

Université de Lille 2

Année Universitaire 2016/2017

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 12 Mai 2017**

**Par Mlle HONG TUAN HA Myriam**

---

**LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ORPHELINS : PROBLÉMATIQUES ET ÉVOLUTIONS, VERS UNE COORDINATION EUROPÉENNE DE LA FIXATION DU PRIX ?**

---

**Membres du jury:**

**Président :** Anne-Catherine PERROY, Docteur en pharmacie,  
Professeur, Faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur :** Eric Sergheraert, Docteur en pharmacie, Professeur,  
Faculté de pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Luc Buhannic, CEO et fondateur de LDD pharma



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :

- Professeur Alain DUROCHER
- Professeur Murielle GARCIN
- Professeur Annabelle DERAM
- Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
- Monsieur Ghislain CORNILLON
- Monsieur Pierre RAVAUX
- Monsieur Larbi AIT-HENNANI
- Madame Nathalie ETHUIN
- Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY

Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT  
 Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK  
 Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU  
 Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE  
 Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH  
  
 Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique

M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE- LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules

M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules
----	---------	---------	---

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

**Professeurs Certifiés**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

**Professeur Associé - mi-temps**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

**Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU



Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs**

## **Remerciements**

*Je remercie ma famille, mes amis, qui ont contribué de près ou de loin à ma formation.*

*Je remercie mes professeurs et mes maîtres de stages, des mentors qui ont nourri tous les jours ma passion pour les problématiques de l'industrie pharmaceutique.*

## Table des matières

Remerciements.....	10
Lexique .....	15
Introduction .....	16
1 <sup>ère</sup> Partie : Les médicaments orphelins, une nouvelle opportunité .....	17
I. Définition.....	17
1. Une définition basée sur la prévalence .....	17
2. Paradoxe .....	19
II. Les médicaments orphelins, un pari risqué et peu rentable.....	20
III. Incitations des Autorités de santé Américaines et Européennes .....	20
1. Dispositif mis en place par l'EMA .....	20
2. Dispositif mis en place par la FDA.....	21
IV. Compatibilité de la désignation orpheline et d'une forte taille de marché	23
1. Cas aux USA de médicaments <i>mass market</i> , ayant plusieurs indications orphelines .....	23
2. Analyse du nombre d'indications des médicaments orphelins en Europe	24
3. Etude de cas de la taille du marché en Europe: Exemple d'Humira d'Abbvie	25
V. Valeur : Un prix fort des médicaments orphelins .....	27
VI. Développement des médicaments orphelins .....	28
Conclusion .....	29
2 <sup>ème</sup> Partie : Les problématiques associées aux médicaments orphelins .....	30
I. Un investissement risqué pour les Industriels .....	30

1.	Définition, recrutement et coût des essais cliniques des médicaments orphelins	30
2.	Une course des laboratoires pour être « first in class »	32
3.	Une taille de marché difficilement prévisible	32
II.	Une explosion de budget pour les payeurs	32
1.	Une augmentation de l'impact budgétaire des médicaments orphelins pour les payeurs	33
2.	Un remboursement risqué des médicaments orphelins	34
3.	Une stratification des maladies afin d'obtenir la désignation orpheline	34
4.	Une utilisation hors AMM du produit	36
III.	Le rôle des patients	37
1.	Collaboration avec l'industrie pharmaceutique	37
2.	Partenaires des autorités de santé	38
3.	Recherche de sources de financement	38
4.	Investissement par les associations de patients	38
IV.	Accessibilité des médicaments en Europe	39
	Conclusion	39
	3 ème partie : Focus sur la problématique d'accessibilité des médicaments orphelins en Europe	41
I.	Fixation du prix en Europe	41
1.	Enjeux	41
2.	Evolution des prix des médicaments orphelins d'après les interviews d'experts du marché orphelins	43
II.	Instruments de fixation de prix	44
1.	Cinq instruments de fixation de prix	45

2.	External reference pricing.....	45
3.	Managed entry agreements.....	46
III.	Particularités nationales.....	49
1.	Angleterre .....	49
	Evaluation par le HST pour les « highly specialized medicine » .....	50
	Managed Entry Agreement en Angleterre .....	52
2.	Allemagne.....	54
3.	France .....	55
	Conclusion .....	58
	4 <sup>ème</sup> Partie : Evolution du pricing des médicaments orphelins : vers une collaboration inter-pays au niveau européen ?.....	59
	I. Pertinence d'une collaboration de négociation de prix au niveau européen, proposée par Eurordis et EPD.....	59
	1. Une table de négociation et une collecte de donnée au niveau européen	59
	2. Un dialogue entre payeurs et laboratoires dès la phase II des essais cliniques	60
	II. Groupes de travail, associations, réseaux mis en place permettant une collaboration des autorités de santé au niveau européen.....	60
	1. European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL).....	61
	2. Pharmaceutical pricing and reimbursement information (PPRI) .....	61
	3. CAPR: The Network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement .....	62
	III. Collaboration de pricing actuellement mis en place ou en développement (European commission).....	62

1. EU-Wide Differential pricing .....	62
2. Joint Procurement Agreement .....	65
IV. Autres voies d'amélioration proposées par la commission européenne pour une meilleure coordination .....	67
Conclusion .....	67
Annexes .....	69
Annexe 1: Incitations de chaque membre de l'Union Européenne afin de favoriser le développement des médicaments orphelins en Europe (2016) .....	69
Annexe 2: Orphan-drug applications submitted, withdrawn and designations granted (2009–2015) .....	70
Annexe 3: Distribution des indications orphelines par aire thérapeutique.....	71
Annexe 4: Développement des critères utilisés par le HST du NICE .....	72
Annexe 5: Liste des médicaments orphelins ayant un PAS aux UK .....	74
Annexe 6: Descriptif des différents PAS utilisés .....	75
Annexe 7: Utilisation de l'EPR par les pays Européens .....	76
Annexe 8: Utilisation du reference pricing.....	77
Annexe 9: Fixation des prix en Europe .....	77
Annexe 10: co paiements en Europe .....	78

## **Lexique**

- AMNOG = Arzneimittelmarkt Neuordnungsgesetz (Nouvelle loi en Allemagne pour réguler le marché pharmaceutique)
- EMA = European Medicines Agency
- EPR = external price referencing
- FDA = Food and Drug administration
- G-BA = The General Joint Committee of Germany (Gemeinsamer Bundesausschuss)
- HAS: Haute Autorité de Santé Française
- HTA: Health Technology Assessment
- MEA = Managed entry agreements,
- MS = Member State, Pays membre de l'UE
- NICE = National Institute for Health and Care Excellence, Autorité de santé en Angleterre
- OMP = Médicaments orphelins
- VBP = value based pricing

## **Introduction**

Les traitements des maladies orphelines utilisent l'information génétique des patients afin de définir le traitement le plus approprié. Les patients sont divisés en sous-groupe, et chaque traitement cible un sous-groupe particulier. Ce ciblage de patient permet d'avoir de meilleurs répondeurs, améliore les résultats et diminue les effets secondaires.

Cependant, le faible nombre de patients induit un prix élevé des traitements et soulève des problématiques de mise sur le marché.

Le nombre de médicament onéreux est de plus en plus élevé et l'industrie pharmaceutique doit s'adapter. Les traitements pour les maladies rares sont un nouveau laboratoire pour les systèmes de santé qui testent de nouvelles solutions pour mettre à la portée des patients des médicaments très onéreux et très innovants, tout comme la thérapie génique et cellulaire et la médecine de précision.

De nouveaux mécanismes d'accès sur le marché, de contrats entre l'Industrie Pharmaceutique et de systèmes de santé voient le jour afin de permettre l'accès à ces nouveaux traitements.

Nous allons montrer en quoi le marché des médicaments orphelins est une opportunité pour les laboratoires pharmaceutiques (**1<sup>ère</sup> partie**), et les problématiques que soulève le marché des médicaments orphelins (**2<sup>ème</sup> partie**). Nous allons ensuite développer la problématique d'accessibilité des médicaments orphelins en Europe (**3<sup>ème</sup> Partie**), puis étudier la possibilité d'une coordination au niveau européen de fixation des prix des médicaments orphelins (**4<sup>ème</sup> partie**).

**Commenté [AP1]:** Attention dans l'ensemble de la thèse aux fautes d'orthographe. Relisez-vous.



## **1<sup>ère</sup> Partie : Les médicaments orphelins, une nouvelle opportunité**

Nous allons voir la définition de la maladie orpheline (I), qui est basée sur la prévalence, et le paradoxe de rareté qui montre que les maladies rares sont un problème de santé publique. Nous étudierons ensuite les incitations mises en place par l'EMA (European Medicines Agency) et la FDA (Food and Drug Administration), pour que les industriels répondent au fort besoin de santé publique des maladies rares (II).

Nous étudierons ensuite l'attractivité du marché des médicaments orphelins, avec en illustration une étude de taille de marché, en prenant pour exemple *l'Humira* d'Abbvie (III). Nous discuterons ensuite du prix élevé des médicaments orphelins (IV) et leur tendance de développement (V).

### **I. Définition**

Nous allons donner la définition des médicaments orphelins (1.), puis expliquer le paradoxe de rareté des maladies orphelines (2.)

#### **1. Une définition basée sur la prévalence et la gravité**

La désignation de maladie orpheline est délivrée par l'Autorité de santé du pays (ex: FDA) ou de la zone (ex : EMA), si la prévalence de la maladie, au sein du pays ou de la zone, est inférieure à un certain seuil défini par l'Autorité de santé.

Aux USA, c'est une maladie qui affecte moins de 200 000 personnes (soit 7,5/10000 personnes). En Europe, c'est une maladie qui affecte moins de 5 personnes sur 10 000. Les maladies ultra rares n'affectent que quelques patients par pays, leur

seuil de prévalence en France est de moins de 1/50 000 (soit au maximum ~1200 patients en France pour une population de 66 Millions).<sup>12</sup>

Aussi, comme la définition d'une maladie rare se base sur la prévalence dans un pays donné, une maladie peut être rare dans un pays, mais pas dans l'autre. C'est par exemple le cas de maladies tropicales, qui sont considérées comme rare aux Etats-Unis mais pas en Afrique.

Ce sont des maladies graves, chroniques, handicapantes, mettant en jeu le pronostic vital, qui impactent psychologiquement le patient, mais aussi son entourage.

On compte environ 7000 maladies rares. Dans 80% des cas, leur cause est génétique.

La répartition des patients atteints de maladies orphelines est inégale, car 350 maladies rares concentrent plus de 80% des patients<sup>3</sup> et elles affectent les enfants dans la moitié des cas. Des maladies sont donc « ultra-orphelines », très rares, et les patients atteints de ces dernières n'ont pas d'associations alors que le lobbying est important pour pousser les industries pharmaceutiques à développer des traitements et les payeurs à les mettre sur le marché et les prendre en charge.

Orphan designation for a medicine is granted at the European level by the European Medicines Agency (EMA). Three criteria must be met, as stated in the *regulation*: "(i) the medicine must be intended for the treatment, prevention or diagnosis of a disease that is life-threatening or chronically debilitating; (ii) the prevalence of the condition in the European Union must be no more than 5 in 10 000 or it must be unlikely that the marketing of the medicine would generate sufficient returns to justify the investment needed for its development; and (iii) no satisfactory

---

<sup>1</sup> Commission Européenne, Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, [https://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy\\_en](https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_en),

<sup>2</sup> Orphan drug act, <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm364750.htm>

<sup>3</sup> PHRMA, Rare disease report, 2013,

[http://phrmaocs.phrma.org/sites/default/files/pdf/Rare\\_Diseases\\_2013.pdf](http://phrmaocs.phrma.org/sites/default/files/pdf/Rare_Diseases_2013.pdf)

method of diagnosis, prevention or treatment of the condition concerned can be authorized, or, if such a method exists, the medicine must be of significant benefit to those affected by the condition”<sup>4</sup>

*Exemple : Des formes d’hypercholestérolémie, la mucoviscidose, plusieurs cancers tels que le cancer de la thyroïde, certaines formes de cancers des poumons, le myélome multiple, certains mélanomes. Les maladies orphelines peuvent aussi comprendre des maladies négligées.*

Il y a souvent un amalgame entre les maladies rares et les maladies orphelines, qui correspondent aux maladies qui ne disposent pas de traitement. Or, 95% des maladies rares n’ont pas de traitement disponible, et sont donc orphelines. Ces deux termes sont couramment utilisés comme synonymes.

Commenté [AP2]: Reformuler

Les maladies orphelines, qui ne disposent pas de traitement, sont souvent les maladies négligées, peu intéressantes financièrement pour l’industrie pharmaceutique.

## 2. Paradoxe

Il y a un paradoxe de la rareté des maladies rares car il y a plus de 7000 maladies orphelines, mais un faible pourcentage de la population atteint par chacune d’elles. On estime qu’il y a alors 6-8% (~30 millions) de la population européenne qui est affectée d’une maladie orpheline, ce qui est équivalent au nombre de patients total atteints de diabète en Europe, d’où un impact de santé publique élevé.

A cause de leur rareté, il y a peu d’informations sur leurs causes, leur évolution clinique naturelle. Même au sein d’une maladie rare il peut y avoir des sous types avec des manifestations et évolutions cliniques différentes. Il y a un manque d’expertise médicale.

---

<sup>4</sup> COMMISSION EUROPEENE. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins, article 3,§1.<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>

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

Le développement des médicaments orphelins était auparavant peu intéressant pour l'industrie pharmaceutique à cause du faible nombre de patients affectés par la maladie. Il y avait une grande incertitude sur le retour sur investissement des recherches sur les médicaments orphelins.

Cela a changé pour deux raisons. D'une part la mise en place d'aides financières et d'aides au développement par les Autorités de Santé Américaine (FDA) et Européenne, et d'autre part par la recherche d'un nouveau relai de croissance des entreprises pharmaceutiques suite à la stagnation des ventes de médicament en *mass market*, à l'expiration des brevets, la compétition des génériques, et à une réglementation de plus en plus contraignante.

Selon M. Rothera Chief Commercial Officer, PTC Therapeutics<sup>5</sup>, il y a de forts investissements, mais beaucoup d'abandons lorsque les résultats cliniques sont moins probants que prévu.

Commenté [AP3]: Faite une phrase

## III. Incitations des Autorités de santé Américaines et Européennes

Des dispositifs ont été mis en place par l'EMA (European Medical Agency) (1) et la FDA (2) afin de promouvoir le développement des traitements pour les maladies orphelines.

