



HAL
open science

Les médicaments orphelins : rétrospective et perspectives du marché européen Orphan drugs : retrospective and prospective analysis of the european market

Khristina Fauvelle

► **To cite this version:**

Khristina Fauvelle. Les médicaments orphelins : rétrospective et perspectives du marché européen Orphan drugs : retrospective and prospective analysis of the european market. 2012. hal-00752254v2

HAL Id: hal-00752254

<https://hal.science/hal-00752254v2>

Preprint submitted on 23 Nov 2012 (v2), last revised 11 Mar 2013 (v3)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

2012

MARKETING STRATÉGIQUE PHARMACEUTIQUE

LES MÉDICAMENTS ORPHELINS
*RÉTROSPECTIVE ET PERSPECTIVES DU
MARCHÉ DANS L'UNION EUROPÉENNE*

Dr Khristina FAUELLE

Docteur en médecine, pédiatre et neurologue
MBA en Marketing des industries de la santé

THÈSE PROFESSIONNELLE

MBA Marketing des Industries de la Santé (2011-2012)
Développée par l'Institut Supérieur du Commerce de Paris (ISC Paris)

Soutenue le 27 septembre 2012 par

Dr Khristina FAUELLE

Avec les félicitations du Jury

Sous la direction du Professeur Conseiller
Dr Charles BERGER

<p>RÉTROSPECTIVE ET PERSPECTIVES DU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ORPHELINS DANS L'UNION EUROPÉENNE</p>

*Ce document est une thèse professionnelle. Il est à ce titre sciemment limité à une centaine de pages afin d'en faciliter la lecture par les décideurs. Il s'adresse à un public éclairé en **marketing pharmaceutique** et disposant de notions en **statistiques et épidémiologie**.*

Version imprimée à Paris le 14 novembre 2012

Tous droits réservés

Contactez l'auteur : [KFauvelle @ gmail.com](mailto:KFauvelle@gmail.com)

REMERCIEMENTS (par ordre alphabétique)

BERGER (Dr) Charles	Institut Supérieur du Commerce de Paris <i>Responsable pédagogique MBA Marketing santé</i>	Conseiller Relecteur
FAUVELLE (Mr) Jean-Philippe	<i>Architecte Technique en Systèmes d'Information</i>	Relecteur
FORT (Dr) Nicole	Medical Oncology Consulting <i>Consultante</i>	Relecteur
JOUAN-FLAHAULT (Dr) Chrystel	LEEM <i>Direction des Affaires Scientifiques</i>	Contributeur (entretien)
LE RHUN (Mme) Nolwenn	Laboratoire Takeda France <i>Responsable Business Développement Oncologie</i>	Relecteur
LINK (Mr) Guy	Société AZERNET (sous-traitant des logiciels conçus pour la présente étude) <i>Fondateur</i>	Contributeur (sous-traitant)
MEYER (Dr) François	Haute Autorité de Santé (HAS) <i>Directeur de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Conseiller aux affaires internationales</i>	Contributeur (entretien)
PRUNIERAS (Dr) François	Laboratoire Takeda France <i>Directeur des Affaires Institutionnelles et Médicales</i>	Relecteur Contributeur (entretien)

SOMMAIRE

1	EXECUTIVE SUMMARY	9
2	SYNTHÈSE.....	13
3	INTRODUCTION.....	17
4	DÉVELOPPEMENT.....	19
4.1	L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	19
4.1.1	<i>Une réputation controversée.....</i>	<i>19</i>
4.1.2	<i>Un secteur innovant en mutation.....</i>	<i>19</i>
4.1.3	<i>La situation de la France</i>	<i>23</i>
4.2	CONTEXTE HISTORIQUE DES MÉDICAMENTS ORPHELINS.....	25
4.2.1	<i>Un concept inventé aux États-Unis.....</i>	<i>25</i>
4.2.2	<i>La genèse des médicaments orphelins en Europe.....</i>	<i>25</i>
4.3	CONTEXTE SOCIÉTAL DES MÉDICAMENTS ORPHELINS – UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE.....	28
4.4	CADRE RÉGLEMENTAIRE DES MÉDICAMENTS ORPHELINS.....	30
4.4.1	<i>La politique européenne.....</i>	<i>30</i>
4.4.1.1	Les principaux acteurs	30
4.4.1.1.1	L'EMA (European Medicines Agency)	30
4.4.1.1.2	Le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products)	30
4.4.1.1.3	L'EURORDIS (European Organization for Rare Diseases)	30
4.4.1.1.4	L'AFM (Association Française de lutte contre les Myopathies).....	30
4.4.1.1.5	L'ORPHANET.....	30
4.4.1.1.6	Le LEEM	31
4.4.1.2	Les mesures incitatives en Europe	31
4.4.1.2.1	L'assistance protocolaire et scientifique	31
4.4.1.2.2	L'exclusivité commerciale conditionnelle	32
4.4.1.2.3	L'AMM sous circonstances exceptionnelles.....	33
4.4.1.2.4	Une dérogation à l'AMM pour usage compassionnel	33
4.4.1.2.5	L'exemption des frais communautaires	33
4.4.1.3	Les mesures incitatives en France	33
4.4.1.3.1	Les incitations financières en France.....	33
4.4.1.3.2	L'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU).....	34
4.4.1.4	Efficacité de la politique incitative en faveur des MO	34
4.4.2	<i>La procédure centralisée d'accès au marché.....</i>	<i>36</i>
4.4.2.1	La désignation orpheline et l'attrition	36
4.4.2.2	L'AMM centralisée et l'attrition	39
4.5	LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ORPHELINS EN EUROPE	44
4.5.1	<i>Un modèle économique attrayant</i>	<i>44</i>
4.5.2	<i>Les promoteurs de médicaments orphelins.....</i>	<i>48</i>

4.5.3	<i>Les prix & coûts des médicaments orphelins</i>	49
4.5.3.1	Influence de l'exclusivité sur le prix.....	49
4.5.3.2	De l'exclusivité au monopole.....	52
4.5.3.3	Le prix et ses disparités en Europe.....	54
4.5.3.4	Influence de la prévalence sur le prix.....	57
4.5.4	<i>La taille du marché de prévalence</i>	61
4.5.5	<i>La couverture du marché</i>	67
4.5.6	<i>Un marché en valeur sous tension</i>	72
5	CONCLUSION	81
6	BIBLIOGRAPHIE	83
6.1	SÉMINAIRE.....	83
6.2	OUVRAGES ET REVUES (N=43).....	83
6.3	SITES INTERNET (N=37).....	86
7	ANNEXES	89
7.1	EXTRAIT DU RÈGLEMENT (CE) 141/2000 RELATIF AUX MO.....	90
7.2	SYNTHÈSE COMPARATIVE DES POLITIQUES DU MO DANS LE MONDE.....	91
7.3	SYNTHÈSE COMPARATIVE DE L'ACCÈS PRÉCOCE AUX MO DANS L'UE.....	92
7.4	LISTE DES MO AUTORISÉS DANS L'UE ET LEURS PROMOTEURS (MAI 2012).....	93
7.5	LOGICIELS DÉVELOPPÉS SPÉCIFIQUEMENT PAR SOUS-TRAITANCE.....	95
7.5.1	<i>LOG_1 - Analyse statistique du délai entre désignation orpheline et AMM</i>	95
7.5.2	<i>LOG_2 - Analyse statistique des médicaments orphelins « moi-aussi » et de la diversité des promoteurs</i>	96
7.5.3	<i>LOG_3 - Analyse statistique des découvertes de maladies rares</i>	97
7.6	MODALITÉS DES ENTRETIENS.....	98
7.7	GLOSSAIRE.....	99

1 EXECUTIVE SUMMARY

Worldwide, the turnover of the pharmaceutical industry is \$870 billion (2010), with approximately 18% of sales generated in Europe. This regulated business has an economic model founded on increasingly costly product development and a time to market of 10 to 15 years. The impending expiry of numerous patents for « blockbuster » drugs and the rise of generics are forcing the industry to seek growth levers and to become more concentrated, via mergers and acquisitions.

Orphan medicinal products, so-called « orphan drugs », represent a product class in their own right, targeting rare diseases. The concept, invented in the USA in 1983, led to the creation of European legislation in 2000, at the instigation of France. A rare disease is defined by its prevalence: any disease affecting fewer than one in 2,000 people on European soil is officially a rare disease. Around 7,000 rare diseases are known to date and hundreds more are discovered every year. The rarest affect only a few individuals, but, together, the people affected by these diseases (the « prevalent population ») make up over 7% of the population today, i.e. almost 40 million European patients. These rare diseases have a high mortality rate, are debilitating and lead to social exclusion. They represent an often under-estimated public health problem.

Analysis of epidemiological data in the field in the last 20 years using software specifically developed for this thesis, has highlighted an important discovery: the average prevalence of rare diseases as a whole - and hence the size of the associated market - is increasing by 1.6% per year. The European prevalent population is increasing by 4% per year, driven by three effects: the rise in average prevalence of rare diseases, the discovery of new rare diseases, and demographics.

European incentive policy in favour of orphan drugs is based on protocol assistance, financial incentives and ten years of market exclusivity related to the therapeutic indication. However, it may authorise marketing of a new orphan drug if its active substance is not similar to that of an already approved orphan drug or if it provides a greater clinical benefit. The 27 member states are permitted to offer their own incentives to the sponsors of medicinal products, as France does, for example, via national tax exemptions.

This incentive policy is successful in that it has led to 64 orphan drugs being brought to market in Europe since 2000. Projections calculated on the basis of retrospective data predict a

trend of acceleration: around 9 new products will be brought to market each year. This success can also be measured by Europe's current position: the EU legislation was created 17 years after the US legislation, but 60% of orphan drugs are produced in Europe.

To bring an orphan drug to market, it is first of all necessary to obtain orphan designation, followed by a marketing authorisation. After completion of these two stages, which provide access to the European market, the sponsor must still negotiate prices and reimbursement conditions with the national authorities in each country where it wishes to market its product, complying with local legislation. This can lead to a number of access and price disparities.

Overall, access to orphan drugs is homogeneous across eurozone countries and the United Kingdom. The marketing rate of orphan drugs covers 77% of the population but its stagnation puts the success of European policy into perspective.

The cost of treatment associated with orphan drugs in Europe currently ranges between €1,200 and €400,000 per year, per patient. Prices are relatively uniform in Europe as a whole since neither the public authorities nor manufacturers wish to feed a parallel market. The average difference in supplier's price before tax between countries does not fluctuate by more than 19% from the average EU price. In terms of tax-inclusive retail price, the disparities are almost twice as high and reflect national differences in taxation and distribution practices.

The prices of orphan drugs are sensitive to the rarity of the disease. So, for example, the orphan drugs developed for the rarest diseases are more expensive, on average, but generate a lower overall turnover. The increase in the prices of orphan drugs for diseases with a lower prevalence is not excessive.

Moreover, the orphan drugs for which there are no alternative treatments are 6 times more expensive than those with competitors. Analysis of the field data demonstrates that 70% of orphan drugs with an orphan designation are competing with other orphan drugs and that 92% of orphan drugs have different sponsors. There are no data confirming with certainty the existence of a monopolistic situation induced by commercial exclusivity.

Whereas the orphan drugs market was initially the stronghold of SMEs, 88% of orphan drugs are owned by big pharmaceutical firms in 2012. This market, obviously prized by manufacturers, is based on a multi-faceted economic model that goes beyond straightforward financial incentives. Orphan drugs can access the market more quickly than conventional drugs, and before the most expensive clinical trials. A sponsor can accumulate several orphan designa-

tions - and the associated markets - for the same product, at the same time pooling costs. A product can even have both common and orphan indications simultaneously. Finally, innovations resulting from research on orphan drugs can be re-used and facilitate future innovations.

The recurrent lack of transparency on the part of sponsors concerning development costs cannot conceal the fact that this economic model is a profitable one for manufacturers, particularly in the field of oncology. However, it suffers from methodological complexity linked to clinical trials on a small number of patients, contributing to an attrition rate of 88%: 9 out of 10 orphan drugs will never reach the market.

Big pharma's conquest of orphan drugs is confirmed by the growing increase in turnover. However, the prevalent market coverage rate remains low: only 11.3% of patients have access to an orphan drug in 2012. This rate is likely to be close to 25% in 2030: epidemiologically speaking, no market saturation is expected in the coming decades.

In value terms, the situation is different, since it depends on public funding. The ratio between the turnover of orphan drugs and conventional medicinal products has risen from 1% in 2006 to 4.5% in 2012. Furthermore, this increase is gathering pace, which is worrying health authorities and leading to the stigmatisation of orphan drugs and the incentives from which they benefit. For the drugs industry, which is less alarmist, orphan drugs still play a negligible role in drug spending.

Since 2009, despite having been the driving force behind European policy to promote orphan drugs, the French public authorities have been voicing concerns. They have already taken measures designed to reduce national incentives for orphan drugs, called into doubt their quality/price ratio and announced that they will soon be tightening up the medico-economic context.

According to the most recent model created to predict the ratio between the turnover of orphan drugs and the turnover of conventional drugs, it is expected to reach a ceiling of 4.6% in 2016, which ought to reassure the health authorities. However, if we incorporate, firstly, the fact that the average prevalence of rare diseases is increasing and, secondly, the most recent growth hypotheses for the pharmaceutical market announced in 2012, the result is a corrected model projecting two new and less optimistic scenarios for the coming decade.

The future of orphan drugs in the EU and their contribution as growth levers for drug manufacturers could be affected by this in the medium term, before the breakthrough of personalised medicine in the longer term.

2 SYNTHÈSE

L'industrie du médicament génère un chiffre d'affaire mondial de \$870 milliards (2010) dont environ 18% en Europe. Cette activité réglementée possède un modèle économique basé sur un développement produit coûteux et en hausse, et sur un délai d'accès au marché de 10 à 15 ans. L'expiration prochaine de nombreux brevets sur des médicaments « blockbusters » et l'essor des génériques, contraignent cette industrie à rechercher des relais de croissance et à se concentrer via des fusions et acquisitions.

Les médicaments orphelins constituent une classe de produits à part, ciblant les maladies rares. Ce concept, inventé aux États-Unis en 1983, a inspiré en 2000 la création d'une législation européenne, sous l'impulsion de la France. Une maladie rare y est définie par sa prévalence: toute maladie affectant moins d'une personne sur 2000 sur le sol européen est officiellement une maladie rare. Environ 7000 maladies rares sont connues à ce jour et des centaines sont découvertes annuellement. Les plus rares n'affectent que quelques individus mais l'ensemble des personnes affectées – i.e. la « population de prévalence » - représente à ce jour plus de 7% de la population, soit presque 40 millions d'européens malades. Ces maladies rares ont une mortalité élevée, sont handicapantes et désocialisantes. Elles constituent un sérieux enjeu de santé publique souvent méconnu.

L'analyse des données épidémiologiques de terrain des 20 dernières années via un logiciel spécifiquement conçu pour la présente thèse, a mis à jour une découverte importante: la prévalence moyenne de l'ensemble des maladies rares - et par conséquent la taille du marché associé - augmente de 1,6% par an. La population de prévalence européenne croît de 4% par an sous le triple effet de la hausse de la prévalence moyenne des maladies rares, des découvertes de nouvelles maladies rares, et de la démographie.

La politique européenne incitative en faveur des médicaments orphelins repose sur des aides méthodologiques, des incitations financières, et une exclusivité commerciale décennale liée à l'indication thérapeutique. Toutefois, elle peut autoriser la commercialisation d'un nouveau médicament orphelin si son principe actif n'est pas similaire à celui d'un médicament orphelin déjà autorisé ou s'il apporte un bénéfice clinique supérieur. Les 27 États membres sont autorisés à offrir leurs propres incitations aux promoteurs de médicaments comme le fait notamment la France via des exemptions de taxes nationales.

Cette politique incitative est une réussite car elle a permis de mettre sur le marché européen 64 médicaments orphelins depuis l'année 2000. Les projections calculées à partir des données rétrospectives prévoient une accélération: environ 9 nouveaux produits seront commercialisés chaque année. Cette réussite se mesure également par la place de l'Europe: la législation communautaire a été créée 17 ans après celle des États-Unis, mais 60% des médicaments orphelins sont produits en Europe.

La commercialisation des médicaments orphelins nécessite l'obtention d'une désignation orpheline puis d'une autorisation de mise sur le marché. Suite à ces deux étapes qui lui ouvrent le marché européen, le promoteur doit encore, dans chaque pays où il souhaite commercialiser son produit, négocier le prix et les modalités de remboursement avec les autorités nationales en respectant les législations locales. Cela peut induire certaines disparités d'accès et de prix.

Globalement, l'accès aux médicaments orphelins est homogène dans les pays de la zone Euro et au Royaume-Uni. La commercialisation des médicaments orphelins couvre 77% de la population mais sa stagnation vient relativiser le succès de la politique européenne.

Le coût de traitement associé aux médicaments orphelins en Europe oscille approximativement entre €1200 et €400 000 par an par patient. Les prix sont globalement homogènes en Europe car les pouvoirs publics et les industriels ont la volonté commune de ne pas nourrir un marché parallèle. L'écart moyen du prix fournisseur hors taxes entre pays n'excède pas 19% autour du prix moyen communautaire. En prix public TTC, les disparités sont presque deux fois plus importantes et reflètent les différences nationales de taxation et de distribution.

Le prix des médicaments orphelins est sensible à la rareté de la maladie. En effet les médicaments orphelins destinés aux maladies les plus rares sont en moyenne plus chers, mais produisent un chiffre d'affaire total plus faible. La hausse des prix des médicaments orphelins pour les maladies de plus faibles prévalences ne démontre aucun excès.

Par ailleurs, les médicaments orphelins pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique sont 6 fois plus chers que ceux pour lesquels il existe une concurrence. L'analyse des données de terrain montre, d'une part, que 70% des médicaments orphelins disposant d'une désignation orpheline sont en concurrence avec d'autres médicaments orphelins, et d'autre part, que la diversité des promoteurs est de 92% (i.e. en moyenne 100 MO sont développés par 92 entreprises distinctes). Rien ne permet d'affirmer de façon probante l'existence d'une situation monopolistique provoquée par l'exclusivité commerciale.

Alors que le marché des médicaments orphelins était initialement le fief des PME, en 2012 88% des médicaments orphelins sont la propriété des firmes. Ce marché manifestement prisé par les industriels repose sur un modèle économique multi facettes qui dépasse les simples incitations financières. Les médicaments orphelins peuvent accéder au marché plus rapidement que les médicaments conventionnels, et avant les essais cliniques les plus coûteux. Un promoteur peut, pour un même produit, cumuler plusieurs désignations orphelines et les marchés associés, tout en mutualisant les coûts du développement. Un produit peut même posséder simultanément des indications communes et orphelines. Enfin, les innovations provenant de la recherche sur les médicaments orphelins sont réutilisables et facilitent les innovations futures.

Le manque de transparence récurrent des promoteurs concernant les coûts de développement n'empêche pas de relever que ce modèle économique est rentable pour les industriels, notamment en oncologie. Il souffre cependant d'une complexité méthodologique liée aux essais cliniques sur un faible nombre de malades, qui contribue à une attrition de 88% : 9 médicaments orphelins sur 10 ne seront jamais commercialisés.

La conquête du marché des médicaments orphelins par les firmes se confirme par l'augmentation croissante du chiffre d'affaire. Cependant le taux de couverture du marché de prévalence reste faible: 11,3% seulement des malades accèdent à un médicament orphelin en 2012. Ce taux devrait avoisiner 25% en 2030: aucune saturation du marché n'est attendue pour les décennies à venir, du point de vue épidémiologique.

En valeur, la situation est différente car elle dépend des finances publiques. Le rapport entre le chiffre d'affaire des médicaments orphelins et celui de tous les médicaments est passé de 1% en 2006 à 4,5% en 2012. Plus encore, cette croissance s'accélère, ce qui inquiète les autorités de santé et induit une stigmatisation des médicaments orphelins et des incitations dont ils bénéficient. L'industrie du médicament, moins alarmiste, considère que le poids des médicaments orphelins reste négligeable au regard des dépenses totales de médicaments.

Depuis 2009, les pouvoirs publics français, pourtant instigateurs de la politique européenne en faveur des médicaments orphelins, manifestent leur inquiétude. Ils ont déjà pris à l'encontre des médicaments orphelins des mesures visant à réduire les incitations nationales, remettent en cause le rapport qualité/prix des médicaments orphelins, et annoncent un durcissement prochain du contexte médico-économique.

La modélisation la plus récente existant à ce sujet prévoyait que ce rapport entre le chiffre d'affaire des médicaments orphelins et celui de tous les médicaments aurait dû plafonner à 4,6% en 2016, prévision de nature à rassurer les autorités de santé. Or en intégrant d'une part la découverte que la prévalence moyenne des maladies rares augmente, et d'autre part les dernières hypothèses de croissance du marché pharmaceutique annoncées en 2012, il en découle que le modèle corrigé projette pour la décennie à venir deux nouveaux scénarii moins optimistes.

L'avenir des médicaments orphelins dans l'Union Européenne et leur contribution en tant que relais de croissance pour les industriels du médicament, pourraient s'en trouver affectés à moyen terme, avant la percée à plus long terme de la médecine personnalisée.

3 INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est une activité singulière qui se démarque par un cycle long de mise sur le marché, un investissement record dans l'activité de recherche, des réglementations contraignantes, un encadrement des prix des médicaments. Cette industrie est en pleine mutation de son modèle économique et en quête de relais de croissance.

Parmi la pharmacopée existante, les médicaments orphelins constituent une classe de produits particulier, destinés à traiter les maladies rares c'est-à-dire les maladies dont la prévalence (taux de personnes malades dans la population) est inférieure à 1 individu sur 2000.

Il existe des milliers de maladies rares dont chacune ne touche qu'un petit nombre d'individus, mais affectent dans l'ensemble plus de 7% de la population. D'origine génétique dans 80% des cas, elles ont un impact délétère sur la longévité et la qualité de vie des malades. Cet enjeu sociétal est une priorité de santé publique, en Europe comme en France.

Les maladies rares sont moins étudiées et moins documentées que les maladies communes, ce qui complexifie le travail documentaire de la présente thèse. En contrepartie, ce domaine incomplètement exploré offre plus d'opportunités de réaliser des découvertes.

La politique européenne, instaurée en 2000 grâce à la France, incite les industriels à développer et commercialiser des médicaments orphelins dans un cadre communautaire harmonisé.

L'étroitesse des micromarchés correspondant aux maladies rares et aux médicaments orphelins peut poser question quant à la viabilité du modèle économique associé.

Malgré l'harmonisation réglementaire, les États européens restent souverains concernant les dernières étapes du processus d'accès au marché – la négociation du prix et la fixation des modalités de remboursement – ce qui peut être source de disparités intracommunautaires.

Par ailleurs la politique européenne octroie aux promoteurs de médicaments orphelins une exclusivité commerciale décennale soupçonnée d'induire une situation monopolistique qui aggraverait des prix parfois jugés excessifs.

Les firmes pharmaceutiques manifestent un engouement croissant pour les médicaments orphelins. Le nombre de produits commercialisés et le chiffre d'affaire associé sont en augmentation rapide depuis l'instauration en 2000 de la réglementation européenne incitative.

Cette tendance semble apporter une réponse non seulement à l'enjeu sociétal porté par les patients mais également à l'enjeu économique que constitue la quête de relais de croissance menée par l'industrie pharmaceutique.

Dans le même temps, l'augmentation des dépenses de santé imputables aux médicaments orphelins provoque l'inquiétude des pouvoirs publics depuis plusieurs années, notamment en France.

Un tour d'horizon de l'industrie pharmaceutique sera dressé dans le premier chapitre, suivi dans les chapitres deux à quatre de la présentation des différents contextes (historique, sociétal, réglementaire) des médicaments orphelins.

Le cinquième chapitre traitera du marché des médicaments orphelins, en particulier:

- Du modèle économique ;
- Du prix et de ses principaux tenants et aboutissants ;
- De la taille et de la couverture du marché ;
- Des limites du marché.

Les toutes dernières prévisions économiques, publiées en juillet 2012 concomitamment à la rédaction de cette thèse, prévoient une situation morose du marché pharmaceutique en Europe pour la période 2012 à 2016.

Quelle est, sous cet éclairage conjoncturel, la vision prospective de ce marché atypique constitué par les médicaments orphelins ?

4 DÉVELOPPEMENT

4.1 L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

4.1.1 Une réputation controversée

Tantôt diabolisées, tantôt perçues comme sources d'amélioration de la qualité de vie, les entreprises du médicament sont soumises à l'économie de marché. Leur activité associe les valeurs « santé » et « argent » culturellement antagonistes, suscitant parfois un malaise.

Par ailleurs, les médicaments ont pour objectif de prévenir ou guérir mais sont également responsables par leurs effets secondaires de nombreux décès. La plupart ne sont pas aussi médiatisés que dans « l'affaire du Médiator » ou « du sang contaminé », mais ils sont bien plus nombreux: dans une étude de pharmacovigilance publiée en 2008, la CE (Commission européenne) estime que les médicaments sont responsables en Europe de presque **200 000 décès** par an et de 5% des admissions à l'hôpital, pour un coût sociétal de €79 milliards¹.

4.1.2 Un secteur innovant en mutation

Le marché mondial de l'industrie du médicament est estimé à \$870 milliards de CA en 2010, en croissance de 5,8% depuis 2009. Les États-Unis représentent (**Figure 1** p19) 40% du marché, devant l'Europe (17,5%). La France occupe le second rang européen après l'Allemagne².

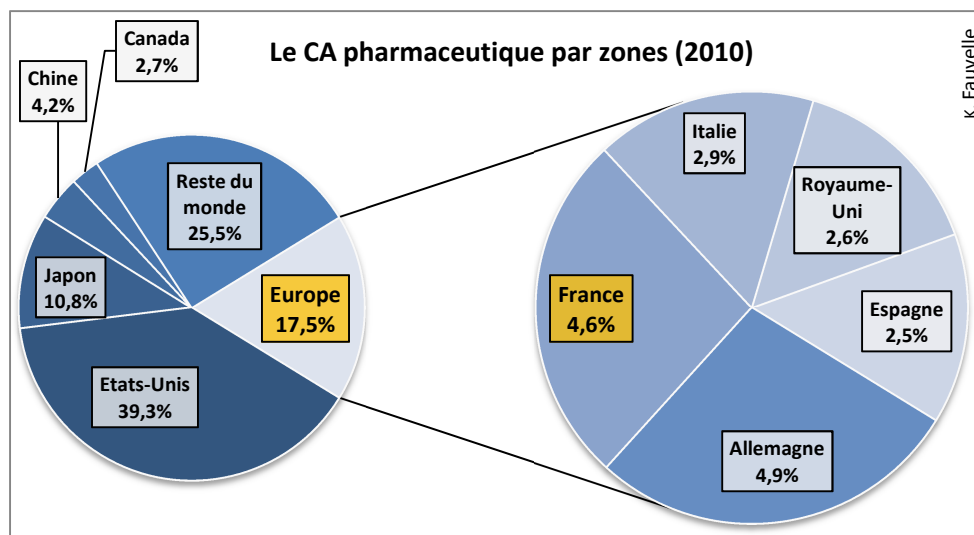


Figure 1 - La distribution géographique du CA pharmaceutique en 2010 (sources : LEEM 2011², IMS Health).

¹ VAN-LIEROP T., BUNYAN C., *Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines*, Parlement européen, Bruxelles, 2008.

² LEEM, « Les entreprises du médicament en France - Éléments chiffrés - Édition 2011 »,

<<http://www.leem.org/sites/default/files/r%C3%A9alit%C3%A9s%20%C3%A9conomiques.pdf>>, 26/04/2012.

Un vaste mouvement de rapprochements et de fusions/acquisitions des firmes est en cours, mais ce secteur reste encore moins concentré que les autres. Le TOP 5 des entreprises pharmaceutiques ne représente encore qu'un quart du CA mondial (**Tableau 1** p20) : par comparaison, il est de 50% dans l'industrie automobile et de 80% dans l'aérospatiale.

Entreprises du médicament	CA (Mds\$)	Part de marché mondial (CA)	
Pfizer (États-Unis)	55,3	7,0%	TOP 5 26,8% du marché mondial
Novartis (Suisse)	46,7	5,9%	
Merck & Co (États-Unis)	38,5	4,9%	
Sanofi-Aventis (France)	35,9	4,5%	
AstraZeneca (Royaume-Uni)	35,5	4,5%	
GlaxoSmithKline (Royaume-Uni)	33,6	4,3%	
Roche (Suisse)	32,7	4,1%	
Abbott (États-Unis)	26,8	3,4%	
Johnson & Johnson (États-Unis)	23,8	3,0%	
Lilly (États-Unis)	22,1	2,8%	
Total :	351	44,4%	

Tableau 1 - Le TOP 10 (CA) des firmes pharmaceutiques en 2010 (sources : LEEM, IMS Health).

Ce mouvement de concentration trouve son origine dans la volonté des firmes de réduire leurs coûts de structure, et de diversifier leurs portefeuilles de produits pour répondre à la pression sur les prix et anticiper une forte croissance du marché des génériques provoquée par l'expiration depuis plusieurs années de nombreux brevets de blockbusters. À titre d'exemple, la société Takeda, première firme pharmaceutique Japonaise, a acquis MILLENNIUM (États-Unis) en 2008, NYCOMED (Suisse) en 2011, URL PHARMA (États-Unis) en 2012, puis MULTILAB (Brésil) en juillet 2012. Les entreprises du médicament continueront leur convergence au cours de la décennie à venir.

