'ont pas suivi l'exemple de DAK, qui est souvent considéré comme un «coup de marketing» plutôt qu'un véritable soutien au Glybera®. D'autres payeurs allemands se sont inquiétés de la «publicité» donnée à de tels cas, car cela pourrait amener les patients nécessitant une thérapie génique à changer de caisse de maladie (assurance maladie allemande) et de couverture. L'attraction des médecins et des patients pour Glybera® était également très limitée.

Ainsi, jusqu'à la fin de sa commercialisation en 2017, cette thérapie n'a pu être utilisée qu'une seule fois. Aucun patient n'a été traité de manière «commerciale» (avec remboursement / paiement du produit) dans d'autres pays européens.

Le parcours du Glybera® doit être un avertissement pour la thérapie génique. Cette dernière est très prometteuse, car elle peut guérir les maladies rares qui sont issues d'une déficience au niveau d'un gène. Une seule dose de thérapie génique peut corriger le gène pendant des années et même pendant le reste d'une vie.

Le succès scientifique du Glybera® ne peut pas être remis en cause mais la politique de son prix de vente l'a mené à l'échec.

Avec du recul, Glybera® peut être considéré comme une expérience manquée sur la tarification d'une thérapie génique. Peu de thérapies géniques ont atteint les marchés, mais beaucoup d'autres sont sur le point de faire l'objet d'un examen réglementaire. La plupart ne nécessitant qu'une administration ponctuelle, ou une fois par an, la tarification reste une question très controversée - même en l'absence de tensions persistantes quant au coût des

---

thérapies plus traditionnelles. Jusqu'à présent, aucune solution adéquate n'a été trouvée pour résoudre ce problème, ce qui signifie que les entreprises pénétrant dans ce marché seront obligées de voir ce que les systèmes de santé pourront supporter.

UniQure va maintenant se concentrer sur un traitement de l'hémophilie B en développement. La société avait été restructurée et avait annoncé qu'elle éliminerait entre 20% et 25% de ses effectifs d'ici la fin de 2017.

---

## PRÉCONISATIONS

Vingt ans après la mise en place du règlement européen, un chemin considérable a été parcouru, mais les besoins thérapeutiques restent importants.

L'approbation du Glybera® en 2012 reste tout de même une grande victoire puisque cela a montré que la thérapie génique, pourtant considérée comme risquée, était suffisamment fiable pour être commercialisée. Cette avancée a incité le développement de nouvelles entreprises mais elle a aussi amené les grands laboratoires pharmaceutiques à s'y intéresser. D'ailleurs, la banque d'investissement Piper Jaffray a déclaré que plus de 2 milliards de dollars ont été levés par une dizaine d'entreprises américaines spécialisées en thérapie génique.

En raison de son statut particulier, une technologie innovante telle que la thérapie génique ne peut pas justifier à elle seule son prix. En effet, la thérapie génique a des contraintes éthiques importantes dû à son statut d'organisme génétiquement modifié. Un long débat a lieu dans le domaine public pour se positionner quant à un éventuel juste prix des médicaments. La fixation du prix d'un médicament doit être faite en fonction du coût de la recherche, du coût estimé des effets de la pathologie tout au long de la vie d'un patient et de ce que le payeur est prêt à payer. Malgré la prise en compte de ces différents éléments, il est impératif d'étudier également le « prix social » accepté par l'opinion publique et les gouvernements.

Une mauvaise prise en compte de ce « prix social » peut ternir la réputation de l'entreprise, en effet, cela va menacer directement la communication et l'image de la compagnie. Prenons exemple du Glybera®, sa notoriété ne se doit pas à son caractère révolutionnaire marquant un véritable tournant pour la recherche et la prise en charge des malades, il a simplement été connu pour être « le médicament à 1 million de dollars ». Par ailleurs, d'autres produits connaissent encore de vives critiques au sujet de leur prix de commercialisation.

Un compromis doit être fait avec toutes les parties prenantes.<sup>[32]</sup> Actuellement, les systèmes de santé sont dans un contexte de restriction budgétaire et de limitation des dépenses et ne sont donc pas adaptés à la prise en charge de ce type de médicaments bien que ces systèmes de santé aient un rôle clef dans le domaine pharmaceutique. La France avait



---

déclaré qu'elle ne paierait pas pour le Glybera®, l'Allemagne que ses bénéfices n'étaient pas quantifiables. La complexité de prescription du médicament ainsi constitué un réel frein, avec la nécessité de faire du cas par cas pour les remboursements.