### 1. Dispositif mis en place par l'EMA

Pour l'EMA, ces aides au développement, mises en place depuis 1999, peuvent être une aide à la définition du protocole, des réductions sur les frais de processus réglementaire, une AMM centralisée, une accélération de mise sur le marché, des conseils scientifiques, une exclusivité sur le marché de 10 ans une fois le produit mis sur

---

<sup>5</sup> Table ronde, 2015. <http://www.pharmexec.com/what-s-real-rare-disease-pharm-exec-roundtable?pageID=4>

le marché... Cette exclusivité peut être prolongée de deux ans s'il y a eu des recherches pour adapter le médicament à la population pédiatrique.

L'Autorisation de mise sur le marché de médicaments orphelins se fait par une AMM centralisée. La demande est évaluée par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use).

Le nombre de demande annuelle de désignations orphelines a été presque multiplié par 8 entre 2000 et 2015.

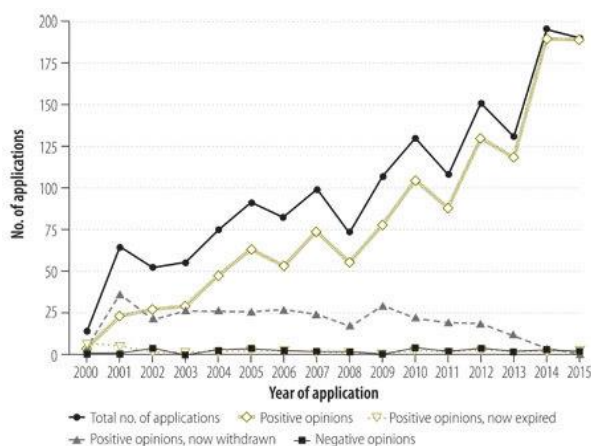


Figure 1: Graph of EMA application of orphan drugs - WHO

## 2. Dispositif mis en place par la FDA

La FDA a établi l'Orphan drug act (ODA) en 1983, qui donne des bourses et des financements afin de promouvoir le développement de nouveaux traitements pour les maladies orphelines, telles qu'une réduction de taxe sur certains coûts R& D, une accélération de la mise sur le marché...

La FDA est plus flexible sur le standard d'évidence d'efficacité des médicaments orphelins : une étude montre que 90 des 135 médicaments ayant reçu une indication orpheline ont un standard inférieur à celui normalement demandé pour un médicament.<sup>6</sup>

La désignation orpheline leur donne une exclusivité de 7 ans, ce qui leur permet d'augmenter leur prix car ils savent qu'ils n'auront pas de compétition pendant cette période.

La mise en place de ces aides très attractives permet de diminuer l'investissement des entreprises pharmaceutiques lors de la recherche et du développement des médicaments orphelins, et d'augmenter leurs revenus grâce à l'obtention de prix plus élevés et d'une exclusivité du marché plus longue.

Le nombre de demandes de désignations orphelines ont fortement augmenté depuis l'ODA et est passées d'une quarantaine par an en 1984, à plus de 100 en 2013.

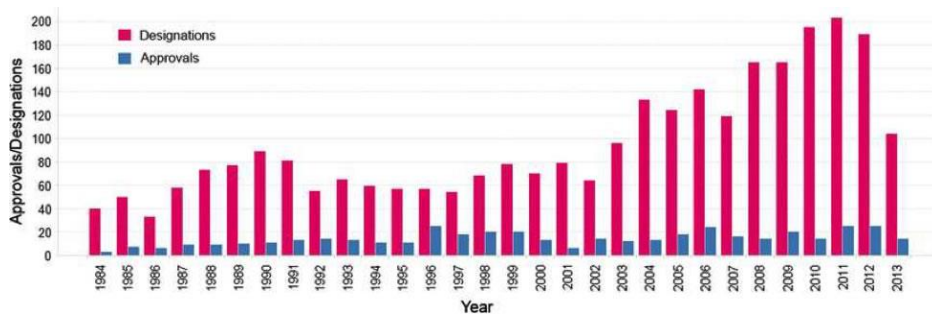


Figure 2 Graph of FDA application since ODA from Royal society chemistry<sup>7</sup>

Environ 1/3 des AMM accordées par la FDA de ces cinq dernières années concernent des médicaments pour les médicaments orphelins. En 2015, 47% des AMM

<sup>6</sup> FDA, Rare disease Patient Advocacy Day, <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/OOPDNewsArchive/UCM294773.pdf>

<sup>7</sup> Royal Society of Chemistry, Orphan drug designations and unique orphan drug approvals 1984-2013, 2014. <http://pubs.rsc.org/en/content/chapterhtml/2014/bk9781849738064-00003?isbn=978-1-84973-806-4&sercode=bk>.

accordées par la FDA et 1/5 des AMM accordées par l'EMA<sup>8</sup>, concernaient des médicaments qui traitent des maladies rares.

#### **IV. Compatibilité de la désignation orpheline et d'une forte taille de marché**

La taille du marché d'un médicament orphelin n'est pas forcément faible car un même médicament peut avoir plusieurs indications orphelines ou non.

Nous allons tous d'abord voir plusieurs cas aux USA de médicaments grand public ayant une désignation orpheline (**IV 1.**) puis nous allons analyser le registre de l'EMA pour voir la fréquence de multiple désignation orphelines (**IV.2**). Nous allons ensuite faire une étude de cas d'*Humira* pour montrer la taille de marché que peut atteindre un médicament en multipliant les désignations (**IV 3.**)

##### **1. Cas aux USA de médicaments *mass market*, ayant plusieurs indications orphelines**

Un médicament orphelin peut avoir plusieurs indications orphelines, ou non. Environ deux tiers des produits approuvés par la FDA depuis l'initiation du programme sont des « *mass market drugs* », des produits destinés au grand public auxquels une indication orpheline a ensuite été rajoutée, ou des produits qui reçoivent de multiples indications de médicaments orphelins<sup>9</sup>.

*Exemple : le Botox a reçu trois indications orphelines alors que son indication initiale était le traitement des spasmes douloureux des yeux.*

---

<sup>8</sup> WHO, Perspectives : Negotiating prices of drugs for rare diseases, 2015, <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/10/15-163519/en/>

<sup>9</sup> Health inc., « Drugs For Rare Diseases Have Become Uncommonly Rich Monopolies » 2017, <http://www.npr.org/sections/health-shots/2017/01/17/509506836/drugs-for-rare-diseases-have-become-uncommonly-rich-monopolies>

Commenté [AP4]: A définir

*Un autre exemple est le Crestor d'Astrazeneca, qui a une désignation orpheline depuis 2014 pour le traitement pédiatrique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.<sup>10</sup>*

De même, Humira d'Abbvie<sup>11</sup>, qui apporte 63% des revenus du laboratoire, a cinq désignations orphelines de la FDA, parmi lesquelles le traitement de l'arthrite rhumatoïde juvénile, le traitement pédiatrique de la maladie de Crohn, l'uvéïte, et une maladie inflammatoire affectant les yeux. Ces ajouts d'indications lui donnent une exclusivité du marché jusqu'à 2023. Cependant, ces exclusivités du marché sont « indication » dépendante et les indications orphelines d'Humira comptent pour moins de 10% de ses ventes.

## **2. Analyse du nombre d'indications des médicaments orphelins en Europe**

En analysant le registre des médicaments orphelins qui est sur le site de la Commission européenne<sup>12</sup>, on se rend compte qu'en 2017, 1471 désignations orphelines sont attribuées à 1174 produits parmi lesquels 193 produits (16.4%) ont au moins deux indications orphelines :

- 143 médicaments orphelins ont deux indications orphelines
- 30 médicaments orphelins ont trois indications orphelines
- 11 médicaments orphelins ont quatre indications orphelines
- 5 médicaments orphelins ont cinq indications orphelines
- 3 médicaments orphelins ont six indications orphelines
- 1 médicaments orphelins ont dix indications orphelines

---

<sup>10</sup> <http://www.cnn.com/2015/12/01/an-obscure-fda-rule-adding-to-drug-company-profits.html>

<sup>11</sup> <http://www.npr.org/sections/health-shots/2017/01/17/509506836/drugs-for-rare-diseases-have-become-uncommonly-rich-monopolies>

<sup>12</sup> Commission Européenne, Registre des désignations orphelines, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>



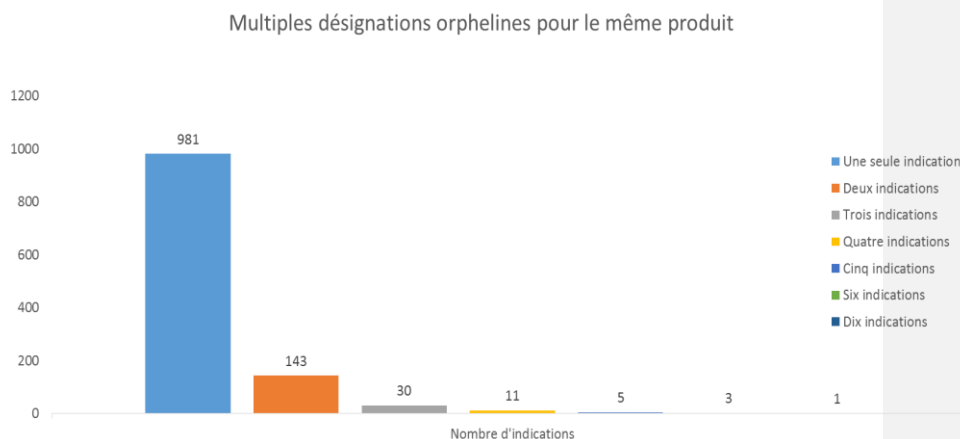


Figure 3: Nombre de désignations orphelines par médicament orphelin. Issu de l'analyse du registre des médicaments orphelins de la Commission Européenne<sup>13</sup>

### 3. Etude de cas de la taille du marché en Europe: Exemple d'Humira d'Abbvie

On peut calculer la taille du marché en nombre de patients en couplant les données du registre de la FDA ou de registre des médicaments orphelins de la commission Européenne avec la base de données ORPHANET qui fournit la prévalence des maladies rares indiquées pour ce médicament orphelin.

Dans l'exemple d'Humira d'Abbvie, le cumul de ces indications constitue un marché d'environ un demi-million de patients, ce qui est supérieur à la définition de la maladie orpheline aux USA (< 200 000 patients).

Abbvie a déposé cinq indications orphelines entre 2005 et 2015 pour Humira. Les dates de désignations orphelines sont espacées ce qui permet de prolonger l'exclusivité du médicament sur l'indication. Humira aura l'exclusivité sur l'indication « *Treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa* » entre 2015 et 2022, mais plus sur l'indication « *Treatment of juvenile rheumatoid arthritis* » qui a été obtenue en 2005.

<sup>13</sup> Commission Européenne, Registre des désignations orphelines, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

On se rend compte qu'en cumulant plusieurs indications orphelines, on peut bénéficier à la fois des avantages de l'Orphan Drug (Financements, aide au développement, exclusivité de 7 ans du médicament), espérer avoir un prix élevé, et avoir un marché assez important.

Date de désignation orpheline aux USA	Indication	Indication thérapeutique	Prévalence de la MO	Population USA	Taille estimée de nombre de patients
03/21/2005	Treatment of juvenile rheumatoid arthritis	Juvenile idiopathic arthritis	0.002%		4,860
		Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis	0.077%		249,231
		Psoriasis-related juvenile idiopathic arthritis	0.015%		49,091
		Rheumatoid factor-negative juvenile idiopathic arthritis	0.027%		87,568
		Rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis	0.005%		16,200
		Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis	0.005%		16,200
		Idiopathic anterior uveitis	No information		
		Idiopathic panuveitis	No information		
		Idiopathic uveal effusion syndrome	No information	324,000,000	
		Intermediate uveitis	No information		
05/13/2014	Treatment of non-infectious intermediate, posterior, or pan-uveitis, or chronic non-infectious anterior uveitis	Non-infectious posterior uveitis	0.025%		81,000
		Systemic diseases with anterior uveitis	No information		
		Systemic diseases with panuveitis	No information		
		Vogt-Koyanagi-Harada disease	No information		
05/13/2015, 10/19/2006, 05/11/2011	Treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa (Hurley stage 2 and Hurley stage 3 disease) ; Treatment of pediatric Crohn's disease ; Treatment of pediatric patients with ulcerative colitis		No information		
			No information		
<b>Taille totale du marché aux USA (Nb de patients)</b>					<b>504,149</b>

Figure 4: Taille de marché d'Humira. Indications issues de la FDA et prévalence des maladies issues d'Orphanet.<sup>1415</sup>

Les industriels semblent utiliser la stratégie suivante qui est de demander une désignation orpheline afin d'obtenir plusieurs aides financières et autres avantages

<sup>14</sup> Registre des désignations orphelines FDA, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/>

<sup>15</sup> Orphanet, portail des maladies rares. <http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?Ing=FR>

durant le développement, l'autorisation de mise sur le marché, et obtenir un prix élevé à cause de la prévalence faible de l'indication initiale.

Dans un second temps, les industriels augmentent le volume de vente du médicament en déposant de nouvelles indications thérapeutiques, orphelines ou non, tout en essayant de maintenir leur prix initial élevé.

Cependant, en France, sauf exception, si la population augmente en général, le prix baisse.

## **V. Valeur : Un prix fort des médicaments orphelins**

Les top 10 de meilleures ventes de médicaments aux USA sont des médicaments orphelins et totalisent 10.09 Milliards de vente<sup>16</sup>.

Le coût médian de dose journalière pour des médicaments orphelins est de 138.56€ pour 28 médicaments orphelins, alors qu'il est de 16.55€ pour 16 médicaments ayant des indications thérapeutiques similaires en Belgique en 2010<sup>17</sup>.

Les prix élevés accordés aux médicaments ayant obtenu une désignation orpheline contribuent à l'augmentation de la valeur des actions lorsqu'une entreprise reçoit une indication orpheline dans un de ses produits en développement. Cela a été le cas de *Dara bioscience* en février 2014, son action a monté de 30%<sup>18</sup> suite à l'annonce du statut orphelin de son médicament en cours de développement contre la douleur associée à certains cancers.