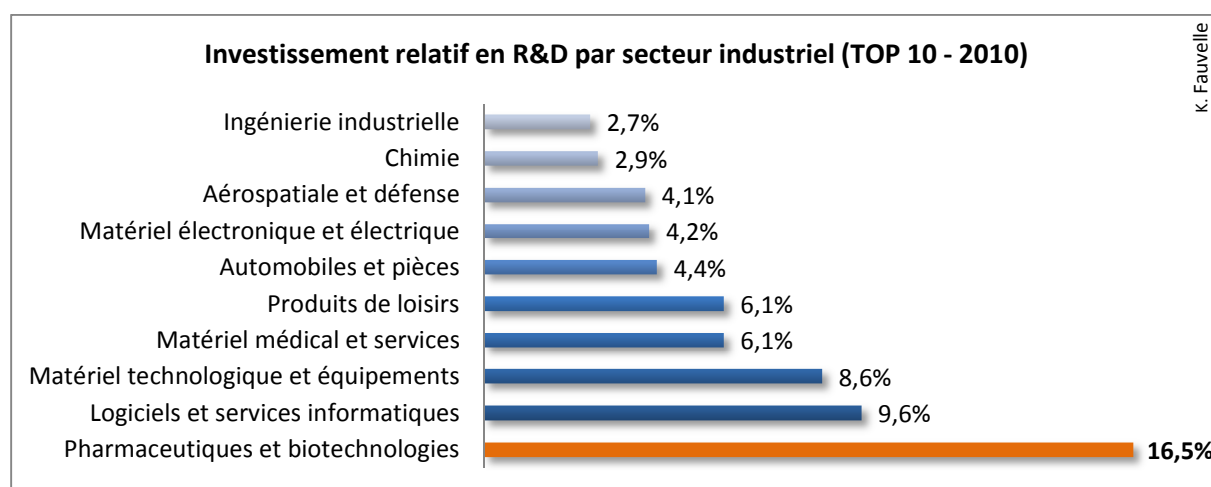


Figure 2 - Investissement R&D rapporté au CA, par secteur industriel, en 2010 (source : EFPIA 2010³).

En valeur absolue, le budget consacré à la R&D par les entreprises du médicament se place en seconde position derrière celui du secteur automobile. Mais l'investissement R&D rapporté au CA (**Figure 2** p20) les positionne (16,5%) en première place³. Cet investissement important dans l'effort de recherche est directement lié à la nature du produit fabriqué, le médicament, dont le délai d'accès au marché est particulièrement long, entre 10 et 15 ans en général.

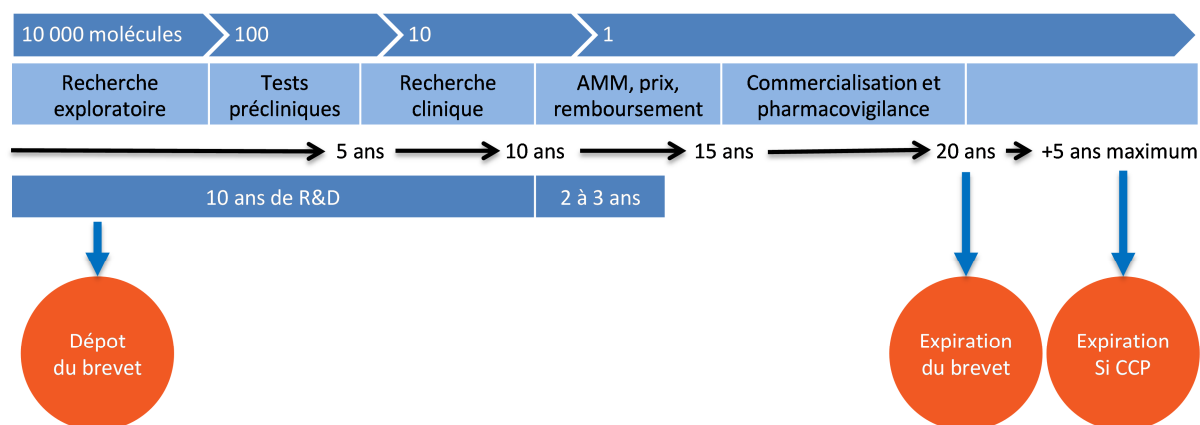


Figure 3 - La genèse du médicament, un cycle long et atypique (source : LEEM 2011).

En moyenne, sur 10 000 molécules testées, 10 font l'objet d'un dépôt de brevet et une seule parvient sur le marché (**Figure 3** p21). Le respect d'une réglementation toujours plus contraignante a provoqué au cours de la décennie un doublement du prix du développement d'une nouvelle molécule, qui peut atteindre le milliard d'euro. Plus de la moitié (53,6%) de l'investissement R&D est absorbé par les essais cliniques, un tiers (32,5%) pour les essais de phase III³.

Malgré l'exclusivité accordée pendant 20 ans (25 en cas de prolongation par Certificat Complémentaire de Protection - CCP) grâce aux brevets, le long délai entre les investissements et la mise sur le marché, ainsi que l'arrivée des génériques qui affaiblissent le retour sur investissement, tendent à réduire la portée efficace des brevets à seulement 10 années. (**Figure 4** p22). Cette baisse de rentabilité incite les industriels à rechercher des relais de croissance.

L'amortissement des médicaments développés n'en devient que plus délicat pour les firmes pharmaceutiques.

³ EFPIA, « The Pharmaceutical Industry in Figures – Edition 2010 », <http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=9158>, 29/05/2012.

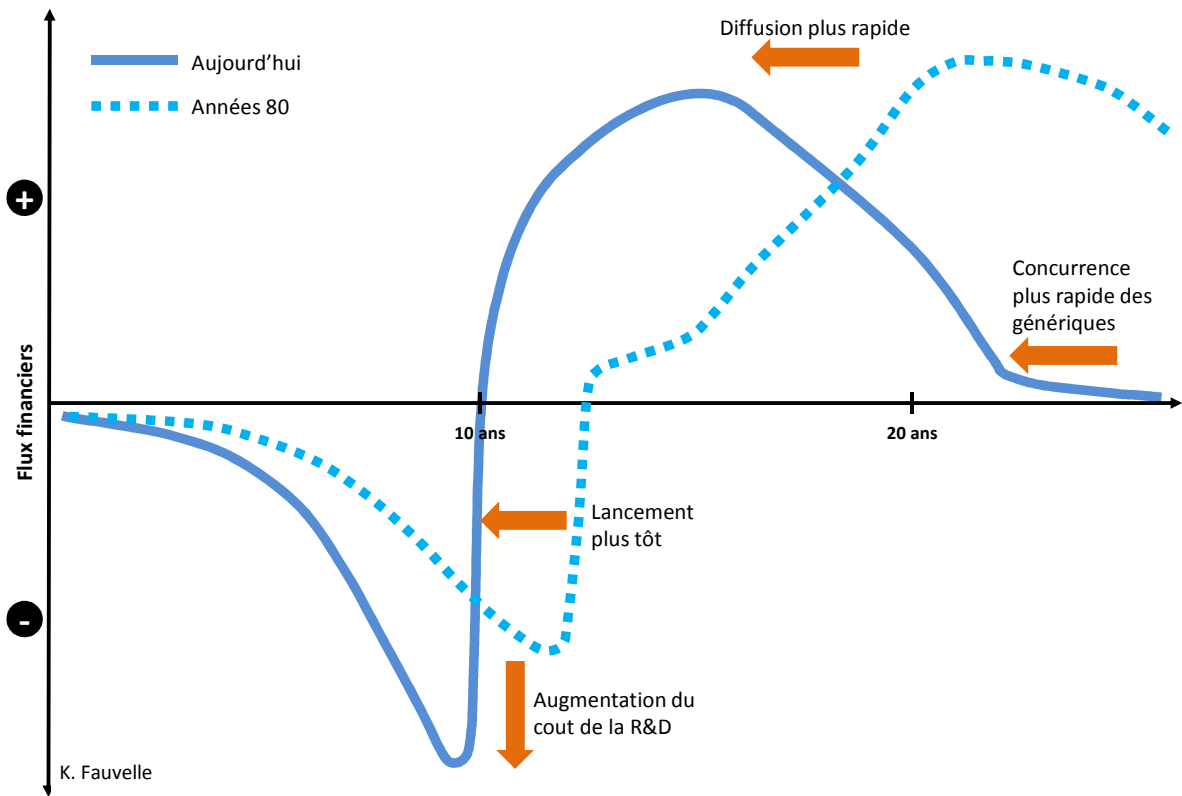


Figure 4 – Le cycle économique des médicaments et son évolution : plus cher à développer, plus vite sur le marché (source : LEEM 2011).

4.1.3 La situation de la France

Malgré une conjoncture économique difficile, l'industrie du médicament reste un important pourvoyeur d'emplois en France avec en 2009 plus de 100 000 personnes directes et 200 000 indirectes, dont 26% dans la R&D.

En France comme ailleurs, cette industrie est confrontée à une mutation de son modèle économique qui est impacté par la crise mondiale. Elle réagit en accentuant le développement des biotechnologies et le relais de croissance à l'exportation. Le secteur pharmaceutique continue à investir massivement dans l'activité de R&D : €5 milliards ont été investis en France en 2008⁴.

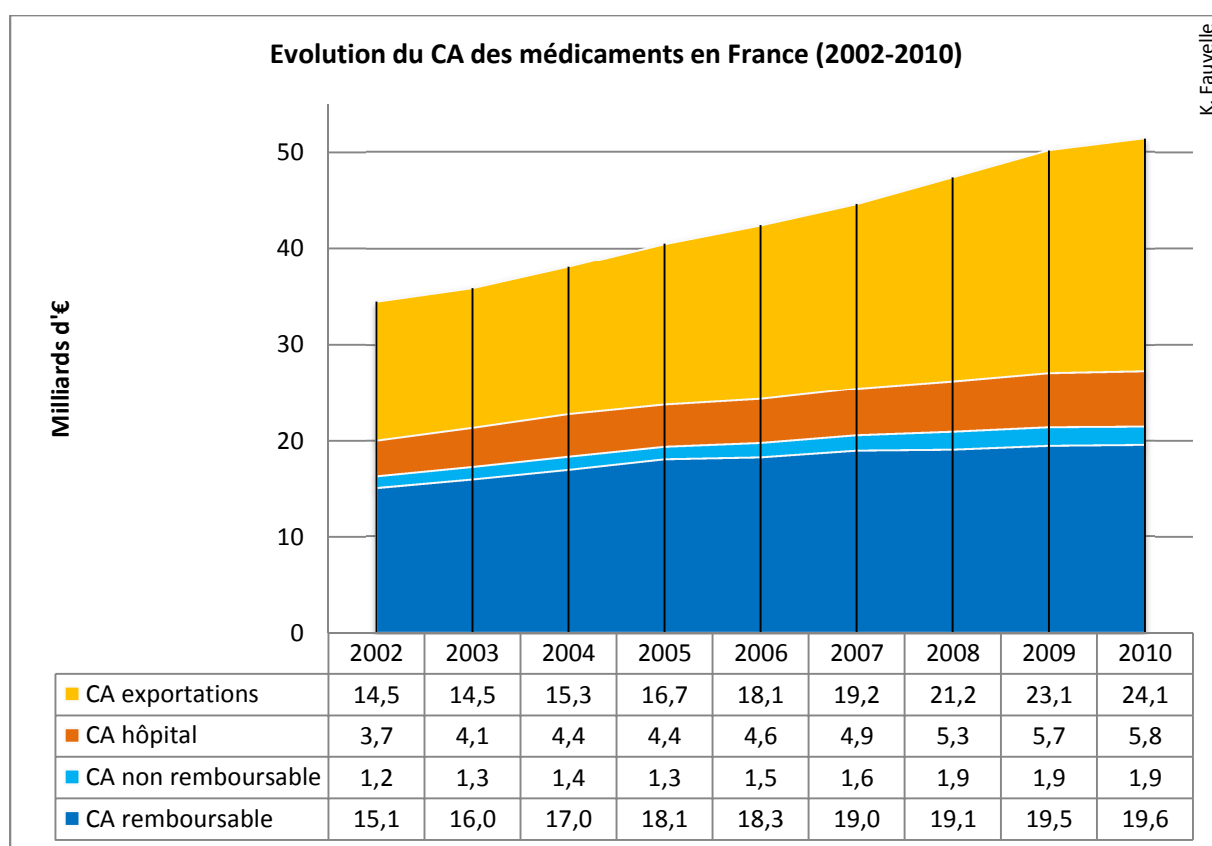


Figure 5 - Évolution du CA des médicaments en France, ralentissement de la croissance du CA remboursable depuis 2005 suite à la LFSS de 2004 (source LEEM 2011, statistiques douanières).

Ce dynamisme porte ses fruits puisqu'en France ce secteur a généré en 2010 un CA de €51 milliards dont la moitié à l'export (46,9% en 2010, +4,5% depuis 2009) et €19,6 milliards en médicaments remboursables (**Figure 5** p23). Ces exportations croissent en moyenne de +7% par an depuis 6 ans et produisent un excédent commercial de €7 milliards en 2010. Elles ont

⁴ LEEM, « Les entreprises du médicament en France - Éléments chiffrés - Édition 2011 », <<http://www.leem.org/sites/default/files/r%C3%A9alit%C3%A9s%20%C3%A9conomiques.pdf>>, 26/04/2012.

constitué 7% des exportations totales de la France en 2010. Ce succès est d'autant plus notable en pleine crise économique alors que la balance commerciale française est en déficit (-€51 milliards en 2010). Environ 60% de cette exportation se fait vers les pays européens.

L'industrie pharmaceutique française est un secteur dynamique qui avait bien résisté jusqu'en 2011 à une conjoncture difficile mais qui est annoncé pour la première fois **en récession en 2012**⁵.

Alors que chaque français consomme en moyenne €525 (2010) de médicaments par an⁶, les pouvoirs publics ont mis en place à partir de 2004 un « plan médicament » dont l'un des objectifs est l'équilibre des dépenses de santé. Cet objectif s'obtient notamment par le déremboursement des médicaments au SMR (Service Médical Rendu) jugé insuffisant et par l'incitation des génériques.

L'effet au cours de la décennie a été un ralentissement de la croissance du CA des médicaments remboursables en France: d'une croissance moyenne de +5,9% par an avant 2004, le CA remboursable ne croit plus que de +1,6% par an depuis 2005 occasionnant une économie pour l'Assurance Maladie d'environ €4 milliards sur la période 2005-2007. A ce ralentissement se superposent les taxes nationales imposées aux entreprises du médicament, qui représentent 3,1% du CA pharmaceutique réalisé en France (2010).

La France occupe une place importante dans le secteur pharmaceutique notamment dans la recherche clinique internationale : en 2010, 21% des études cliniques de phase I et 28% des études de phase II/III européennes sont réalisées en France. La France est perçue par les autres pays comme étant particulièrement attractive en termes de coût de développement clinique, d'importance de son marché et d'importance de ses autorités d'enregistrement⁷. Le secteur du médicament constitue en France le 2^e investisseur de la recherche privée, le 2^e exportateur, et le 4^e excédent commercial.

L'industrie du médicament constitue un secteur clé de l'économie française.

⁵ IMS HEALTH, « The Global Use of Medicines : Outlook Through 2016 – July 2012 », <http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf>, 02/08/2012.

⁶ FENINA A., LE GARREC M.A., KOUBI M., *Comptes nationaux de la santé 2010*, DREES, Paris, 2011.

⁷ LEEM, « Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2010 - Rapport Final 13 janvier 2011 », <http://www.leem.org/sites/default/files/1523_0.pdf>, 27/04/2012.

4.2 CONTEXTE HISTORIQUE DES MÉDICAMENTS ORPHELINS

4.2.1 Un concept inventé aux États-Unis

L'émergence du concept de **médicament orphelin** (« MO ») est le fruit d'un concours de circonstances⁸. Initialement, le *Food, Drug and Cosmetic Act* créé en 1938 imposait aux fabricants de médicaments la seule preuve de l'innocuité d'un produit avant sa mise sur le marché.

Dans les années 60 le législateur américain modifia la réglementation en exigeant la preuve de l'efficacité d'un traitement. Rétroactive, cette loi imposa le retrait des médicaments non conformes. Certains médicaments continuèrent à être diffusés en dehors de tout cadre légal, ce qui incita les professionnels de santé à réclamer la création en 1968 d'un statut approprié pour ces médicaments qualifiés de « sans abris » puis d'« orphelins »⁹.

Le peu d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour ces produits priva de traitements des patients n'ayant souvent plus d'autres alternatives thérapeutiques. Une prise de conscience collective de groupes de patients incita la création en 1982 au sein de la FDA (*Food and Drug Administration*) d'une entité dédiée aux **maladies rares (MR)** qui fédéra les associations et engendra en 1983 l'*Orphan Drug Act*.

Cette loi est toujours en vigueur aux États-Unis et constitue un socle fondateur pour les MO dans le monde, grâce à la FDA et aux mouvements associatifs. Le secteur pharmaceutique américain ne fut pas moteur dans ce processus.

4.2.2 La genèse des médicaments orphelins en Europe

L'invention des MO en Europe, insufflée par la France, diffère dans la forme de celle intervenue aux États-Unis. Dans les années 1980-1990 la France est le siège de réflexions sur les droits des patients et la bioéthique, les MR sont déjà perçues comme un enjeu de santé publique.

L'industrie pharmaceutique, inspirée par l'*Orphan Drug Act*, souhaite bénéficier en Europe des mêmes incitations et sollicite l'administration française. Cette dernière y voit l'opportunité de répondre au problème de santé publique lié aux MR.

⁸ HUYARD C., « Quand la puissance publique fait surgir et équilibre une mobilisation protestataire – L'invention des maladies rares aux États-Unis et en Europe », *Revue française de science politique*, 2011/2 Vol. 61, p. 183-200.

⁹ PROVOST G.P., « Homeless or Orphan Drugs », *American Journal of Hospital Pharmacy*, 25 (11) 1968, p.609.

Une industrie du médicament initiatrice, une puissance publique volontariste, des mouvements associatifs actifs, aboutissent en 1994 à la publication d'un rapport crucial posant les fondations d'une future réglementation européenne¹⁰.

Toujours à l'initiative de la France, est alors créé en 1997 le regroupement d'associations EURORDIS (*European Organisation for Rare Diseases*) constitué de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), de la Ligue nationale contre le cancer, et de l'association AIDES.

La mobilisation des associations et la médiatisation des MR, notamment grâce au Téléthon, aboutissent 17 ans après les États-Unis, à la création du règlement européen CE 141/2000¹¹ (voir annexe **Tableau 13** p90). Inspiré de son homologue américain, il s'en démarque cependant par une prévalence relative (exprimée en pourcentage de la population), une définition plus précise des affections et la restriction aux seuls médicaments. Le statut de MO peut-être accordé en Europe pour l'un des trois critères suivants :

1. À un médicament traitant une maladie grave et rare c'est-à-dire dont la **prévalence (Encadré 1 p27) est inférieure à 1/2000**, et pour laquelle aucun traitement n'existe sur le marché ;
2. À un produit retiré du marché pour cause de rentabilité insuffisante ou d'effets secondaires importants, et pour lequel n'existe pas d'alternative thérapeutique ;
3. À un produit non développé car non brevetable ou destiné à un marché non solvable (exemple: traitements endémiques destinés aux pays sous-développés)¹².

Dans la pratique, c'est le premier critère, lié à la prévalence, qui est presque toujours invoqué par les laboratoires.

Alors que les États-Unis ont inventé les MR pour répondre aux MO (« sans-abris »), l'Europe a réinventé les MO en réponse aux MR. Depuis la création de cette réglementation sous l'impulsion de la France, **les MR restent en Europe une priorité de santé publique.**

¹⁰ WOLF A., *Les orphelins de la santé*, INSERM, Paris, 1994.

¹¹ PARLEMENT EUROPÉEN, « Règlement (CE) 141/2000 (...) Modifié par 596/2009 », <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:FR:PDF>>, 15/05/2012.

¹² ORPHANET, « Les médicaments orphelins dans le tiers monde », <http://www.orpha.net/consort/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_TWC>, 10/05/2012.

L'**incidence** d'une maladie quantifie le nombre de nouveaux cas apparaissant sur une période donnée. La **prévalence** d'une maladie dans une population donnée, représente la proportion moyenne de malades en vie dans cette population¹³. Cette notion dépend de la capacité à diagnostiquer les maladies. Quelle que soit l'incidence d'une maladie, la prévalence associée dans la population baisse lorsque les malades sont statistiquement moins visibles, c'est-à-dire lorsque le diagnostic de la maladie est tardif (en retard sur l'apparition de la maladie) ou lorsque la maladie écourte la durée de vie.

Alors que l'incidence représente la réalité épidémiologique des maladies, la prévalence représente la visibilité des malades dans la population. À titre d'exemples:

- Une maladie jamais diagnostiquée, ou mortelle dès son apparition, possède une prévalence nulle dans la population.
- Une maladie qui apparaît à la naissance et n'est pas mortelle possède une prévalence égale à l'incidence à la naissance.
- Une maladie dont l'incidence à la naissance est de 20 pour 100 000, et qui provoque le décès dans un délai moyen de 8 années (ce qui correspond à 10% de la longévité moyenne de la population, qui vaut **79 ans** en Europe en 2009¹⁴), possède une prévalence de 2 pour 100 000 (c'est-à-dire 10% de l'incidence).
- Une maladie dont l'incidence est de 20 pour 100 000 à l'âge moyen de 30 ans et qui n'est pas mortelle, possède une prévalence qui vaut:

$$\text{Prévalence} = \text{Incidence} * \frac{79-30}{79} = 62\% * \text{Incidence} = 12,4 / 100\ 000.$$

- Une maladie non mortelle qui est diagnostiquée en moyenne à 30 ans, possède une prévalence égale à 62% (49/79) de son incidence. Si le diagnostic intervient plus tôt et en moyenne à 20 ans, la prévalence augmente à 75% (59/79) de l'incidence. **La vitesse du diagnostic possède un impact sur la prévalence.**

Encadré 1 - Notions de prévalence et d'incidence des maladies.

¹³ LOPEZ A. D., MATHERS C. D., EZZATI M., JAMISON D. T., MURRAY C. J.L., *Global burden of disease and risk factors*, World Bank Publications, Washington, 2006.

¹⁴ EUROSTAT, « Life expectancy by age and sex », <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_mlexpec&lang=en>, 07/08/2012.

4.3 CONTEXTE SOCIÉTAL DES MÉDICAMENTS ORPHELINS – UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Les MR sont nombreuses mais difficiles à comptabiliser avec précision en raison de la complexité du diagnostic et de données épidémiologiques insuffisantes. Il existe approximativement **7000 MR connues**^{15 16}, liste qui s'enrichit au gré des découvertes.

En 2009-2010, ces MR affectaient environ **7% de la population**, soit approximativement 4 millions de français et 35 millions d'européens¹⁷. Le diagnostic, réalisé par élimination progressive, nécessite entre 5 et 30 années pour 25% des malades, ce qui a pour conséquence une sous prise en charge.

D'une MR à l'autre le nombre de malades peut varier de quelques cas à plusieurs dizaines de milliers¹⁸. Les 500 maladies les plus rares (**Figure 6** p28) affectent moins d'un individu sur 100 000¹⁹. Pour citer deux exemples extrêmes provenant du référentiel officiel ORPHANET²⁰ (INSERM), la *Progéria* (maladie du vieillissement accéléré) possède une prévalence estimée à 0,005 / 100 000 contre 42,5 / 100 000 pour la *Trisomie*: un rapport de 1 à 10 000 peut exister entre les prévalences des maladies rares et celles des maladies dites « ultra-rares ».

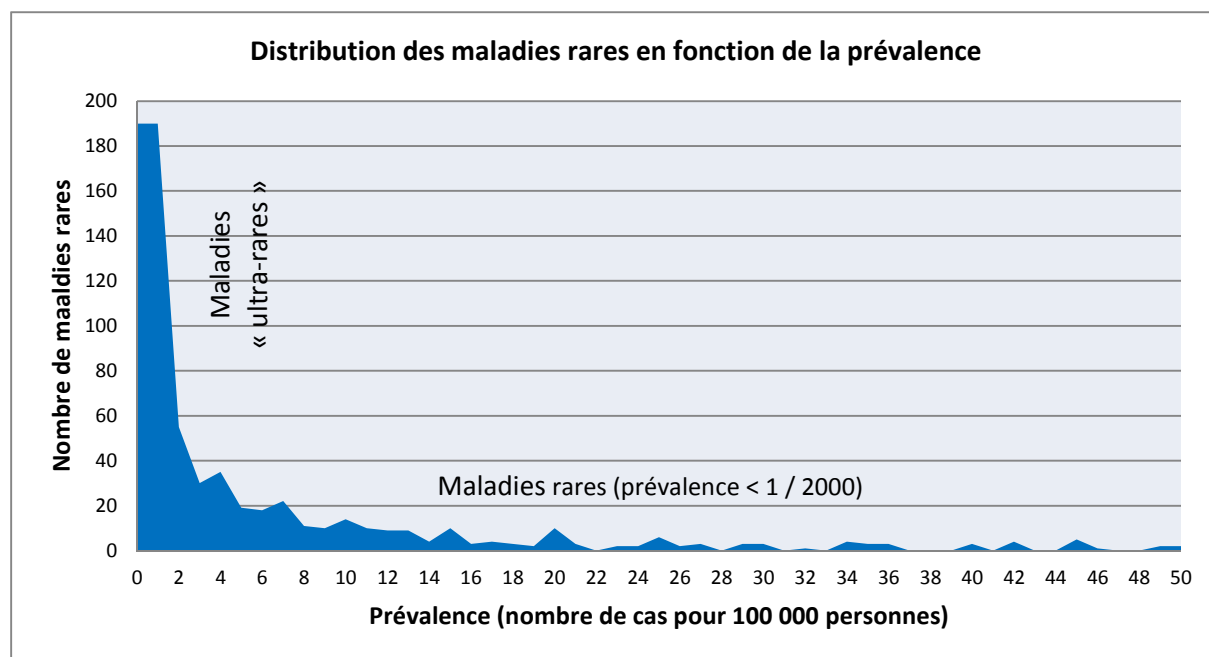


Figure 6 - Distribution des maladies rares selon la prévalence (50/100 000 = 1/2000) (source: ORPHANET 2011²¹).

¹⁵ CHEMTOB-CONCÉ M.-C., *Les médicaments orphelins – Cadre juridique international, européen et national*, Les Études Hospitalières, Bordeaux, 2010.

¹⁶ GIRARD C., AVENARD G., « Médicaments orphelins : vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marché de niches ? », *Biotech Finances*, Février 2012, n°537-538.

¹⁷ NIGLIS S., *Le développement clinique des médicaments orphelins*, Éditions Universitaires européennes, Sarrebruck (Allemagne), 2010.

¹⁸ AYMÉ S., HIVERT V., *Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward*, INSERM, Paris, 2011.

¹⁹ MINISTÈRE DE LA SANTÉ, « Les maladies rares : qu'est-ce que c'est ? – février 2009 », <<http://www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares-qu-est-ce-que-c-est.html>>, 25/04/2012.

²⁰ VAQUER G., « Prévalence des maladies rares : données bibliographiques », *Les cahiers d'Orphanet - série Maladies Rares*, n°2 05/2012, p.1-29.

²¹ AYMÉ S., HIVERT V., *Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward*, INSERM, Paris, 2011.

Ces maladies sont d'origine génétique dans 80% des cas^{22 23}. Elles ont une mortalité élevée et souvent précoce : elles sont responsables d'un tiers des décès survenant avant l'âge de 1 an, et de 10% avant 15 ans. Les individus qui survivent subissent une gêne au quotidien allant jusqu'au handicap (65% des cas), parfois jusqu'à la perte d'autonomie totale (9% des cas), et la plupart voient leur espérance de vie réduite.

Mortalité, handicap, perte d'autonomie, désocialisation: les MR affectent environ 35 millions d'êtres humains en Europe, dont la plupart restent à ce jour sans traitement. Cette situation constitue un réel **enjeu de santé publique**.

L'enjeu sanitaire des MR s'accompagne inévitablement d'un enjeu économique à travers le coût des MO.

Dans un sondage réalisé en 2010 par TNS Sofres, « *les citoyens européens sont pratiquement unanimes pour dire que les autorités sanitaires nationales devraient apporter un soutien spécifique aux personnes atteintes d'une maladie rare (96%) et rembourser intégralement les médicaments, même si ceux-ci sont très onéreux (93%).* »²⁴.

L'enjeu de santé publique et celui de son coût sont par principe opposables: **pour les citoyens européens, le principe de solidarité prime sur le coût des MO**.

²² GIRARD C., AVENARD G., « Médicaments orphelins : vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marché de niches ? », *Biotech Finances*, Février 2012, n°537-538.

²³ NIGLIS S., *Le développement clinique des médicaments orphelins*, Éditions Universitaires européennes, Sarrebruck (Allemagne), 2010.

²⁴ TNS, « Eurobaromètre 74.3 - Sensibilisation des européens aux maladies rares – 02/2011 », <http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/ebs_361_fr.pdf>, 05/05/2012.