Les entreprises devront travailler pour démontrer leurs concepts et non se concentrer uniquement sur le profit. La thérapie génique doit se concentrer sur des maladies plus fréquentes pour avoir un succès médical plus important. Il faut investir en thérapie génique pour les promesses du futur et non pour un retour sur investissement instantané.

---

## CONCLUSION GÉNÉRALE

En prenant en compte la situation financière actuelle du système de santé européen et les problématiques liés aux maladies orphelines, il semble judicieux d'envisager de nouveaux modèles économiques pour permettre un accès aux médicaments pour tous et une meilleure fixation des prix.

En ce sens, le 8 août dernier, l'Agence Italienne du Médicament (AIFA)<sup>[33]</sup> a approuvé le remboursement du tout premier produit de thérapie génique autorisé dans son pays : le produit Kymriah®. Ceci a pu se faire grâce à la mise en place d'un nouveau modèle de remboursement nommé « paiement aux résultats ».

Ce nouveau modèle est élaboré pour gérer un degré d'incertitude élevé pour les médicaments perçus comme présentant un rapport bénéfice / risque défavorable au moment du lancement. Cette situation, qui est la plus souvent rencontrée pour les thérapies de maladies orphelines, avantage l'organisme payeur car il oblige les entreprises à rembourser intégralement le coût du traitement pour les patients non-répondants.

Ce modèle prévoit qu'après le paiement d'une première part, le reste du remboursement ne sera payé que si le patient est guéri (au plus tard 12 mois après l'administration). Ainsi, le remboursement total n'est effectué que si la thérapie fonctionne.

Le prix des thérapies innovantes est élevé et la tendance semble s'accroître vers une escalade de ces prix. En effet, le Zolgensma® du laboratoire Novartis vient de battre un nouveau record.<sup>[34]</sup> La Food and Drug Administration (FDA) américaine a donné le 24 mai 2019 son autorisation de mise sur le marché pour cette thérapie génique contre l'amyotrophie spinale. Son prix est de 2,125 millions de dollars, soit environ 1,9 million d'euros, pour une injection unique. Le laboratoire, après ce succès aux Etats-Unis, vient de démarrer la procédure d'AMM en Europe auprès de l'EMA. Désormais, la problématique est de savoir dans quelles conditions mais aussi à quel prix ce nouveau traitement sera commercialisé et pris en charge dans les pays européens. Cette situation soulève donc les enjeux relatifs à la fixation du prix des médicaments innovants.

---

Il devient nécessaire de comprendre comment ces thérapies innovantes peuvent être accessibles aux patients puisque le système actuel n'est pas conçu pour couvrir les frais de ces produits. La thérapie génique est certes une révolution technologique mais son coût de développement a de quoi effrayer les investisseurs. Cette thérapie peut amener à une guérison définitive d'un patient, c'est pourquoi son prix est calculé sur la base du coût total de tous les médicaments qu'un patient est susceptible de prendre dans toute sa vie.

Pour les investisseurs en quête de rentabilité, il est fondamental de comprendre les attentes réglementaires des Autorités de Santé afin de pouvoir obtenir un remboursement et donc de vendre son produit. Investir sur ce type de produit est un véritable défi et constitue un pari risqué, mais ceci peut être compensé par l'image médiatique pour le laboratoire en fournissant à un certain type de patient le traitement inespéré et d'avoir le monopole d'un marché.