---

<sup>16</sup> <http://www.npr.org/sections/health-shots/2017/01/17/509506836/drugs-for-rare-diseases-have-become-uncommonly-rich-monopolies>

<sup>17</sup> Applied Health Economics and Health Policy , Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price. 2011

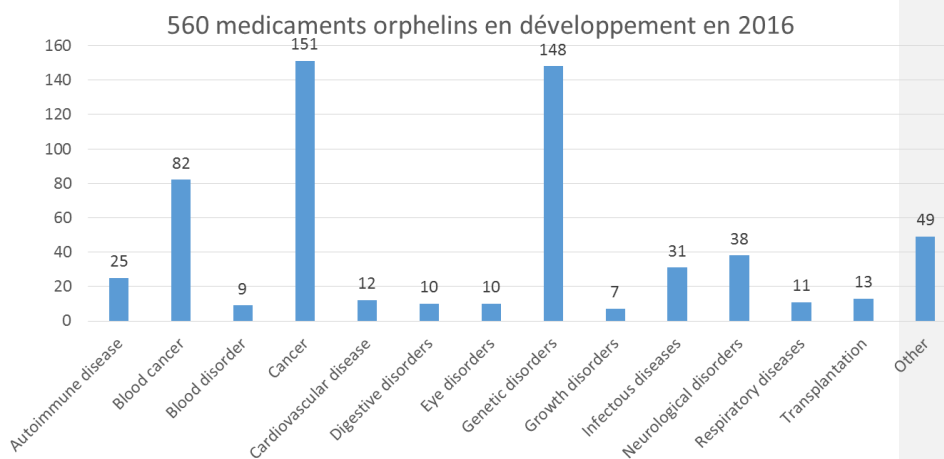
<sup>18</sup> <http://www.bizjournals.com/triangle/news/2014/02/25/dara-stock-soars-on-orphan-drug.html>

## VI. Développement des médicaments orphelins

L'augmentation des investissements dans les maladies orphelines est dû au changement de stratégie des industries pharmaceutiques : elles ne se concentrent plus vers les médicaments grands publics mais vers les médicaments de niche, médicaments ciblant une faible partie de la population, avec une faible concurrence.

Au sein des traitement des maladies rares, il y a peu de concurrences car moins de 5% des maladies orphelines disposent d'un traitement à ce jour.<sup>19</sup>

Il y a plus de 560 médicaments en développement pour les maladies orphelines (en 2016)<sup>20</sup>



<sup>19</sup> PHRMA, Decade of Innovation in Rare Diseases, 2016, <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA-Decade-of-Innovation-Rare-Diseases.pdf>

<sup>20</sup> PHRMA, Press Release, 2016, <http://www.phrma.org/press-release/phrma-and-the-als-association-report-more-than-560-medicines-in-development-for-rare-diseases>

Obtenir une désignation orpheline ne veut pas dire que le produit sera mis sur le marché *in fine*. L'EMA a à ce jour autorisé 129 médicaments orphelins et accordé 1435 désignations orphelines.

Pour connaître le nombre de médicaments orphelins ayant une AMM européenne, il faut croiser la liste des médicaments ayant obtenu une désignation orpheline, avec la liste des médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (disponibles sur le site de l'EMA).

*La liste des médicaments orphelins ayant une autorisation de mise sur le marché est disponible en Annexe<sup>21</sup>*

Les évolutions technologiques telles que le séquençage du génome humain et l'analyse des protéines sanguines ont impacté la recherche pharmaceutique et ont permis une meilleure compréhension de plusieurs maladies orphelines. Cela a facilité le développement des médicaments orphelins et le diagnostic des patients ayant des gènes associés aux maladies rares.

## **Conclusion**

Les dispositifs mis en place par l'EMA et la FDA pour inciter les industriels à développer des médicaments orphelins, aire thérapeutique jugée auparavant risquée et peu profitable, ont largement boosté le nombre de demande de désignations orphelines et de médicaments orphelins mis sur le marché.

Le marché des médicaments orphelins est à présent très attractif. Les dispositifs mis en place facilitent le développement des médicaments orphelins, étendent la durée d'exclusivité de ces derniers. De plus, le fort besoin de traitements pour ces maladies, couplé à la faible prévalence de la maladie, permettent aux industriels d'obtenir un prix élevé auprès des payeurs.

---

<sup>21</sup>Orphanet Report Series, 2017,  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf)

Le marché des médicaments orphelins, aire thérapeutique où seuls 5% des maladies ont un traitement, constitue un nouveau levier de croissance pour les industriels, dans un contexte où il y a une pénurie de blockbuster et une chute des brevets.

## **2ème Partie : Les problématiques associées aux médicaments orphelins**

Les maladies orphelines sont une opportunité commerciale pour les industries pharmaceutiques, mais sont aussi des investissements risqués (I).

Les médicaments orphelins posent aussi des problèmes aux payeurs (II) qui doivent assurer l'accessibilité des médicaments orphelins coûteux et à forts risques car leurs preuves cliniques sont moindres.

Les patients, qui ont un fort besoin thérapeutique, font du lobby pour avoir l'accès aux médicaments et collaborent avec les industriels et les payeurs. (III)

### **I. Un investissement risqué pour les Industriels**

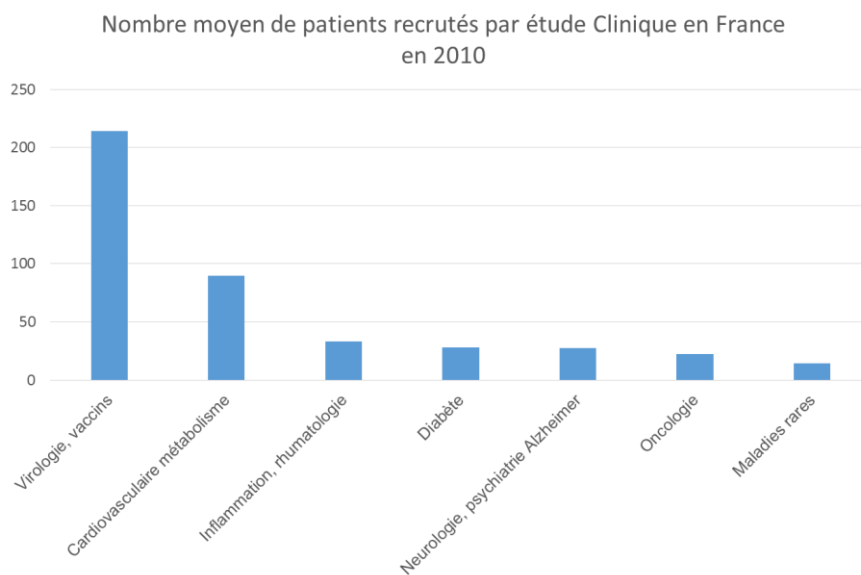
Les médicaments orphelins restent un investissement risqué pour les Industriels car l'élaboration des tests cliniques est difficile (I.1) et il y a une faible prévisibilité des retours sur investissement. (I.2 et I.3)

Commenté [AP5]: A annoncer plus loin après votre titre I

#### **1. Définition, recrutement et coût des essais cliniques des médicaments orphelins**

Les tests cliniques sont difficiles à mettre en place car il y a peu de patients et peu de professionnels experts de ces maladies rares.

Il y a des difficultés à identifier et déplacer les malades pour mener des études représentatives sur un petit nombre de cas. D'après une étude<sup>22</sup> menée en 2010 par le LEEM et AEC Partners, il y a en moyenne 14,3 patients par étude clinique de maladie rare, contre 89,6 patients dans l'aire thérapeutique Cardiovasculaire/Métabolisme.



Les maladies étant rares, on a une méconnaissance de l'évolution naturelle de la maladie, ainsi que des paramètres à surveiller qui montrent son évolution. De même, les experts de ces maladies sont rares. Cela rend difficile la définition ainsi que la conduite de l'essai clinique pour un médicament orphelin.

On a une fausse perception selon laquelle le nombre limité de patients lors des tests cliniques pour les médicaments orphelins diminuerait les prix des tests cliniques. Ce n'est pas le cas. Etant donné que la maladie est rare, il est difficile de trouver un

---

<sup>22</sup> LEEM, « Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2010 - Rapport Final 13 janvier 2011 », , 27/04/2012

nombre significatif de patients, se trouvant au même endroit. Il en résulte un nombre important de lieux où se déroule l'essai clinique, ce qui en augmente les coûts.

De plus, comme les essais cliniques incluent souvent des enfants, il y a des coûts supplémentaires pour les parents et les professionnels de santé.

Commenté [AP6]: On parle plutôt d'essais cliniques

## 2. Une course des laboratoires pour être « first in class »

Le faible nombre de patients par maladies rares fait que pour développer et lancer un médicament orphelin, il faut être soit « *first in class* » soit « *best in class* ». Le recrutement de patients lors d'essais clinique serait très difficile si un traitement existait déjà pour la maladie.

Aussi, il n'y a pas de synergies dans le développement et la commercialisation de médicaments orphelins. Il n'y a aucune synergie de Recherche ou de Marketing, contrairement à ce que l'on pourrait trouver, par exemple, dans la recherche de médicaments sur le diabète, car chaque maladie rare est une maladie distincte.

## 3. Une taille de marché difficilement prévisible

L'estimation de la taille de marché et de l'épidémiologie est difficile à cause de l'aléa du diagnostic.

*Par exemple pour Genzyme, le nombre de patients qui seraient traités pour la maladie de Gaucher était estimé à 35000, avec la majorité en Chine, alors qu'en réalité seulement 8000 personnes ont été traitées). Pour la maladie de Fabry ce fût l'inverse, car une fois le traitement mis sur le marché il y a eu un screening plus important des nouveau nés, et donc davantage de patients traités que prévu.*

## II. Une explosion de budget pour les payeurs <sup>23</sup>

Les médicaments orphelins ont un impact budgétaire fort pour les payeurs (I). En effet, l'efficacité clinique de ces médicaments n'a pas une démonstration aussi robuste

---

<sup>23</sup> What Is Wrong with Orphan Drug Policies? André Côté,



que pour d'autres médicaments **(II)**. Les industriels utilisent un processus de « *salami slicing* ». Cette méthode vise à réduire la population cible du produit afin d'obtenir une désignation orpheline et avoir les avantages donnés aux médicaments orphelins **(III)**. Les produits orphelins, initialement destinés à une faible proportion de la population, sont utilisés par une population beaucoup plus large à cause de l'utilisation off label de ces produits **(IV)**.

### **1. Une augmentation de l'impact budgétaire des médicaments orphelins pour les payeurs**

L'augmentation du nombre de médicament orphelins, couplé à la pression budgétaire des payeurs, résulte en une rationalisation des remboursements accordés aux médicaments orphelins.

Les payeurs ont une enveloppe limitée et une méconnaissance des maladies rares, mais doivent assurer une accessibilité des traitements à cause de la pression faites par les groupes de patients et la société. Cependant, beaucoup de patients n'ont aucun moyen de pression ni d'association de patients à cause du très faible nombre de patients affectés.

Une analyse du rapport coût / efficacité est faite sur les médicaments orphelins, en tenant en compte plusieurs paramètres tels que les besoins du patient, le devoir d'assistance, les coûts évités à long terme.<sup>24</sup>

La prise en considération uniquement des économies réalisées par un traitement n'est pas suffisante lorsqu'on parle des maladies rares. En effet, certaines maladies qui n'avaient auparavant pas de traitement, écourtaient l'espérance de vie des patients. A présent, ces maladies ont des traitements coûteux et chroniques que le payeur doit supporter durant toute la vie du patient. Il dépensera donc plus d'argent que si le traitement n'existait pas.

---

<sup>24</sup> Pharm Exec Roundtable, 2015, <http://www.pharmexec.com/what-s-real-rare-disease-pharm-exec-roundtable?pageID=2>

*Exemple : Une étude en Belgique montre que le coût total à vie d'un traitement pour l'hémophilie est de 6 millions d'euros par personne traitée<sup>25</sup>.*

## **2. Un remboursement risqué des médicaments orphelins**

Le remboursement des médicaments orphelins est risqué car la démonstration de l'efficacité du médicament est souvent moins robuste que pour un médicament normal.

En effet:

- Les études cliniques des médicaments orphelins sont écourtées,
- Il y a un faible nombre de patients du fait du faible nombre de personnes affectées, ce qui rend le jugement statistique de l'essai clinique moins robuste
- Il y a une difficulté à juger de la pertinence des résultats cliniques, du fait de la méconnaissance de la maladie et de son évolution normale

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.

## **3. Une stratification des maladies afin d'obtenir la désignation orpheline**

Les industries pharmaceutiques utilisent un processus dit de « salami slicing », qui est la division d'une maladie en plusieurs sous-type, jusqu'à atteindre un sous-type ayant un nombre de patient assez faible, pour pouvoir prétendre à l'indication orpheline.

---

<sup>25</sup> Orphanet, The health and economic burden of haemophilia in Belgium: a rare, expensive and challenging disease, 2014

Ce processus sera amplifié avec le séquençage génomique et la médecine personnalisée.

*Par exemple : Le Rituximab, un médicament du laboratoire Roche a initialement été approuvé par la FDA pour le traitement des lymphomes folliculaires non hodgkiniens de type B. Son utilisation a ensuite été élargie en association avec la hyaluronidase, au traitement des lymphomes à grandes cellules B, aux leucémies lymphocytaires chroniques, et aux lymphomes folliculaires.<sup>26</sup> Il génère 3.7 Milliards de dollars de vente aux U.S.<sup>27</sup>*

Generic Name	Orphan Designation	Designation Date
rituximab	Treatment of Rasmussen's encephalitis	11/09/2016
rituximab	Treatment of immune thrombocytopenic purpura	03/12/2002
rituximab	Treatment of pemphigus vulgaris.	02/23/2015
rituximab	Treatment of chronic lymphocytic leukemia	01/29/2004
rituximab	Treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma	06/13/1994
rituximab	Treatment of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (Wegener's Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss Syndrome)	02/14/2006
rituximab and recombinant human hyaluronidase	Treatment of diffuse large B-cell lymphoma	09/07/2016
rituximab and recombinant human hyaluronidase	Treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)	08/22/2016
rituximab and recombinant human hyaluronidase	Treatment of follicular lymphoma	08/22/2016

Figure 5: Désignations orphelines du Rituximab. Source FDA

Un autre exemple de « salami slicing », d'après le Docteur Makary, économiste à John Hopkins, serait de dire qu'un traitement contre le cancer du sein ne vise que les femmes entre 30 et 35 ans.<sup>28</sup>

<sup>26</sup> FDA Registre des médicaments orphelins.  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/listResult.cfm>

<sup>27</sup> <http://www.cnbc.com/2015/12/01/an-obscure-fda-rule-adding-to-drug-company-profits.html>

<sup>28</sup> <http://www.cnbc.com/2015/12/01/an-obscure-fda-rule-adding-to-drug-company-profits.html>

Selon le Dr. Makary, la FDA devrait davantage consulter les professionnels de santé pour savoir si le médicament pour lequel une désignation orpheline a été demandée serait largement utilisée off label.