4.4 CADRE RÉGLEMENTAIRE DES MÉDICAMENTS ORPHELINS

4.4.1 La politique européenne

4.4.1.1 Les principaux acteurs

Les principaux acteurs impliqués dans les MR et les MO sont répertoriés ci-dessous. Ils constituent des sources d'information sérieuses et officielles.

4.4.1.1.1 L'EMA (European Medicines Agency)

L'EMA²⁵ est au cœur de la politique européenne. Elle dispose d'une personnalité juridique et d'une autonomie financière. Elle organise et régule au niveau communautaire l'industrie du médicament en impliquant les autorités nationales.

4.4.1.1.2 Le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products)

Le COMP²⁶ est un organe de l'EMA. Il comprend des représentants des États de l'UE (plus la Norvège, l'Islande, le Liechtenstein), d'associations de malades (dont EURORDIS) et de la CE. Sa principale mission consiste à examiner les demandes de désignation orphelines formulées par les laboratoires.

4.4.1.1.3 L'EURORDIS (European Organization for Rare Diseases)

L'EURORDIS²⁷ est une ONG créée en 1997 financée en partie par l'AFM et par la CE. Elle fédère plus de 510 associations de patients dans le but de soutenir les intérêts des patients en Europe et de favoriser le développement des MO. Elle est représentée au COMP et à l'EMA.

4.4.1.1.4 L'AFM (Association Française de lutte contre les Myopathies)

L'AFM²⁸, médiatisée grâce au Téléthon, est une puissante association de patients financée principalement par les dons. Elle participe à la lutte contre toutes les MR et consacre la moitié de son budget (€68 millions sur €128 millions en 2010) à financer la recherche sur les MO notamment via le GENETHON.

4.4.1.1.5 L'ORPHANET

L'ORPHANET²⁹ est le principal référentiel mondial des MR et des MO. Composé d'experts, il publie notamment une base de données des MR et MO. Il est géré par un consortium d'une

²⁵ DEHOUSSE R., « Politiques européennes », *Les manuels de Sciences Po*, 2009, p.189-204.

²⁶ COMP, « Committee for Orphan Medicinal Products »,

<http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30>, 18/05/2012.

²⁷ EURORDIS, « Activity report 2011 & Workplan 2012 », <http://download.eurordis.org/documents/pdf/activity_report_2011_eurordis.pdf>, 30/07/2012.

²⁸ AFM, « Rapport annuel 2010 », <https://medias.afm-telethon.fr/Media/1284/rapport_annuel_2010.zip/files/docs/all.pdf>, 18/05/2012.

²⁹ AYMÉ S., « Orphanet - Rapport d'activité 2011 », *Les cahiers d'Orphanet*, 2011.

quarantaine de pays et est présidé par la France. Financé par l'INSERM, la CE, et l'État français, il développe de nombreux partenariats institutionnels notamment avec l'OMS.

4.4.1.1.6 Le LEEM

Le LEEM³⁰ est une organisation professionnelle qui fédère plus de 270 entreprises du médicament implantées en France, ce qui représente 98% du marché français en termes de CA. Elle promeut les démarches collectives de progrès et de valorisation du secteur, et facilite les échanges dans la profession et avec les autres acteurs.

4.4.1.2 Les mesures incitatives en Europe

Un promoteur souhaitant commercialiser un MO dans l'UE doit obtenir pour son produit une **désignation orpheline** puis une **AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)**, au niveau européen. La désignation orpheline lui permet de bénéficier des mesures incitatives.

Un médicament peut accéder au marché sans désignation orpheline via le processus standard des **médicaments non orphelins** (« MNO ») mais cela prive le promoteur des mesures incitatives, dont les principales sont présentées ci-après.

Une synthèse comparative mondiale est consultable en annexe (**Tableau 14** p91).

4.4.1.2.1 L'assistance protocolaire et scientifique

Le plus faible nombre de patients³¹ impliqués dans les essais cliniques des MR (**Figure 7** p31) pose question quant à leur représentativité et nécessite parfois une adaptation de la méthodologie.

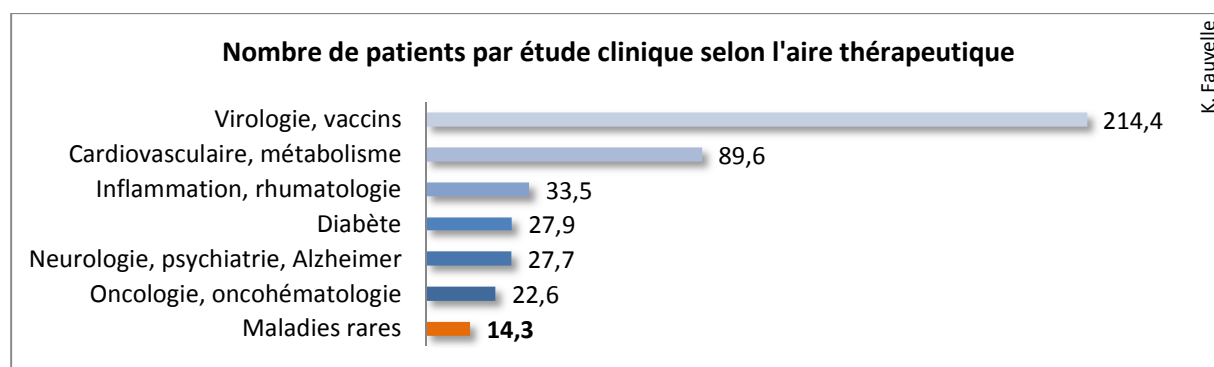


Figure 7 - Nombre moyen de patients recrutés par étude clinique en France en 2010 : le développement des MO est plus complexe en raison des difficultés pour identifier / déplacer les malades et pour mener des études représentatives sur un petit nombre de cas (sources : LEEM 2010³¹, AEC Partners).

³⁰ LEEM, « Structures et missions du LEEM », <<http://www.leem.org/article/structures-missions-du-leem>>, 21/05/2012.

³¹ LEEM, « Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2010 - Rapport Final 13 janvier 2011 », <http://www.leem.org/sites/default/files/1523_0.pdf>, 27/04/2012.

Tout promoteur peut solliciter à l'avance un avis scientifique du conseil du *Scientific Advice Working Group* (SAWG) de l'EMA afin de déterminer les particularités qu'il devra respecter dans le développement de son MO.

Sans être obligatoire, cette assistance gratuite pour les MO augmente le taux de succès de la future demande d'AMM communautaire³².

4.4.1.2.2 L'exclusivité commerciale conditionnelle

Une exclusivité commerciale de 10 ans dans l'UE (règlement CE 141/2000³³), indépendamment du brevet, peut être accordée à un MO pour une indication thérapeutique (le traitement et la prévention sont considérés de façons distinctes).

Cette période d'exclusivité peut exceptionnellement être raccourcie à 6 ans s'il est prouvé après la 5^{ème} année que le MO est assez rentable ou ne répond plus aux critères, mais cette possibilité n'a jamais été utilisée par l'EMA.

La réglementation prévoit également la possibilité de déroger à l'exclusivité dans l'un des cas suivants:

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

La finalité de cette exclusivité est d'éviter que des MO dont les principes actifs sont similaires et qui sont de même qualité, se retrouvent en compétition sur un marché étroit par nature.

³² CHEMTOB-CONCÉ M.-C., *Les médicaments orphelins – Cadre juridique international, européen et national*, Les Études Hospitalières, Bordeaux, 2010.

³³ PARLEMENT EUROPÉEN, « Règlement (CE) 141/2000 (...) Modifié par 596/2009 », <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:FR:PDF>>, 15/05/2012.

4.4.1.2.3 L'AMM sous circonstances exceptionnelles

Cette AMM accélérée (règlement CE 276/2004) ne peut être obtenue qu'en justifiant de circonstances scientifiques ou éthiques empêchant le promoteur de fournir l'information complète sur le produit lors de l'AMM. Cette mesure permet au promoteur de générer un CA avant les essais cliniques de phase III, les plus coûteux. Sans être dédiée aux MO, cette dérogation est adaptée à leur spécificité: un tiers des MO mis sur le marché l'ont été grâce à cette mesure.

4.4.1.2.4 Une dérogation à l'AMM pour usage compassionnel

Cette autorisation annuelle renouvelable (règlement CE 726/2004) permet de prescrire à des patients « *souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave* » ou dont la vie est en danger, et sous réserve qu'il n'existe pas d'alternative, un médicament dont l'évaluation n'est pas terminée (AMM ou essais en cours) mais dont le bénéfice est jugé supérieur au risque.

4.4.1.2.5 L'exemption des frais communautaires

Tout promoteur est exempté à 50% de la redevance sur les demandes d'AMM des MO, à 100% pour les « PME ». Les PME sont dispensées de la taxe sur les activités post AMM pendant un an. L'économie pour le promoteur est proportionnellement plus intéressante pour un MO générant un CA modeste, lorsque la demande concerne l'amélioration d'un MO existant plutôt que le développement d'un nouveau. Cette mesure favorise donc le progrès incrémental.

4.4.1.3 Les mesures incitatives en France

La législation européenne impose aux États membres d'intégrer le règlement CE 141/2000 au niveau national et les autorise à proposer leurs propres mesures en stipulant que les MO « *peuvent bénéficier des mesures d'incitation prises par la Communauté et les États membres afin de promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de [MO]* ».

4.4.1.3.1 Les incitations financières en France

Les incitations financières en faveur des MO concernent les taxes et redevances versées par le promoteur à la Sécurité Sociale³⁴ :

- Un promoteur de MO bénéficie d'une remise (30% du CA réalisé sur le MO) sur la taxe liée à la *promotion* pharmaceutique au profit de la sécurité sociale.

³⁴ CHEMTOB-CONCÉ M.-C., *Les médicaments orphelins – Cadre juridique international, européen et national*, Les Études Hospitalières, Bordeaux, 2010.

- Un promoteur paye une *contribution* lorsque la variation de son CA en médicaments remboursables dépasse un seuil fixé annuellement par la LFSS (Loi de Financement de la Sécurité Sociale). L'incitation consiste à exclure du calcul du CA la part concernant les MO.
- Un promoteur réalisant une *vente directe* de médicaments remboursables aux pharmacies sans passer par un grossiste, est assujéti à une taxe. Le CA sur les MO en est dispensé.
- Les grossistes en médicaments remboursables payent une taxe de *distribution* à la Sécurité Sociale. Les ventes de MO en sont exemptées.
- La taxe versée à l'ANSM par les détenteurs d'une AMM ne concerne pas les MO.

Ces mesures incitatives ont été réduites dans le cadre de la LFSS 2011: elles sont désormais réservées aux MO générant un CA annuel inférieur à €30 millions³⁵. Cette restriction génère une économie d'environ €20 millions pour l'état, faible au regard des dépenses (PPTTC) totales de médicament (€34,4 milliards en 2010³⁶) et de MO (€1,05 milliards en 2010³⁷).

4.4.1.3.2 L'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

L'ATU française, utilisée en milieu hospitalier, est l'équivalent de l'usage compassionnel communautaire, en plus complet³⁸ car elle se décline en deux versions³⁹ : une ATU *de cohorte* destinée à traiter un groupe de patients et une ATU *nominative* accordée pour un patient. Un comparatif des mesures d'accès précoce entre pays est fourni en annexe (**Tableau 15** p92).

4.4.1.4 Efficacité de la politique incitative en faveur des MO

Le coût des incitations financières pour le budget européen est négligeable au regard du budget de l'Europe: en 2011 le cumul des réductions de frais de procédure des MO atteint €4,9 millions ce qui représente seulement 2,3% du budget de l'EMA (€209 millions)⁴⁰.

Sur la période 2001-2011, 62 médicaments (**Figure 11** p40) concernant les MR ont été mis sur le marché via la désignation orpheline (MO), 42 l'ont été sans désignation (MNO) : 43%

³⁵ CAZEAU B., « SÉNAT - Compte rendu intégral N°115 S. de la séance du vendredi 12 novembre 2010 », *JOFR*, 13/11/2010, Articles 19-20.

³⁶ FENINA A., LE GARREC M.A., KOUBI M., *Comptes nationaux de la santé 2010*, DREES, Paris, 2011.

³⁷ RENAUDIN N., *Comité Économique des Produits de Santé - Rapport d'activité 2010*, Ministère de la Santé, Paris, Juillet 2011.

³⁸ ORPHANET, « Accès précoce aux médicaments orphelins en Europe », <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR>, 22/05/2012.

³⁹ DELCOURT D., *Les médicaments orphelins*, Presses universitaires d'Aix-Marseille, Aix, 2006.

⁴⁰ EMA, « État des recettes et des dépenses de l'Agence européenne des médicaments pour l'exercice 2011 », <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Report/2010/12/WC500100181.pdf>, 27/04/2012.

des demandeurs ont par conséquent renoncé aux incitations financières en même temps qu’au statut de MO. Ces incitations financières ne semblent donc pas excessives.

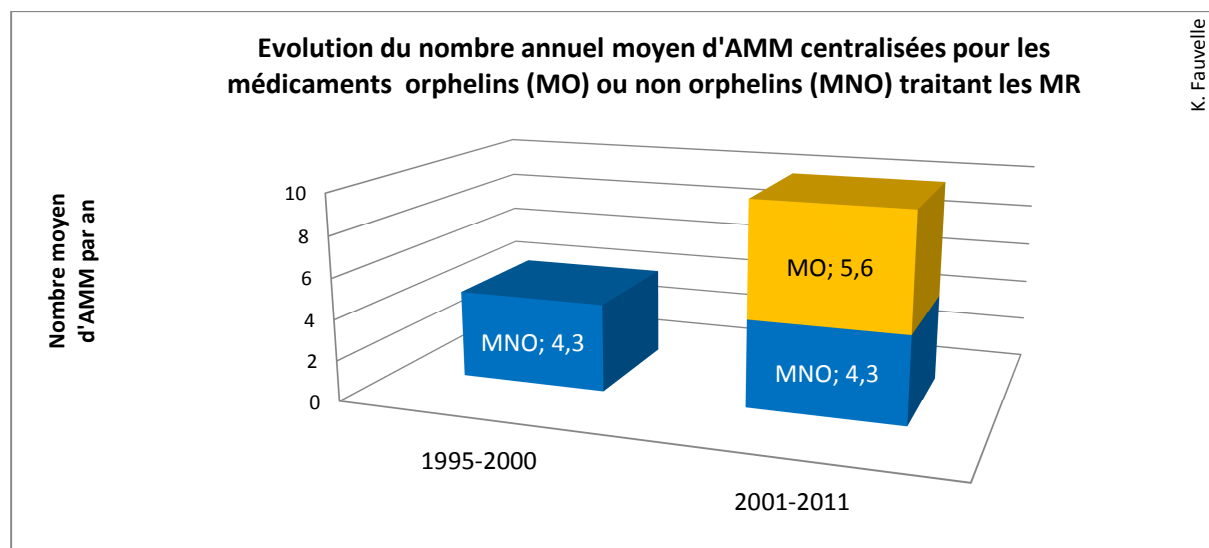


Figure 8 – Le nombre moyen d’AMM pour les MO et MNO destinés aux MR a été multiplié par 2,3 depuis l’instauration de la réglementation CE en 2000 (sources : ORPHANET 2012⁴², EMA 2010⁴¹).

Le coût raisonnable de la politique incitative européenne ne l’empêche pas d’être efficace.

En effet, la mise en place de la réglementation a eu un impact notable sur le développement du marché des MO: le nombre de MO⁴¹ et MNO⁴² mis sur le marché annuellement pour traiter les MR a été multiplié par **2,3** entre la période 1995-2000 et la période 2001-2011 qui a suivi l’instauration de la réglementation CE (**Figure 8** p35).

Le succès de cette politique se constate aussi sur la place de l’Europe, qui produit 60% des MO alors qu’elle ne représente que 17,5% du CA mondial du médicament.

Qualitativement, la politique européenne porte également ses fruits. L’utilisation de la méthode française d’évaluation ASMR (amélioration du service médical rendu) qui prend en compte l’amélioration apportée par rapport aux médicaments déjà disponibles, permet de quantifier le niveau d’innovation des médicaments.

L’analyse comparée (**Tableau 2** p36) de l’ASMR des MO par rapport à l’ensemble des médicaments autorisés sur le marché français entre 2001 et 2009, montre que les MO sont nettement plus représentés dans les ASMR I et II, caractérisant **un degré d’innovation significativement plus élevé** que les MNO.

⁴¹ EMA, « Orphan medicines in numbers – The success of ten years of orphan legislation – 3 May 2010 », <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf>, 31/07/2012.

⁴² HIVERT V., « Liste des médicaments orphelins en Europe », Les cahiers d’Orphanet - série Médicaments orphelins, 05/2012, p.1-31.

Niveau d'amélioration du service médical rendu	Nombre total de médicaments apportant un progrès thérapeutique	Répartition de tous les médicaments par niveau ASMR		Répartition des MO par niveau ASMR	
ASMR I – Avancée majeure	37	9%	32%	14% (+55%)	52%
ASMR II – Amélioration importante	94	23%		38% (+65%)	
ASMR III – Amélioration modeste	141	35%		23% (-34%)	
ASMR IV – Amélioration mineure	129	32%		25% (-22%)	
		Moyenne ASMR Niveau 2,9		Moyenne ASMR Niveau 2,6	

Tableau 2 - Comparatif du niveau ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) des MO par rapport à l'ensemble des médicaments entre 2001 et 2009 : les MO sont nettement plus innovants que les MNO (source : AFM 2011⁴³).

A ce sujet, le Dr François MEYER, *Directeur de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique* de la HAS et *Conseiller aux affaires internationales* précise que « *Cela est vrai statistiquement mais pas systématiquement : quand il n'existe pas de traitement pour une [MR] l'Amélioration du Service Médical Rendu d'un nouveau [MO] est forcément jugée bonne par rapport à l'absence de traitement. [...] La HAS étudie le remplacement de l'ASMR/SMR par un Index Thérapeutique Relatif [ITR] qui permettra d'évaluer les nouveaux médicaments par comparaison à des stratégies thérapeutiques de référence.* »⁴⁴.

4.4.2 La procédure centralisée d'accès au marché

4.4.2.1 La désignation orpheline et l'attrition

Dans le cadre réglementaire européen un promoteur peut solliciter la désignation orpheline à tout stade du développement du produit. La demande doit comporter:

- Une description de l'affection, du médicament proposé et de son indication ;
- La preuve du respect du critère de prévalence des MO ;
- Une étude sur les perspectives de rentabilité du MO, portant sur la totalité des couts / gains / aides, passés et attendus sur les 10 années futures postérieures à l'AMM. Les données comptables doivent être certifiées ;
- Le détail d'éventuelles alternatives thérapeutiques existantes ;
- L'état actuel du développement du médicament qui fait l'objet de la demande.

⁴³ AFM, « Médicaments orphelins : un dispositif à renforcer - Février 2011 », <https://medias.afm-telethon.fr/Media/1161/medicaments_orphelins.zip/files/docs/all.pdf>, 27/04/2012.

⁴⁴ Interview réalisée le 19 juillet 2012 dans les locaux de la HAS (voir annexe).

Toute demande se voit apporter une réponse (**Figure 9** p37) sous 90 jours par le COMP, suivi d'une décision définitive sous 30 jours par la CE puis d'une publication sur le Registre Communautaire des médicaments orphelins⁴⁵. Chaque année le promoteur doit fournir au COMP un rapport sur l'état d'avancement du développement du MO.

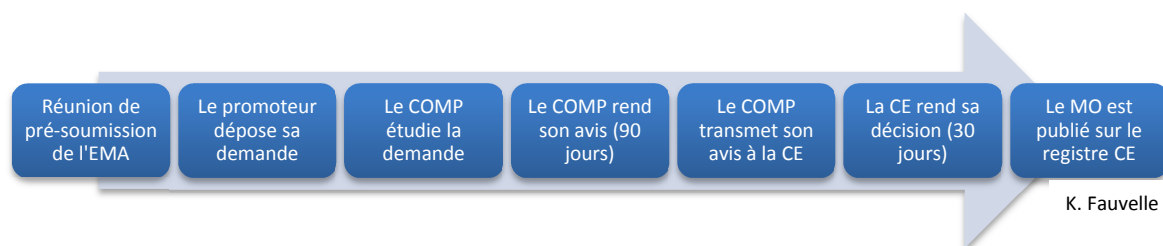


Figure 9 - La procédure centralisée d'obtention de la désignation orpheline en Europe.

Depuis l'instauration du règlement CE en 2000, les demandes de désignations orphelines et l'obtention de ce statut sont en augmentation constante, avec une moyenne annuelle sur la période 2000-2011 de 117 demandes pour 78 obtentions (**Figure 10** p38)^{46 47 48}.

Pour l'année 2012, les données incomplètes sont volontairement ignorées afin de ne pas fausser l'estimation prévisionnelle réalisée via la fonction de calcul de tendance d'Excel.

Si la tendance constatée depuis 2000 se maintient dans le futur, **le cumul des médicaments obtenant la désignation orpheline devrait augmenter d'environ 10,5% par an jusqu'en 2020.**

Au 6 juillet 2012, 832 MO disposent d'une désignation orpheline⁴⁹. Cette mesure instantanée en 2012 est inférieure au cumul des désignations obtenues entre 2000 et 2012 (**Figure 10** p38) car des produits ont depuis été retirés ou sont sortis de leur période d'exclusivité. Au 6 juillet 2012, 169 MO sont dans cette situation⁵⁰ et 18 sont statués « refusés »⁵¹ depuis l'année 2000.

⁴⁵ CE, « Register of designated Orphan Medicinal Products », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>>, 13/06/2012.

⁴⁶ EMA, « Orphan medicines in numbers – The success of ten years of orphan legislation – 3 May 2010 », <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf>, 31/07/2012.

⁴⁷ EMA, « Annual report 2011 », <http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2012/06/WC500128162.pdf>, 31/07/2012.

⁴⁸ COMP, « Meeting report on the review of applications for orphan designation – March 2012 », <http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2012/06/WC500128909.pdf>, 29/07/2012.

⁴⁹ CE, « Register of designated Orphan Medicinal Products », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>>, 06/07/2012.

⁵⁰ CE, « Register of not active Orphan Medicinal Products », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/xalforphreg.htm>>, 06/07/2012.

⁵¹ CE, « Orphan refusals », <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orh_others.htm>, 06/07/2012.

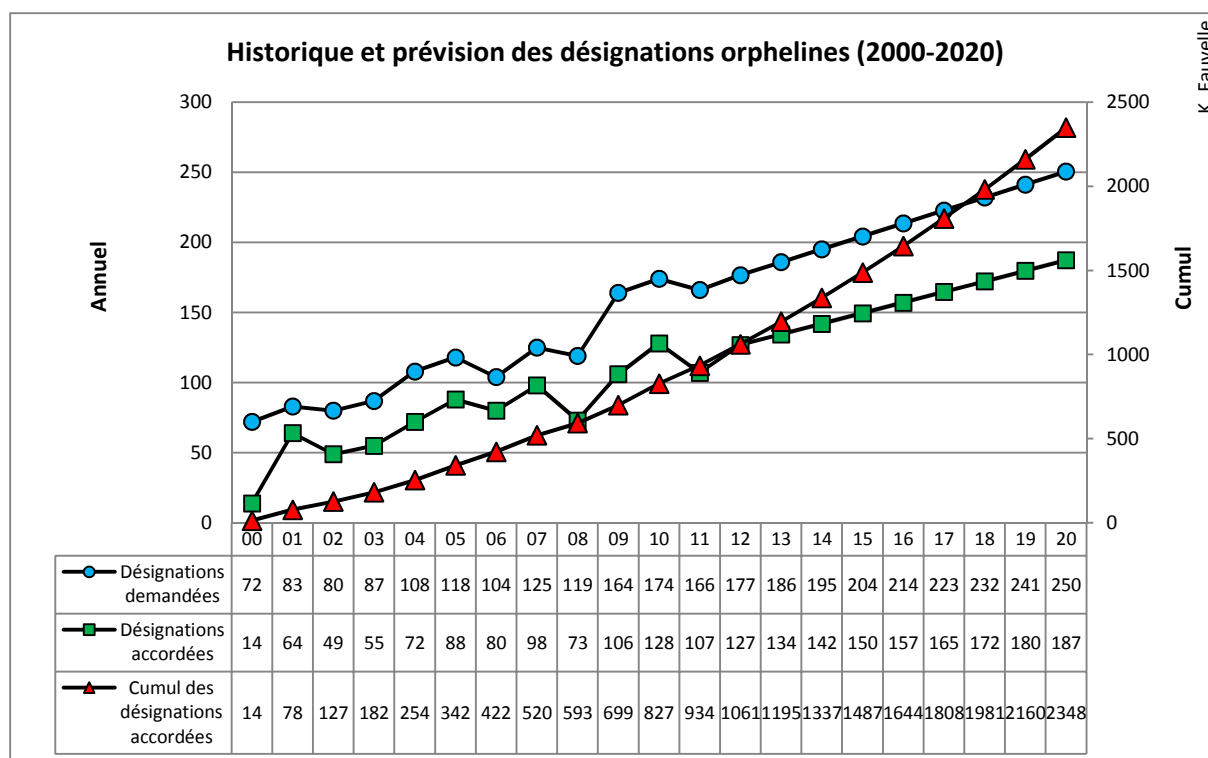


Figure 10 – Le cumul des désignations orphelines devraient croître de 10% par an jusqu'en 2020 (sources : recoupe-ment de données COMP 2012⁴⁸ et EMA 2011⁴⁷ 2010⁴⁶).

	Tendance sur la période 2012-2020	Prévision de tendance annuelle sur la période 2012-2020
Désignations demandées	+41,8%	+4,5%
Désignations accordées	+47,6%	+5,0%
Cumul des désignations accordées	+121,3%	+10,5%

Tableau 3 - Tendance prévisionnelle jusqu'en 2020 (source : données de la Figure 10).

Le taux d'attrition du processus de désignation ne peut se calculer sur une base annuelle car la demande et l'obtention peuvent se dérouler sur des années différentes. En moyenne sur la période 2000-2012, environ 26% des demandes ont été explicitement abandonnées par le promoteur et 1% ont été refusées⁵², ce qui porte le taux moyen d'attrition explicite à **27%** sur le processus de désignation orpheline.

Cette attrition est causée par le fait des promoteurs qui abandonnent la procédure en raison d'écueils méthodologiques ou d'un bénéfice clinique insuffisant du produit. Les MO ciblant les maladies les plus rares connaissent le plus fort taux d'échec en raison de plus grandes difficultés méthodologiques.

⁵² COMP, « Meeting report on the review of applications for orphan designation – March 2012 », <http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2012/06/WC500128909.pdf>, 29/07/2012.

4.4.2.2 L'AMM centralisée et l'attrition

Il existe plusieurs autres formes d'AMM pour les MNO (nationale, décentralisée, par reconnaissance mutuelle), mais depuis 2005 l'enregistrement des MO doit obligatoirement passer par la procédure d'AMM centralisée également nommée AMM communautaire. Cette procédure dure 210 jours mais une AMM plus rapide (150 jours) peut être accordée quand un MO présente un intérêt important de santé publique.

Le marché Américain des MO, plus ancien, a connu un plateau dans le nombre d'AMM cumulées, après une vingtaine d'années d'existence.

Une modélisation complexe réalisée en 2009 par EURORDIS établit un parallèle entre le vieux continent et les États-Unis afin de prévoir l'évolution des AMM de MO dans l'UE⁵³. Les estimations réalisées en 2009 par cette étude prévoient d'atteindre en 2012 la centième AMM, en cumul depuis l'année 2000.

Cependant, cette estimation se révèle entachée de 25% d'erreur pour une prévision effectuée seulement 3 années plus tôt. Compte tenu de cette imprécision significative et du degré d'incertitude pesant sur les paramètres associés aux MO, une modélisation plus simple paraît suffisante.

L'analyse des AMM demandées et accordées pour les MO depuis la mise en place de la réglementation CE permet d'estimer une croissance prévisionnelle, en utilisant le calcul de tendance d'Excel.

Dans l'hypothèse où la tendance actuelle se maintiendrait, **9 MO en moyenne devraient obtenir une AMM chaque année (Figure 11 p40) dans la décennie à venir, et le cumul des MO obtenant une AMM devrait augmenter de 8,5% par an (Tableau 4 p40).**

Ce résultat est conforme à d'autres estimations publiées, prévoyant environ 10 nouveaux MO par an⁵⁴ ou entre 8 et 12 par an⁵⁵.

Si le cumul des AMM devait rencontrer le même phénomène de plateau⁵³ qu'outre Atlantique, cela se produirait vraisemblablement à un horizon post-2020.

⁵³ EURORDIS, « Orphan drugs: rising to the challenge to ensure a better future for 30 million patients in Europe – October 2009 », <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Statement_Future_of_Orphan_Drugs_14_October_09.pdf>, 02/08/2012.

⁵⁴ DENIS A, SIMOENS S, FOSTIER C, MERGAERT L, CLEEMPUT I., *Policies for Rare Diseases and Orphan Drugs*, Belgian Health Care Knowledge Centre, Bruxelles, 2009.

⁵⁵ NOURISSIER C., « Du coût au prix des médicaments : les étapes et les processus de décision », *La Presse Médicale*, 2012, 41:S40-43.