## BIBLIOGRAPHIE / SITIOPHIE

- [1] 'EvaluatePharma Orphan Drug Report 2019.pdf'. [Online]. Disponible: [https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma%20Orphan%20Drug%20Report%202019.pdf?mkt\\_tok=eyJpIjoiWWpVMk1UVmtNRFpQdT0dFeiIsInQiOiIrcmZ3QjNwamZWWVwvZ1ZkcU5XS2E3Rk5oNXA5MXZJVUVCRitMQXpQd0sxMGJPU0JhdGRWbVJQkZrc0xZNDNPSXRNM09wMGh2OEFXNXFNN1wvb1pIT](https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma%20Orphan%20Drug%20Report%202019.pdf?mkt_tok=eyJpIjoiWWpVMk1UVmtNRFpQdT0dFeiIsInQiOiIrcmZ3QjNwamZWWVwvZ1ZkcU5XS2E3Rk5oNXA5MXZJVUVCRitMQXpQd0sxMGJPU0JhdGRWbVJQkZrc0xZNDNPSXRNM09wMGh2OEFXNXFNN1wvb1pIT)
- [2] *Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins*, vol. 018. 2000.
- [3] 'Comités de l'EMA : Comité des médicaments orphelins (COMP)', *EUPATI*, 29-Sep-2015. [Online]. Disponible: <https://www.eupati.eu/fr/affaires-reglementaires/comites-de-lema-comite-des-medicaments-orphelins-comp/>. [vu: 28/06/2019].
- [4] 'Consultez les dernières désignations et autorisations de mise sur le marché de médicaments orphelins'. [Online]. Disponible: <https://www.eurordis.org/fr/dernieres-designations-et-autorisations-de-mise-sur-le-marche-de-medicaments-orphelins#tabs-2>. [vu: 27/06/2019].
- [5] 'EUR-Lex - 32000R0141 - FR', *Journal officiel n° L 018 du 22/01/2000 p. 0001 - 0005*; [Online]. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000R0141&qid=1564575107493&from=EN>. [vu: 27/06/019].
- [6] I. U.--T. D. RESERVES, 'Orphanet: À propos des maladies rares'. [Online]. Disponible: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=FR&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTRAREDISEASES\\_POLICI](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTRAREDISEASES_POLICI). [vu: 20/04/2019].
- [7] L. Guillevin, 'Conférence 2 - L'évaluation des médicaments dans les maladies rares', *Med Sci (Paris)*, vol. 32, pp. 19–22, Apr. 2016.
- [8] 'Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce'. [Online]. Disponible: <http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5695.html>. [vu: 27/06/2019].
- [9] 'Maladies rares : l'offre de soins en France'. [Online]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>. [vu: 27/06/019].
- [10] DICOM\_Jocelyne.M and DICOM\_Jocelyne.M, 'Maladies rares : Agnès Buzyn et Frédérique Vidal lancent le 3ème plan national 2018-2022', *Ministère des Solidarités et de la Santé*. [Online]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/maladies-rares-agnes-buzyn-et-frederique-vidal-lancent-le-3eme-plan-national>. [vu: 27/06/2019].
- [11] 'plan\_national\_maladies\_rares\_2018-2022.pdf'. [Online]. Disponible: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2018-2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf)
- [12] 'Acquisition de Genzyme par Sanofi-Aventis : quels sont les enjeux technologiques et industriels ? - Mission pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France aux Etats-Unis'.

---

[Online]. Disponible: <https://www.france-science.org/Acquisition-de-Genzyme-par-Sanofi.html>.  
[Accessed: 27/06/2019].

[13] ‘Qu’est ce qu’une autorisation temporaire d’utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé’. [Online]. Disponible:

[https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0). [vu: 20/04/2019].

[14] F. Bignami, ‘EURORDIS SURVEY ON ORPHAN DRUGS AVAILABILITY IN EUROPE’, p. 34.

[15] DICOM\_Lisa.C and DICOM\_Lisa.C, ‘La fixation des prix et du taux de remboursement’, *Ministère des Solidarités et de la Santé*. [Online]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>. [vu: 27/06/2019].

[16] A. Ferrario *et al.*, ‘The Implementation of Managed Entry Agreements in Central and Eastern Europe: Findings and Implications’, *Pharmacoeconomics*, vol. 35, no. 12, pp. 1271–1285, 2017.

[17] K. Malinowski *et al.*, ‘Reimbursement Legislations and Decision Making for Orphan Drugs in Central and Eastern European Countries’, *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10, May 2019.

[18] L. Echos, ‘L’accès au marché des médicaments : la nouvelle vague ?’, *lesechos.fr*, 03-May-2011. [Online]. Disponible: [http://archives.lesechos.fr/archives/cercle/2011/05/03/cercle\\_34887.htm](http://archives.lesechos.fr/archives/cercle/2011/05/03/cercle_34887.htm). [vu: 27/04/2019].

[19] J. P. Cohen and A. Felix, ‘Are payers treating orphan drugs differently?’, *Journal of Market Access & Health Policy*, vol. 2, no. 1, p. 23513, Jan. 2014.

[20] ‘THÉRAPIE GÉNIQUE -BIOTECHFINANCES N° 822 – 3/09/2018’, *EI-BIOTECHFINANCES*, 03-Sep-2018. .