#### 4. Une utilisation hors AMM du produit

Une fois que le médicament est mis sur le marché, il est souvent utilisé dans d'autres indications, surtout en oncologie (dont font partie presque un tiers des médicaments orphelins). Il dépasse alors le budget que le payeur avait estimé.

L'utilisation hors AMM d'un médicament correspond à l'utilisation du médicament pour une indication qui n'est pas présente dans l'AMM ou pour un groupe de patient, ou une voie d'administration différente de ceux désigné dans l'AMM.

Une étude menée par *America's Health Insurance Plans (AHIP)*<sup>29</sup>, l'association des assurances maladie aux Etats-Unis, sur 45 médicaments orphelins durant trois ans entre 2012 et 2014 aux Etats-Unis, montre que 24% du temps, les médicaments orphelins sont utilisés « off label ». Ce pourcentage d'utilisation off label des médicaments orphelins est similaire à celui des médicaments non orphelins qui est de 21%.<sup>30</sup>

*A titre d'exemple, l'impact budgétaire de l'utilisation hors AMM de quatre médicaments orphelins (Lidoderm®, Provigil®, Sensipar® et Gleevec®) entre 1999 et 2005 ont coûté 495 millions de dollars à Medicaid.*<sup>31</sup>

---

<sup>29</sup> Orphan Drug Utilization and Pricing Patterns (2012 - 2014), Octobre 2016. [https://www.ahip.org/wp-content/uploads/2016/10/OrphanDrug\\_DataBrief\\_10.21.16.pdf](https://www.ahip.org/wp-content/uploads/2016/10/OrphanDrug_DataBrief_10.21.16.pdf)

<sup>30</sup> Radley DC, Finkelstein SN, and Stafford RS. Off-Label Prescribing Among Office-Based Physicians. Archives of Internal Medicine 2006

<sup>31</sup> 3 Kesselheim AS, Myers JA, Solomon DH, et al. The Prevalence and Cost of Unapproved Uses of Top-Selling Orphan Drugs. PLoS ONE 2012

Les agences sanitaires, au moment de la décision sur les conditions de prescription, peuvent décider de limiter la prescription et la délivrance de certains médicaments à des centres de référence pour les maladies rares. Cela permet alors de rationaliser l'accès à ces traitements, et donc de limiter l'impact budgétaire pour les payeurs. On voit notamment la mise en place de ces centres en France et en Italie.

Certaines clauses de volume que nous verrons dans la Troisième partie **(II.3)** permettent de limiter l'impact budgétaire causé par ces utilisations off label.

### III. Le rôle des patients

Les associations de patients collaborent avec l'Industrie Pharmaceutique **(I)** et les Autorités de santé **(II)** lors du développement et de l'évaluation du médicament. Elles peuvent aussi rechercher des financements pour payer les « out-of-pocket » des patients **(III)** ou financer des recherches sur les maladies rares **(IV)**.

#### 1. Collaboration avec l'industrie pharmaceutique

A cause du fort besoin de traitement et de la gravité des pathologies orphelines, les associations de patients sont très présentes et actives. Elles collaborent avec les industries pharmaceutiques.

Une bonne relation entre le laboratoire et les associations de patients peut accélérer le recrutement des tests cliniques. Cela a été le cas, par exemple, lors des essais de la maladie de Duchenne<sup>32</sup> de PTC Therapeutics

Aussi, collaborer et être proche des associations de patients est très important pour la compréhension des préférences des patients lorsqu'il y a des alternatives (IV, VO), dans un contexte où le out-of-pocket des patients est de plus en plus fréquent.

Commenté [AP7]: Ne pas mettre de majuscules partout !

---

<sup>32</sup> Pharm Exec Roundtable, 2015, <http://www.pharmexec.com/what-s-real-rare-disease-pharm-exec-roundtable?pageID=2>

## 2. Partenaires des autorités de santé<sup>33</sup>

Les patients coopèrent avec les Autorités de Santé lors de l'évaluation des médicaments. En partageant leur expérience personnelle, ou l'expérience des patients en général, les patients aident les autorités de santé à mieux comprendre le fardeau de la maladie.

## 3. Recherche de sources de financement

Les médicaments orphelins sont coûteux et ne sont pas systématiquement remboursés. En moyenne 20% des médicaments orphelins ayant obtenu une AMM orpheline centralisée sont remboursés en France, et en Allemagne.<sup>34</sup>

Les patients sont amenés à devoir trouver une source de financement (programmes d'assistance, donations, ONG, fondations, organisations internationales ou gouvernements) afin de pouvoir prendre en charge le paiement ou le co-paiement.

Le co-paiement peut être un frais déductible, un pourcentage des frais de la pathologie... Ces co-paiements peuvent être fixes (Italie, Autriche...), variables (Allemagne, UK), ou une combinaison des deux (France).

*Voir annexe : co-paiements en Europe*

## 4. Investissement par les associations de patients

L'association peut aussi investir dans le développement de molécules. Cela a été le cas de la *Cystic Fibrosis Foundation* dans les années 90, qui a financé 100% des coûts de développement d'un programme de recherche dans la Mucoviscidose de Vertex Pharmaceuticals, contre 15% de royalties. L'investissement a été de 150 Millions d'Euros et le médicament est devenu un blockbuster.

---

<sup>33</sup> <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance>

<sup>34</sup> Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016 The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0501-4>

En France, l'AFM-Téléthon a créé un fond similaire.

#### **IV. Accessibilité des médicaments en Europe**

L'accessibilité des médicaments en Europe, suite à l'AMM centralisée accordée par l'EMA et les différentes incitations de l'EMA et la FDA ont permis de booster la recherche sur les maladies orphelines, mais les systèmes de santé nationaux peinent à soutenir les prix élevés des médicaments. Ces derniers cherchent de nouveaux moyens de remboursement pour les médicaments orphelins qui prennent en compte le risque, le fait que les patients ont besoin d'un accès au médicament rapidement car ce sont souvent des maladies graves, et le fait que le budget des systèmes de santé est limité.

Selon EURORDIS, plus de 8% des patients n'ont pas accès aux médicaments orphelins dont ils ont besoin<sup>35</sup>. L'accessibilité est disparate pour les pays européens, 90% des médicaments sont présents en France, au Danemark, au Pays Bas, alors que seulement 2/3 le sont en Hongrie, Belgique, et Italie.

Les prix faibles des médicaments créent une pénurie dans certains pays où les prix sont les plus bas à cause des mesures prises par ces derniers suite à la crise économique (Grèce, Portugal). Ces pays ne sont plus attractifs pour l'industrie pharmaceutique.

*Voir Annexe : Incitations permettant une meilleure accessibilité du marché des médicaments orphelins en Europe.*

#### **Conclusion**

L'investissement dans le développement des médicaments orphelins est risqué pour les industriels.

---

<sup>35</sup> <http://www.eurordis.org/content/survey-patients%E2%80%99-access-orphan-drugs-europe>

En effet, ils ont des difficultés à générer des preuves d'efficacité du médicament lors des essais cliniques à cause du faible nombre de patients, et de la méconnaissance de la maladie et de son évolution naturelle.

De plus, le faible nombre de patients souligne l'importance pour les industriels d'être le premier ou le meilleur sur le marché pour l'indication donnée, au risque de ne pas être utilisée par les patients, qui changeraient difficilement d'un traitement à l'autre, alors que leurs maladies sont souvent graves.

Enfin, il est aussi difficile pour l'industriel de prévoir la taille de marché qu'il aura au niveau global, étant donné les disparités entre pays de diagnostic, management de la maladie, et politiques de prix et remboursement.

Les payeurs subissent prennent un risque en remboursant les médicaments orphelins qui sont des produits coûteux, avec peu de preuves d'efficacité clinique. Ces prix élevés sont souvent acceptés sous prétexte que le nombre de patients étant très faible, l'impact budgétaire sera faible, mais l'utilisation off label de ces produits résulte en un dépassement du budget initialement prévu par le payeur.

D'autre part, les médicaments orphelins répondent à un fort besoin de santé publique car ils traitent des maladies très graves où les patients n'ont souvent aucune alternative thérapeutique. C'est pourquoi les associations de patients sont très actives, collaborent avec les industriels afin qu'ils répondent au mieux à leurs besoins, et collaborent avec les autorités de santé lors de l'évaluation des traitements.

Leur lobby met en lumière les problèmes d'accessibilité des médicaments orphelins en Europe.



### **3 ème partie : Focus sur la problématique d'accessibilité des médicaments orphelins en Europe**

Les prix trop élevés des médicaments orphelins menacent leur accessibilité dans les pays Européens. Alors que l'AMM des médicaments orphelins est centralisée, le prix est fixé au niveau national selon plusieurs critères dont l'importance est différente selon chaque pays. L'accessibilité des médicaments dans certains pays dépend de la stratégie du laboratoire et des décisions prises par les Autorités de santé nationales concernant le remboursement des médicaments.

Nous allons voir les enjeux de fixation de prix en Europe (I), les Instruments de fixation de prix (II) Enfin, nous développerons les politiques de prix, remboursement, et d'accès au marché des médicaments orphelins (III) mises en place par l'Angleterre, l'Allemagne et la France.

Commenté [AP8]: Idem

#### **I. Fixation du prix en Europe**

Nous allons voir les enjeux de fixation du prix des médicaments (I) puis leur évolution (II)

##### **1. Enjeux**

Les médicaments occupent une forte part du GDP (1.4%) et représentent une part qui peut être très variable des dépenses de santé (de 7% au Danemark à 26% en Hongrie).

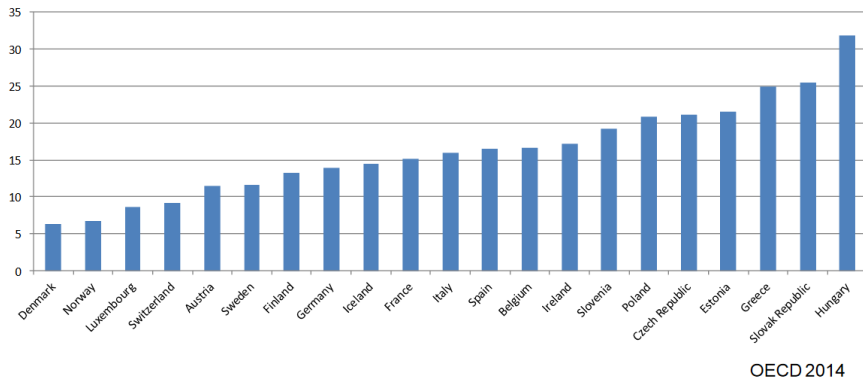


Figure 6: Part des dépenses de santé dans le GDP dans les pays Européens<sup>36</sup>

Le prix des médicaments remboursables est la plupart du temps régulé en Europe avec une négociation entre le laboratoire qui veut compenser ses forts coûts de Recherche et Développement, et les payeurs qui ont une responsabilité morale envers les patients d'assurer un accès aux soins. Le payeur est la plupart du temps unique, sauf dans certains cas, comme en Allemagne, où la négociation peut se faire par Länder (État fédéré d'Allemagne).

Le prix est le plus souvent fixé par rapport au montant remboursé, pris en charge par le système de santé national. Le patient peut cependant parfois avoir à assumer une partie des frais.

La fixation du prix implique l'intervention d'une HTA (Health Technology Assessment), l'HTA se base sur les critères médicaux, pharmacologiques, médico-économiques.

*Definition from World Health Organization: Health technology Assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarises information about the medical,*

<sup>36</sup> OCDE, <http://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/statistiques-sante.htm>

*social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner.*<sup>37</sup>

Les problèmes d'accessibilité des médicaments sont particulièrement importants pour les pays d'Europe de l'Est où les prix plus bas des médicaments génèrent une importation parallèle des produits vers l'Europe de l'Ouest et l'Europe du Nord.

Aussi, les Industriels ont tendance à retirer de la vente leurs produits dans certains pays, si leur marge est trop faible pour justifier une commercialisation dans le pays.

## **2. Evolution des prix des médicaments orphelins d'après les interviews d'experts du marché orphelins<sup>38</sup>**

Tous les prix des médicaments sont sous pression, y compris ceux des médicaments orphelins. Au-delà de la simple désignation de médicaments orphelins, c'est la valeur du produit, la rareté de la population, les investissements qui ont été déployés, qui vont compter.

Il y a cependant une différence si le médicament traite une centaine de milliers de personnes, par rapport à s'il traite une poignée de milliers de personnes. Dans ce cas-là, les payeurs ont moins peur du coût global du médicament. Ils comprennent l'importance de laisser un retour sur investissement des entreprises pharmaceutiques et comprennent le risque qui a été pris pour le développement d'un produit qui ne traite que 5-6 mille personnes aux USA par exemple.

Le problème vient lorsque ces produits ne sont pas utilisés uniquement pour cette petite population, mais quand l'utilisation est élargie en « *off label* ». Ou lorsque des

---

<sup>37</sup> WHO, HTA definition. <http://www.who.int/health-technology-assessment/about/Defining/en/>

<sup>38</sup> Scrit. Interview d'experts du marché orphelin. 2017 <https://scrip.pharmamedtechbi.com/SC098287/Scrip-Asks-What-Will-Happen-In-Orphan-Drug-Pricing-In-The-Next-Five-Years>

indications thérapeutiques sont ajoutées dans l'AMM sans révision du prix, ou avec une faible baisse de prix.

Selon le CEO d'Akari Therapeutics, les produits qui touchent une très faible partie de la population et augmentent drastiquement la qualité de vie et l'évolution de la maladie ne seront pas affectés car l'impact budgétaire sera faible par rapport au bénéfice apporté.

De plus, ces médicaments innovants peuvent améliorer la compréhension et la recherche dans des aires thérapeutiques plus larges que les maladies orphelines.

*A titre d'exemple, le traitement contre l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le Soliris (eculizumab), est le premier médicament bloquant le complément du système immunitaire et évitant le processus inflammatoire.*

*C'est une nouvelle façon de traiter les maladies auto immunes qui pourrait être utilisée de façon plus élargie et améliorer le traitement des maladies auto-immunes en général. Les médicaments orphelins amènent donc une innovation.*

Lors des études cliniques des médicaments orphelins, on peut gagner également et par exemple en compréhension des fonctionnements d'un gène et cela permet une meilleure compréhension des maladies liées à plusieurs gènes.