Ce constat d'une croissance régulière sans explosion du nombre de MO mis sur le marché, est confirmé par le Dr MEYER (HAS) en ces termes : « *On devrait probablement augmenter encore sans s'attendre à une explosion du nombre de médicaments orphelins [mis sur le marché].* »⁵⁶.

Le nombre de MO disposant d'une AMM à ce jour est inférieur au cumul des AMM obtenues depuis l'an 2000, car certains produits ont été retirés depuis. Compte tenu du délai entre la désignation orpheline et l'AMM, un réservoir de MO se constitue: au 10 juillet 2012 ce « pipeline » contient 846⁵⁷ MO dont 64⁵⁸ disposent d'une AMM. La liste des MO avec AMM est fournie en annexe (Tableau 16 p94).

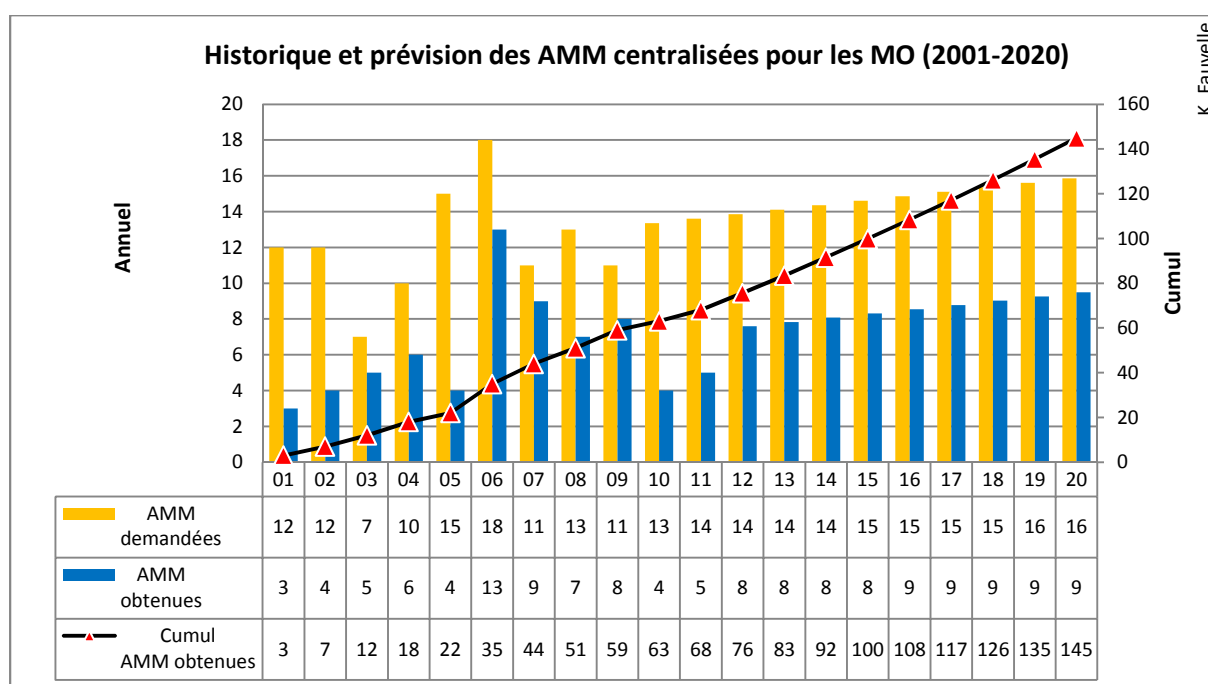


Figure 11 – En moyenne 6 MO par an ont obtenu une AMM entre 2000 et 2011. Ce nombre devrait se rapprocher de 9 par an dans la décennie à venir. Le cumul des MO avec AMM devrait progresser de 8,5% par an (sources : croisement des données ORPHANET 2012⁵⁸ et EMA 2012⁵⁹ 2010⁶⁰).

	Tendance sur la période 2012-2020	Tendance annuelle sur la période 2012-2020
AMM demandées	+14,4%	+1,7%
AMM obtenues	+29,9%	+2,8%
Cumul AMM obtenues	+91,7%	+8,5%

Tableau 4 – Tendance prévisionnelle jusqu'en 2020 (source : données de la Figure 11).

⁵⁶ Interview réalisée le 19 juillet 2012 dans les locaux de la HAS (voir annexe).

⁵⁷ CE, « Register of designated Orphan Medicinal Products », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>>, 13/06/2012.

⁵⁸ HIVERT V., « Liste des médicaments orphelins en Europe », *Les cahiers d'Orphanet - série Médicaments orphelins*, 05/2012, p.1-31.

⁵⁹ EMA, « Annual report 2011 », <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2012/06/WC500128162.pdf>, 31/07/2012.

⁶⁰ EMA, « Orphan medicines in numbers – The success of ten years of orphan legislation – 3 May 2010 », <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf>, 31/07/2012.

Le délai entre la désignation orpheline et l'obtention de l'AMM fluctue entre 3 et 7 ans selon la littérature.

Ces imprécisions incitent à clarifier l'information à partir des données de l'EMA. L'analyse d'un millier de documents (la liste des MO, plus un fichier de statut pour chaque MO) ne pouvant raisonnablement se faire à la main, **un logiciel spécifique (LOG_1)** a été développé dans le cadre de cette thèse, par sous-traitance à la société informatique AZERNET⁶¹.

Le résultat brut fourni par LOG_1 est présenté en annexe (**Encadré 3** p95) et montre que le délai entre la désignation et l'obtention de l'AMM pour l'ensemble des MO est en moyenne de **3 ans et 7 mois**. Il est inférieur à 8 ans dans 98,5% des cas et n'excède jamais **8 ans et 4 mois**.

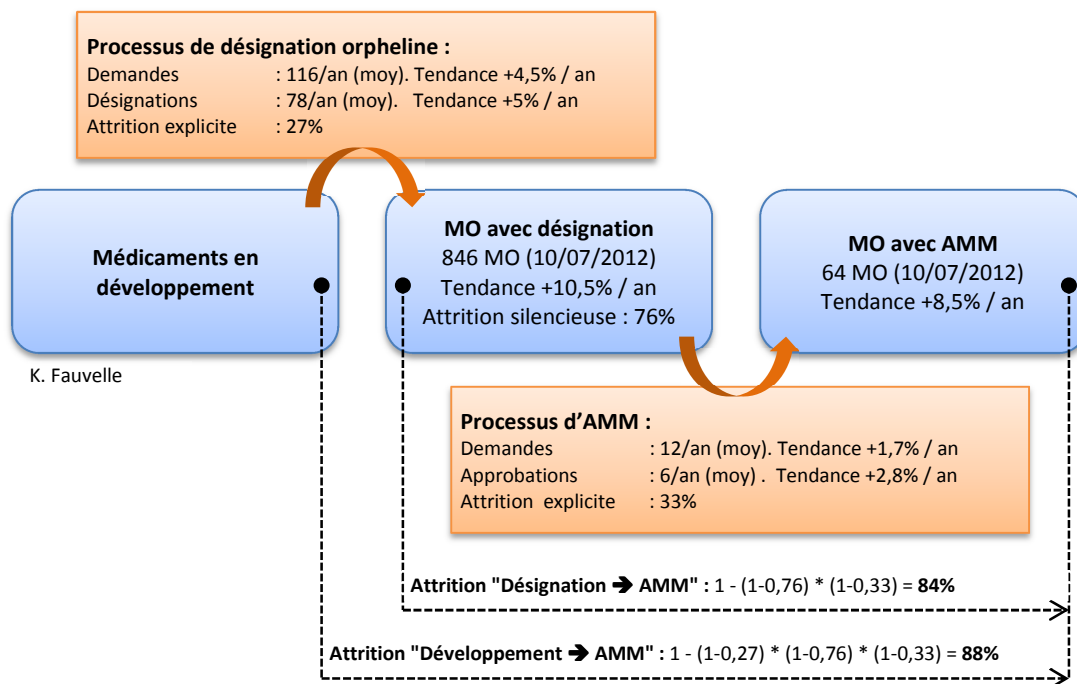


Figure 12 - Processus de désignations et d'AMM : synthèse et tendances des flux et de l'attrition.

Les MO désignés orphelins entre 2000 et 2004, et qui, de 8 à 12 ans plus tard, n'ont toujours pas fait l'objet d'une demande d'AMM en 2012, **sont donc considérés comme ayant échoués dans leur accès au marché**. Calculée sur la période 2001-2004, cette attrition **silencieuse** affecte **76%** des MO.

⁶¹ RCS Nanterre B 528 660 533 - <http://www.societe.com/societe/azernet-528660533.html>

Par ailleurs, parmi les MO pour lesquels une demande d'AMM est formulée, environ 33% des demandes (moyenne sur la période 2000-2010) se terminent par un abandon explicite du promoteur ou un refus d'AMM⁶², établissant le taux d'attrition explicite des AMM.

L'attrition totale entre la demande de désignation et l'obtention de l'AMM s'élève à 88% (Figure 12 p41) : environ 9 MO sur 10 échouent dans l'accès au marché. L'attrition afférente à la phase de développement du médicament n'est pas étudiée ci-présent.

Pour les MO disposant déjà d'une désignation orpheline, cette attrition baisse à 84% (Figure 12 p41), valeur identique à celle constatée aux États-Unis au cours des 28 années d'existence des MO⁶³.

Ce faible taux de réussite reflète celui de l'industrie pharmaceutique en général. Les promoteurs sont incités à solliciter les désignations orphelines même pour les produits à faible chance de succès et n'ont pas besoin de fournir de données d'essais cliniques, ce qui explique le succès des désignations et le stock important de MO avant la phase d'AMM.

Cette attrition est plus élevée pour les MO que pour les MNO et plus importante pour les PME que pour les firmes car ces dernières possèdent plus de ressources et d'expérience⁶⁴.

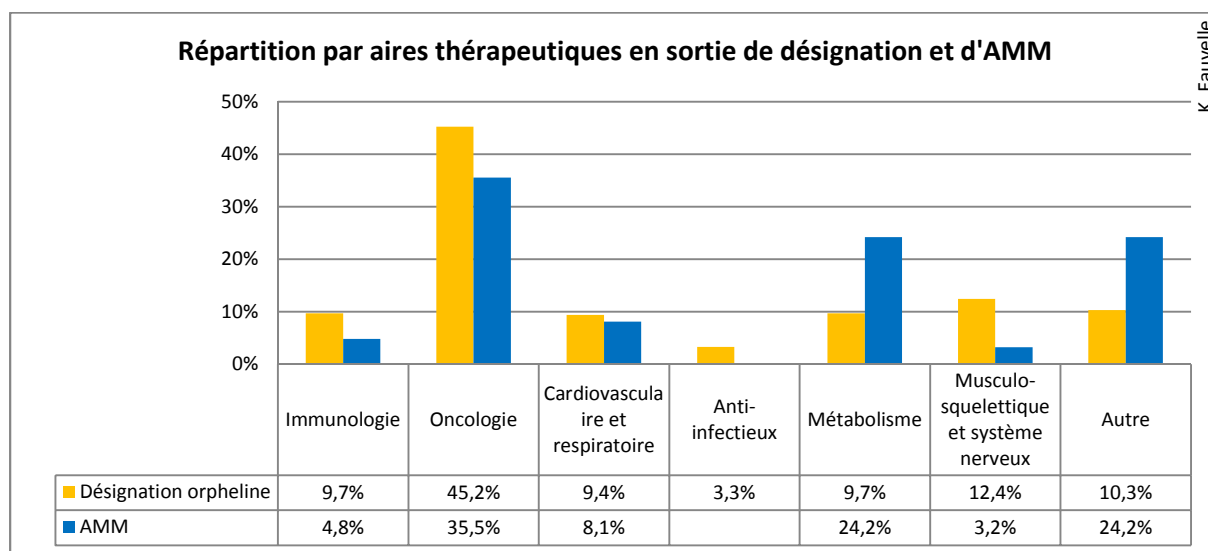


Figure 13 - Ventilation des médicaments par aires thérapeutiques après la désignation orpheline puis l'AMM, entre 2000 et 2010 : l'aire oncologique est la plus prolifique en MO, et l'attrition entre la désignation et l'AMM est plus élevée pour les aires « immunologie », « oncologie », « musculo-squelettique et système nerveux » (source : EMA 2010⁶⁵).

⁶² EMA, « Orphan medicines in numbers – The success of ten years of orphan legislation – 3 May 2010 », <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf>, 31/07/2012.

⁶³ SCHEY C., MILANOVA T., HUTCHINGS A., « Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020 », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:62.

⁶⁴ REGNSTROM J., KOENIG F., ARONSSON B., REIMER T., SVENDSEN K., TSIGKOS S., FLAMION B., EICHLER H., VAMVAKAS S., « Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency », *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 66:39-48.

De plus, la comparaison de la ventilation des produits en fonction de l'aire thérapeutique entre l'obtention de la désignation orpheline et l'obtention de l'AMM démontre que certaines aires possèdent une attrition plus importante (**Figure 13** p42).

C'est le cas des aires « immunologie », « oncologie », et « musculo-squelettique et système nerveux », l'importance de l'oncologie reflétant l'existence d'un nombre important de cancers rares.

Ce résultat ne permet pas de déterminer si cet excès d'attrition est dû au processus d'AMM lui-même ou bien à l'abandon du MO par le promoteur après la désignation orpheline. Dans les deux cas, il s'agit d'une perte financière pour le promoteur du MO.

Le risque d'échec associé au développement d'un MO augmente pour les PME et certaines aires thérapeutiques notamment l'oncologie, induisant un impact indirect négatif sur son coût puisque un promoteur répercute ses pertes sur tous ses projets.

⁶⁵ EMA, « Orphan medicines in numbers – The success of ten years of orphan legislation – 3 May 2010 », <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf>, 31/07/2012.

4.5 LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ORPHELINS EN EUROPE

4.5.1 Un modèle économique attrayant

Les MO constituent depuis 10 ans une réalité dont le modèle économique est viable.

Le cycle de développement des MO est plus court que celui des MNO notamment grâce au plus faible nombre de patients dans les essais (**Figure 7** p31) et à l'accès compassionnel (ATU en France) qui autorise l'accès au marché avant l'AMM et avant les essais de phase III, les plus coûteux.

De plus, les mesures incitatives européennes et nationales – dont certaines sont réservées aux PME - entraînent des économies qui contribuent à rendre ce marché attrayant.

Ce marché de niches est cependant confronté à plusieurs difficultés, comme le financement difficile lié à la frilosité des investisseurs pour les PME, la faisabilité incertaine des études cliniques en raison de la dispersion géographique des patients, des écueils méthodologiques liés au petit nombre de malades, un coût de production plus élevé par patient en raison des faibles volumes, d'un taux d'attrition élevé (88% - **Figure 12** p41) encore plus pour les PME.

La problématique commune aux PME et aux firmes est de mesurer la faisabilité économique du projet en calculant le prix de vente du médicament en fonction:

- Du coût de développement (qui peut varier d'un facteur 1 à 100 selon que le principe actif existe ou qu'il est nécessaire de le créer par biotechnologie) ;
- Des frais de structure ;
- De la taille du marché ;
- Du coût de production ;
- D'un délai souhaité de ROI.

Une fois que ce prix est déterminé, le promoteur doit estimer s'il sera acceptable pour la communauté.

Ce modèle simpliste associant un MO à une indication est de moins en moins valable: les indications thérapeutiques du produit doivent être prises en compte. Si le produit dispose de plusieurs indications orphelines et/ou non orphelines, la surface du marché augmente.

L'interrogation du registre CE⁶⁶ des MO procure un exemple récent: le Pomalidomide possède 5 indications orphelines dont la dernière obtenue en avril 2012. Le recoupement avec la base de données d'ORPHANET⁶⁷ fourni la prévalence des MR indiquées pour ce MO. Cet exemple (**Tableau 5** p45) illustre qu'un MO possédant de multiples indications orphelines dont chacune correspond à une MR, peut par cumul posséder un marché de plus de 930 000 malades correspondant à une prévalence cumulée de 18,6 / 10 000. Ce médicament bénéficie des avantages octroyés aux MO et simultanément d'un marché de taille supra-orpheline.

Date de désignation orpheline	Référence CE	Indication thérapeutique orpheline	Prévalence de la MR (estimation)	Population européenne (2010)	Taille estimée du marché (nombre de malades)
08/10/2009	EU/3/09/672	Myélome multiple	5 / 10 000	502 millions ⁶⁸	251 000
27/07/2010	EU/3/10/758	Polyglobulie de Vaquez	0,9 / 10 000		45 180
27/07/2010	EU/3/10/757	Splénomégalie myéloïde	5 / 10 000		251 000
27/07/2010	EU/3/10/759	Thrombocytémie essentielle	5 / 10 000		251 000
26/04/2012	EU/3/12/986	Sclérose systémique (3 variantes)	3* (0,9 / 10 000)		135 540
Taille totale du marché :					933 720

Tableau 5 - Le cumul de plusieurs désignations orphelines pour un MO (Pomalidomide - Celgene Europe Ltd) peut constituer un marché de dimension supra-orpheline (sources : CE 2012⁶⁶, ORPHANET 2012⁶⁷).

Un MO peut également posséder une indication thérapeutique commune. C'est par exemple le cas du TracleerTM (Actelion) déjà doté de 3 désignations orphelines obtenues entre 2001 et 2008 et qui possède en plus une désignation pour l'insuffisance cardiaque⁶⁹.

La réutilisation des découvertes constitue également un facteur d'amélioration du ROI. L'exemple de la société Prenyl BIO illustre bien ce cas. Créée en 2009, cette PME française exploite plusieurs brevets concernant le traitement du vieillissement prématuré, la Progeria, une MR qui affecte moins de 25 personnes en Europe. La preuve de concept et les essais ont été financés par des fonds publics et associatifs (AFM). Le principe actif a révélé des propriétés prometteuses dans le traitement d'effets secondaires liés à certains médicaments utilisés contre le VIH, ouvrant un marché potentiel dont la surface est importante puisque le VIH est une affection de dimension pandémique. De plus, la compréhension du phénomène de vieillissement

⁶⁶ CE, « Register of designated Orphan Medicinal Products », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>>, 13/06/2012.

⁶⁷ ORPHANET, « Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins », <<http://www.orpha.net>>, 16/06/2012.

⁶⁸ INSEE, « Évolution de la population et principaux taux démographiques dans l'Union européenne jusqu'en 2010 », <http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPPFS02136>, 16/06/2012.

⁶⁹ ATTINA T., CAMIDGE R., NEWBY D., WEBB D., « Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure, and beyond », *Heart*, 2005, 91:825-831.

lissement a permis le développement d'un dermo-cosmétique NEOSTEM, « *premier sérum anti vieillissement accéléré* » à visée grand public⁷⁰.

D'une manière générale, le développement des MO permet des avancées qui peuvent être réutilisées dans la compréhension d'autres maladies, rares ou non.

Le Dr PRUNIERAS (Takeda) précise qu' « *un [MO] en oncologie peut-être rentable dans son indication orpheline. Une fois le [MO] commercialisé, le laboratoire peut continuer le développement incluant des études de phases III, pour élargir la population cible à d'autres phases du cancer, même non orphelines.* »⁷¹.

Par ailleurs, un promoteur peut être tenté de se créer un monopole en provoquant une *stratification* du marché, en découpant une affection non rare en sous-affections rares⁷² particulièrement dans l'aire oncologique⁷³. Cette stratification offre plusieurs avantages au promoteur, comme l'accumulation des mesures incitatives, la réduction des coûts marketing par effet de mutualisation, et l'exclusivité commerciale pour chaque MO de chaque sous-affection.

Le Dr JOUAN-FLAHAULT (LEEM) précise que les motivations principales des promoteurs à développer des MO sont « *les incitations financières mais surtout la possibilité de réutiliser les résultats des découvertes, par exemple les maladies génétiques, car comprendre une maladie rare liée à un gène permet de progresser dans la compréhension des maladies liées à plusieurs gènes.* »⁷⁴.

Le modèle économique des MO est rentable. Il se caractérise par des risques méthodologiques et financiers mais aussi par un potentiel d'innovation qui contribue à l'émergence des prochaines générations de médicaments.

L'intérêt du promoteur réside dans les incitations financières, un délai d'accès au marché plus rapide que pour les médicaments communs, la réutilisation des découvertes et le cumul des indications thérapeutiques.

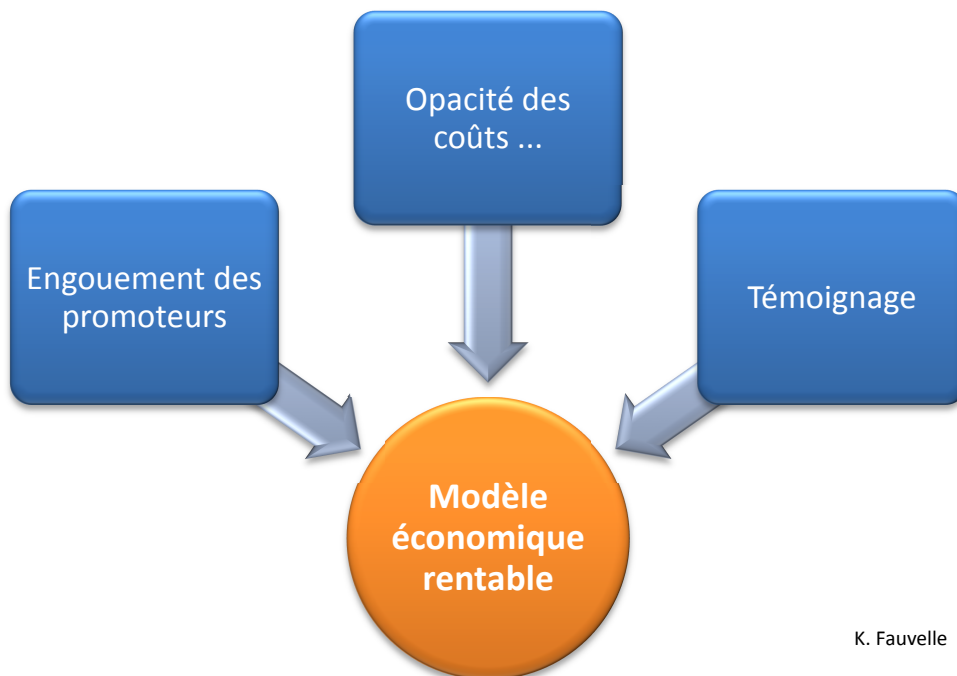
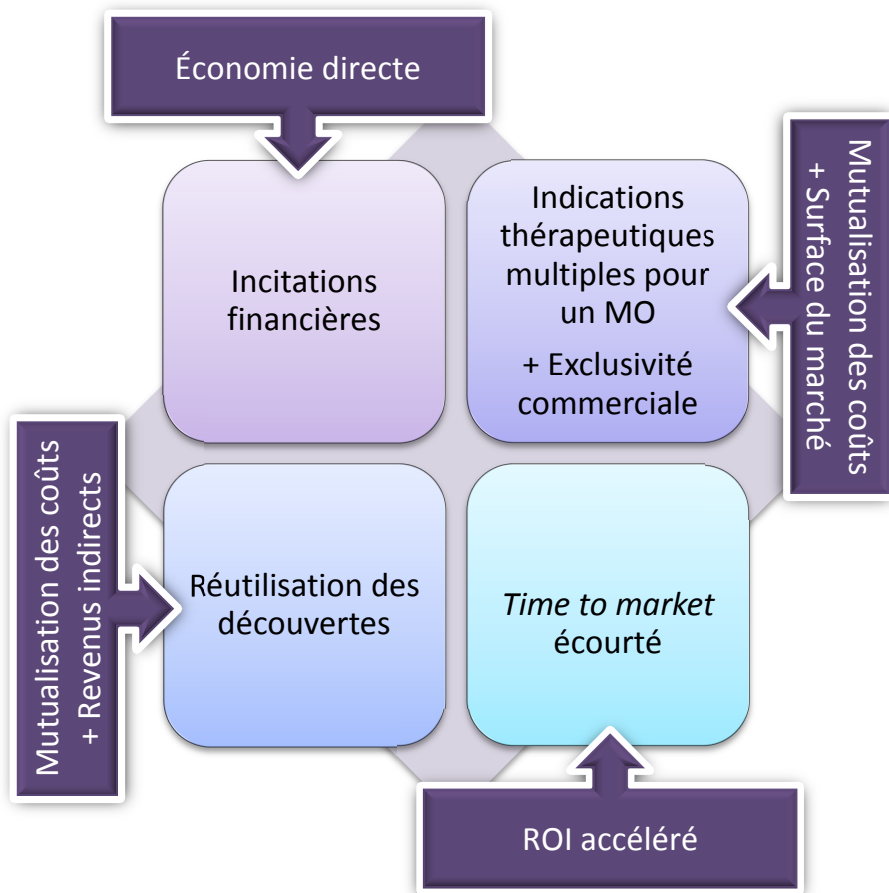
⁷⁰ <http://www.neostem.fr/fr/>

⁷¹ Interview réalisée le 21 mai 2012 dans les locaux de Takeda France (voir annexe).

⁷² BEACH C., CHAYKOWSKI R., SHORTT S., *Health services restructuring in Canada: new evidence and new directions*, Institute for Research on Public Policy, Montréal, 2007.

⁷³ LOUGHNOT D., « Potential Interactions of the Orphan Drug Act and Pharmacogenomics : A Flood of Orphan Drugs and Abuses ? », *American Journal of Law & Medicine*, 2005, 31:635-380.

⁷⁴ Interview réalisée le 19 juillet 2012 dans les locaux du LEEM (voir annexe).



K. Fauvelle

Figure 14 – Points clés : le modèle économique des médicaments orphelins s'appuie sur 4 forces et il est rentable.

4.5.2 Les promoteurs de médicaments orphelins

Les entreprises européennes produisent 60% des MO contre 35% pour les américaines. Les entreprises américaines et britanniques sont plus concentrées et produisent individuellement plus de MO que les autres, mais la majorité n'en développent qu'un seul.

La liste des promoteurs et des MO commercialisés dans l'UE en 2012 est fournie en annexe (**Tableau 16** p94).

Le marché des MO était initialement occupé par les PME. En 2004, 20% des MO étaient produits par des firmes⁷⁵. La part de marché des firmes est passée de 50% en 2006 à 70% en 2009⁷⁶.

Qu'en est-il aujourd'hui, en 2012 ?

Le croisement de la liste des promoteurs de MO avec l'information financière FORBES⁷⁷ et le registre EMA des PME⁷⁸ permet de distinguer les firmes des PME conformément à la définition CE (moins de 250 personnes et moins de 50 millions de CA)⁷⁹.

Toute structure rachetée par une firme est assimilée à une firme. Le résultat, reporté sur le **Tableau 16** (p94), établit que **88%** des MO commercialisés en Europe appartiennent directement ou indirectement à des firmes en 2012.

Cet intérêt des grands groupes est également perceptible dans leur réorganisation: Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis et Eli Lilly ont récemment créé des structures dédiées aux MO.

L'intérêt croissant des firmes pour le marché des MO est manifeste (Figure 15 p49) et se concrétise en grande partie par des acquisitions de PME, conformément au schéma directeur de concentration et de quête de relais de croissance des industriels.

⁷⁵ EPPOSI, « Report of the EPPOSI Workshop on the value of innovation – 28 June 2004 »,

<http://www.epposi.org/images/stories/publications/innovation/2004/Value%20of%20Innovation_report.pdf>, 06/08/2012.

⁷⁶ GIRARD C., AVENARD G., « Médicaments orphelins : vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marché de niches ? », Biotech Finances, Février 2012, n°537-538.

⁷⁷ FORBES, « The World's Biggest Companies », <<http://www.forbes.com/global2000/>>, 03/08/2012.

⁷⁸ EMA, « SME Register », <<http://finapps.emea.europa.eu/SME/>>, 04/08/2012.

⁷⁹ CE, « La nouvelle définition des PME », <http://ec.europa.eu/enterprise/policies/sme/files/sme_definition/sme_user_guide_fr.pdf>, 21/05/2012.