[21] ‘Quand la thérapie génique affole les compteurs..’, *EI-BIOTECHFINANCES*, 26-Apr-2019. .

[22] ‘Catalent to Acquire Paragon Bioservices for \$1.2B, Expanding Gene Therapy Capabilities’. [Online]. Disponible: <https://www.genengnews.com/news/catalent-to-acquire-paragon-bioservices-for-1-2b-expanding-gene-therapy-capabilities/>. [vu: 18/07/2019].

[23] ‘Encourager la mise au point de médicaments orphelins’. [Online]. Disponible: <https://www.eurordis.org/fr/content/encourager-la-mise-au-point-de-medicaments-orphelins>. [vu: 22/06/2019].

[24] ‘Médicaments orphelins - Le rôle d’EURORDIS’. [Online]. Disponible: <https://www.eurordis.org/fr/content/notre-rol>. [vu: 27/04/2019].

[25] W. Looney, ‘What’s Real in Rare Disease: A Pharm Exec Roundtable’. [Online]. Disponible: <http://www.pharmexec.com/what-s-real-rare-disease-pharm-exec-roundtable?pageID=4>. [vu: 14/06/2019].

[26] ‘Notre histoire depuis 1958 à aujourd’hui | AFM-Téléthon’. [Online]. Disponible: <https://www.afm-telethon.fr/association/notre-histoire-632>. [vu: 14/06/2019].

- 
- [27] ‘Gene Therapy Commercial Challenges And Strategic Choices’. [Online]. Disponible: <https://www.cellandgene.com/doc/gene-therapy-commercial-challenges-and-strategic-choices-0001>. [vu: 20/05/2019].
- [28] Administrator, ‘uniQure’s Glybera® First Gene Therapy Approved by European Commission’. [Online]. Disponible: <https://www.genetherapynet.com/gene-therapy-news/361-uniqures-glyberar-first-gene-therapy-approved-by-european-commission.html>.
- [29] ‘glybera-epar-product-information\_fr.pdf’. [Online]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glybera-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glybera-epar-product-information_fr.pdf)
- [30] ‘CT-14224\_GLYBERA\_PIC\_INS\_Avis3\_CT14224.pdf’. [Online]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14224\\_GLYBERA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14224.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14224_GLYBERA_PIC_INS_Avis3_CT14224.pdf)
- [31] ‘regulation\_du\_prix\_des\_medicaments\_en\_allemande.pdf’. [Online]. Disponible: [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/regulation\\_du\\_prix\\_des\\_medicaments\\_en\\_allemande.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/regulation_du_prix_des_medicaments_en_allemande.pdf) [24/07/2019]
- [32] ‘Glybera, the most expensive drug in the world, to be withdrawn after commercial flop - Pharmaphorum’. [Online]. Disponible: <https://pharmaphorum.com/news/glybera-expensive-drug-world-withdrawn-commercial-flop/>. [vu: 22/07/2019].
- [33] ‘AIFA approves the reimbursement of the first CAR-T therapy’. [Online]. Disponible: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t>. [vu: 13/082019].
- [34] ‘À quel prix le Zolgensma®, le médicament le plus cher du monde, sera-t-il vendu en France?’, *Slate.fr*, 01-Jul-2019. [Online]. Disponible: <http://www.slate.fr/story/178845/sante-medicaments-zolgensma-novartis-avexis-fixation-prix-transparence>. [vu: 23/07/2019].
- [35] ‘Pharmaceutical pricing and reimbursement information (PPRI) network meeting’, 15-May-2014. [Online]. Disponible: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2014/05/pharmaceutical-pricing-and-reimbursement-information-ppri-network-meeting>. [vu: 25/07/2019].

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : La désignation des médicaments orphelins en Europe





## QUE FAIT L'EMEA ?

L'Agence Européenne pour l'évaluation des Médicaments (EMA), par l'intermédiaire de son comité des médicaments orphelins (COMP), est chargée de l'examen des demandes de désignation déposées par des personnes physiques ou morales (appelées "sponsors") souhaitant développer des médicaments destinés au traitement de maladies rares, appelés "médicaments orphelins". Lors des réunions de pré-soumission, l'Agence aide les "sponsors" à préparer leur demande de désignation comme médicament orphelin. Après obtention de la désignation par la Commission, l'Agence délivre également des conseils scientifiques pour le développement des médicaments orphelins (assistance à l'élaboration de protocoles)

## QUE SONT LES MÉDICAMENTS ORPHELINS ?

Les médicaments "orphelins" sont destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares, très graves ou entraînant une menace pour la vie et dont la prévalence ne dépasse pas cinq cas sur dix mille personnes dans l'Union Européenne. Les entreprises pharmaceutiques sont peu enclines à développer ces médicaments dans les conditions normales de marché, leur coût de mise sur le marché ne pouvant être compensé par les ventes escomptées en l'absence de mesures d'incitation.