## II. Instruments de fixation de prix<sup>39</sup>

Cinq instruments de fixation de prix sont principalement utilisés en Europe. Nous allons les décrire brièvement (1) puis nous développeront l'External Price Referencing (2), une méthode utilisant les prix des pays voisins pour fixer le prix du médicament dans un pays donné. Or, l'EPR amène les industriels et les payeurs à utiliser des "Managed Entry Agreements" (MEA) afin de garder des prix faciaux élevés et rester attractifs.

**Commenté [AP9]:** DONNER LA SIGNIFICATION DU SIGLE LA PREMIERE FOIS QUE VOUS L'UTILISE

---

<sup>39</sup> WHO – Access to new medicines

C'est pourquoi nous développerons ensuite les MEA (3) qui sont des contrats entre les Autorités de Santé et les Industriels, permettant de prendre en compte le manque de preuves d'efficacité clinique et le risque budgétaire.

### 1. Cinq instruments de fixation de prix

Instrument de fixation de prix	Description
"Rate-of-return regulation"	Contrôle de prix indirect ou la contribution de l'Industriel au développement du médicament et de l'économie est prise en compte
"ERP"	A recours au Benchmarking du prix des médicaments dans les autres pays
"Cost plus pricing"	Contrôle la marge de l'Industriel en fixant le prix en fonction du coût du médicament.
"Clinical and cost-effectiveness pricing"	La valeur du médicament est définie par rapport aux coûts des médicaments et à son efficacité clinique comparée à des traitements alternatifs
"VBP – Value Based Pricing"	Le prix est basé sur le coût-efficacité du médicament

### 2. External reference pricing

La méthode la plus communément utilisée est l'« external price referencing » (EPR), qui pour fixer un prix dans un pays, compare les prix adoptés par des pays de référence, ou le prix moyen européen. L'EPR est utilisé par beaucoup de pays mais la méthode utilisée peut différer (nombre de pays de références utilisés, calcul du prix de référence). Les pays de référence utilisés sont souvent les pays limitrophes, ou les pays où les conditions économiques sont similaires.

Lors de l'utilisation de l'EPR, on se rend compte qu'un prix bas dans un pays peut diminuer le prix dans plusieurs pays Européens. L'EPR pousse les industries

pharmaceutiques à lancer d'abord leurs produits dans les pays où elles pourraient obtenir le prix le plus élevé.

D'où l'absence de médicaments dans certains pays ou le long délai à attendre avant la disponibilité du produit sur le marché.

Un moyen pour ne pas diminuer le prix moyen européen du médicament sur le marché est d'utiliser des contrats qui permettent de fixer un prix élevé, mais d'avoir ensuite des réductions et des rabais sous certaines conditions

L'EPR a donc ses limitations car les payeurs peuvent payer plus que leurs voisins, comme les listes officielles de prix ne mentionnent pas les contrats négociés entre les payeurs et les industries pharmaceutiques, qui sont confidentiels.

### 3. Managed entry agreements

Des méthodes d'entrée sur le marché comme les "*managed entry agreements*" sont utilisées. Ce sont des contrats confidentiels entre les industries pharmaceutiques et les payeurs qui permettent un remboursement du produit sous certaines conditions. Ces conditions peuvent être financières ou cela peut être des conditions de résultat.

Ces contrats sont particulièrement appropriés pour les produits très coûteux, et lorsqu'il y a des incertitudes sur l'efficacité des traitements dans la vie réelle, sur leur utilisation future, sur leur position dans la stratégie thérapeutique, et sur leur impact budgétaire pour les payeurs.

Le lobbying, et la pression des associations de patients, lorsqu'elles existent pour la maladie, peuvent jouer un rôle important dans la mise en place de ces contrats. En effet, les autorités de santé doivent alors trouver un moyen de permettre l'accès rapide de ces traitements.

Commenté [AP10]: Pas systématique et pas toujours gagnant

Une étude<sup>40</sup> montre que sur 26 OMP, commercialisés entre 2006 and 2012 en Europe, 42 MEA ont été réalisés, 55% étaient basés sur la performance 45% étaient des accords financiers. L'Italie est le pays qui a fait le plus de MEA (15), suivi par les Pays Bas (10), l'Angleterre et le Pays de Galles (8) et la Belgique (4).

Les MEA peuvent être utilisés pour couvrir un risque d'ordre financier ou se prémunir contre le fait que l'efficacité en vie réelle n'est pas la même que celle constatée lors des essais cliniques.<sup>41</sup>

MEA	Types
Contrats d'ordre financier	"Capping"
	Réduction
	Accords Prix-Volume
Contrats de Performance	Paiement au résultat
	'Coverage with evidence development'

Les contrats peuvent être d'ordre financier, ce qui régule l'impact budgétaire de l'entrée sur le marché d'un nouveau produit.

Ces contrats peuvent être de trois types :

- "Capping" : Fixation du prix pour une certaine durée de traitement par patient, au-delà de laquelle l'Industriel doit fournir gratuitement les traitements des

<sup>40</sup> Orphan Journal of Rare Diseases. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries.2013 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882782/>

<sup>41</sup> WHO. Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Europe. 2016 [http://www.who.int/medicines/technical\\_briefing/tbs/TBS2016\\_Pricing\\_Policies.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2016_Pricing_Policies.pdf?ua=1)

cycles suivants si le patient en a besoin. Cela permet de s'assurer une limite d'utilisation du produit par patient. Une dose par patient est estimée, et si le patient en utilise davantage, alors elles doivent être fournies gratuitement par le laboratoire/ ou alors le laboratoire devra fournir gratuitement des doses aux prochains patients. Un « Capping » a été utilisé pour le Lucentis<sup>42</sup> (Ranibizumab) du laboratoire Novartis en 2008. Il s'applique à certains patients qui répondent à des critères précis de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Le NHS ne paie que pour 14 injections de produit par patient affecté. Si des injections supplémentaires sont nécessaires, c'est le laboratoire Novartis qui les prendra en charge.

- Réduction : Un contrat commercial confidentiel entre le payeur et le laboratoire
- Accords Prix-Volume : le but est de limiter l'accès du traitement à une population cible. Si les ventes dépassent un certain volume, le prix unitaire du produit pour le payeur diminue, ou le laboratoire doit rembourser un certain montant. Ces contrats sont très souvent utilisés en Europe, surtout en France.

Ils permettent parfois de générer davantage de preuves d'efficacité du médicament en permettant la collecte de données supplémentaires d'utilisation en vie réelle du médicament.

Les contrats de performance peuvent être de deux types :

- Paiement au résultat : Ils permettent de surveiller l'utilisation et garantir le ratio coût efficacité du médicament en liant directement le prix du médicament avec sa performance. Pour chaque non répondeur, le laboratoire doit faire une réduction sur le prix du traitement ou rembourser l'ensemble du traitement. Cela implique un suivi très précis de l'évolution des traitements par registres.

**Commenté [AP11]:** Attention à la présentation ; ils doivent mentionner juste après les 2 points. Donc repositionner la phrase suivante

---

<sup>42</sup> <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/news/ranibizumab-dose-cap-scheme-for-amd-patients-revealed-by-nice/10005768.article>



*Exemple : Ils sont souvent utilisés en Italie, et sont utilisés pour l'Hépatite C en France*

- « *Coverage with evidence development* »: Le produit est remboursé à condition que le laboratoire collecte des preuves additionnelles de l'efficacité/ la non nocivité du médicament.

Exemple : Les médicaments orphelins au Pays bas où les hôpitaux ont dû faire des recherches pour prouver la bonne utilisation et l'efficacité du médicament dans la vraie vie: Une réévaluation a eu lieu après 4 ans.

### **III. Particularités nationales**

Chaque pays en Europe a une façon différente de fixer le prix et le remboursement des médicaments.

Il peut y avoir une utilisation de listes positives (médicaments qui peuvent être prescrits et remboursés par une partie tierce) comme en Allemagne, en Angleterre, et en Espagne, ou des listes négatives (liste de médicaments qui ne peuvent pas être prescrits par un parti tierce (UK, DE).

Au sein de chaque pays, il peut y avoir des processus de prix et remboursement spéciaux si le médicament est orphelin ou pas. Ces différentes réglementations les rendent plus ou moins attractives pour l'industrie pharmaceutique et influencent le choix de priorisation des industries pharmaceutiques lors du lancement sur le marché des médicaments orphelins.

Nous allons voir les différentes méthodes de fixation de prix et de remboursement pour les médicaments orphelins aux UK (1), en Allemagne (2), et en France (3).

#### **1. Angleterre**

Le prix est contrôlé indirectement par le PPRS qui limite les profits des industries pharmaceutiques. Un organisme spécial au sein du NICE évalue le médicament ultra

orphelin. Différents *Patient access scheme* peuvent être utilisés pour entrer dans le marché

Le prix peut être négocié directement entre l'entreprise pharmaceutique et le pays ou indirectement, au UK par le PPRS : un prix de référence est fixé et le patient doit payer la différence entre ce prix de référence et le prix du médicament acheté, en plus des co-paiements habituels.

### **Evaluation par le HST pour les « *Highly specialized medicine* »<sup>43</sup>**

Depuis 2013, le NICE a un organisme spécial d'évaluation pour les "*Highly specialized medicine*", dont fait partie les médicaments ultra orphelins : le "*Highly specialised technology evaluation (HST)*"<sup>44</sup>, qui se base sur les coûts et bénéfices. Le HST a été mis en place pour prendre en compte les circonstances particulières des traitements concernant un groupe très restreint de patient ayant très peu de traitements, et assurer retour sur investissement favorable aux industries pharmaceutiques développant ces traitements.

En effet, le NICE reconnaît que les médicaments ultra orphelins soulèvent des problématiques particulières<sup>45</sup>

Faibles preuves d'évidence de l'efficacité	Autres facteurs pris en compte, au-delà du coût/efficacité
<ul style="list-style-type: none"><li>• Population petite et hétérogène</li><li>• Etudes cliniques courtes</li><li>• Compréhension de la maladie et de son évolution naturelle limitée</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valeur apportée à la société</li><li>• Gravité de la maladie</li><li>• Disponibilités de traitements alternatifs</li></ul>

<sup>43</sup> <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-gets-go-ahead-to-fast-track-more-drug-approvals>

<sup>44</sup> <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance>

<sup>45</sup> <http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-social-sciences/social-policy/hsmc-library/Priorities2016/Sheela-Upadhyaya.pdf>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manque de comparateur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coût pour le patient si le médicament n'est pas remboursé</li> <li>• Allocation des ressources</li> </ul>
---	--

Les spécialités soumises à cette évaluation sont identifiées par le *National Institute for Health research Horizon*, 20 mois avant l'Autorisation de mise sur le marché si c'est un nouveau médicament, ou 15 mois avant l'autorisation d'une nouvelle indication.

Le HST prévoit de conduire l'évaluation de 2-3 produits par an,<sup>46</sup> les produits identifiés par le HST, dont le QALY ne dépasse pas 100 000£ et l'impact budgétaire est inférieur à 20 Millions de pound les trois premières années de lancement, sont automatiquement approuvés par le NICE.<sup>47</sup>

Mais tout traitement dont l'impact budgétaire sur le NICE, qui pourrai probablement dépasser la barre des 20 millions de pound pour le NICE les trois premières années, seront sujet à un second processus de négociation afin de mettre en place des accords commerciaux qui réguleront l'impact budgétaire et permettront l'accessibilité par le NHS.

Selon l'ABPI, *Association of the British Pharmaceutical Industry*<sup>48</sup>, cela ralentira l'accès au marché des médicaments alors que l'accès aux nouveaux traitements aux UK est beaucoup moins bien par rapport à l'Allemagne ou la France, où les patients ont 7 fois plus de chance d'avoir accès à un nouveau traitement.

---

<sup>46</sup> IPSOR, Scientific presentation database. 2016  
<https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/64109>

<sup>47</sup> <http://pharmaphorum.com/views-and-analysis/three-nice-thresholds-for-cost-effectiveness-does-that-make-sense/>

<sup>48</sup> [http://www.pharmatimes.com/news/nice\\_oks\\_20m\\_budget\\_impact\\_limit\\_for\\_new\\_drugs\\_1189034](http://www.pharmatimes.com/news/nice_oks_20m_budget_impact_limit_for_new_drugs_1189034)

## Managed Entry Agreement en Angleterre <sup>49</sup>

En 2009 le PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*) met en place le *Patient access scheme* (PAS) afin d'améliorer l'accès aux médicaments dont l'ICER était trop élevé par rapport aux ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) communément utilisés par le NICE.

Définition de l'ICER (incremental cost-effectiveness ratio)<sup>50</sup> : ratio utilisé lors des analyses coût efficacité qui définit le coût efficacité incrémental moyen d'une intervention par rapport à une autre, pour une unité de mesure de l'effet.

Il est défini de la différence de coûts de deux interventions, divisé par la différence de leurs effets.

$$ICER = \frac{(C_1 - C_0)}{(E_1 - E_0)}$$

Où C1 et E1 sont respectivement le coût et l'effet de la nouvelle intervention et C0 et E0, le coût et l'efficacité du groupe contrôle. Lors de l'analyse coût utilité, l'ICER est synonyme de coût par QALY (quality-adjusted life year).

L'ICER est habituellement de 20 000- 30 000 £<sup>51</sup> mais il est passé 100 000 £, puis plus récemment à 300 000£ pour les traitements des maladies très rares évaluées par le HST afin d'assurer une marge correcte pour l'Industrie pharmaceutique<sup>52</sup>

Le PAS permet d'améliorer l'ICER pour éviter de ne pas être recommandé par le NICE et d'être sur une liste négative de produits non remboursés. Le NICE peut rayer, ou ne pas faire apparaître le produit dans les guidelines de pratiques cliniques de la NHS à cause d'un mauvais bénéfice/ risque, d'un manque de preuves, ou d'un mauvais

---

<sup>49</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882782/>

<sup>50</sup> <http://www.gabionline.net/Generics/General/What-is-the-incremental-cost-effectiveness-ratio-ICER>

<sup>51</sup> Appleby, John; Devlin, Nancy; Parkin, David (2007). "NICE's cost effectiveness threshold". *BMJ*. (<http://www.bmj.com/content/335/7616/358>)

<sup>52</sup> "Three NICE thresholds for cost-effectiveness: does that make sense? - *Pharmaphorum*". *Pharmaphorum*. 2016-11-25. Retrieved 2017-01-10.

cout efficacité. Si c'est le cas, alors le marché en Angleterre pour ce médicament sera très fortement restreint car les médicaments ne seront

Le choix de faire un PAS revient au laboratoire. Une fois proposé, c'est le *Department of Health to the Patient Access Schemes Liaison Unit (PASLU)*, au sein du NICE, qui définit la faisabilité de l'implémentation du PAS dans le NHS en Angleterre et au pays de Galles.