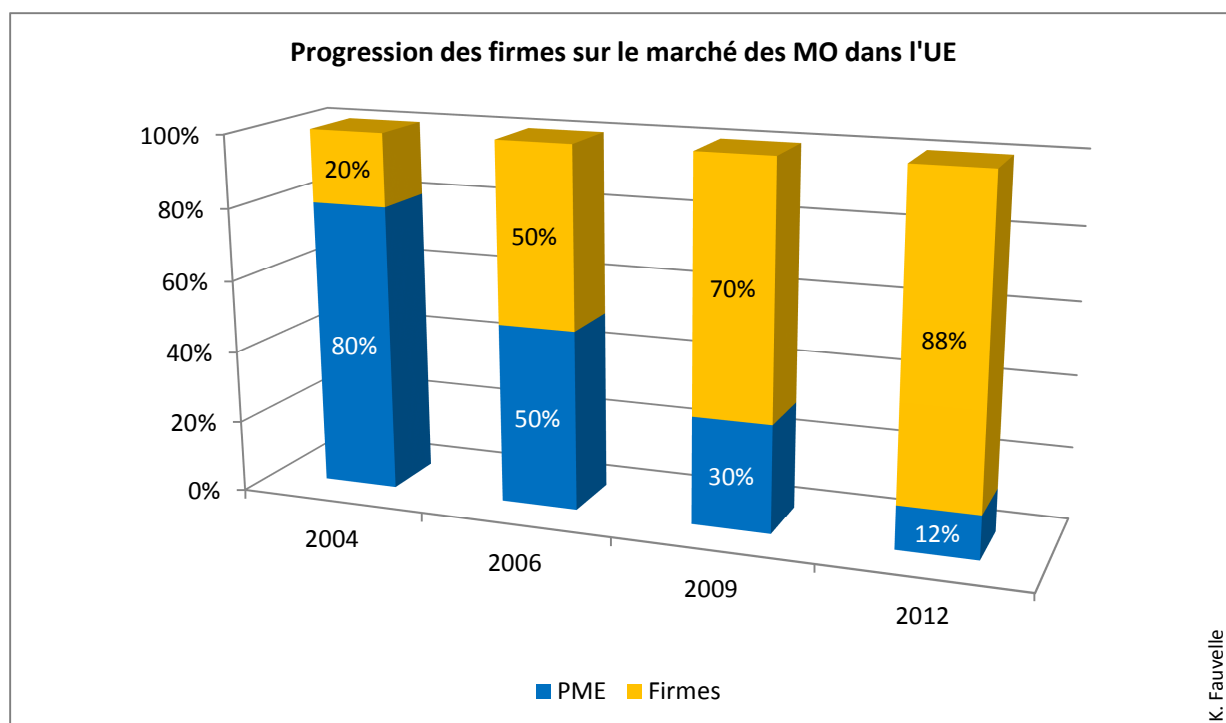


Figure 15 – En une dizaine d’années, les PME qui possédaient l’essentiel des MO ont progressivement cédé la place aux firmes. Ces dernières détiennent presque 90% des MO en 2012 (sources : EPPOSI 2004⁷⁵, Biotech Finances 2012⁷⁶, Tableau 16 p94).

4.5.3 Les prix & coûts des médicaments orphelins

Compte tenu des différences de forme galénique (injectable, buvable, solide, liquide, etc.) et de posologie, le prix d’une boîte de médicament n’est pas un indicateur représentatif. Plus pertinent, le coût de traitement d’un MO fluctue de **€1251** à **€407 631** par an par patient, avec un coût médian à **€32 242** dans l’UE (2010).

Le présent chapitre traite des principaux facteurs connus susceptibles d’exercer une influence sur le prix / coût des MO.

4.5.3.1 Influence de l’exclusivité sur le prix

Aux États-Unis, où une législation orpheline existe depuis 1983, une étude portant sur 12 MO commercialisés entre 1990 et 2000 a montré que la perte d’exclusivité a entraîné une baisse des prix allant jusqu’à -95%, et en moyenne -50%⁸⁰.

En Europe aussi le statut de MO confère une exclusivité commerciale. Dans ce cadre, l’intérêt des industriels est de maximiser le prix des MO. Les autorités de santé disposent d’un pouvoir

⁸⁰ SCHEY C., MILANOVA T., HUTCHINGS A., « Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020 », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:62.

de négociation plus limité que pour les MNO, souvent en raison de l'opacité⁸¹ des coûts de développement des MO mais aussi sous l'influence⁸² des associations de patients et sous la pression médiatique (exemple: le Téléthon). Même si les autorités de santé affichent leur indépendance, elles sont tout de même soumises à la pression liée à l'enjeu de santé publique.

Une étude comparant les prix en Belgique en 2010 de 28 MO avec 16 MNO ciblant des MR pour des indications thérapeutiques similaires, montre que le prix médian (PPTTC) des MO est environ **8 fois supérieur** à celui des MNO⁸³.

Une autre étude plus ancienne (2004) portant sur 10 MO en France aboutit à un constat similaire⁸⁴.

Le principe d'exclusivité commerciale des MO n'interdit pas la concurrence, car il autorise certaines dérogations (§ 4.4.1.2.2 p32) qui permettent l'existence de plusieurs MO pour une MR donnée.

Dans de tels cas où plusieurs MO sont autorisés pour une même indication thérapeutique, il devient possible d'estimer l'impact de cette concurrence sur les prix des MO.

Une étude portant sur 13 MO pour lesquels existent des alternatives thérapeutiques et 9 MO sans alternatives, révèle que le prix des MO baisse de façon spectaculaire lorsque plusieurs MO sont en compétition sur le marché Belge (2009) pour une même MR⁸⁵.

⁸¹ AYMÉ S., « État de la R&D dans les maladies rares, 10 ans après le règlement européen du médicament orphelin », *La Presse Médicale*, 05/2010 vol.39 n°5S, pp5-7.

⁸² RINALDI A., « Adopting orphan », *European Molecular Biology Organization Reports*, 2005, 6:507-510.

⁸³ PICAVET E., DOOMS M., CASSIMAN D., SIMOENS S., « Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price », *Applied Health Economics and Health Policy*, 2011, 9:1-5.

⁸⁴ DE VARAX A., LETELLIER M., BORTLEIN G. « Study on orphan drugs – Overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe », *ALCIMED*, 11/2004, p.1-39.

⁸⁵ SIMOENS S., « Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency », *Orphanet journal of rare diseases*, 2011, 6:42.

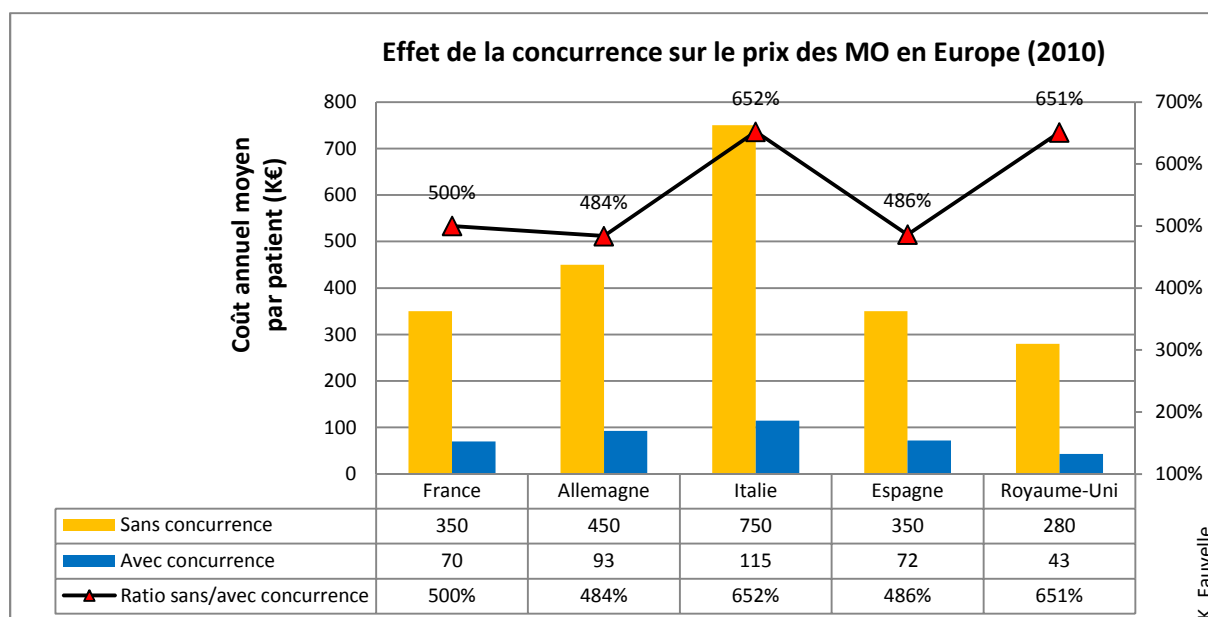


Figure 16 – Coût moyen (PPTTC) annuel par patient pour 43 MO en Europe en 2010 en fonction de l'existence d'alternatives thérapeutiques : le prix moyen est 5,6 fois moins élevé lorsqu'il existe plusieurs MO en concurrence pour la même MR (source : CREATIV-CEUTICAL 2010⁸⁷).

PPTTC	Moyenne européenne	Écart moyen ⁸⁶ communautaire	Écart moyen relatif communautaire (rapporté à la moyenne européenne)
Sans concurrence	436 K€ / an / patient	131 K€	30%
Avec concurrence	79 K€ / an / patient	20 K€	26%
Ratio sans/avec concurrence	555%		

Tableau 6- Analyse des moyennes de la Figure 16.

Ce résultat est confirmé et quantifié par une autre étude⁸⁷ publiée en 2010 portant sur 43 MO dans les 5 pays européens leaders (Figure 1 p19) du marché pharmaceutique: les MO sans alternative thérapeutique sont en moyenne **5,6 fois plus chers** que les MO avec alternative (Figure 16 p51). L'écart moyen relatif des prix entre pays est modéré (30%) autour de la moyenne européenne et est similaire pour les MO avec ou sans concurrence (Tableau 6 p51).

La pression exercée par l'existence d'alternatives thérapeutiques génère une forte contraction du prix des MO, homogène en Europe.

L'exclusivité commerciale possède une forte influence haussière sur les prix des MO pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.

⁸⁶ Mesure standard de dispersion statistique - http://fr.m.wikipedia.org/wiki/C3%89cart_moyen

⁸⁷ CREATIV-CEUTICAL, « Quantitative analysis of the influence of disease and product characteristics on orphan drug prices in Europe - ISPOR 15th Annual International Meeting, Atlanta, GA, USA, May 15-19 2010 », <http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/ISPOR%20International_Creativ-Ceutical_Orphan%20Drugs%20Poster.pdf>, 01/08/2012.

4.5.3.2 De l'exclusivité au monopole

L'impact constaté de l'exclusivité sur la hausse des prix pose question quant à la volonté des promoteurs de développer des produits concurrents lorsque un MO est déjà autorisé (désignation plus AMM) pour une MR.

La réglementation autorise la commercialisation de ces MO « moi-aussi » (« me-too ») lorsque la preuve est faite qu'ils apportent aux patients un bénéfice supérieur à celui du premier MO autorisé (« primo-MO ») pour une MR donnée.

Lorsque plusieurs MO avec désignation mais sans AMM ciblant une même MR sont en cours de développement, l'approbation (AMM) de l'un d'eux est parfois suivie de l'abandon du développement des MO moi-aussi.

L'analyse, dans une étude publiée en 2011, de la cause de ces abandons, permet d'estimer les motivations des promoteurs⁸⁸. Pour tous les MO disposant d'une désignation obtenue entre 2000 et 2010 et dont au moins deux sont en compétition pour une même MR, l'étude des rapports EPAR (*European Public Assessment Report*) et des avis du COMP permet de déterminer quels bénéfices rendus était évalués pour ces produits.

- Si un MO « moi-aussi » est abandonné, l'existence d'un bénéfice rendu non supérieur à celui du primo-MO autorisé pour la MR, permet de présumer que le promoteur a abandonné ce produit parce qu'il n'aurait pas obtenu d'AMM.
- Si cette information n'est pas indiquée, les caractéristiques (prévalence de la MR, existence d'une AMM hors UE, catégorie de la MR, âge d'apparition de la MR) du MO moi-aussi abandonné sont comparées avec les caractéristiques du primo-MO afin d'estimer celle qui a pu motiver le promoteur à abandonner son produit.

Sur les 120 MO moi-aussi désignés entre 2000 et 2010, un seul a été abandonné sans que le motif puisse s'expliquer logiquement. Tous les autres abandons s'expliquent principalement par un bénéfice inférieur à celui du primo-MO (sans chance d'obtenir l'AMM) ou pour une prévalence de MR ultra-faible (marché dissuasif car trop étroit pour plusieurs MO).

Cette méthode est cependant imparfaite puisque elle présume des intentions des promoteurs.

⁸⁸ BRABERS A., MOORS E., WEELY S., VRUEH R., « Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe ? », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:59.

Afin d'apporter un second éclairage, **un logiciel spécifique (LOG_2)** a été conçu, par sous-traitance à la société informatique AZERNET⁸⁹, sur la base d'un cahier des charges.

La fonction de LOG_2 consiste à rechercher dans la base de l'EMA tous les MO possédant (en date du 18 juillet 2012) une désignation orpheline puis à dénombrer ceux en compétition pour une même indication thérapeutique. Le traitement et la prévention d'une même MR sont considérés comme des indications distinctes, conformément à la réglementation CE. L'existence d'une AMM n'est pas prise en compte.

Pour une indication thérapeutique donnée (MR), le MO dont la date de désignation est la plus ancienne est baptisé « primo-MO », et les autres MO en concurrence pour cette même indication sont nommés « MO moi-aussi ». L'ensemble primo-MO et ses moi-aussi constituent une « famille ».

Dans chaque famille de MO (un primo et ses moi-aussi) concernant une MR, le logiciel LOG_2 détermine la diversité des promoteurs, calculée comme le rapport du nombre de promoteurs distincts sur le nombre de MO (primo + moi-aussi) dans la famille.

Une diversité de promoteurs égale à 100% pour une famille signifie que tous les MO de cette famille appartiennent à des promoteurs distincts.

Le résultat brut reporté en annexe (**Encadré 4** p96) établit que **70%** des MO existant en juillet 2012 sont en compétition avec au moins un autre pour la même indication. Sur l'ensemble des MO en compétition, la diversité des promoteurs est en moyenne de **92%** et n'est jamais inférieure à **83%** quelle que soit l'indication thérapeutique.

L'exemple de l'indication « ACUTE MYELOID LEUKAEMIA » est à ce titre assez parlant : le primo-MO est en compétition avec 29 MO moi-aussi, et les 30 MO de cette famille sont la propriété de 29 promoteurs différents.

⁸⁹ RCS Nanterre B 528 660 533 - <http://www.societe.com/societe/azernet-528660533.html>

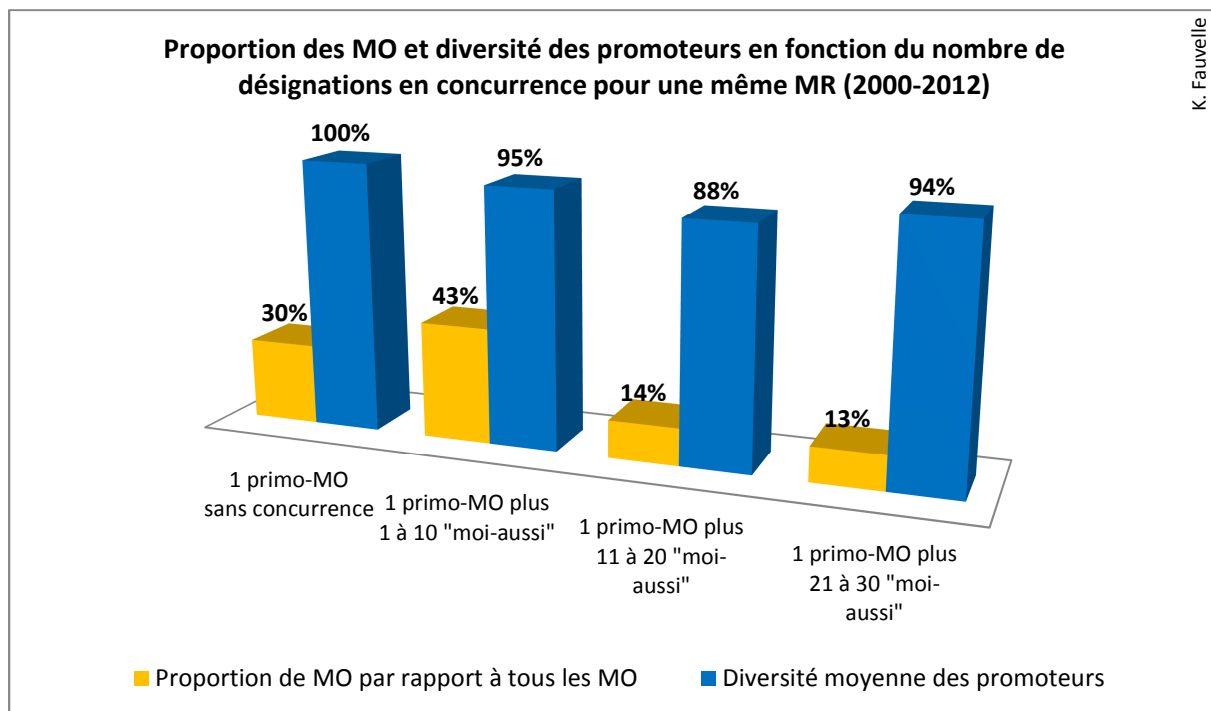


Figure 17 – En juillet 2012, 70% de toutes les MR couvertes par les MO désignés existant, sont ciblées par plus d'un MO. Ces MO en concurrence sont la propriété d'une grande diversité de promoteur distincts (source : analyse du registre EMA 2012 des désignations orphelines par LOG_2).

L'observation des données existantes affiche les apparences d'une concurrence effective entre promoteurs, sans toutefois permettre de conclure formellement quant à l'absence d'un effet monopolistique.

4.5.3.3 Le prix et ses disparités en Europe

Les processus qui suivent la désignation orpheline et l'AMM centralisée concernent la négociation des prix et des modalités de remboursement, et sont propres à chaque État.

Dans l'hexagone, selon Le Dr François PRUNIERAS, *Directeur des Affaires Institutionnelles et Médicales* chez Takeda France, les principaux leviers permettant au promoteur de mieux négocier le prix de son produit auprès des autorités de santé, sont « *d'abord et avant tout des bons résultats cliniques utilisant les bons critères d'efficacité reconnus par les organismes, et l'avis positif des KOLs [Key Opinion Leaders] qui s'expriment auprès des autorités. Ces deux points représentent environ 90% du succès. L'impact de l'évaluation médico-économique du produit reste secondaire.* »⁹⁰.

⁹⁰ Interview réalisée le 21 mai 2012 dans les locaux de Takeda France (voir annexe).

D'une étude commandée par la CE et portant sur les disparités de prix dans l'UE, il ressort que la variabilité du PPTTC (**Encadré 2** p56) entre pays est nettement plus importante que la variabilité du PFHT⁹¹.

La société de consulting Creativ-Ceutical spécialisée en marketing décisionnel des sciences du vivant confirme ce résultat par une étude plus récente (2011) basée sur une cinquantaine de MO⁹². Le résultat est synthétisé sur la **Figure 18** (p55).

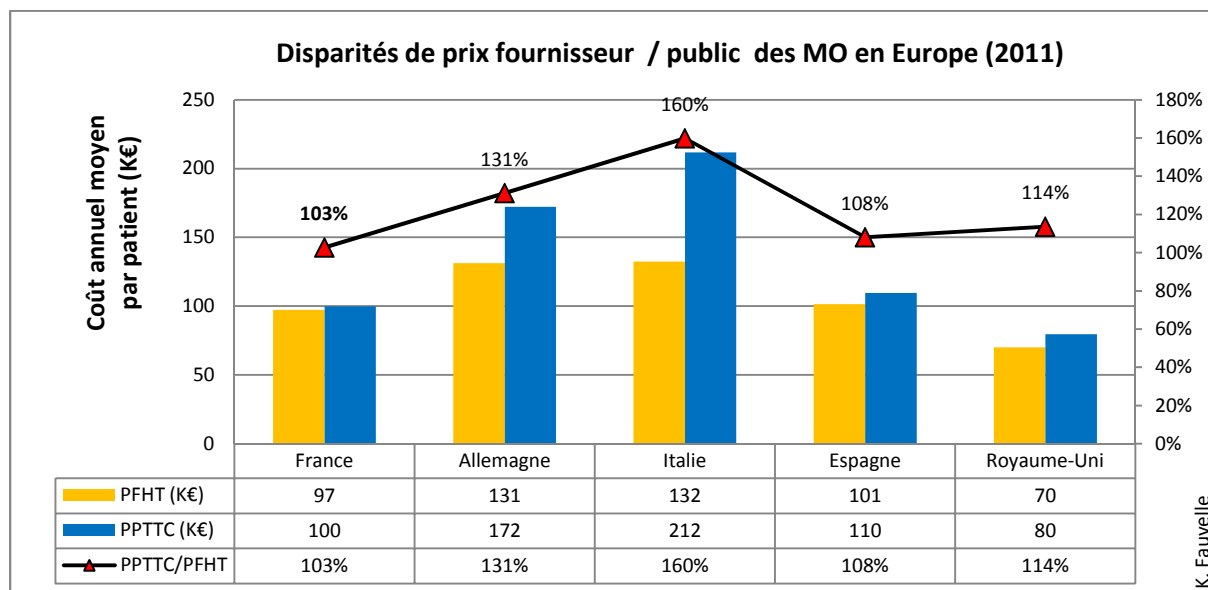


Figure 18 – Comparaison des disparités de prix des MO en 2011 dans l'UE : les variations plus importantes du prix public traduisent l'impact des taxes et mesures nationales (source : Creativ-Ceutical 2011⁹²).

	Moyenne européenne	Écart moyen ⁹³ communautaire	Écart moyen relatif communautaire (rapporté à la moyenne européenne)	Écart entre le pays le moins cher et le plus cher
PFHT	107 K€ / an / patient	20 K€	19%	+88%
PPTTC	135 K€ / an / patient	46 K€	34%	+165%
PPTTC / PFHT	123%			

Tableau 7 - Analyse des moyennes de la Figure 18.

Ces deux résultats sont corroborés par une enquête réalisée en 2010 par EURORDIS sur les prix des MO dans 10 États dont la France, l'Espagne et l'Italie, classant les pays par prix moyen national rapporté au prix moyen européen⁹⁴.

Ces disparités sont plus importantes pour les MO que pour les MNO⁹⁵.

⁹¹ VARAX A., LETELLIER M., BORTLEIN G. « Study on orphan drugs – Overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe », *ALCIMED*, 11/2004, p.1-39.

⁹² CREATIV-CEUTICAL, « Orphan drug pricing the dilemma - February 2011 », <http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/Presentation%20MTO_OD%20conference.pdf>, 05/08/2012.

⁹³ Mesure standard de dispersion statistique - http://fr.m.wikipedia.org/wiki/C3%89cart_moyen

⁹⁴ LE CANM Y., « Inventory of Access and Prices of Orphan Drugs across Europe », *EURORDIS*, 12/2010, p.1-25.

L'écart moyen relatif du PFHT des MO entre pays reste modéré (19%), en cohérence avec la stratégie de l'industrie dont l'intérêt est de **maintenir des prix homogènes** afin d'éviter le marché parallèle intracommunautaire depuis les pays les moins chers vers les plus chers⁹¹.

Le PPTTC (prix public TTC) d'un MO inclut les taxes locales, remises, et marges des intermédiaires. Il varie selon le lieu de délivrance (accords sur volumes dans les hôpitaux, marges des pharmacies de ville). Le PFHT (prix fournisseur HT) des MO est le prix pratiqué par le promoteur à ses clients directs (grossistes, distributeurs, pharmacies, hôpitaux) et il est plus homogène dans l'UE que le PPTTC.

Encadré 2 - Notions de PPTTC et PFHT.

Le Dr Chrystel JOUAN-FLAHAULT, de la *Direction des Affaires Scientifiques du LEEM*, confirme cette relative homogénéité des PFHT en ces termes : « **Les prix sont globalement unifiés dans l'UE, en rapport avec le PIB d'un pays. [...] Si le prix fixé est trop bas dans un pays le promoteur peut renoncer à y commercialiser son produit pour éviter le marché parallèle. C'est pourquoi les MO sont commercialisés dans les pays avec des PIB globalement similaires et à des prix homogènes.** »⁹⁶.

Ce commerce parallèle ne profite ni aux patients ni aux États mais seulement aux intermédiaires, et il a tendance à provoquer des pénuries dans les pays exportateurs⁹⁷. En 2008, il était estimé à €4,4 milliards dans l'UE⁹⁸.

Certains États membres, dont la France, l'Italie, la Belgique et les Pays-Bas, ont instauré des modalités de contrôle des prix des MO en comparant le prix réclamé par un promoteur avec les prix pratiqués dans les autres États⁹⁹.

Si cette mesure peut influencer les prix à la baisse, elle peut aussi dissuader un promoteur de commercialiser son produit dans un pays par crainte d'une propagation d'un prix qu'il juge insuffisant.

L'écart moyen relatif du PPTTC est 1,8 fois supérieur à celui du PFHT (**Tableau 7** p55).

Cette plus grande variabilité intracommunautaire du PPTTC reflète les différences nationales de distribution et de taxation des MO.

⁹⁵ KANAVOS P., VANDOROS S., IRWIN R., NICOD E., CASSON M., *Différences de coût et d'accès aux produits pharmaceutiques dans L'UE*, Parlement européen, Bruxelles, 2011.

⁹⁶ Interview réalisée le 19 juillet 2012 dans les locaux du LEEM (voir annexe).

⁹⁷ KANAVOS P., VANDOROS S., IRWIN R., NICOD E., CASSON M., *Différences de coût et d'accès aux produits pharmaceutiques dans L'UE*, Parlement européen, Bruxelles, 2011.

⁹⁸ LEEM, « Les entreprises du médicament en France - Éléments chiffrés - Édition 2011 », <<http://www.leem.org/sites/default/files/r%C3%A9alit%C3%A9s%20%C3%A9conomiques.pdf>>, 26/04/2012.

⁹⁹ SIMOENS S., « Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency », *Orphanet journal of rare diseases*, 2011, 6:42.

Concernant la France, dont les prix sont dans la moyenne basse européenne, le faible écart entre PFHT et PPTTC résulte des exemptions de taxes nationales et d'une TVA exceptionnellement faible: alors que les directives européennes interdisent une TVA inférieure à 5%, la France applique un taux dérogatoire de 2,1% aux médicaments remboursables, dont les MO font partie.

4.5.3.4 Influence de la prévalence sur le prix

L'amortissement du développement d'un MO repose sur un faible nombre de patients, augmentant le revenu attendu par patient et le prix de vente.

Dans quelle mesure la rareté de la maladie influence-t-elle le prix des MO et leur rentabilité ?

Une étude (2004) montre que le prix d'un MO en Europe augmente fortement lorsque la prévalence de la maladie diminue¹⁰⁰.

Une seconde étude plus récente (2011) corrobore ce résultat pour la Belgique⁹⁹.

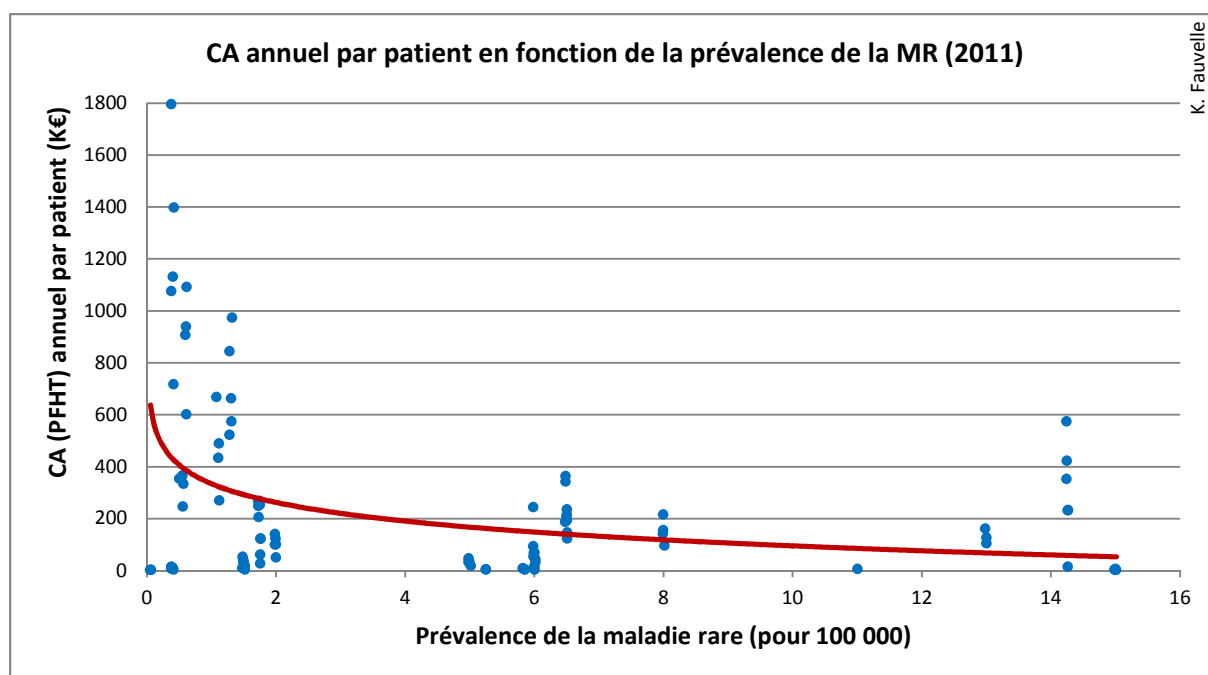


Figure 19 - Variation du CA annuel par patient (PFHT) en fonction de la prévalence, pour 104 MO en France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni en 2011 (sources : Creative-Ceutical 2011¹⁰², Univ. de Genève 2011¹⁰¹).

Une troisième étude menée en 2011 par Creativ-Ceutical confirme ce phénomène (Figure 19 p57) sur un ensemble représentatif de 104 MO (à raison de 17 à 24 par pays) pour la France,

¹⁰⁰ VARAX A., LETELLIER M., BORTLEIN G. « Study on orphan drugs – Overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe », *ALCIMED*, 11/2004, p.1-39.