## COMMENT LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS ORPHELINS EST-IL ENCOURAGÉ ?

Une loi visant à inciter les promoteurs et l'industrie pharmaceutique à développer des médicaments orphelins a été introduit dans l'Union Européenne.

Les médicaments pouvant bénéficier des mesures d'incitation reportées au verso doivent avoir été préalablement désignés comme médicaments orphelins par la procédure de désignation communautaire.

## QUELLES SONT CES MESURES D'INCITATION ?

★ **Exclusivité commerciale**  
Les médicaments orphelins bénéficient d'une exclusivité commerciale dans la Communauté Européenne de dix ans consécutivement à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (autorisation de commercialisation). Au cours de cette période, aucun autre médicament similaire et directement concurrent ne peut normalement être mis sur le marché.

★ **Assistance à l'élaboration de protocoles**  
L'EMA peut formuler des conseils scientifiques afin d'optimiser le développement et orienter la préparation d'un dossier de demande de mise sur le marché de sorte qu'il satisfasse aux exigences réglementaires européennes. Le demandeur d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament orphelin maximise ainsi ses chances de réussite pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

★ **Accès à la procédure centralisée**  
Les médicaments orphelins ont un accès direct à la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché passant par l'EMA.

★ **Exonérations de redevances**  
Afin d'accorder de telles exonérations de redevances, l'EMA utilise une contribution spéciale accordée par la Commission européenne et soumise annuellement à l'approbation du Parlement Européen. Les réductions de redevances sont envisagées pour toutes les activités de l'EMA concernant les médicaments orphelins, en particulier les redevances relatives à la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, aux inspections, aux demandes de variations et à l'assistance au développement (laboration des protocoles).

★ **Recherche financée par l'Union Européenne**  
Les structures développant des médicaments orphelins peuvent se voir allouer des crédits dans le cadre de programmes et initiatives de la Communauté et des États membres en faveur de la recherche et du développement (dont les programmes-cadres communautaires).

## QU'ENTEND-ON PAR DÉSIGNATION DE MÉDICAMENT ORPHELIN ?

Une telle désignation confère le statut d'orphelin à un médicament sur la base des critères énoncés dans le règlement (CE) n° 141/2000 et donne accès aux mesures d'incitation spécifiques. La désignation de médicament orphelin peut être obtenue à tous moments, quel que soit le stade de développement du médicament, à condition que l'utilisation revendiquée soit scientifiquement justifiée. La procédure de désignation est une procédure gratuite.

La désignation de médicament orphelin n'équivaut pas à une recommandation d'utilisation de ce médicament pour l'affectation désignée car elle ne signifie nullement que ce médicament satisfait aux critères d'efficacité, de tolérance et de qualité nécessaires à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché. Comme pour tous autres médicaments, ces critères ne pourront être évalués que lorsque le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché aura été soumis.

## SOURCES D'INFORMATION UTILES

Documents explicatifs, communiqués de presse du COMP et résumés publics d'avis pour chaque médicament orphelin:  
<http://www.emea.eu.int>

Registre communautaire des médicaments orphelins et inventaire des mesures d'incitation communautaires et nationales pour les médicaments orphelins:  
<http://pharmacos.eudra.org/F2/>

Sixième programme-cadre:  
<http://www.cordis.lu/en/home.html>

Programme d'action communautaire relatif aux maladies rares (2003-2008):  
[http://europa.eu/comm/health/ph\\_programme/programme\\_fr.htm](http://europa.eu/comm/health/ph_programme/programme_fr.htm)