Nous avons croisé la liste des médicaments ayant un PAS disponible sur le site du NICE avec la liste des médicaments orphelins actuellement mis sur le marché, qui est disponible sur Orphanet. Il y a actuellement 110 médicaments qui bénéficient d'un PAS dont 24 (soit 22%) sont des médicaments orphelins.

Patient access scheme

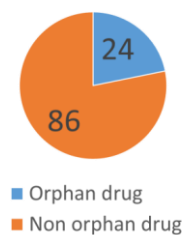


Figure 7: Nombre de médicaments orphelins ayant un PAS en Angleterre. Sources: Orphanet et NICE

Environ 70% des PAS des médicaments orphelins et non orphelins sont des "simple discount", ce sont des réductions de prix, par rapport au prix listé, confidentielles entre l'industriel et le NICE, et applicables à toutes les indications. Le PAS "simple discount" est le schéma prédominant car il ne nécessite aucun coût administratif supplémentaire et est donc le plus facile à implémenter.

Les autres types de PAS utilisés pour les médicaments orphelins sont des "dose cap" et "time cap" : si le patient répondeur nécessite encore le traitement après un nombre défini de cycles ou de temps de traitement, alors l'industriel donnera gratuitement la suite du traitement de ces patients.

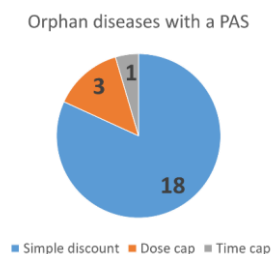


Figure 8: Types de PAS des médicaments orphelins en Angleterre. Source : NICE et Orphanet

Ces PAS permettent d'améliorer le rapport coût-efficacité et d'apparaître dans les recommandations du NICE

*Voir Annexe : Liste des médicaments Orphelins ayant un PAS*

*Voir Annexe : Descriptif des différents PAS utilisés*

## 2. Allemagne

Il n'y a pas de processus spécial de fixation de prix et de remboursement pour les médicaments orphelins mis en place par l'IQWiG (Organisme évaluateur des produits de santé), ou par l'assurance maladie allemande, le GKV.

Les médicaments orphelins sont remboursés intégralement par l'assurance maladie (GKV). D'après la nouvelle réglementation allemande de 2011 du marché pharmaceutique AMNOG, tous les médicaments sous brevets sont sujets à une analyse coût efficacité afin de négocier leur prix dans les 12 mois suivant leur mise sur le marché.

Cependant, les médicaments orphelins ayant un chiffre d'affaire de moins de 50 millions d'euros/an sont exemptés de cette analyse coût efficacité. Cela est dû au fait que les Autorités de santé allemandes considèrent que les médicaments orphelins ont déjà prouvé leur bénéfice thérapeutique additionnel significatif lors de leur demande d'Autorisation de Mise sur le Marché centralisée. Les médicaments orphelins n'ont pas de traitement alternatif ce qui rend la comparaison avec d'autres traitement impossible,

résultant en une fixation libre du prix. Cela n'est plus le cas lorsque le médicament dépasse le seuil des 50 millions d'euros/an.

*Exemple : Pirfenidon (2012), le deuxième traitement évalué sous AMNOG, et le premier médicament orphelin évalué par le nouveau système de remboursement allemand a lors des négociations une diminution de prix de 11% (en plus de la réduction obligatoire de 16%), durant deux ans.*

L'exemption que jouit les médicaments orphelins face à la loi AMNOG est actuellement remise en question, ce qui signale un potentiel risque pour le succès commercial des médicaments orphelins en Allemagne, et souligne la forte nécessité des médicaments orphelins à avoir des preuves d'efficacité.

Depuis 2003, les *Statutory Health Insurance* (SHI), qui sont les fonds régionaux, peuvent négocier des réductions et des contrats avec les industries pharmaceutiques, à la place du *Fédéral Joint Committee* (G-BA). Cela permet d'aussi d'augmenter la compétition avec les différentes assurances de santé. Les MEA peuvent donc être au niveau régional et/ ou national.

### 3. France

Le prix d'un médicament est négocié entre l'industrie pharmaceutique et le CEPS. Les considérations prises en compte sont le bénéfice clinique additionnel que procure le médicament, le prix des autres médicaments qui traitent la même maladie, la prévision des ventes. Les médicaments innovants (ASMR 1 à 3) bénéficient d'une garantie de prix européen et sont a priori assurés d'obtenir un prix supérieur à leurs comparateurs.

Un système d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et de clauses de volumes sont particulièrement intéressants pour les médicaments orphelins.

Le système d'ATU peut être utilisé pour les traitements contre les maladies graves, rares, sans traitement existant.

**Commenté [AP12]:** Ca serait quand même bien de citer un peu les textes pertinents du code de la santé publique.

Selon l'article R5121-68 du code de la santé publique<sup>53</sup>, la demande d'ATU doit être adressée à l'ANSM et doit comporter des éléments permettant d'établir l'absence de traitement approprié pour traiter la maladie grave ou rare en question, ainsi que l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement.

Il y a deux types d'ATU <sup>54</sup>:

ATU de cohorte	ATU nominatives
<p>Elles sont sollicitées par le laboratoire et accordées à des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats d'essais thérapeutiques menés en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).</p> <p>La demande d'AMM doit avoir été déposée ou l'entreprise intéressée doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé</p>	<p>Elles sont demandées par le médecin prescripteur au bénéfice d'un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale.</p> <p>Elles sont accordées si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.</p>

En 2014, 10 des 15 médicaments orphelins en France ont été rendus disponibles aux patients grâce à ce système d'ATUs.<sup>55</sup>

Depuis la LFSS 2017, d'après l'article 95, il y a de nouveaux mécanismes de financement des ATU<sup>56</sup> avec un arrêt des financements par la dotation spécifique au titre des Missions d'Enseignement, Recherche, Référence et Innovation (MERRI) et par

**Commenté [AP13]:** VRAIMENT RELISEZ-VOUS POUR LES FAUTES !!! J'EN AI SUREMENT OUBLIE UN GRAND NOMBRE

**Commenté [AP14]:** Sur les ATU, vous ne citez pas la LFSS 2017 et les nouveaux mécanismes de financement ?

<sup>53</sup> Article R5121-68 du code de la santé publique.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000026968481&idSectionTA=LEGISCTA000026968491&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140430>

<sup>54</sup> Ministère de la santé : <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>,

Article 5- Directive 2001/83/CE pour l'ATU nominative, Article 83-Regulation no.276/2004/ pour l'ATU de cohorte

<sup>55</sup> Commission européenne, Inventory of Union and Member State incentives, 2015.[http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan\\_inv\\_report\\_20160126.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf)

<sup>56</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/12/23/ECFX1623944L/jo#JORFARTI000033680787>



les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC). Un nouveau fond pour le financement de l'innovation pharmaceutique d'une dotation initiale de 876 M€ contribuera, entre autres, au financement des ATU.

Des accords, tels que l'instauration de clauses volumes et le plafonnement du coût de traitement annuel, le plafonnement des dépenses hospitalières, sont utilisés. Ces clauses permettent au laboratoire de garder un prix facial élevé, le prix facial étant le prix affiché, sans prise en compte des promotions. Garder un prix facial élevé en France permet d'avoir un prix plus élevé dans les autres pays Européens qui se base sur des pays de référence pour fixer leurs prix.

Le CEPS décida de réguler les dépenses de certains médicaments orphelins, en implémentant un mécanisme en 2008 fixant un budget plafond utilisé pour le médicament, Au-delà d'un certain volume de médicament vendu, le laboratoire a l'obligation de prendre en charge gratuitement tous les patients éligibles au-delà de la population sur laquelle le laboratoire se sera accordé avec le CEPS (qui correspond en général à la population cible définie par la Commission de Transparence).<sup>57</sup>

*Exemple : Ce mécanisme a été utilisé à deux reprises, la première fois pour le Naglazyme (Galsulfase, traitement contre les mucopolysaccharides de type 6), et la seconde fois pour Soliris (eculizumab, traitement des hémoglobinuries nocturnes paroxystiques). Cela incite le laboratoire à restreindre ses ventes à un certain volume (et donc à diminuer l'utilisation off label)*

Une étude développée par Quintiles/IMS<sup>58</sup> portant sur l'évolution des ASMR, suite aux études post-inscriptions de 105 médicaments orphelins ayant une indication orpheline en France entre 2005 et 2016 montre que les études post inscriptions rassurent sur l'utilisation en vie réelle des médicaments. Sur 9 cas sur 13 de

---

<sup>57</sup> Article 14 de l'accord cadre. 2.2.3. Comité économique des produits de santé (CEPS) Rapport d'activité 2008. Paris: Comité économique des produits de santé (CEPS); 2009. <http://www.hosmat.fr/hosmat/LPP/rapport-CEPS-2008.pdf>

<sup>58</sup> IPSOR, Impact of post-inscription studies on reassessment in France ([https://www.ispor.org/research\\_pdfs/54/pdf/PHP311.pdf](https://www.ispor.org/research_pdfs/54/pdf/PHP311.pdf))

**Commenté [AP15]:** C'est l'article 14 de l'accord cadre à citer je pense en note de bas de page. Et il ne s'agit pas tout à fait de cela. Ce surtout une obligation de prendre gratuitement en charge tous les patients éligibles au-delà de la population sur laquelle le labo se sera accordé avec le CES (en général la population cible définie par la CT dans son avis)

réévaluation de l'ASMR, l'ASMR a été maintenue ou améliorée. Il y a une forte demande par les payeurs de données en vie réelle.

Il est nécessaire de le prendre en considération et de l'anticiper afin d'optimiser le remboursement et le prix des médicaments. Une mise en place d'un système de collecte de données public, et non privé serait pertinente.

## **Conclusion**

La mise en place des « *Managed Entry Agreements* » est particulièrement intéressante pour les médicaments orphelins. Cependant, les MEA basés sur les performances, qui nécessitent la collecte d'informations cliniques des patients en vie réelle, demandent un très fort investissement de la part des industriels au niveau logistique et organisationnel afin de collecter l'ensemble des données.

Certains pays européens, tels que l'Italie ont mis en place un registre national, utilisé en commun par plusieurs industriels. Cela facilite la collecte des données cliniques, diminue l'investissement de coût administratif des industriels, et naturellement augmente le nombre de MEA en Italie.

Jusqu'à présent, il y a eu peu de consensus entre les pays européens pour se mettre d'accord sur la façon la plus appropriée d'évaluer un médicament. La diversité des politiques de prix et de remboursement des médicaments orphelins en Europe est un réel défi pour les industriels.

Une coordination au niveau européen d'évaluation et de fixation de prix pourrait améliorer et accélérer la négociation entre les industriels et les organismes payeurs, et donc améliorer l'accessibilité des médicaments.

## **4<sup>ème</sup> Partie : Evolution du pricing des médicaments orphelins : vers une collaboration inter-pays au niveau européen ?**

L'association de patients atteints de maladie rare EURORDIS a mis en lumière la pertinence de la collaboration des pays européens pour la négociation des prix des médicaments orphelins (I).

Nous allons d'abord décrire les différents groupes de travail qui améliorent la communication et la coordination entre les des autorités de santé au niveau européen. Ces derniers peuvent contribuer à la mise d'une collaboration Européenne de fixation de prix au niveau Européen (III).

### **I. Pertinence d'une collaboration de négociation de prix au niveau européen, proposée par Eurordis et EPD**

Nous allons décrire les deux solutions proposées par Eurordis et EPD (*European Patients forum*) pour faciliter l'accès des médicaments orphelins en Europe. Tout d'abord, la mise en place d'une table de négociation de prix au niveau européen avec une évolution du prix dans le temps et une mise en commun de données collectées. **1)**, Ensuite nous verrons l'importance d'un dialogue entre le laboratoire et le payeur très tôt dans le développement du médicament **2)**.

#### **1. Une table de négociation et une collecte de donnée au niveau européen**

La mise en place d'une table de négociation de prix composée d'un groupe d'Etats Membres permettrait une coopération entre les payeurs

Ces négociations s'appuieraient sur une évaluation de la valeur et seraient liées à la production de preuves d'efficacité après commercialisation avec une évolution du prix dans le temps. Pour les traitements ciblant de petites populations, l'apport de preuves tout au long du cycle de vie du produit est particulièrement pertinent afin d'améliorer la sécurité et l'efficacité, ainsi que de définir les groupes de patients cibles. Cela permet de prendre en compte le degré d'incertitude élevé sur l'efficacité du médicament au moment de l'autorisation initiale de mise sur le marché.

Commenté [AP16]: Reformuler

Les médicaments orphelins ont une portée restreinte, principalement délivrée dans le cadre de l'hôpital et prescrit par des médecins experts. De ce fait, les données issues des phases post-commercialisation sont des données de centres hospitaliers et sont relativement faciles à collecter, par rapport aux données de santé de ville.

Cette approche collaborative permettrait une fixation de prix et une entrée sur le marché accélérée et un retour sur investissement plus rapide pour les producteurs.

L'industrie pharmaceutique est favorable, pour les médicaments orphelins, à une approche européenne du marché. En effet l'approche fragmentée au niveau national actuellement utilisée est complexe pour l'industrie pharmaceutique car elle doit s'adapter aux demandes de chaque payeur. Aussi, cette mise sur le marché accélérée leur permettra d'avoir un retour sur investissement plus rapide et peut leur permettre d'accéder à davantage de pays.

## **2. Un dialogue entre payeurs et laboratoires dès la phase II des essais cliniques**

Un dialogue entre payeurs et laboratoire pharmaceutique, initié très tôt lors du développement du médicament en fin de phase 2 permettra une meilleure compréhension des attentes des payeurs.

Sollicités tôt, les payeurs auront le temps de prendre connaissance de la maladie orpheline concernée, de parler avec des experts, et de communiquer leurs préoccupations concernant le traitement. Les industriels pourront réagir en conséquence et adapter leurs essais cliniques de façon à répondre aux préoccupations des payeurs.