¹⁰¹ TOCHE L., PILET L., ODERBOLZ K., ZAUGG A., *Les maladies rares et leurs médicaments orphelins : un débat de société*, Univ. de Genève, Genève, 2011.

l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, et le Royaume-Uni¹⁰² : en moyenne **le prix et le coût de traitement des MO augmentent fortement lorsque la prévalence diminue.**

Cette dernière étude évalue le coût de traitement pour une indication thérapeutique en s'appuyant sur des posologies théoriques ce qui peut induire un biais du fait de différences culturelles entre pays dans les doses prescrites par les médecins et le respect par les patients.

Il semble à priori logique que le prix d'un MO et son CA par patient augmentent lorsque la taille du marché diminue.

Mais cette envolée des prix traduit-elle une répercussion équitable du coût de développement sur un marché plus étroit, ou une insuffisance de concurrence ?

Une réponse peut être apportée en analysant le lien entre la prévalence d'une maladie et le CA du MO.

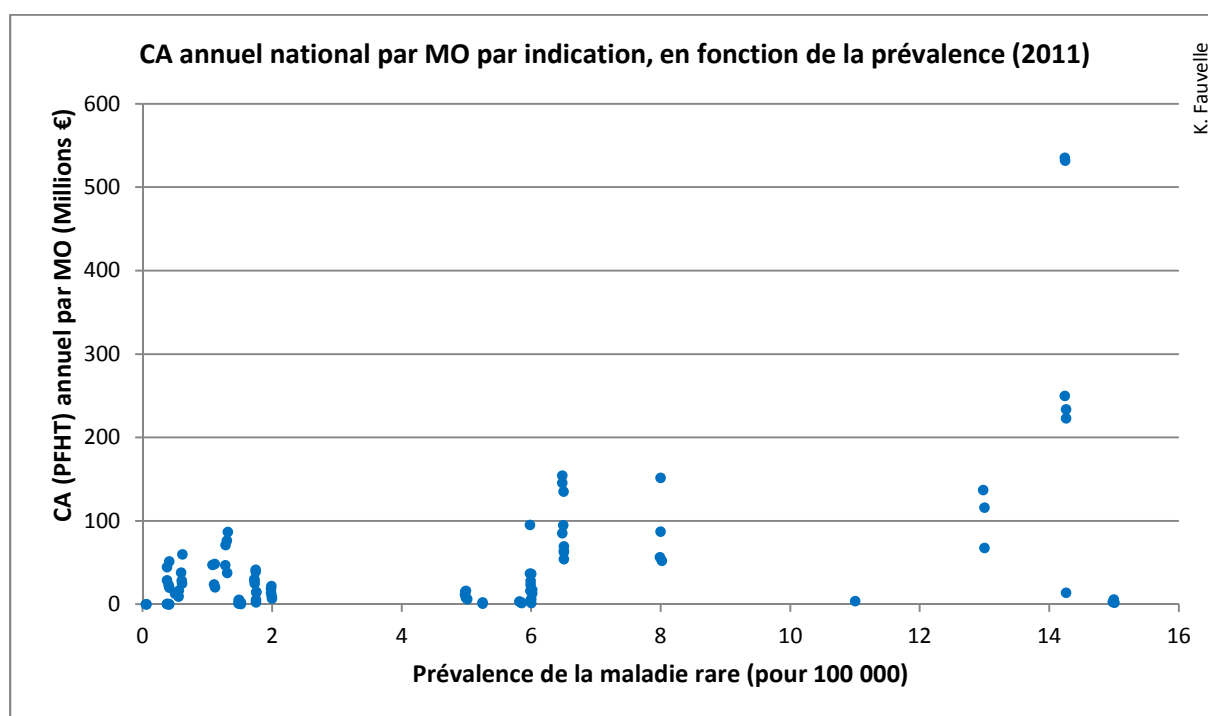


Figure 20 - Variation du CA national annuel (2011) par MO et pour une indication thérapeutique, pour 104 MO en France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, en fonction de la prévalence, de la démographie de chaque pays, et pour une couverture du marché de prévalence valant 10,8% (Figure 24 p70): les MO traitant les maladies les plus rares sont plus chers individuellement mais génèrent en globalité moins de CA (sources : Creativ-Ceutical 2011¹⁰², Université de Genève 2011¹⁰¹, INSEE 2012¹⁰³).

¹⁰² CREATIV-CEUTICAL, « Orphan drug pricing the dilemma - February 2011 », <http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/Presentation%20MTO_OD%20conference.pdf>, 05/08/2012.

¹⁰³ INSEE, « Évolution de la population et principaux taux démographiques dans l'Union européenne jusqu'en 2010 », <http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPPFS02136>, 16/06/2012.

Prévalence (pour 100 000)	Nombre de MO évalués	CA national annuel total pour l'ensemble des MO (Millions €)	CA national annuel moyen par MO (Millions €)
< 5	57	1171	21
5 à 10	33	1529	46
10 à 15	14	2124	152

Tableau 8 – Analyse du CA des MO par intervalles de prévalence en Europe (Figure 20).

Le recoupement du résultat précédent (**Figure 19** p57) avec la démographie¹⁰⁴ des 5 pays pour estimer la taille des marchés nationaux, et en considérant que le taux de couverture de la population de prévalence est égal à 10,8% en 2011 (**Figure 24** p70), fourni le CAHT annuel national pour chaque MO et pour une indication thérapeutique, en fonction de la prévalence (**Figure 20** p58).

Dans les plus faibles prévalences, le prix et le CA individuel (par patient) des MO pour une indication, augmentent inversement à la prévalence et de façon non proportionnelle, mais le CA national (pour tous les patients) diminue (**Tableau 8** p59).

Estimer la rentabilité nécessite d'analyser les coûts de développements des MO. Or cette information est inaccessible, comme le confirme le Dr AYMÉ, Fondatrice d'ORPHANET (INSERM) et membre du comité de suivi du Plan National Maladies Rares : « *Ce sujet est extrêmement difficile à traiter puisque les entreprises ne révèlent pas leurs coûts. [...] En réalité, personne ne dispose de chiffres précis sur les coûts de développement.* »¹⁰⁵.

L'hypothèse que les MO seraient plus rentables pour les maladies les plus rares ne peut pas être tranchée en raison du manque de transparence des industriels concernant les coûts de développement.

Cependant il est probant qu'une faible prévalence de MR augmente le coût de traitement individuel mais réduit le CA généré par un MO pour une indication thérapeutique donnée.

¹⁰⁴ INSEE, « Évolution de la population et principaux taux démographiques dans l'Union européenne jusqu'en 2010 », <http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPFPS02136>, 16/06/2012.

¹⁰⁵ AYMÉ S., « État de la R&D dans les maladies rares, 10 ans après le règlement européen du médicament orphelin », *La Presse Médicale*, 05/2010 vol.39 n°5S, pp5-7.

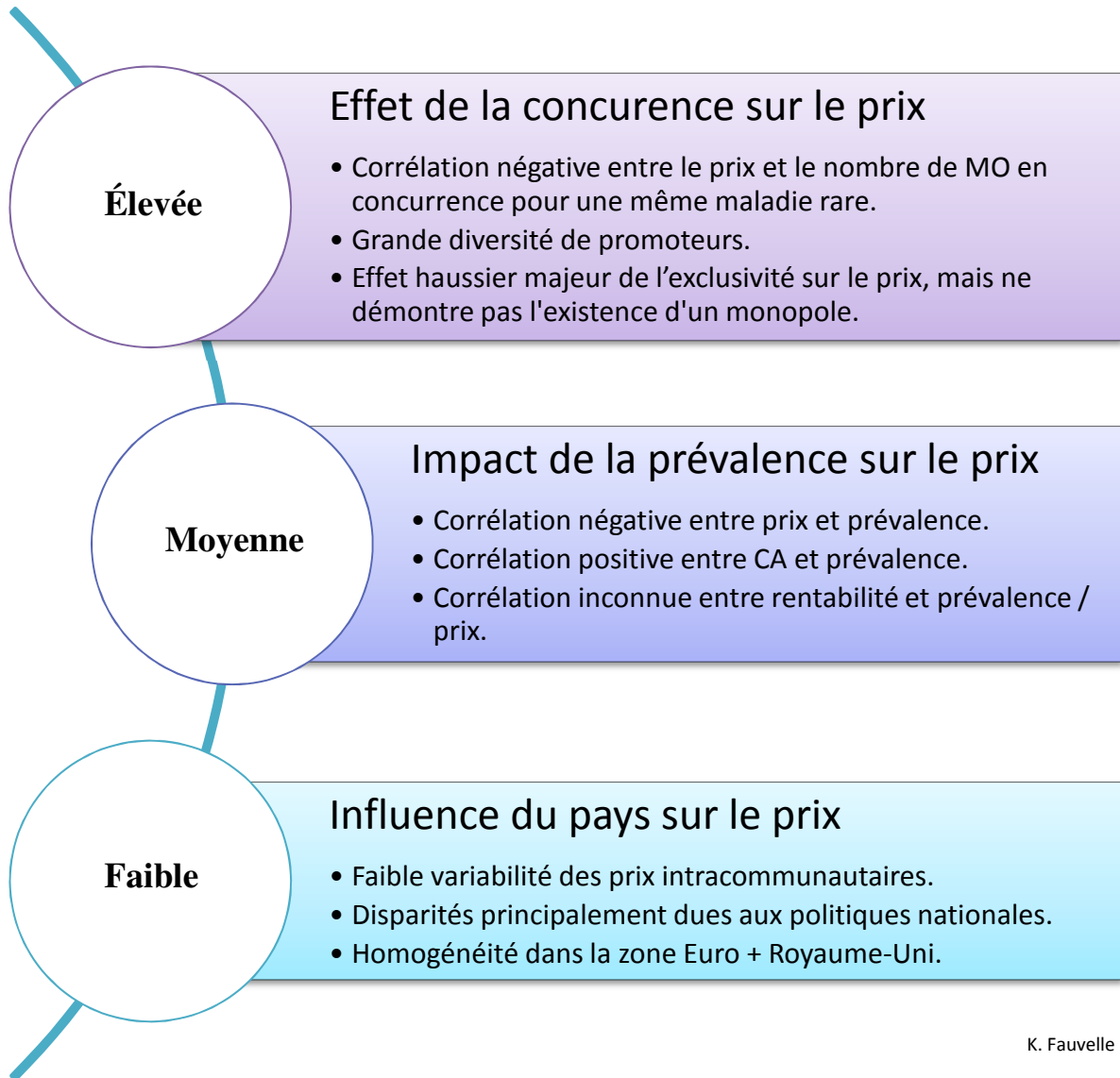


Figure 21 – Points clés : les 3 principaux facteurs qui influencent le prix des médicaments orphelins.

4.5.4 La taille du marché de prévalence

Dans l'UE-27, les MR identifiées à ce jour possèdent une prévalence cumulée estimée à environ 8% de la population en 2012.

La population constituée du nombre théorique de malades souffrant de l'une des nombreuses maladies rares connues, sera nommée « **population de prévalence** ».

Cette population de prévalence reste intrinsèquement approximative comme le confirme l'OMS: « *les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas, pour la plupart des maladies rares, de détailler de façon sûre le nombre de malades souffrant d'une maladie rare particulière* »¹⁰⁶.

Quoiqu'approximative, cette population de prévalence dépend du nombre de MR connues et de la prévalence de chacune de ces maladies. Elle peut donc être calculée comme suit:

$$Population_de_prévalence(Date) = \sum_{i=1 \text{ à } N(Date)} Prévalence(i, Date) * Population_totale(Date)$$

En considérant que:

- $N(Date)$ représente le nombre total de maladies rares connues à la date $Date$;
- $Prévalence(i, Date)$ est la prévalence théorique de la MR numéro i à la date $Date$;
- $Population_totale(Date)$ est la population dans l'Union européenne à la date $Date$.

La population de prévalence peut également se calculer comme suit:

$$Population_de_prévalence(Date) = N(Date) * \overline{Prévalence}(Date) * Population_totale(Date)$$

Où $\overline{Prévalence}(Date)$ est la **prévalence moyenne** de toutes les MR connues à la date $Date$.

Il en découle qu'estimer la variation temporelle des découvertes de MR et de leur prévalence moyenne, permettrait de prévoir l'évolution de la taille du **marché de prévalence** pour la prochaine décennie.

Malheureusement, la littérature existante est muette sur le sujet. Comment mesurer une telle information ?

Les MR sont d'origine génétique dans 80% des cas. Le présent travail propose d'utiliser cette caractéristique des MR pour estimer l'évolution du marché de prévalence.

¹⁰⁶ KAPLAN W., LAING R., *Priority Medicines for Europe and the World*, World Health Organization, Genève, 2004.

À cet effet **un logiciel spécifique LOG_3** a été conçu dans le cadre de cette thèse, par soustraction à la société informatique AZERNET¹⁰⁷ qui s’est appuyée sur la description fonctionnelle du besoin.

En date du 4 juillet 2012, les 2 BDD ORPHANET « *Diseases and cross-referencing* »¹⁰⁸ et « *Epidemiological data* »¹⁰⁹ référencent 6403 MR, valeur exhaustive et proche de l’estimation à 7000 couramment mentionnée dans la littérature.

Ces BDD scientifiques constituent une référence fiable mais ne mentionnent pas le caractère génétique des MR. Le logiciel LOG_3 contourne cette carence en croisant les informations des BDD avec le registre génétique OMIM¹¹⁰ de l’Institut de médecine génétique de l’Université Johns Hopkins¹¹¹.

L’existence d’une association entre le nom médical d’une MR (ORPHANET) et un gène référencé (OMIM) traduit la nature génétique de la MR. L’hypothèse H1 postule que la date de 1^{ère} publication OMIM de cette association constitue un indicateur fiable de l’année de découverte de la MR, les scientifiques étant motivés à publier leurs résultats.

Le résultat produit par LOG_3 après plus de 24 heures de traitement, est communiqué en annexe (**Encadré 5** p97, **Tableau 17** p97). Sur 6403 MR référencées, 3733 MR (68%) sont exploitables avec leurs dates OMIM, ce qui est statistiquement représentatif.

	Situation jusqu’en 2011		Prévision
	1992-2001 (C1)	2002-2011 (C2)	2012-2021 (C3)
Nombre de MR découvertes par an (L1)	113	153 +35% par rapport à 1992-2001	207 (=C2L1+35%)
Prévalence moyenne d’une MR par million d’habitants (ppm) (L2)	9,61	11,27 +17% par rapport à 1992-2001	13,2 (=C2L2+17%)

Tableau 9 - La vitesse de découverte des MR d’origine génétique et leur prévalence moyenne augmentent respectivement de 35% et 17% par décennie (sources : ORPHANET 2012^{108 109}, OMIM 2012¹¹¹, logiciel spécifique LOG_3).

Le résultat brut en annexe démontre que l’année 2011 est complète et cohérente par rapport aux précédentes, situation constatée mi-2012: le décalage entre la date de découverte d’une MR et la date de publication OMIM est inférieur à une année, ce qui valide l’hypothèse H1.

L’algorithme de LOG_3 applique les règles suivantes pour calculer la prévalence moyenne:

¹⁰⁷ RCS Nanterre B 528 660 533 - <http://www.societe.com/societe/azernet-528660533.html>

¹⁰⁸ ORPHANET, « Rare diseases and cross-referencing », <http://www.orphadata.org/data/xml/en_product1.xml>, 04/07/2012.

¹⁰⁹ ORPHANET, « Rare diseases epidemiological data », <http://www.orphadata.org/data/xml/en_product2.xml>, 04/07/2012.

¹¹⁰ FIELD M., BOAT T., *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*, National Academies Press, Washington, 2011.

¹¹¹ JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, « Online Mendelian Inheritance in Man », <<http://www.omim.org>>, 02/08/2012.

- Lorsque la prévalence d'une MR est spécifiée sous forme d'intervalle, LOG_3 considère la valeur médiane ;
- Lorsque seule l'incidence à la naissance est connue, la prévalence vaut:

$$\text{Prévalence} = \text{incidence à la naissance} * \frac{\text{espérance de vie moyenne des malades}}{\text{espérance de vie moyenne normale}}$$

En 2009, l'espérance de vie moyenne dans l'UE-27 vaut 79 ans¹¹².

Les résultats de LOG_3 (nombre de nouvelles MR découvertes par an, prévalence moyenne des MR) agrégés par décennies (**Tableau 9** p62) démontrent que:

1. La prévalence moyenne des nouvelles MR a augmenté de **17%** sur la décennie (**Tableau 9** C2L2) ce qui correspond à une croissance de **+1,6%** par an. Cette **découverte importante** s'explique par:
 - Une accélération certaine du processus de diagnostic des MR dans l'UE depuis qu'elles sont devenues une priorité de santé publique. Le diagnostic plus rapide des MR accroît mécaniquement la visibilité statistique des malades dans la population, ce qui augmente la prévalence des MR (**Encadré 1** p27) ;
 - Une augmentation probable de l'incidence des MR liées à des causes environnementales, ce qui en augmente également la prévalence.
2. La vitesse de découverte des MR a augmenté de **35%** par décennie (C2L1) ce qui correspond à une augmentation de **+2,1%** par an, grâce aux progrès de la synergie et de la recherche autour des MR.

Ce résultat permet d'estimer la croissance prévisionnelle du marché de prévalence (**Figure 22** p64) en se basant sur ces éléments:

- Les prévisions démographiques¹¹³ anticipent une hausse de +0,25% par an dans l'UE-27.

¹¹² EUROSTAT, « Life expectancy by age and sex », <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_mlexpec&lang=en>, 07/08/2012.

¹¹³ EUROSTAT, « 1st January population by sex and 5-year age groups », <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=proj_10c2150p&lang=en>, 07/08/2012.

- Le taux de malade dans la population se calcule comme le produit de la prévalence moyenne des MR par le nombre total de MR ;
- Le nombre total de MR vaut 6403 (BDD ORPHANET) en 2012 et croît comme préalablement calculé (**Tableau 9** p62) ;
- La prévalence moyenne des MR est considérée comme valant C2L2 (**Tableau 9** p62) en 2007 (année médiane de la décennie sur laquelle la moyenne est calculée) et C3L2 en 2017 (année médiane également) : le taux de variation précédemment calculé permet d'extrapoler les valeurs des autres années.

Les croissances prévisionnelles ainsi calculées sont synthétisées dans le **Tableau 10** (p65).

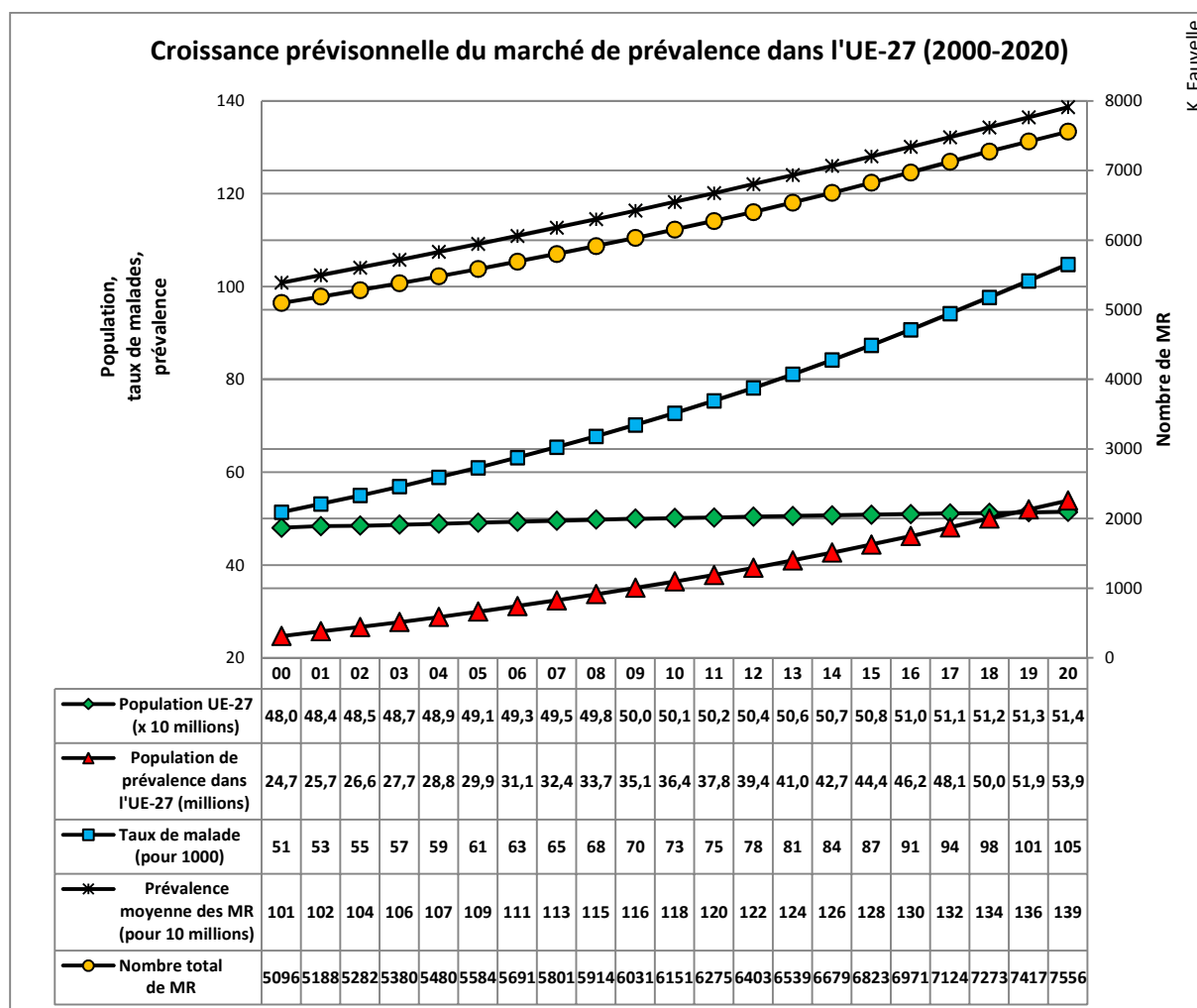


Figure 22 - La taille du marché de prévalence devrait augmenter de 4% par an sous les effets de la démographie, du nombre de MR découvertes et de leur prévalence moyenne (sources : EUROSTAT 2012¹¹³, logiciel LOG_3).

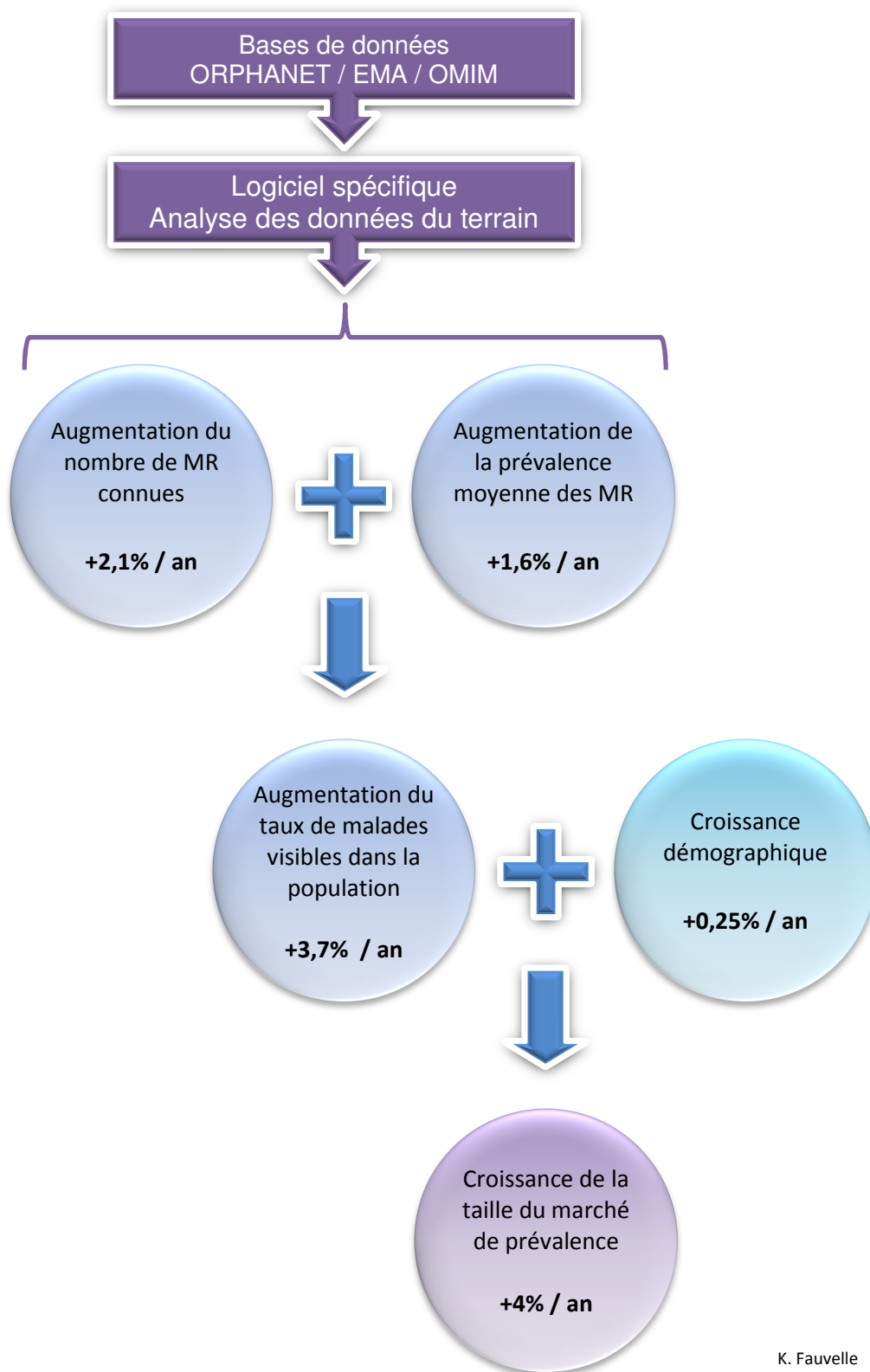
	Tendance sur la période 2012-2020	Tendance annuelle sur la période 2012-2020
Population de l'UE-27	+2,05%	+0,25%
Nombre total de MR	+18%	+2,1%
Prévalence moyenne des MR	+13,6%	+1,6%
Taux de malade dans la population	+34%	+3,73%
Population de prévalence dans l'UE-27	+36,8%	+4% (+1,8 millions de malades)

Tableau 10 - Tendance prévisionnelle jusqu'en 2020 (source : données de la Figure 22).

Le tarissement inéluctable du gisement de MR restant à découvrir serait perceptible par un ralentissement progressif des découvertes de nouvelles MR: la tendance haussière du nombre de MR découvertes diffère cette échéance.

La surface du marché de prévalence devrait augmenter de 4% par an en moyenne dans l'UE-27 d'ici à 2020.

Cette croissance représente en valeur 1,8 millions de malades supplémentaires chaque année, dont 0,1 million imputable à la croissance démographique et 1,7 millions imputable à la croissance épidémiologique (découvertes de nouvelles MR, plus hausse dans le temps de la prévalence moyenne des MR).



K. Fauvelle

Figure 23 – Points clés : le marché de prévalence devrait augmenter en moyenne de 4% par an pour la décennie à venir (sources : synthèse des résultats provenant de la Figure 22 p64 et du Tableau 10 p65).

4.5.5 La couverture du marché

Dans l'UE-27, la réponse au marché de prévalence se fait par la commercialisation des médicaments avec ou sans désignation orpheline. Seuls les produits avec désignation orpheline (MO) seront étudiés ici. Les MO constituent le moyen de répondre au marché.

En mai 2012, 137 médicaments ciblant les MR disposent d'AMM centralisées dont 64 MO¹¹⁴.

L'obtention de l'AMM est une condition nécessaire mais non suffisante pour accéder aux marchés nationaux car la disponibilité d'un MO dans un pays dépend:

- De la volonté du laboratoire d'y commercialiser son produit ;
- De l'aboutissement du processus national de fixation du prix et des modalités de remboursement ;
- De la volonté des autorités nationales de rembourser un produit dont le coût par patient peut être jugé excessif.

Le nombre de MO commercialisés par pays caractérise l'aboutissement de ce processus.

L'inventaire conduit en 2010 par EURORDIS dans 10 pays de l'UE auprès des professionnels de santé, pharmacies et mutuelles, étudie cet aspect¹¹⁵. Le **taux de commercialisation** par pays, de la soixantaine de MO existant en 2010, quantifie le succès du processus d'accès aux marchés nationaux.

Trois pays sont ignorés délibérément en raison de données trop imprécises. Sur les 7 pays étudiés, la France est en tête (en 2010, 93% des MO existant y sont commercialisés: **Tableau 11** p68 C5).

Les disparités entre ces pays sont modérées. La part de responsabilité des promoteurs et des autorités nationales dans les échecs de commercialisation est inconnue.

Le taux moyen européen de commercialisation de la soixantaine de MO s'élève à 77% (**Tableau 11** R5).

L'absence des plus petits pays dans l'échantillon ne nuit pas à la représentativité de l'étude: ils auraient en effet peu d'incidence sur les moyennes européennes compte tenu de leurs faibles démographies.