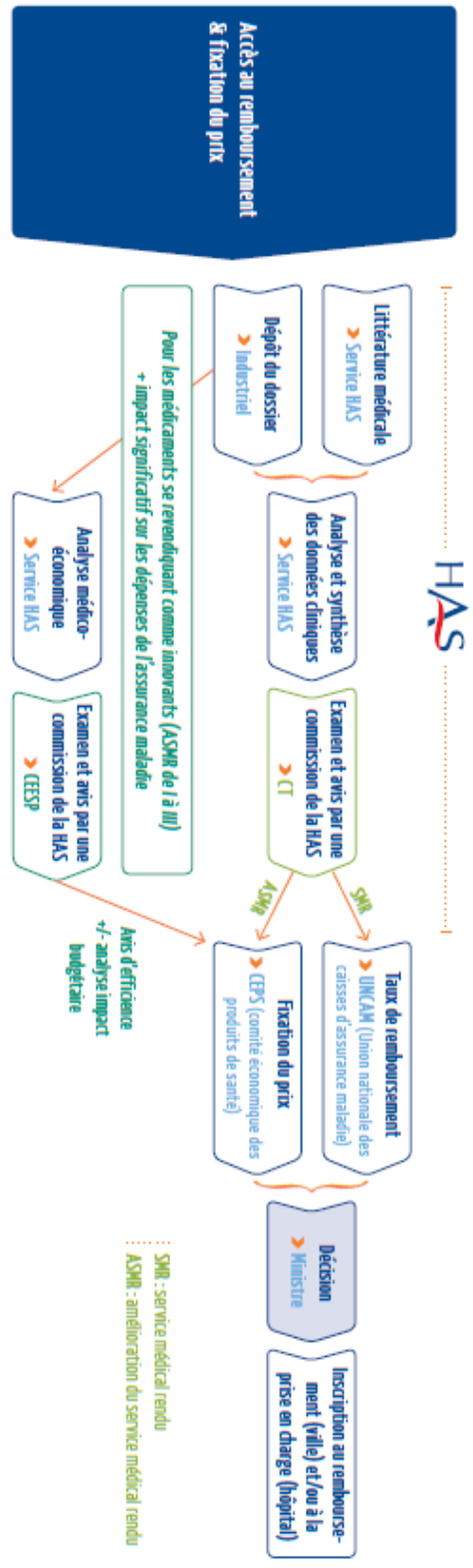
# ANNEXE 2 : Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement



## - Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement -

**Préalable**  
 Anticipation de mise sur le marché (AMM)  
 Critères = rapport bénéfices/risques - sécurité & qualité pharmaceutique

**Avi et décision (AMM)**  
 > Prédécision européenne - EMA (Agence européenne du médicament) & Commission européenne  
 > Prédécision nationale - ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)



**Commission de la transparence (CT)**

- > 21 membres titulaires (médecins, pharmaciens, méthodologistes, membres d'associations de patients et d'usagers) ayant voix délibérative + 7 suppléants.
- > 7 membres ayant une voix consultative : représentants des directions du ministère en charge de la santé et de la sécurité sociale, de l'ANSM et des 3 principaux régimes de l'assurance maladie.
- > Analyse systématique des liens d'intérêt : départ des personnes si conflit.

**Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP)**

- > 33 membres titulaires (professionnels de santé, économistes, épidémiologistes, sociologues et autres disciplines des sciences humaines et sociales, membres d'associations de patients et d'usagers) ayant voix délibérative.
- > Participation de représentants des directions du ministère en charge de la santé et de la sécurité sociale, du CEPS et des 3 principaux régimes d'assurance maladie.
- > Analyse systématique des liens d'intérêt : départ des personnes si conflit.

## – Des outils d'aide à la décision –

### Service médical rendu (SMR)

Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?

Le SMR fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques à l'UNCAM et au ministre pour justifier de l'intérêt de la prise en charge ou non des médicaments par la solidarité nationale.

Détermination du SMR, selon :

- la gravité de l'affection ;
- l'efficacité (quantité d'effet) et les effets indésirables du médicament ;
- le caractère préventif, curatif, symptomatique du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles ;
- son intérêt pour la santé publique : gravité de la maladie, prévalence, besoin médical et réponse, impact sur la qualité de vie, impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins.



### AVIS CT

#### Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ?

L'ASMR fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques au CEPS et au ministre pour la fixation du prix des médicaments.

Détermination de l'ASMR du nouveau médicament par rapport aux comparateurs, au regard :

- des données comparatives disponibles (directes ou indirectes) en termes d'efficacité et de tolérance : niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolation en pratique clinique ;
- du besoin thérapeutique et de sa couverture ;
- de l'impact sur la qualité de vie.