## **II. Groupes de travail, associations, réseaux mis en place permettant une collaboration des autorités de santé au niveau européen**

Nous allons décrire trois structures qui permettent une collaboration des autorités de santé au niveau européen : ORPH-VAL (1.) est un groupe de travail spécialisé dans les maladies rares, *Pharmaceutical pricing and reimbursement information* (PPRI) (2.)

est un réseau de partage d'information et *The Network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement (CAPR)* (3.) est une commission d'aide dans la recherche et la coopération entre états.

### **1. European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL)<sup>59</sup>**

ORPH-VAL est une collaboration entre les experts des maladies rares, les représentants de patients, des académiques, des experts du « *Health technology assessment* » (HTA), des politiciens et des représentants de l'industrie pharmaceutique. Cette collaboration peut amener à un consensus dans la définition de la valeur clinique, une meilleure concentration de l'expertise clinique qui est rare dans les maladies orphelines, avoir davantage de données épidémiologiques.

En réduisant la duplication des actions d'évaluation de la valeur du médicament au niveau national, l'accès au médicament peut être accéléré.

### **2. Pharmaceutical pricing and reimbursement information (PPRI)<sup>60</sup>**

Le PPRI est un réseau de partage d'information entre les membres de l'Union Européenne afin d'améliorer la santé publique. Il est composé de 60 membres avec essentiellement les autorités compétentes et les partis tiers, et représentants des 27 pays de l'UE.

---

<sup>59</sup> Orphanet Journal of Rare diseases, Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding process in Rare diseases. 2017, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345269/>)

<sup>60</sup> WHO Collaborating Centre for pharmaceutical pricing and reimbursement policies. 2014 <http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2014/05/pharmaceutical-pricing-and-reimbursement-information-ppri-network-meeting>

### **3. CAPR: The Network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement**

La commission initie et met en place les nouvelles législations, aide dans l'organisation ou le financement de nouvelles initiatives de recherche, et aide les états membres dans la coopération et l'échange d'information des politiques de prix.

### **III. Collaboration de pricing actuellement mis en place ou en développement)<sup>61</sup> (European commission)**

Pour les pays européens, l'industrie pharmaceutique impacte la santé des citoyens, le budget, et l'attractivité économique des pays.

Une collaboration entre pays pourrait permettre un plafonnement des prix, un achat groupé de médicament, la standardisation des protocoles et des guidelines, et la collaboration dans la mise en place des registres de patients.

Nous allons d'abord étudier la première initiative d'achat et de fixation de prix commune, qui a pour but d'améliorer l'accessibilité des médicaments aux pays européens à faible et moyen revenu, le *Differential pricing* (1). Nous verrons ensuite une autre méthode d'achat groupé, communément utilisée dans d'autres secteurs, le *Joint Procurement Agreement* (2).

#### **1. EU-Wide Differential pricing**

Le DP (Differential pricing) est la première initiative de méthode de fixation du prix à l'échelle européenne. C'est une méthode qui prend en compte la richesse et le pouvoir d'achat de l'acheteur pour fixer le prix, elle a été proposée afin d'améliorer l'accès des médicaments aux pays à revenus faible ou moyen. Ce *differential pricing* peut être

---

<sup>61</sup> Commission Européenne, Study on enhanced cross-country coordination in the area of pharmaceutical product pricing, 2015  
[http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems\\_performance\\_assessment/docs/pharmaproductpricing\\_frep\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/pharmaproductpricing_frep_en.pdf)

utilisé à l'intérieur d'un même pays, en proposant un prix différent pour les acheteurs publics et privés par exemple, ou entre différents pays.

Cette méthode de fixation de prix nécessite une coordination et une coopération très forte entre les différents pays Européens. Proposer ces prix différents, variant selon le pouvoir d'achat, permettrait l'accès aux médicaments à des pays pauvres (qui auront un prix bas) et un prix plus bas aux pays riches car les industriels pourront compenser leur marge plus faible dans ces pays pauvres, par la vente d'un plus gros volume.

Le *Differential pricing* est cependant difficile à mettre en place car il nécessite une négociation non plus au niveau national, mais international. Certains pays pourraient se sentir lésés, et penserai qu'ils auraient pu obtenir un meilleur prix en négociant par eux-mêmes.

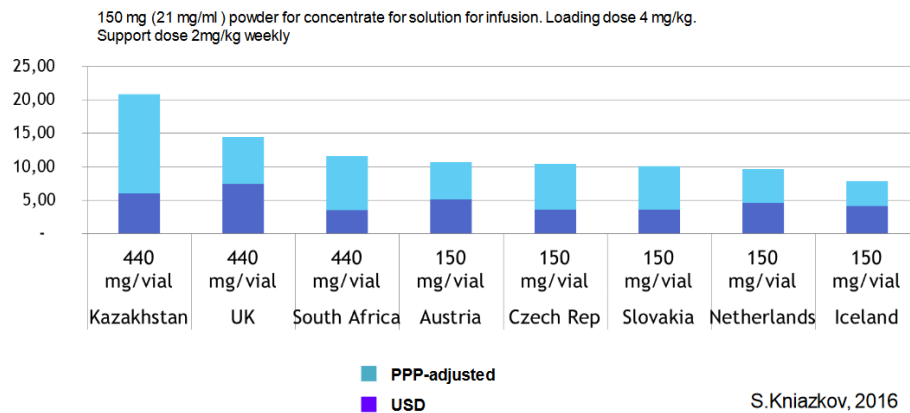
Les critères sur lesquels se baser pour fixer un prix différent par pays sont flous, quels pays paieraient davantage et sur quels critères ?

Exemple du Trastuzumab :

On a sur le graphique<sup>62</sup> ci-dessous le prix du Trastuzumab par pays en USD en violet, et les prix ajustés en fonction du pouvoir d'achat du pays. Dans le cas d'un *Differential Pricing*, basé sur le pouvoir d'achat, la République Tchèque aurait un prix similaire à l'Autriche, alors qu'elle a actuellement un prix facial de plus d'un quart plus faible. La République Tchèque n'aurait donc financièrement pas intérêt à accepter un DP sur le produit Trastuzumab.

---

<sup>62</sup> WHO Collaborating Centre for pharmaceutical pricing and reimbursement policies. 2014  
<http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2014/05/pharmaceutical-pricing-and-reimbursement-information-ppri-network-meeting>



Les industries pharmaceutiques sont aussi réticentes à adopter le DP. En effet, la valeur économique apportée par le médicament, qui est utilisée lors de la négociation du prix avec les Autorités de santé, dépend du besoin thérapeutique, des alternatives, des schémas de traitement propre à chaque pays. Ce sont des points qu'ils pourront difficilement mettre en avant lors de la négociation d'un *Differential Pricing* au niveau Européen.

L'importation parallèle est aussi un frein à la mise en place du *differential pricing*, car des grossistes pourraient acheter les produits dans un pays où il serait vendu peu chers pour les revendre ensuite dans un autre pays où le prix est plus élevé, en ayant ainsi gagné une marge dans la transaction. Les pays essaient de limiter l'importation parallèle en mettant en place par exemple des quotas pour chaque acheteur d'importations parallèles qu'il ne peut pas dépasser.

Il y a une nécessité de mettre en place une réglementation pour éviter la revente de médicaments entre différents pays. Un DP inclurait un volume d'achat minimal du médicament par chaque pays, combiné à un approvisionnement garanti par l'industrie pharmaceutique.

La mise en place du DP rencontre des problèmes d'ordre légal, technique, organisationnel et politique.



## 2. Joint Procurement Agreement<sup>63</sup>

Le *Joint Procurement* au niveau européen permet la création d'un organisme commun pour l'acquisition conjointe de certains produits. Il est par exemple souvent utilisé pour l'achat de matériel militaire en Europe ou le transport public<sup>64</sup>

Dans le secteur médical, la pandémie en 2009 de H1N1 qui a mis en lumière la nécessité d'une action commune pour d'achat de vaccins. Un cadre réglementaire a été développé en 2014 dans le but de faciliter l'accès à des vaccins en cas de Pandémie et les matériaux de protection personnelle. Un cadre réglementaire, selon lequel il peut y avoir une collaboration entre les pays de l'Union Européenne (excepté la Pologne) afin de se procurer des produits de santé en cas de menace de santé publique, a été établi. Il a vocation à être utilisé en cas d'urgence ou de menace de santé publique.

Le *JPA Steering Committee* a rappelé en Juin 2015, que le rôle du JPA était destiné aux menaces de santé publique, et non cancer, à la sclérose en plaques, ou aux médicaments orphelins.

Malgré cela, trois pays européens (la Belgique, les Pays bas, et le Luxembourg) ont annoncé en 2015, une collaboration de JPA pour négocier le prix des médicaments orphelins avec l'industrie pharmaceutique. Ils ont été rejoints par l'Autriche en Juin 2016. Le groupe « BeNeLuxA » a l'intention de collaborer sur différents domaines tels que le HTA (Health Technology Assessment), l'échange d'information sur les marchés pharmaceutiques, les registres de malades, et de négocier conjointement les prix. *BeneLuxA* a pour but de rendre accessible les médicaments innovants accessibles pour leur population. Cela peut être bénéfique pour la survie des systèmes de santé, pour les Industries pharmaceutiques et les patients.

---

<sup>63</sup> Commission Européenne, Explication du mécanisme du JPA  
[http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness\\_response/docs/jpa\\_explanatory\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/jpa_explanatory_en.pdf)

<sup>64</sup> Commission Européenne, Mobilité et transport,  
[https://ec.europa.eu/transport/themes/urban/vehicles/directive/joint\\_procurement\\_en](https://ec.europa.eu/transport/themes/urban/vehicles/directive/joint_procurement_en)

En additionnant le nombre de patients des différents pays, *BeNeLuxA* aura un pouvoir de négociation du prix du médicament plus important, ce qui permettra d'obtenir un prix plus raisonnable et donnera l'accès au produit à davantage de patients.

Du point de vue de l'Industrie Pharmaceutique, la charge administrative est moins lourde lors d'un *Joint Procurement Agreement*, que de faire plusieurs demandes d'accès individuelles pour chaque pays. Les industries pharmaceutiques seront assurés d'avoir accès à un plus grand marché, la planification des actions de lancement de produits sera facilitée, et les revenus sont plus prédictibles.

Au niveau administratif, deux comités sont mis en place : le *Joint Procurement Agreement Steering Committee* (JPASC) et le *Specific Procurement Procedure Steering Committee* (SPPSC). Le *Joint Procurement Agreement Steering Committee* (JPASC) identifie s'il y a un besoin critique et décide de la mise en place d'un Joint Procurement et s'occupe du planning des procédures. Le *Specific Procurement Procedure Steering Committee* (SPPSC) prend la décision finale.

La mise en place du JPA fait face à deux challenges : la fixation du prix (différée ou non selon le pays), le consensus des critères et processus utilisés pour fixer le prix. Ce consensus mènera à une standardisation de la génération de preuves cliniques ou économiques par l'Industriel, telle que la standardisation du *Patient reported outcome* utilisé lors des essais cliniques.

Un prix fixe au niveau européen affranchira les industriels des problèmes d'importation parallèle.

#### **IV. Autres voies d'amélioration proposées par la commission européenne pour une meilleure coordination<sup>65</sup>**

La commission Européenne a proposé plusieurs voies d'amélioration de coordination entre Etats membres.

La première proposition vise à améliorer l'échange d'information sur les prix, en complétant l'Euripid, une base de données centrale comprenant le prix, par d'autres données telles que le volume de produits achetés, et en améliorant la transparence des MEA afin que les différents pays puissent connaître les vrais prix après négociations, plutôt que les prix faciaux. Les informations sur les MEA sont difficiles à obtenir car ces contrats sont confidentiels.

Une coordination entre les différents Centre de références européens des maladies rares serait profitable, et permettrait d'avoir une meilleure connaissance de chaque maladie rare, en utilisant par exemple le digital dans les études cliniques.

La fixation d'un prix différencié pour chaque indication est aussi pertinente, notamment pour les médicaments qui traitent à la fois une indication orpheline, et une indication non orpheline.

Modifier la durée des brevets pour certains médicaments par obligation morale, a aussi été évoquée. Cela permettra d'avoir davantage de compétition plus rapidement, et donc de diminuer les prix de ces médicaments.

#### **Conclusion**

Des groupes de travail et associations, telles que Eurordis, Orphval, PPRI, et CAPR, réfléchissent aux problématiques et à la mise en place d'actions communes pour faciliter la fixation du prix des médicaments orphelins au niveau Européen.

---

<sup>65</sup> Commission Européenne, Study on enhanced cross-country coordination in the area of pharmaceutical product pricing, 2015

Les Autorités de santé Nationales sont conscientes des nouvelles problématiques de prix que soulève la montée en force des médicaments orphelins, traitements très coûteux qui concernent un très faible nombre de patients dans chaque pays.

Bien qu'un premier essai de fixation de prix au niveau européen, le *Differential pricing*, n'ait pas porté ses fruits pour cause de désaccord sur les critères à considérer pour fixer un prix dans chaque pays, d'autres procédés de coopération tels que le *Joint Procurement Agreement* se mettent en place.

Une coordination au niveau de l'évaluation du médicament orphelin, et de la fixation du prix, permet un meilleur échange d'information sur la maladie en regroupant des experts nationaux des maladies rares, une plus grande force de négociation avec les laboratoires, et une diminution de la lourdeur administrative que représente l'évaluation de chaque maladie rare pour les payeurs.

De plus, une évaluation et une fixation du prix au niveau européen, pourrait aussi être synonyme d'une collecte de données post marketing au niveau Européen, ce qui améliorerait la compréhension des maladies rares et faciliterait l'évaluation de l'efficacité du médicament en vie réelle.

Cependant, comme nous l'avons vu, les Pays Européens ont chacun une politique de fixation de prix et de remboursement unique avec une flexibilité plus ou moins grande lors de l'évaluation des médicaments orphelins. Afin de permettre cette coopération, les états membres doivent trouver un consensus sur les critères à prendre en compte lors de l'évaluation des médicaments et standardiser les *Patient Reported Outcomes*.

D'autres obstacles, telles que la politique de confidentialité des MEA entre les industriels et les payeurs empêchent une communication transparente des prix entre les différents payeurs.