¹¹⁴ HIVERT V., « Liste des médicaments orphelins en Europe », *Les cahiers d'Orphanet - série Médicaments orphelins*, 05/2012, p.1-31.

¹¹⁵ LE CANM Y., « Inventory of Access and Prices of Orphan Drugs across Europe », *EURORDIS*, 12/2010, p.1-25.

Pays	Population ¹¹⁶ 2010 502,5 millions dans l'UE-27		Taille du <u>marché de prévalence</u> : 7% de la population en 2010	Taille du <u>marché des MO existant</u> : 0,86% de la population ¹¹⁵	Taux de commercialisation des MO C5 ¹¹⁵	Couverture du <u>marché des MO existant</u> en fonction des MO commercialisés dans le pays ¹¹⁵		Couverture du <u>marché de prévalence</u> (2010) C8 = C7 / C3
	Millions d'habitants C1	% Europe C2 = C1 / 502,5	Milliers de malades C3 = C1 * 7% * 1000	Milliers de malades C4 = C1 * 0,86% * 1000		% du marché des MO existant C6 ¹¹⁵	Milliers de malades C7 = C6 * C4	
France	65,0	12,9%	4 553	559	93%	98%	548	12,0%
Pays-Bas	16,7	3,3%	1 166	143	90%	95%	135	11,6%
Danemark	5,6	1,1%	389	48	87%	87%	42	10,7%
Belgique	11,0	2,2%	767	94	82%	85%	80	10,4%
Hongrie	10,0	2,0%	699	86	68%	80%	69	9,8%
Italie	60,6	12,1%	4 244	521	67%	78%	407	9,6%
Espagne	46,2	9,2%	3 231	397	62%	68%	270	8,4%
	R1 = 215 (somme)	R2 = 42,8% (somme)	R3 = 15049 (somme)	R4 = 1849 (somme)	R5 = 77% (moyenne pondérée)	R6 = 84% (moyenne pondérée)	R7 = 1551	R8 = 10,3%

Tableau 11 – Taille du marché de prévalence et du marché des MO, et réponses à ces marchés en 2010 (sources : EURORDIS 2010¹¹⁵, INSEE 2012¹¹⁶).

La présente analyse porte sur 100% des MO existant en 2010 et sur 42,8% de la population (Tableau 11 R2) de l'UE-27, ce qui est représentatif.

Toutefois, l'étude du taux de commercialisation des MO est insuffisante pour mesurer la réponse au marché: d'un MO à l'autre, la population concernée peut varier d'un facteur 1 à 10 000 selon la prévalence de la MR indiquée.

Le **marché des MO existant** représente le sous-ensemble de la population de prévalence des européens qui sont ou pourraient être soignés si la totalité des MO existant étaient commercialisées dans les 27 États de l'UE. Ce marché des MO existant est la part de la population de prévalence qui correspond aux MR traitées par les MO autorisés et commercialisés.

En 2010, pour la soixantaine de MO existant, ce marché correspond à **0,86%** de la population (Tableau 11 C4), ce qui demeure un faible sous-ensemble du marché de prévalence estimé approximativement à un peu plus de 7% des européens en 2010.

L'analyse des MO commercialisés, des indications thérapeutiques, des prévalences des MR associées, des démographies nationales, procure le taux de couverture du marché des MO existant pour 7 pays (C6, C7).

¹¹⁶ INSEE, « Évolution de la population et principaux taux démographiques dans l'Union européenne jusqu'en 2010 », <http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPPFS02136>, 16/06/2012.

La connaissance des tailles des 2 marchés (des MO existants, de prévalence) en 2010 permet de quantifier la couverture du marché de prévalence, assez homogène entre pays (C8).

Ce taux de couverture (10,3% en 2010 - R8) du marché de prévalence est confirmé par la littérature existante¹¹⁷, concordance qui corrobore la méthode utilisée présentement.

Toutefois, cette démonstration fait l'hypothèse que la disponibilité d'un MO dans un pays est binaire, sans prendre en compte l'accessibilité réelle des MO par les malades via les prescripteurs. La conséquence en est une probable surestimation du taux de couverture du marché de prévalence.

En 2010, le taux de commercialisation dans l'UE des MO existant permet de répondre à 84% (Tableau 11 p68 R6) de leur marché théorique et assure une couverture de 10,3% du marché de prévalence.

Le succès de la politique européenne doit être relativisé au regard du taux de commercialisation perfectible dans les États, et du nombre élevé de malades (90%, R8) souffrant de pathologies rares pour lesquelles n'existent pas de MO.

Pour l'année 2010, la taille du marché de prévalence et sa tendance sont connues. Le taux de couverture est connu mais pas sa tendance. Déterminer cette tendance est nécessaire pour pronostiquer une saturation du marché.

À cette fin est posée l'hypothèse simplificatrice que le taux de commercialisation des MO (Tableau 11 p68 R5) évoluera peu à court terme.

Cette hypothèse est validée par l'étude EURORDIS (2010) qui constate que les MO sur le marché depuis de nombreuses années ne deviennent pas plus disponibles au cours du temps¹¹⁸.

Par conséquent, la croissance de la couverture du marché de prévalence peut être considérée, approximativement, comme identique à la croissance du nombre de MO commercialisés (+8,5% / an). Ces éléments sont synthétisés dans le **Tableau 12** (p70).

¹¹⁷ GIRARD C., AVENARD G., « Médicaments orphelins : vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marché de niches ? », *Biotech Finances*, Février 2012, n°537-538.

¹¹⁸ LE CANM Y., « Inventory of Access and Prices of Orphan Drugs across Europe », *EURORDIS*, 12/2010, p.1-25.

	Valeur 2010 (millions de malades)	Tendance 2010-2020	
		Croissance démographique	Croissance épidémiologique
Taille du marché de prévalence (millions de malades)	36,4 (Figure 22 p64)	+0,25% / an (Figure 23 p66)	+3,7% / an (Figure 23 p66)
Couverture du marché de prévalence (millions de malades)	10,3% * 36,4 = 3,75 (Tableau 11 p68 R8)		Hypothèse simplificatrice : +8,5% / an (Tableau 4 p40, Figure 12 p41)

Tableau 12 – Estimation de la convergence entre la couverture du marché de prévalence et sa taille, à partir de 2010 (source : synthèse des résultats précédents).

Malgré l'incertitude créée par l'hypothèse simplificatrice, la faible couverture actuelle et les croissances préalablement estimées (Figure 24 p70) permettent d'affirmer avec certitude qu'aucune saturation du marché de prévalence n'est attendue avant plusieurs décennies dans l'Union européenne.

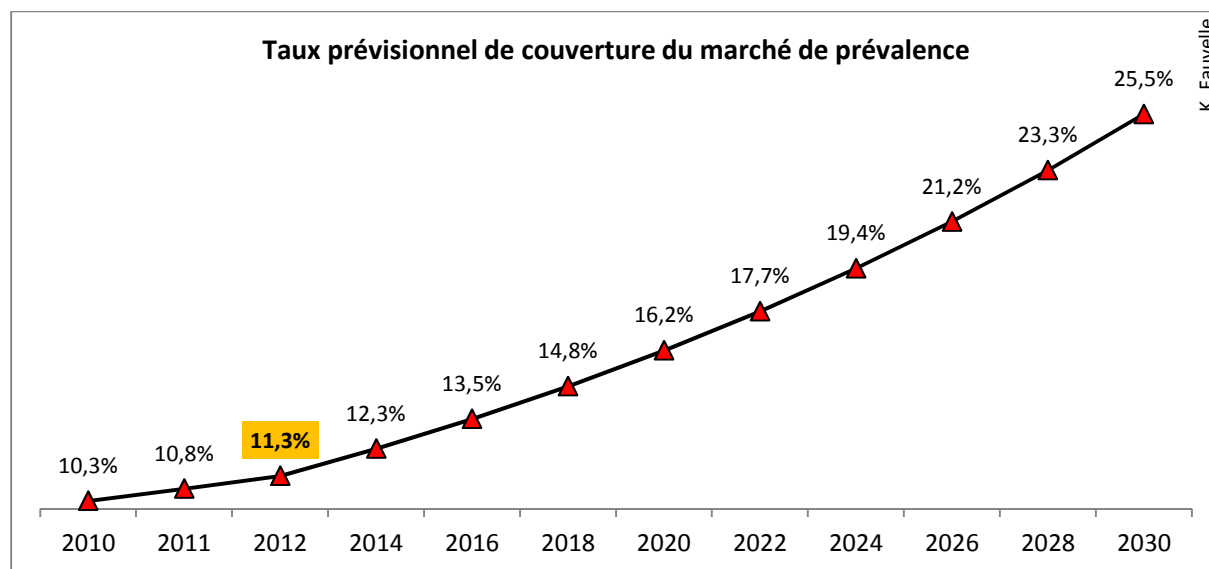


Figure 24 – Taux prévisionnel de couverture du marché de prévalence dans l'UE. Aucune saturation n'est probable pour les prochaines décennies (source : Tableau 12 p70).

Les médicaments sans désignation orpheline destinés aux MR sont volontairement exclus du champ de la présente étude.

Or ils permettent eux aussi de répondre au marché de prévalence des MR.

Ne risquent-ils pas, contrairement aux MO, de saturer plus rapidement ce marché de prévalence partagé avec les MO et de fausser la prévision de saturation du marché ?

Les médicaments destinés aux MR avec / sans désignation représentent respectivement 47% / 53% des produits sur le marché c'est à dire presque la même proportion, en 2010 comme en 2012^{119 120 121}.

Ces MNO destinés aux MR sont similaires aux MO d'un point de vue épidémiologique et occupent les mêmes aires thérapeutiques¹²².

Par conséquent, les MNO et les MO traitant les maladies rares apportent au marché de prévalence des couvertures respectives quantitativement similaires.

La couverture du marché de prévalence est macroscopiquement équi-partagée entre les produits avec ou sans désignation orpheline. Aucune saturation du marché de prévalence par les MO et les MNO n'est attendue pour les décennies à venir.

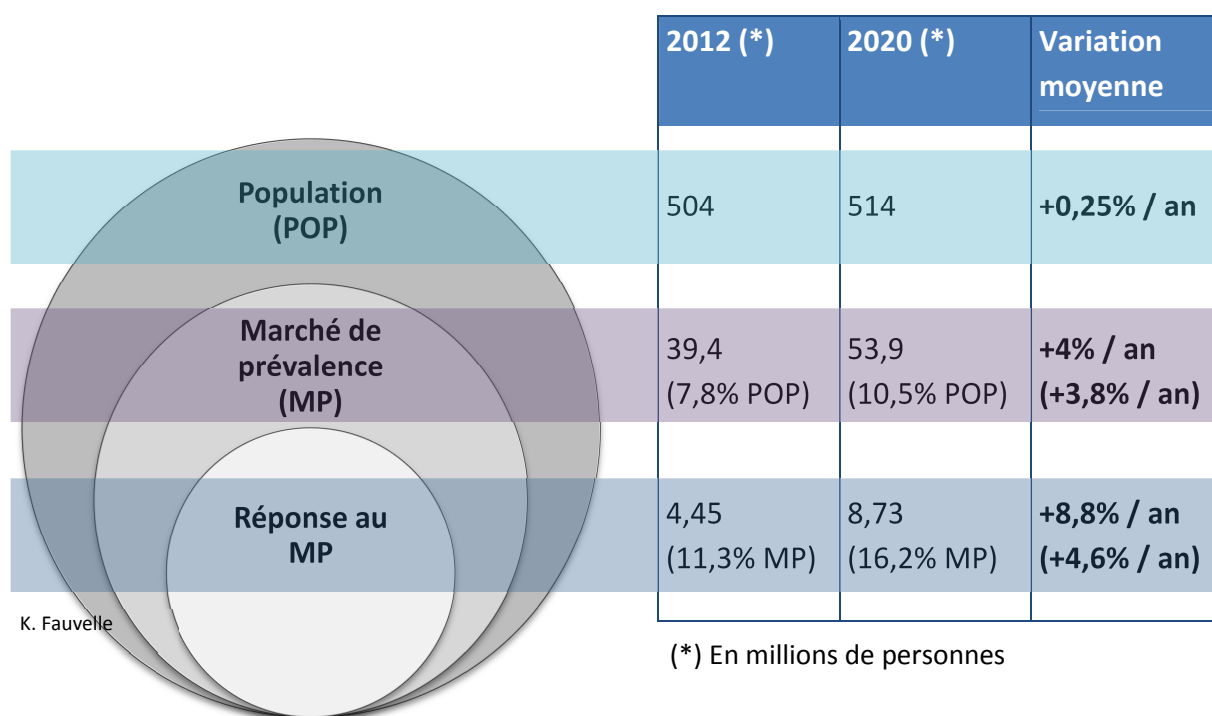


Figure 25 - Points clés : la couverture du marché de prévalence par les MO, exprimée en nombre de malades, augmente de 8,8% par an. Le taux de réponse à ce marché augmente moins vite (4,6% / an) car le marché de prévalence augmente en surface lui aussi chaque année, sous les effets cumulés de la croissance démographique, de la découverte de nouvelles maladies rares, et de l'augmentation progressive de la prévalence moyenne des maladies rares.

¹¹⁹ HIVERT V., « Liste des médicaments orphelins en Europe », *Les cahiers d'Orphanet - série Médicaments orphelins*, 05/2012, p.1-31.

¹²⁰ CE, « Register of designated Orphan Medicinal Products », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>>, 13/06/2012.

¹²¹ CE, « Community register of medicinal products for human use », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>>, 13/06/2012.

¹²² AYMÉ S., HIVERT V., *Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward*, INSERM, Paris, 2011.

4.5.6 Un marché en valeur sous tension

Le marché de prévalence est en croissance sur le long terme. Le vecteur de réponse à ce marché - les MO - est lui aussi en croissance durable.

Le CA mondial des MO est estimé à \$80 milliards en 2011¹²³. Il devrait atteindre €6 milliards en Europe en 2013¹²⁴. Mais ce CA n'est pas régit que par l'offre et la demande, il dépend aussi des limites des finances publiques.

Si les dépenses de santé liées aux MO sont jugées insupportables par les pouvoirs publics, la commercialisation et le remboursement des MO, du ressort des États membres de l'UE, pourraient être freinés et remis en cause.

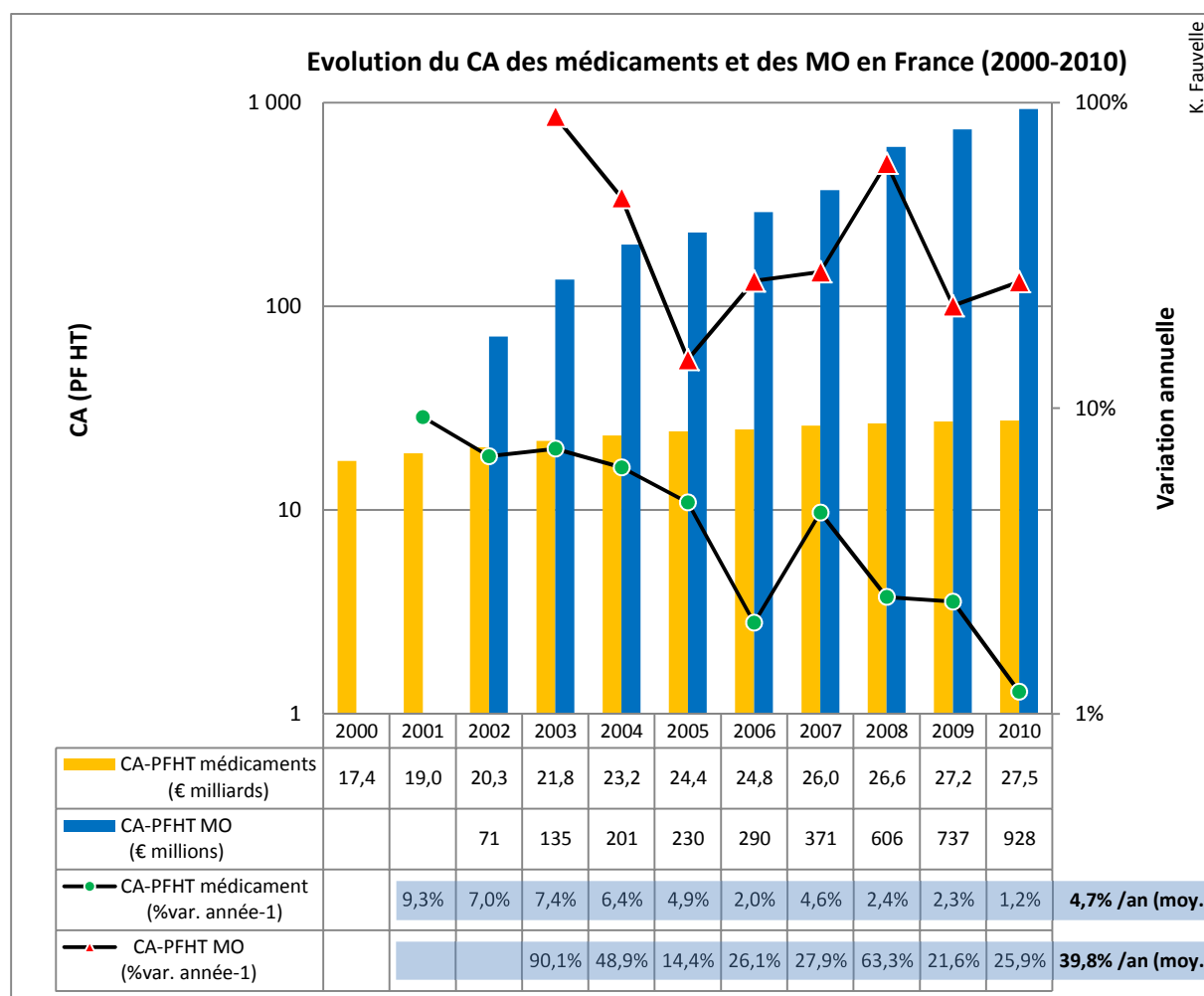


Figure 26 – Évolution du CA (PFHT) des médicaments et des MO en France, hors ventes exceptionnelles de vaccins H1N1 intervenues en 2009 et 2010. Le taux de croissance des dépenses de médicaments s'érode dans l'hexagone, celui des MO est en moyenne 8,5 fois supérieur et ne ralentit pas (source : AFSSAPS 2011¹²⁷).

¹²³ GIRARD C., AVENARD G., « Médicaments orphelins : vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marché de niches ? », *Biotech Finances*, Février 2012, n°537-538.

¹²⁴ CREATIV-CEUTICAL, « Orphan drug pricing the dilemma - February 2011 », <http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/Presentation%20MTO_OD%20conference.pdf>, 05/08/2012.

Le CA en France des médicaments et des MO est représenté **Figure 26** (p72). Les ventes de vaccins contre la grippe H1N1 en 2009 et 2010 constituent un évènement exceptionnel susceptible de fausser les statistiques : elles sont par conséquent exclues délibérément.

Le CA des médicaments progresse en France de +4,7% par an en moyenne depuis 2000 mais cette croissance s'essouffle et descend à +1,2% en 2010.

Ce ralentissement résulte de causes multiples dont une progression des génériques (+10% en 2009-2010)¹²⁵ et le déremboursement de nombreux produits dont le SMR est jugé insuffisant¹²⁶.

Concernant le CA des MO en France, il progresse en moyenne de +40% par an depuis 2001 et sa tendance haussière se maintient¹²⁷.

Même si ce marché reste en valeur très inférieur à celui des médicaments, il est de plus en plus visible dans les bilans économiques : sa croissance de +25,9% entre 2009 et 2010 est en valeur (€191 millions) responsable des deux tiers de la croissance totale (€300 millions) du marché des médicaments sur cette période (**Figure 26** p72).

Un indicateur intéressant pour représenter cette frontière entre intérêt du promoteur et contrainte financière du régulateur / payeur, est le taux « **Tension** » des dépenses de MO rapporté aux dépenses de tous les médicaments. Les dépenses s'entendent en PFHT afin de faciliter la comparaison entre pays.

Cet indicateur vaut pour la France en 2010 (données issues de la **Figure 26** p72):

$$T_{2010}(FR) = \frac{CAMO_{2010}(FR)}{CAM_{2010}(FR)} = \frac{0,928 \text{ €milliards}}{27,5 \text{ €milliards}} = 3,37\%$$

Dans cette formule, « CAMO » représente le CA des MO, et « CAM » le CA de tous les médicaments, exprimés en PFHT.

Que vaut cet indicateur **Tension** dans l'Union européenne ?

Il existe peu d'études prospectives concernant l'impact budgétaire des MO en Europe mais certaines fournissent des mesures rétrospectives de cet impact:

¹²⁵ FENINA A., LE GARREC M.A., KOUBI M., *Comptes nationaux de la santé 2010*, DREES, Paris, 2011.

¹²⁶ RENAUDIN N., *Comité Économique des Produits de Santé - Rapport d'activité 2010*, Ministère de la Santé, Paris, Juillet 2011.

¹²⁷ MARANINCHI D., *Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010*, AFSSAPS, Paris, Septembre 2011.

1. Une étude (nommée **ET1**)¹²⁸ et commandée par la CE, cartographie les prix et l'accessibilité des MO dans l'UE en recoupant plusieurs sources. Elle démontre que l'impact des MO sur les dépenses de médicaments en France et au Pays-Bas vaut en 2004 $0,7\% \leq T_{2004}(FR, NL) \leq 1\%$. La valeur moyenne de cette fourchette (0,85%) correspond à celle constatée pour la France (**Figure 26** p72) pour l'année 2004 ($0,201 / 23,2 = 0,86\%$).
2. Un étudiant néerlandais évalue dans sa thèse, d'une part que l'impact budgétaire des MO sur les dépenses de médicaments dispensés hors de l'hôpital en 2006 vaut 0,48%, et d'autre part que les dépenses de MO hors hôpital représentent 63% des dépenses totales de MO. Selon cette étude (**ET2**)¹²⁹ l'impact des MO sur le budget du médicament vaut donc aux Pays-Bas : $T_{2006}(NL) = 0,76\%$.
3. Dans une étude (**ET3**)¹³⁰ quatre chercheurs analysent 38 MO commercialisés en France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni afin de déterminer l'impact budgétaire des MO en combinant les prix et les posologies théoriques. Ils constatent qu'en 2007 le coût de l'ensemble des MO représente $T_{2007}(FR, DE, IT, ES, GB) = 1,7\%$ des dépenses de médicaments en **moyenne** dans ces 5 pays.
4. Le centre fédéral belge des soins de santé estime dans une étude (**ET4**)¹³¹ que les MO contribuent en 2008 à $T_{2008}(BE) = 1,9\%$ des dépenses de médicaments en Belgique.
5. Le rapport officiel 2010 sur les prescriptions de médicaments en Allemagne (**ET5**)¹³² démontre que la quote-part des MO dans les dépenses de médicaments se monte à $T_{2009}(DE) = 2,5\%$ en 2009.

Le taux **Tension** sera considéré homogène dans l'**UE-€€** (Zone Euro plus Royaume-Uni) car le marché y est homogène concernant la situation des MO¹³³. Les 5 taux T(ET1-5) sont des relevés rétrospectifs publiés par des chercheurs, des experts, un thésard: ils sont considérés

¹²⁸ VARAX A., LETELLIER M., BORTLEIN G. « Study on orphan drugs – Overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe », *ALCIMED*, 11/2004, p.1-39.

¹²⁹ VAN EKDOM L., *Price Setting Orphan Drugs - Identifying the influential factors on the price setting of Orphan Drugs*, Utrecht University, Pays-Bas, 2006.

¹³⁰ OROFINO J., SOTO J., CASADO M., OYAGUEZ I., « Global Spending on Orphan Drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007 », *Applied Health Economics and Health Policy*, 2010, 5:301-315.

¹³¹ DENIS A., SIMOENS S., FOSTIER C., MERGAERT L., CLEEMPUT I., *Policies for Rare Diseases and Orphan Drugs*, Belgian Health Care Knowledge Centre, Bruxelles, 2009.

¹³² SCHWABE U., PAFFRATH D., *Arzneiverordnungs-Report 2010*, Springer, Berlin, 2010.

¹³³ BIGNAMI F., « EURORDIS survey on orphan drugs availability in Europe », *Eurordis*, 07/2007, p.1-34.

comme fiables. Ils représentent 7 des principaux pays de l'UE-27 et de l'UE-€€, et couvrent démographiquement 68% de l'UE-27 et 87% de l'UE-€€, ce qui est représentatif¹³⁴.

Sur la **Figure 27** (p76) sont représentés les 5 taux T(ET1-5) ainsi que les 8 taux T(FR) calculés à partir des données françaises provenant de la **Figure 26** (p72).

En premier constat le taux **T**ension en France a augmenté de 0 à 3,4% entre 2000 et 2010 avec une accélération progressive. Ce constat est présumé applicable dans l'UE-€€, homogène.

Cette croissance importante et continue est source d'inquiétude pour les autorités de santé, qui craignent que ce taux diverge de façon rédhitoire dans le futur et génère un conflit inconciliable entre le budget de l'État et l'enjeu de santé publique des MO.

Le Dr MEYER (HAS) représentant les autorités de santé, considère que « *Les perspectives sont difficiles. [...] Les MO ne sont plus négligeables dans les dépenses de santé. [...] S'il arrive d'avantages de MO sur le marché ça va poser un problème. La croissance des dépenses de MO est un problème qui n'a pas encore de solution.* »¹³⁵.

Le Dr JOUAN-FLAHAULT (LEEM) représentant l'industrie pharmaceutique, considère plutôt que « *Le prix des MO n'est pas si majeur que ça dans le cout global.* »¹³⁶.

Ces positions contrastées illustrent la difficulté à concilier les intérêts des industriels, des autorités de santé et des patients. Dresser un bilan objectif requiert d'estimer la tendance prévisionnelle de ce taux **T**ension pour la décennie à venir.

Il n'existe qu'une seule étude (nommée **ET6**)¹³⁷ récente et fournissant une vision prospective de cette valeur (basée sur le PFHT) pour les années post-2012. Publiée en 2011 et menée par 3 experts sur des données 2010 et antérieures, cette étude porte sur 18 pays de la zone UE-€€.

ET6 crée un modèle épidémiologique et mathématique complexe basé sur de nombreux paramètres, dont la prévalence des MR, la prédiction des nouveaux MO mis sur le marché, les prix moyens des MO, les baisses de prix provoquées par la fin de l'exclusivité, les coûts annuels de traitement par patient, les posologies théoriques.

¹³⁴ INSEE, « Évolution de la population et principaux taux démographiques dans l'Union européenne jusqu'en 2010 », <http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPPFS02136>, 16/06/2012.

¹³⁵ Interview réalisée le 19 juillet 2012 dans les locaux de la HAS (voir annexe).

¹³⁶ Interview réalisée le 19 juillet 2012 dans les locaux du LEEM (voir annexe).

¹³⁷ SCHEY C., MILANOVA T., HUTCHINGS A., « Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020 », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:62.

Les limites d'ET6 portent sur l'incertitude de l'évolution des prix suite à la perte de l'exclusivité, et au nombre restreint de MO étudiés. Toutefois, le modèle reflète fidèlement les mesures rétrospectives sur la période 2000-2010, ce qui en accrédite la validité. Les données 2010 et prévisionnelles post-2010 sont reportées sur T(ET6) de la **Figure 27** (p76).