### Avis d'efficience et sur l'analyse de l'impact budgétaire

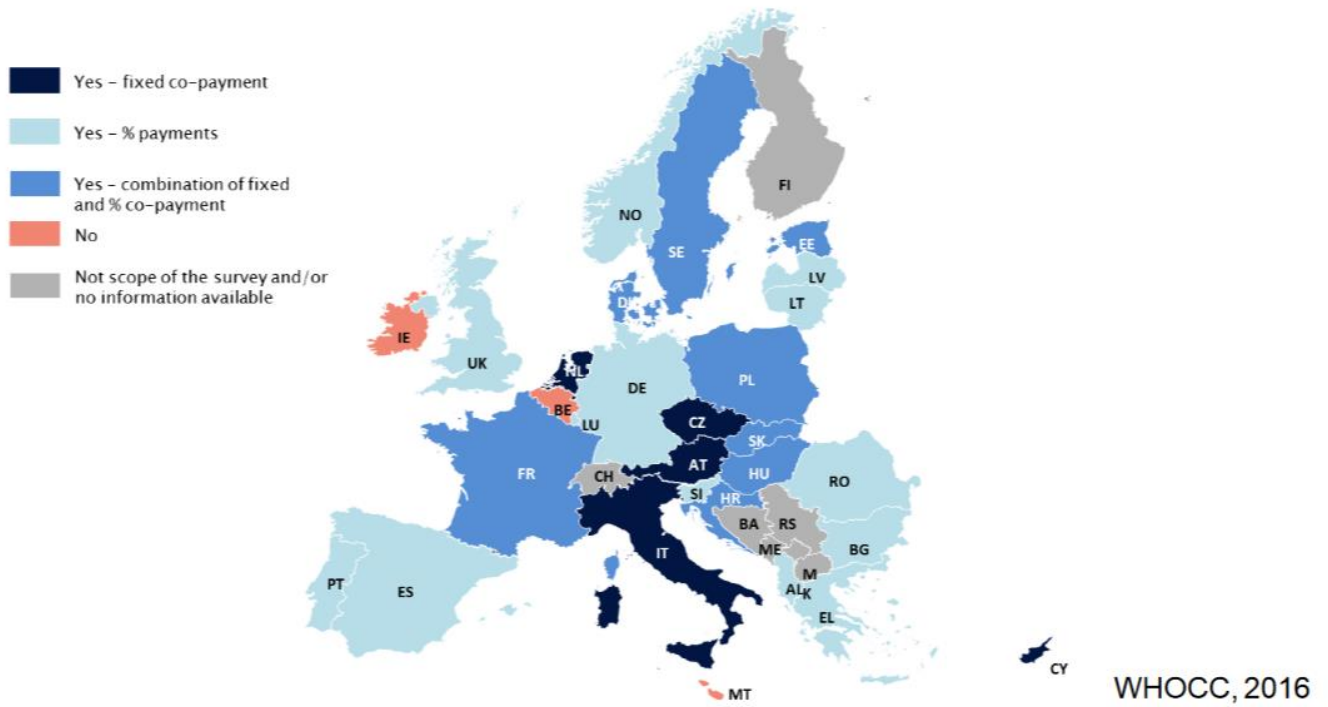
Quel coût pour la collectivité pour quels bénéfices en termes de santé par rapport aux médicaments existants ?

L'avis d'efficience fournit des éléments d'éclairage économique au CEPS et au ministre pour la fixation du prix des médicaments. Il porte sur un nouveau médicament par comparaison avec le ou les produits de référence déjà disponibles dans la même indication. L'enjeu est de guider les choix de financement par la collectivité et d'aider à définir le « juste prix » d'un traitement innovant. Quel sera son surcoût au regard de ses bénéfices pour la santé ?

La réponse prend la forme d'un ratio : le coût supplémentaire en euros par année de vie gagnée en bonne santé (ou Qaly, pour quality adjusted life year). Dans certains cas (chiffre d'affaires prévisionnel en 2<sup>e</sup> année de commercialisation supérieur ou égal à 50 millions d'euros), une analyse d'impact budgétaire doit compléter l'analyse d'efficience. Elle vise à estimer quel sera l'impact sur le budget de l'assurance maladie de la prise en charge du nouveau médicament.