## Annexes

Commenté [AP17]: Numéroté les annexes

### Annexe 1: Incitations de chaque membre de l'Union Européenne afin de favoriser le développement des médicaments orphelins en Europe (2016)<sup>66</sup>

Country	Incentive
Belgium	Waives regulatory fees for orphan-medicine products and has established an early-access procedure in the cases of unmet medical need; 2015 agreement for the joint procurement of orphan products with the Netherlands.
Croatia	OMPs financed through a dedicated fund.
Czech Republic	Average period from market authorisation to availability on the Czech market is two years.
Denmark	Provides pre-authorisation access to OMPs through compassionate-use procedures; National Strategy for Denmark on Rare Diseases on course to be fully implemented by 2018.
France	In 2014, 10 out of 15 authorised OMPs were made available to patients early through a "temporary authorisation for use" (ATU) procedure; pricing committee can "agree to a high price...but the company must agree to restrict annual sales to a certain limit and supply all [eligible] patients".
Germany	Fee reductions for medicine products targeting rare diseases; all EU authorised OMPs fully reimbursed by the statutory health insurance.
Greece	Compassionate-use programme; no co-payment; ongoing development of national rare-disease plan.
Italy	Fees for national scientific advice relating to OMPs reduced by 50%; compassionate-use programme; dedicated (EUR17 million) fund for unauthorised orphan drugs awaiting approval.
Netherlands	Registration fees waived if the orphan drug is already registered in another EU state and the prevalence of the condition is less than 1:150,000; 2015 agreement for the joint procurement of orphan products with neighbouring Belgium.

<sup>66</sup>Commission Européenne, Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products, 2016.

[http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan\\_inv\\_report\\_20160126.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf)

**Annexe 2: Orphan-drug applications submitted, withdrawn and designations granted (2009–2015)<sup>67</sup>**

<b>Year</b>	<b>Applications submitted</b>	<b>Positive opinions</b>	<b>Applications withdrawn</b>	<b>Final negative opinions</b>	<b>Designations granted by the European Commission</b>
<b>2009</b>	164	113	23	0	106
<b>2010</b>	174	123	51	2	128
<b>2011</b>	166	111	45	2	107
<b>2012</b>	197	139	52	1	148
<b>2013</b>	201	136	60	1	136
<b>2014</b>	329	196	62	2	187
<b>2015 (Jan-Sep)</b>	175	136	62	1	138

<sup>67</sup> Commission Européenne, Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products, 2016.

[http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan\\_inv\\_report\\_20160126.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf)

**Annexe 3: Distribution des indications orphelines par aire thérapeutique<sup>68</sup>**

Therapeutic area	Pourcentage
Antineoplastic agents	36
Musculoskeletal and nervous system	12
Alimentary tract and metabolism	11
Immunomodulating agents	7
Blood and blood-forming organs	7
Respiratory system	6
Sensory organs	5
Anti-infectives and antiparasitics	5
Cardiovascular system	3
Systemic hormonal preparations	3
Dermatology	2

---

<sup>68</sup> Commission Européenne, Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products, 2016.  
[http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan\\_inv\\_report\\_20160126.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf)

#### Annexe 4: Développement des critères utilisés par le HST du NICE<sup>69</sup>

Critères	Description
Nature of the Condition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disease morbidity/mortality</li> <li>• Patient clinical disability with current standard care</li> <li>• Impact of the disease on family/carers' quality of life</li> <li>• Extent and nature of current treatment options</li> </ul>
Impact of the New Technology	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical effectiveness</li> <li>• Overall magnitude of health benefits to patients, and where relevant, their families/carers</li> <li>• Heterogeneity of health benefits within the population</li> <li>• Robustness of the current evidence base and anticipated contribution the guidance may make to strengthen it</li> <li>• Treatment continuation rules (if applicable)</li> </ul>
Cost to the NHS and PSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budget impact of technology in the NHS and PSS</li> <li>• Robustness of costing and budget impact information</li> <li>• Patient access schemes</li> </ul>
Value for Money	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremental benefit of the new technology compared with current treatment options (technical efficiency)</li> <li>• Nature and extent of the other resources needed to enable the new technology to be used (productive efficiency)</li> <li>• Impact of the new technology on the budget available for specialised commissioning (allocative efficiency)</li> <li>• Opportunity cost of the technology (effect of investing in this technology rather than in another specialised service)</li> </ul>
Impact of the technology beyond direct health benefits	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significant benefits other than health</li> <li>• Whether a substantial proportion of the costs (savings) or benefits are incurred outside of the NHS and PSS</li> <li>• Potential for long-term benefits to the NHS and society of research and innovation</li> </ul>
Impact of the technology on the	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staffing and infrastructure requirements</li> <li>• Training requirements and need to plan for expertise</li> </ul>

<sup>69</sup> NICE. Interim process and Methods of the HST Programme.  
<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/Highly-Specialised-Technologies-Interim-methods-and-process-statements.pdf>



delivery of the specialised service	<ul style="list-style-type: none"><li>• Best clinical practice in delivering the service</li></ul>
-------------------------------------	--

## Annexe 5: Liste des médicaments orphelins ayant un PAS aux UK

Treatment	Company	Type	Orphan?
Romiplostim (Nplate)	Amgen	Simple discount	yes
Migalastat (Galafold)	Amicus Therapeutics	Simple discount	yes
Olaparib (Lynparza)	Astra Zeneca	Time cap	yes
Elosulfase alfa (Vimizim)	BioMarin Europe Ltd.	Simple discount	yes
Nintedanib (Ofev)	Boehringer-Ingelheim	Simple discount (fixed price)	yes
Dasatinib (Sprycel)	Bristol-Myers Squibb	Simple discount	yes
Dasatinib (Sprycel)	Bristol-Myers Squibb	Simple discount	yes
Lenalidomide (Revlimid)	Celgene	Dose cap	yes
Azacitidine (Vidaza)	Celgene	Simple discount	yes
Lenalidomide (Revlimid)	Celgene	Dose cap	yes
Pomalidomide (Imnovid)	Celgene	Simple discount	yes
Ibrutinib (Imbruvica)	Janssen	Simple discount	yes
Nilotinib (Tasigna)	Novartis	Simple discount	yes
Nilotinib (Tasigna)	Novartis	Simple discount	yes
Tobramycin (TOBI Podhaler)	Novartis	Simple Discount	yes
Ofatumumab (Arzerra)	Novartis	Simple discount	yes
Panobinostat (Farydak)	Novartis	Simple discount (fixed price)	yes
Nilotinib (Tasigna)	Novartis	Simple discount	yes
Nilotinib (Tasigna)	Novartis	Simple discount	yes
Bosutinib (Bosulif)	Pfizer	Simple discount	yes
Trabectedin (Yondelis)	PharmaMar	Dose cap	yes
Ataluren (Translarna)	PTC Therapeutics	Simple discount	yes
Obinutuzumab (Gazyvaro)	Roche	Simple discount	yes
Mifamurtide (Mepact)	Takeda	Simple discount	yes

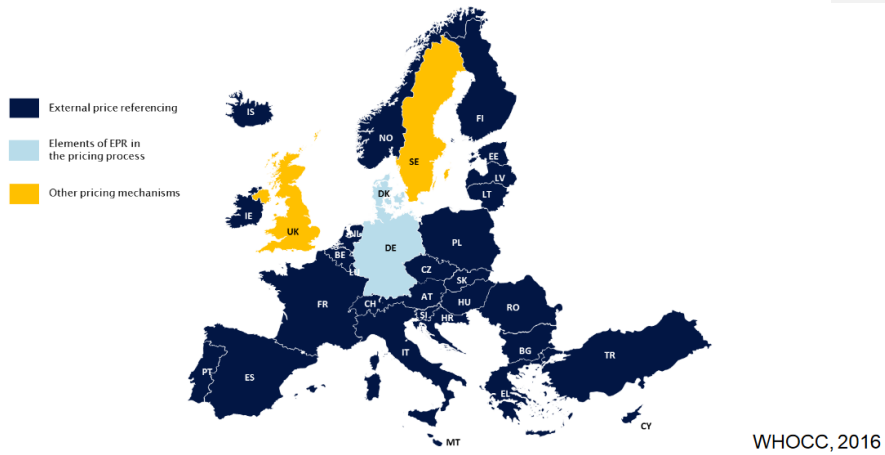
Source: Croisement des médicaments ayant un PAS du NICE avec la liste des médicaments orphelins d'orphanet

**Annexe 6: Descriptif des différents PAS utilisés <sup>70</sup>**

Name of the Scheme	Description
Discounted price schemes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The price is discounted on purchase.</li> <li>• These schemes are ideal since they usually fit in with current processes for charging medicines to primary care trusts so they pay the appropriate discounted price up front.</li> </ul>
First cycles free schemes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The first x treatments are refunded regardless of response.</li> <li>• These schemes are labour-intensive, requiring reconciliation and movement of money within hospitals and to PCTs.</li> </ul>
Rebate for non-response schemes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment is refunded for patients who have not responded after x cycles.</li> <li>• These schemes can be particularly labour-intensive, since medicine supplies made over several months need to be traced to allow reconciliation of rebate and appropriate reversal of each charge made to the PCT.</li> </ul>
Free after x cycles schemes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who are responding but still require treatment after x cycles receive their future treatment free.</li> <li>• Such schemes offer a perverse incentive to the NHS, which, arguably, is paying for failed treatment whereas the industry is paying for the successes.</li> <li>• These schemes are also labour-intensive, requiring reconciliation and movement of money within hospitals and to PCTs.</li> </ul>
One-off payment schemes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A fixed amount is paid to purchase the full course of a drug for a patient's treatment regardless of duration and response.</li> <li>• This fixed payment by the hospital is subsequently charged to the PCT.</li> <li>• However, because the drug is received on a monthly basis, a system needs to be in place to handle this fixed payment separately from the subsequent pre-paid stock.</li> </ul>

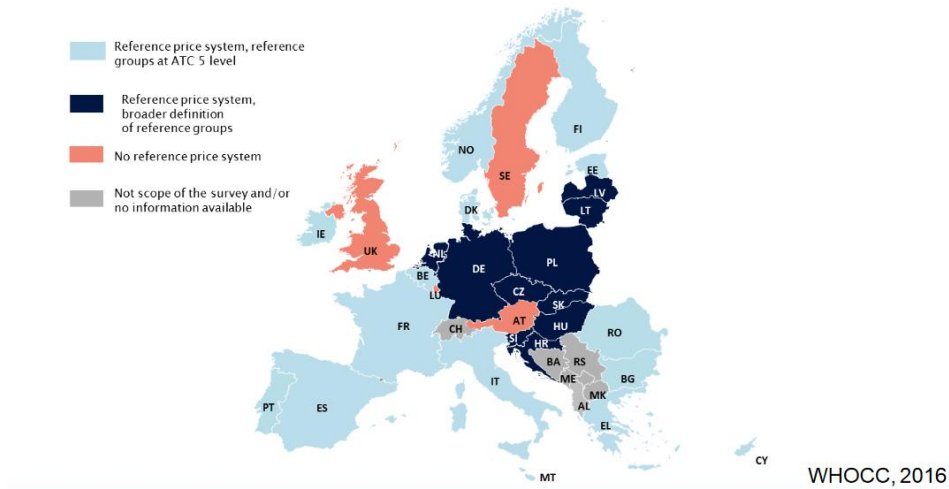
<sup>70</sup> Royal Pharmaceutical Society. The Pharmaceutical Journal. Trends in NHS funding : Patient access schemes. 2010. <http://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/comment/trends-in-nhs-funding-patient-access-schemes/11027182.article>

## Annexe 7: Utilisation de l'EPR par les pays Européens<sup>71</sup>



<sup>71</sup> WHO. Collaborating centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. 2014

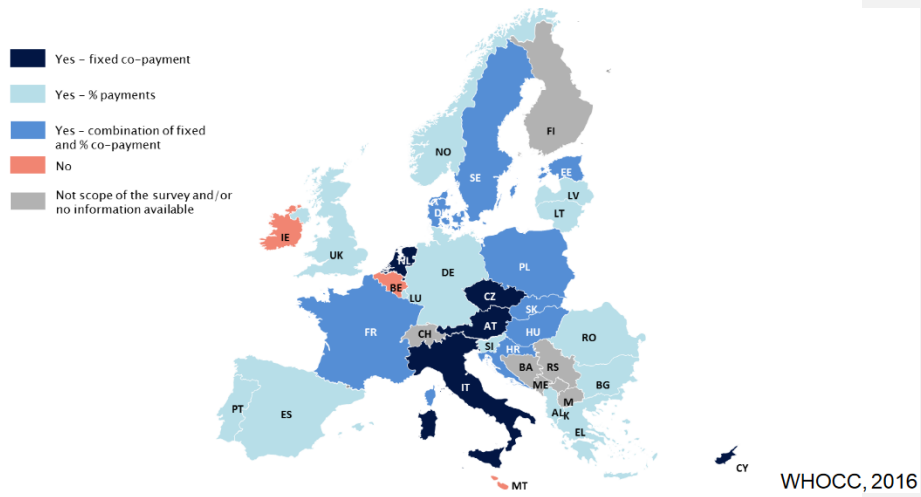
## Annexe 8: Utilisation du reference pricing<sup>72</sup>



## Annexe 9: Fixation des prix en Europe<sup>73</sup>

<sup>72</sup> WHO. Collaborating centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. 2014

## Annexe 10: co paiements en Europe<sup>74</sup>



<sup>74</sup> WHO. Collaborating centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. 2014

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2016/2017

**Nom : HONG TUAN HA**

**Prénom : Myriam**

**Titre de la thèse : LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ORPHELINS : PROBLÉMATIQUES ET ÉVOLUTIONS, VERS UNE COORDINATION EUROPÉENNE DE LA FIXATION DU PRIX ?**

**Mots-clés : Médicaments innovants, Médicaments Orphelins, Managed entry Agreement, contrats conditionnels, Pricing, Joint Procurement Agreement**

---

**Résumé :**

Les médicaments orphelins sont les produits cibles de la stratégie des Industriels pharmaceutique. L'augmentation de leur nombre et de leur prix crée une pression sur l'enveloppe budgétaire des payeurs.

Les payeurs doivent innover afin de permettre l'accessibilité à ces médicaments onéreux dont l'efficacité est incertaine.

Des contrats conditionnels, dit « Managed Entry Agreements », ciblant le volume de vente ou la performance du médicament sont mis en place afin de réguler l'impact budgétaire de ces traitements. Une collaboration européenne serait aussi un moyen d'améliorer l'accessibilité des médicaments en Europe.

**Membres du jury:**

<b>Président :</b>	Anne-Catherine PERROY, Docteur en pharmacie, Professeur, Faculté de pharmacie de Lille
<b>Assesseur :</b>	Eric Sergheraert, Docteur en pharmacie, Professeur, Faculté de pharmacie de Lille
<b>Membre extérieur :</b>	Luc Buhannic, CEO et fondateur de LDD pharma