### AVIS CEESP

## ANNEXE 3 : L'application du co-paiement au sein de L'union Européenne<sup>[35]</sup>

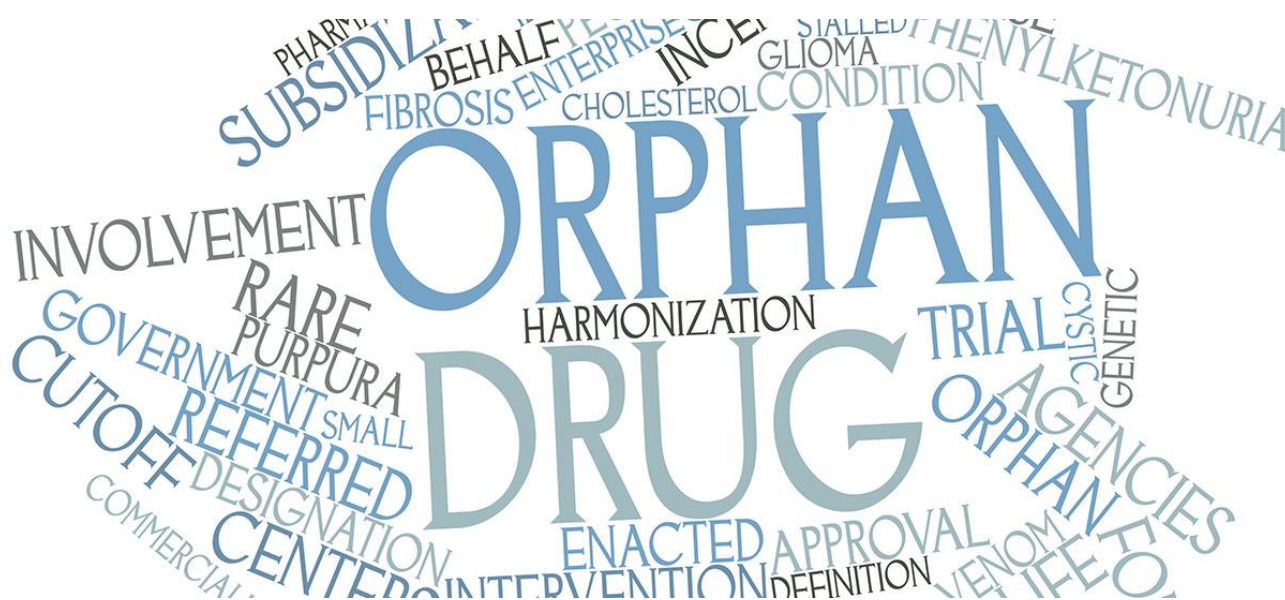


Les maladies rares touchent près de 30 millions de personnes en Europe. On dénombre à ce jour environ 7 000 maladies rares. Dans 80% des cas, leur cause est génétique. Aujourd'hui, la thérapie génique suscite de plus en plus d'intérêt. Néanmoins, le nombre de traitements disponibles est loin de répondre aux besoins exprimés avec un fossé important entre les désignations conférées, les mises sur le marché et l'accès aux produits.

Actuellement, les systèmes de santé sont dans un contexte de restriction budgétaire et de limitation des dépenses et ne sont donc pas adaptés à la prise en charge de thérapies innovantes comme la thérapie génique, à cause de leur prix très onéreux.

Afin de bénéficier d'un retour sur investissement convenable d'un médicament, les investisseurs doivent prendre en compte plusieurs contraintes réglementaires pour obtenir un prix de vente correspondant à leurs attentes mais aussi pour obtenir un remboursement afin que les patients puissent en bénéficier.

**Mots-clés :** *Médicaments orphelins, maladies rares, thérapie génique, retour sur investissement, fixation de prix, remboursement*



Rare diseases affect nearly 30 million people in Europe. There are currently about 7,000 rare diseases. In 80% of cases, their cause is genetic. Today, gene therapy is attracting more and more attention. Nevertheless, the number of treatments available is far from meeting the needs expressed with a significant gap between the designations conferred, the market access and products' access for the patients.

Today, healthcare systems are in a context of budgetary restriction and expenditure limitation and are therefore not suited to the management of innovative therapies such as gene therapy because of their very expensive price.

In order to benefit from a proper return on a drug investment, investors must consider several regulatory constraints to obtain a selling price corresponding to their expectations but also to obtain a reimbursement so that patients can benefit from it.

**Keywords:** *Orphan drugs, rare diseases, gene therapy, return on investment, pricing, reimbursement*