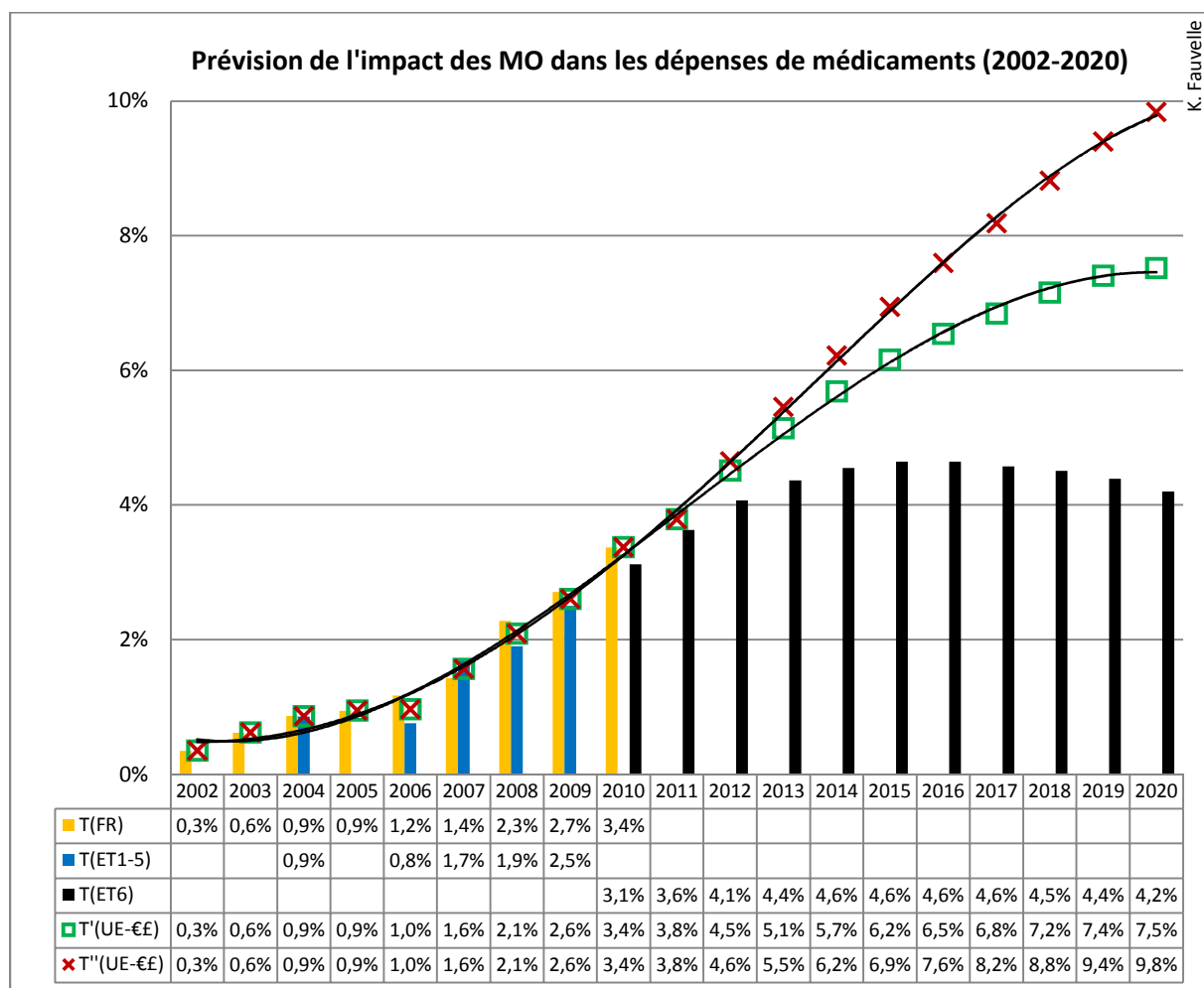


Figure 27 – Analyse rétrospective et prospective de la contribution des MO dans les dépenses de médicaments (PFHT) dans l'UE (sources : Figure 26, ALCIMED 2004¹²⁸, Utrecht University 2006¹²⁹, Belgian Health Care Knowledge Centre 2009¹³¹, AHEHP 2010¹³⁰, Arzneiverordnungs-report 2010¹³², ORPHANET 2011¹³⁷, IMS Health 2012¹³⁸).

Les auteurs d'ET6 constatent un taux **Tension** européen moyen (calculé en PFHT) passant de 0% à 3,3% entre 2000 et 2010. Ils prédisent que ce taux devrait poursuivre sa croissance de 3,3% en 2010 jusqu'à 4,4% en 2013 puis 4,6% en 2016 avant de se stabiliser en légère décroissance jusqu'en 2020 en raison d'une augmentation importante des dépenses de médicaments en Europe qui dilueraient celles liées aux MO.

Le taux prévisionnel de l'année 2016 est pris comme référence dans la suite du raisonnement:

$$T_{2016} = \frac{CAMO_{2016}}{CAM_{2016}} = 4,6\%.$$

Toutefois, l'analyse détaillée d'ET6 révèle un biais et une obsolescence qui interdisent l'exploitation directe de ses résultats prévisionnels:

- ET6 se base sur une prévalence moyenne des MR invariante. Or la démonstration que ce paramètre augmente en moyenne de +1,6% par an a été présentée au §4.5.4. Ce biais lié au modèle se traduit par une sous-estimation du « CA MO » dans le résultat d'ET6.
- ET6 suppose la croissance du marché pharmaceutique constante à +6,6% par an de 2011 à 2016, en moyenne dans les 5 principaux pays (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni) de la zone UE-€£. Or selon le dernier rapport de l'institut *IMS Health* - fournisseur réputé de services d'informations du secteur de la santé - publié en juillet 2012, la croissance était de +3,8% en 2011 et devrait être dans la fourchette [-1% ; +2%] sur la période 2012-2016¹³⁸. Cette source d'information est la même que celle utilisée par les auteurs d'ET6, mais plus récente. Cette obsolescence liée à la conjoncture induit une surestimation du « CA M » dans le résultat d'ET6.

Malheureusement les auteurs d'ET6 ne publient pas le détail de leur modélisation, ce qui interdit d'y intégrer des corrections. Le temps nécessaire à concevoir une modélisation si complexe est incompatible avec la présente thèse.

Toutefois, il est possible de corriger les deux imprécisions de façon efficace directement sur les résultats prévisionnels. Les valeurs prédictives corrigées se notent **T'** pour l'hypothèse optimiste de croissance du marché (+2% / an sur 2012-2016) et **T''** pour l'hypothèse de récession (-1% / an sur 2012-2016).

Le CA des MO est proportionnel à la population de prévalence, donc à la prévalence moyenne des MR. La correction pour l'année 2016 du biais lié au modèle (prévalence supposée constante) consiste à appliquer à $CAMO_{2016}$ le taux de croissance de la prévalence moyenne sur la période prévisionnelle (+1,6% par an de 2011 à 2016).

¹³⁸ IMS HEALTH, « The Global Use of Medicines : Outlook Through 2016 – July 2012 », <http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf>, 02/08/2012.

Le CA des médicaments s'est vu appliqué par ET6 une croissance erronée (+6,6% par an entre 2011 et 2016). La correction intégrant la baisse de croissance conjoncturelle consiste à rétro-imputer la croissance incorrecte de CAM₂₀₁₆ entre 2016 et 2011 puis à lui appliquer la croissance corrigée (+3,8% en 2011, puis [-1% ; +2%] par an sur la période 2012-2016).

$$T'_{2016} = \frac{CAMO_{2016} + 1,6\% \text{ par an sur 6 ans}}{CAM_{2016}(-6,6\% \text{ par an sur 6 ans})(+3,8\% \text{ par an sur 1 an puis } + 2\% \text{ par an sur 5 ans)}}$$

$$T'_{2016} = \frac{CAMO_{2016} * 1,016^6}{CAM_{2016} * \frac{1,038 * 1,02^5}{1,066^6}} = \frac{CAMO_{2016}}{CAM_{2016}} * \frac{1,016^6 * 1,066^6}{1,038 * 1,02^5} = T_{2016} * 1,41 = \mathbf{6,5\%}$$

$$T''_{2016} = \frac{CAMO_{2016} + 1,6\% \text{ par an sur 6 ans}}{CAM_{2016}(-6,6\% \text{ par an sur 6 ans})(+3,8\% \text{ par an sur 1 an puis } - 1\% \text{ par an sur 5 ans)}}$$

$$T''_{2016} = \frac{CAMO_{2016} * 1,016^6}{CAM_{2016} * \frac{1,038 * 0,99^5}{1,066^6}} = \frac{CAMO_{2016}}{CAM_{2016}} * \frac{1,016^6 * 1,066^6}{1,038 * 0,99^5} = T_{2016} * 1,63 = \mathbf{7,5\%}$$

Un raisonnement similaire est appliqué aux valeurs prédites par ET6 pour la période 2012-2020. Pour la période post-2016, l'hypothèse est admise que la croissance du marché restera dans l'intervalle [-1% ; +2%].

Les valeurs prédictives corrigées (2011-2020) sont reportées sur les courbes T' et T'' de la **Figure 27** (p76). Les valeurs pour la période antérieure à 2011 sont les moyennes de T(FR) et T(ET1-5).

Les auteurs d'ET6 concluent que l'impact des MO sur les dépenses de médicaments devrait plafonner à 4,6% vers 2016, constat de nature à rassurer les autorités de santé.

Compte tenu des corrections apportées et des dernières hypothèses de croissance publiées en juillet 2012, le constat devient révisable:

- **L'impact des MO sur les dépenses de médicaments devrait plafonner à un peu plus de 7,5% à partir de 2020 si l'hypothèse haute de croissance du marché pharmaceutique (+2% / an) se confirme en 2012-2016 et se maintient jusqu'en 2020.**
- **Si à l'inverse la récession se confirme (-1% / an) le taux T continuera à croître jusqu'à une reprise du marché pharmaceutique.**

À ce jour, l'incertitude sur la croissance effective du marché pharmaceutique entre 2012 et 2016, à fortiori post-2016, ne permet pas de déterminer avec certitude lequel des 2 scénarii est le plus probable.

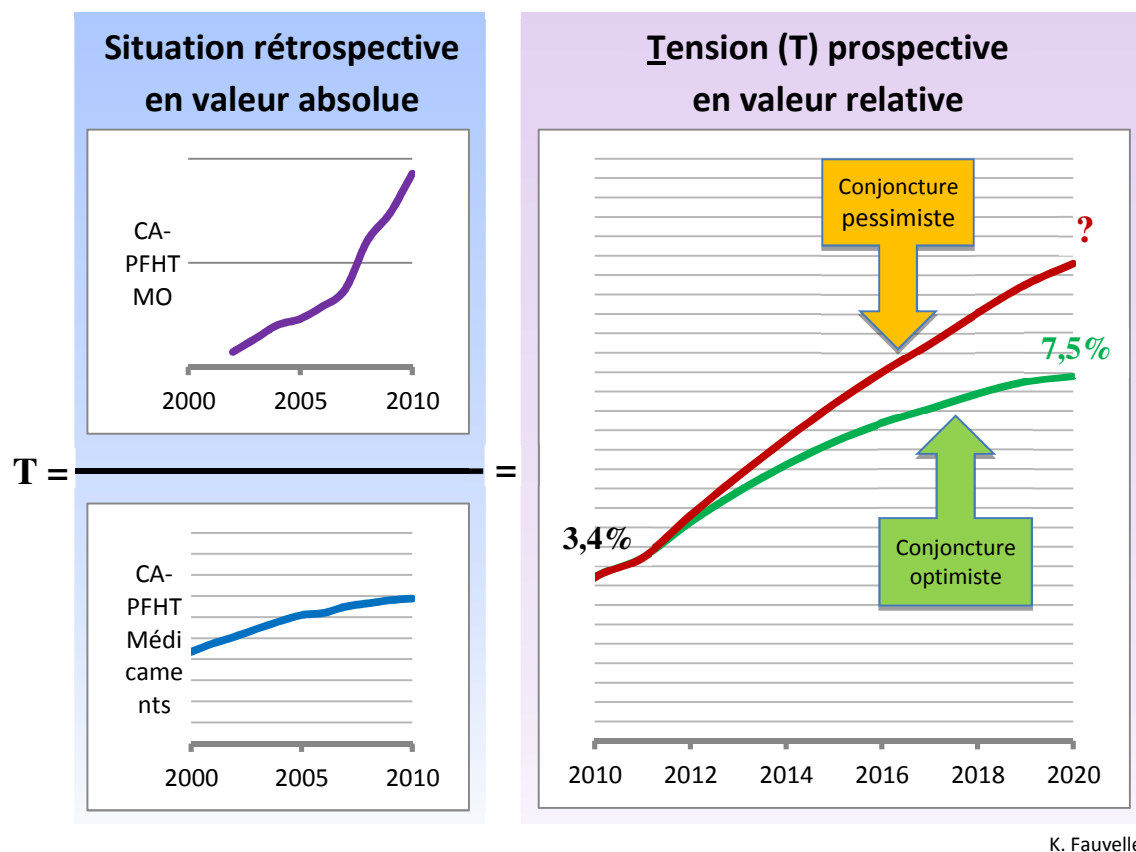


Figure 28 – Points clés : la marge de progression du marché des médicaments orphelins est considérable sur le plan épidémiologique. Mais le marché en valeur est proche de la saturation psychologique.

Par ailleurs, même l'hypothèse d'un taux T plafonnant à environ 7,5% n'incite pas à l'optimisme. En effet, la quote-part des MO dans les dépenses de médicaments inquiète déjà les autorités de santé depuis plusieurs années¹³⁹.

Cette « saturation psychologique » du marché est déjà perceptible en France à travers les alertes du CEPS en 2009¹⁴⁰, les débats au sénat en 2010¹⁴¹, la suppression depuis 2011 des in-

¹³⁹ GIRARD C., AVENARD G., « Médicaments orphelins : vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marché de niches ? », *Biotech Finances*, Février 2012, n°537-538.

¹⁴⁰ RENAUDIN N., *Comité Économique des Produits de Santé - Rapport d'activité 2009*, Ministère de la Santé, Paris, Juillet 2010.

¹⁴¹ CAZEAU B., « SÉNAT - Compte rendu intégral N°115 S. de la séance du vendredi 12 novembre 2010 », *Journal Officiel de la République française*, 13/11/2010, Articles 19-20.

citations financières nationales pour les MO générant plus de €30 millions de CA et l'instauration d'un plafond (€50 000) de coût annuel de traitement d'un MO par patient^{142 143}.

Il est difficile de prévoir la réaction des autorités de santé dans l'UE si ce taux T valant 2,7% en 2009 devait atteindre 7,5% : il s'agit pourtant du scénario le plus optimiste.

Il est très probable que des mesures d'économie et d'amélioration de l'évaluation seront prises dans l'UE, comme le confirme le Dr MEYER (HAS) en ces termes : *« L'innovation est devenue plus rare dans l'industrie pharmaceutique. Le secteur des [MO] recèle encore de l'innovation. Il y aura encore de la place faite pour les produits innovants même s'il faut pour cela renoncer à d'autres prises en charge ou diminuer certains prix. L'arrivée des génériques va permettre de financer cela par des économies. Les [MO] doivent démontrer leur efficacité comme tous les médicaments. L'industrie doit comprendre que tout [MO] doit prouver sa valeur clinique. L'enjeu est de mieux évaluer sans retarder, bien rémunérer mais en sachant que l'argent que l'on donne en plus pour ces [MO] s'accompagne des moyens de vérifier qu'il est mérité par les résultats qu'on a dans la vraie vie. »*¹⁴⁴.

Ces mesures auront pour conséquence prévisible une baisse de rentabilité du marché des MO, ce que confirme le Dr PRUNIERAS (Takeda) en ces termes : *« le marché des [MO] était rentable au début en raison d'investissements relativement légers et de remboursements presque systématiques dans les principaux pays. [...] Si les autorités [de santé] exigent des développements plus approfondis pour démontrer les bénéfices cliniques [des MO] cela va coûter plus cher aux laboratoires. Avec la baisse des prix probable, cela devrait diminuer la rentabilité de ce marché dans le futur. »*¹⁴⁵.

¹⁴² RENAUDIN N., *Comité Économique des Produits de Santé - Rapport d'activité 2010*, Ministère de la Santé, Paris, Juillet 2011.

¹⁴³ SCHWEBIG A., DUGUET C., FERRY A., BOUGÉ C., FAGON J., BISMUTH C., RAMON J., « Données médico-économiques sur les médicaments des maladies rares : vers plus de transparence ? », *La Presse Médicale*, 2012, 41:S57-S64.

¹⁴⁴ Interview réalisée le 19 juillet 2012 dans les locaux de la HAS (voir annexe).

¹⁴⁵ Interview réalisée le 21 mai 2012 dans les locaux de Takeda France (voir annexe).

5 CONCLUSION

La politique européenne en faveur des médicaments orphelins est un succès sociétal et commercial, qui doit cependant être relativisé pour deux raisons. D'une part le taux de commercialisation des médicaments orphelins ne couvre en moyenne que 77% de la population de l'UE-27, et stagne. D'autre part ce portefeuille de médicaments orphelins ne couvre que 11,3% du marché de prévalence en 2012, ce qui signifie que 9 européens sur 10 souffrant de maladies rares ne disposent d'aucun médicament orphelin.

Le modèle économique des médicaments orphelins repose en partie sur les incitations financières octroyées par la législation européenne. Il s'appuie également, d'une part sur les indications thérapeutiques multiples pour un même médicament orphelin, qui augmentent la taille de son marché, et d'autre part sur un accès au marché plus rapide et moins coûteux que pour les médicaments communs. Enfin, les médicaments orphelins constituent un laboratoire d'innovation dont les découvertes accélèrent l'invention d'autres produits, y compris non orphelins.

Les prix des médicaments orphelins sont relativement homogènes dans l'UE. Les médicaments orphelins pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique sont plus chers que ceux en concurrence avec d'autres produits. Ce constat ne démontre pas l'existence d'une situation monopolistique. Les coûts par patient des médicaments orphelins destinés aux maladies "ultra-rares" sont plus élevés, mais cette corrélation entre rareté et prix ne caractérise pas de manière probante une situation de rente.

Malgré l'absence de transparence des industriels concernant leur coût de développement des médicaments orphelins, l'intérêt manifeste et croissant des firmes – qui ont investi massivement ce marché valorisé et valorisant - et le témoignage d'un responsable pharmaceutique, confirment indirectement que ce marché est rentable, en particulier dans le domaine de l'oncologie.

La présente thèse, par une analyse statistique des données épidémiologiques du terrain, produit une découverte conséquente: la prévalence moyenne des maladies rares augmente dans le temps, et par conséquent la taille du marché de prévalence également. Sous l'angle épidémiologique, aucune saturation du marché n'est attendue pour les décennies à venir, puisque la couverture du marché de prévalence devrait passer de 11,3% en 2012 à approximativement

16% en 2020. Les médicaments orphelins constituent un relais de croissance pérenne pour les promoteurs.

En valeur, la situation du marché est différente car elle dépend de l'équilibre des finances publiques. Or le taux de croissance du marché des médicaments orphelins est 8 fois supérieur en valeur à celui de tous les médicaments. La croissance prévisionnelle du marché pharmaceutique européen est estimée entre -1% et +2% par an sur la période 2012-2016. Compte tenu de ces hypothèses, la part des médicaments orphelins dans les dépenses totale de médicaments (4,5% en 2012) devrait continuer à augmenter jusqu'à atteindre entre 7,5% et 9,8% en 2020 selon la conjoncture.

La proportion croissante des médicaments orphelins dans les dépenses de médicaments inquiète les autorités de santé. Ces dernières, notamment en France, réagissent déjà et annoncent une baisse des prix, un durcissement des évaluations médico-économiques. Face à cette perspective de baisse des recettes et d'augmentation des dépenses de développement, les promoteurs anticipent une chute de rentabilité de ce marché de « niche-busters ».

Les progrès médicaux font actuellement émerger un concept de médecine personnalisée qui adapte le traitement au profil génétique et environnemental de chaque patient^{146 147}. Ce concept pourrait bien dans les prochaines décennies modifier l'approche thérapeutique, estomper la barrière médico-marketing entre médicaments orphelins et médicaments communs, bouleverser le modèle économique des médicaments orphelins. Ces (r)évolutions se feront au bénéfice certain des malades, probable des autorités de santé, et possible de l'industrie pharmaceutique si cette dernière s'adapte.

Il est dans l'intérêt de l'industrie pharmaceutique d'optimiser ses développements de médicaments orphelins (indications multiples, réutilisation des découvertes) mais également d'accepter des réductions de prix afin de maintenir l'équilibre de ce marché de niches. Même s'il perd en rentabilité, il gagnera en surface et restera un vivier d'innovation profitable à toute l'activité du médicament, dans l'attente d'un avènement de la médecine personnalisée.

¹⁴⁶ EURASANTE, « Règlementation et médecine personnalisée, enjeux, opportunités et stratégies », <http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/personalized-medicine-regulation-stakes_01312011.pdf>, 10/08/2012.

¹⁴⁷ RCFR, « Les Rencontres de la Cancérologie française 2011 - Médecine personnalisée: Etat des lieux et Perspectives », <http://www.rcfr.eu/pdf/2012/Atelier_1_Medecine_personalisee_etat_des_lieux_et_perspectives_Isabelle_Borget.pdf>, 10/08/2012.

6 BIBLIOGRAPHIE

6.1 SÉMINAIRE

Participation au 7^{ème} séminaire Descartes – Berkeley – Evry « *Médicaments : accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix* », Université Paris Descartes, 24/05/2012.

6.2 OUVRAGES ET REVUES (N=43)

- [a] ATTINA T., CAMIDGE R., NEWBY D., WEBB D., « Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure, and beyond », *Heart*, 2005, 91:825-831.
- [b] AYMÉ S., « État de la R&D dans les maladies rares, 10 ans après le règlement européen du médicament orphelin », *La Presse Médicale*, 05/2010 5S, 39:5-7.
- [c] AYMÉ S., « Orphanet - Rapport d'activité 2011 », *Les cahiers d'Orphanet*, 2011.
- [d] AYMÉ S., HIVERT V., *Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward*, INSERM, Paris, 2011.
- [e] BEACH C., CHAYKOWSKI R., SHORTT S., *Health services restructuring in Canada: new evidence and new directions*, Institute for Research on Public Policy, Montréal, 2007.
- [f] BIGNAMI F., « EURORDIS survey on orphan drugs availability in Europe », *Eurordis*, 07/2007, p.1-34.
- [g] BRABERS A., MOORS E., WEELY S., VRUEH R., « Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe ? », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:59.
- [h] CAZEAU B., « SÉNAT - Compte rendu intégral N°115 S. de la séance du vendredi 12 novembre 2010 », *JOFR*, 13/11/2010, Articles 19-20.
- [i] CHEMTOB-CONCÉ M.-C., *Les médicaments orphelins – Cadre juridique international, européen et national*, Les Études Hospitalières, Bordeaux, 2010.
- [j] DEHOUSSE R., « Politiques européennes », *Les manuels de Sciences Po*, 2009, p.189-204.
- [k] DELCOURT D., *Les médicaments orphelins*, Presses universitaires d'Aix-Marseille, Aix, 2006.
- [l] DENIS A., SIMOENS S., FOSTIER C., MERGAERT L., CLEEMPUT I., *Policies for Rare Diseases and Orphan Drugs*, Belgian Health Care Knowledge Centre, Bruxelles, 2009.
- [m] FENINA A., LE GARREC M.A., KOUBI M., *Comptes nationaux de la santé 2010*, DREES, Paris, 2011.
- [n] FIELD M., BOAT T., *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*, National Academies Press, Washington, 2011.

- [o] GIRARD C., AVENARD G., « Médicaments orphelins : vitrine éthique de l'industrie pharmaceutique ou véritable marché de niches ? », *Biotech Finances*, Février 2012, n°537-538.
- [p] HIVERT V., « Liste des médicaments orphelins en Europe », *Les cahiers d'Orphanet - série Médicaments orphelins*, 05/2012, p.1-31.
- [q] HUYARD C., « Quand la puissance publique fait surgir et équipe une mobilisation protestataire – L'invention des maladies rares aux États-Unis et en Europe », *Revue française de science politique*, 2011/2, 61:183-200.
- [r] KANAVOS P., VANDOROS S., IRWIN R., NICOD E., CASSON M., *Différences de coût et d'accès aux produits pharmaceutiques dans L'UE*, Parlement européen, Bruxelles, 2011.
- [s] KAPLAN W., LAING R., *Priority Medicines for Europe and the World*, World Health Organization, Genève, 2004.
- [t] LE CANM Y., « Inventory of Access and Prices of Orphan Drugs across Europe », *EU-RORDIS*, 12/2010, p.1-25.
- [u] LOPEZ A. D., MATHERS C. D., EZZATI M., JAMISON D. T., MURRAY C. J.L., *Global burden of disease and risk factors*, World Bank Publications, Washington, 2006.
- [v] LOUGHNOT D., « Potential Interactions of the Orphan Drug Act and Pharmacogenomics : A Flood of Orphan Drugs and Abuses ? », *American Journal of Law & Medicine*, 2005, 31:635-380.
- [w] MARANINCHI D., *Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010*, AFSSAPS, Paris, Septembre 2011.
- [x] MORGAN D., OXLEY H., DOCTEUR E., PARIS V., KLAZINGA N., RONCHI E., SMITH P., *Obtenir un meilleur rapport qualité-prix dans les soins de santé*, Editions OCDE, Paris, 2009.
- [y] NIGLIS S., *Le développement clinique des médicaments orphelins*, Éditions Universitaires européennes, Sarrebruck (Allemagne), 2010.
- [z] NOURISSIER C., « Du coût au prix des médicaments : les étapes et les processus de décision », *La Presse Médicale*, 2012, 41:S40-43.
- [aa] OROFINO J., SOTO J., CASADO M., OYAGUEZ I., « Global Spending on Orphan Drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007 », *Applied Health Economics and Health Policy*, 2010, 5:301-315.
- [bb] PICAUVET E., DOOMS M., CASSIMAN D., SIMOENS S., « Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price », *Applied Health Economics and Health Policy*, 2011, 9:1-5.
- [cc] PROVOST G.P., « Homeless or Orphan Drugs », *American Journal of Hospital Pharmacy*, 25 (11) 1968, p.609.

- [dd] REGNSTROM J., KOENIG F., ARONSSON B., REIMER T., SVENDSEN K., TSIGKOS S., FLAMION B., EICHLER H. VAMVAKAS S., « Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency », *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 66:39-48.
- [ee] RENAUDIN N., *Comité Économique des Produits de Santé - Rapport d'activité 2010*, Ministère de la Santé, Paris, Juillet 2011.
- [ff] RENAUDIN N., *Comité Économique des Produits de Santé - Rapport d'activité 2009*, Ministère de la Santé, Paris, Juillet 2010.
- [gg] RINALDI A., « Adopting an orphan », *European Molecular Biology Organization Reports*, 2005, 6:507-510.
- [hh] SCHEY C., MILANOVA T., HUTCHINGS A., « Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020 », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:62.
- [ii] SCHWABE U., PAFFRATH D., *Arzneiverordnungs-Report 2010*, Springer, Berlin, 2010.
- [jj] SCHWEBIG A., DUGUET C., FERRY A., BOUGÉ C., FAGON J., BISMUTH C., RAMON J., « Données médico-économiques sur les médicaments des maladies rares : vers plus de transparence ? », *La Presse Médicale*, 2012, 41:S57-S64.
- [kk] SIMOENS S., « Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency », *Orphanet journal of rare diseases*, 2011, 6:42.
- [ll] TOCHE L., PILET L., ODERBOLZ K., ZAUGG A., *Les maladies rares et leurs médicaments orphelins : un débat de société*, Université de Genève, Genève, 2011.
- [mm] VAN EKDOM L., *Price Setting Orphan Drugs - Identifying the influential factors on the price setting of Orphan Drugs*, Utrecht University, Pays-Bas, 2006.
- [nn] VAN-LIEROP T., BUNYAN C., *Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines*, Parlement européen, Bruxelles, 2008.
- [oo] VAQUER G., « Prévalence des maladies rares : données bibliographiques », *Les cahiers d'Orphanet - série Maladies Rares*, n°2 05/2012, p.1-29.
- [pp] VARAX A., LETELLIER M., BORTLEIN G. « Study on orphan drugs – Overview of the conditions for marketing orphan drugs in Europe », *ALCIMED*, 11/2004, p.1-39.
- [qq] WOLF A., *Les orphelins de la santé*, INSERM, Paris, 1994

6.3 SITES INTERNET (N=37)

- [a] AFM, « Médicaments orphelins : un dispositif à renforcer - Février 2011 », <https://medias.afm-telethon.fr/Media/1161/medicaments_orphelins.zip/files/docs/all.pdf>, 27/04/2012.
- [b] AFM, « Rapport annuel 2010 », <https://medias.afmtelethon.fr/Media/1284/rapport_annuel_2010.zip/files/docs/all.pdf>, 18/05/2012.
- [c] CE, « La nouvelle définition des PME », <http://ec.europa.eu/enterprise/policies/sme/files/sme_definition/sme_user_guide_fr.pdf>, 21/05/2012.
- [d] CE, « Orphan refusals », <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orh_others.htm>, 06/07/2012.
- [e] CE, « Register of designated Orphan Medicinal Products », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>>, 06/07/2012.
- [f] CE, « Register of not active Orphan Medicinal Products », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/xalforphreg.htm>>, 06/07/2012.
- [g] CE, « Community register of medicinal products for human use », <<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>>, 13/06/2012.
- [h] COMP, « Meeting report on the review of applications for orphan designation – March 2012 », <http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2012/06/WC500128909.pdf>, 29/07/2012.
- [i] COMP, « Committee for Orphan Medicinal Products », <http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30>, 18/05/2012.
- [j] CREATIV-CEUTICAL, « Orphan drug pricing the dilemma - February 2011 », <http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/Presentation%20MTO_OD%20conference.pdf>, 05/08/2012.
- [k] CREATIV-CEUTICAL, « Quantitative analysis of the influence of disease and product characteristics on orphan drug prices in Europe - ISPOR 15th Annual International Meeting, Atlanta, GA, USA, May 15-19 2010 », <http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/ISPOR%20International_Creativ-Ceutical_Orphan%20Drugs%20Poster.pdf>, 01/08/2012.
- [l] EFPIA, « The Pharmaceutical Industry in Figures – Edition 2010 », <<http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=9158>>, 29/05/2012.

- [m] EMA, « Annual report 2011 », <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2012/06/WC500128162.pdf>, 31/07/2012.
- [n] EMA, « État des recettes et des dépenses de l'Agence européenne des médicaments pour l'exercice 2011 », <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Report/2010/12/WC500100181.pdf>, 27/04/2012.
- [o] EMA, « Orphan medicines in numbers – The success of ten years of orphan legislation – 3 May 2010 », <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf>, 31/07/2012.
- [p] EMA, « SME Register », <<http://fmapps.ema.europa.eu/SME/>>, 04/08/2012.
- [q] EPPOSI, « Report of the EPPOSI Workshop on the value of innovation – 28 June 2004 », <http://www.epposi.org/images/stories/publications/innovation/2004/Value%20of%20Innovation_report.pdf>, 06/08/2012.
- [r] EURASANTE, « Règlements et médecine personnalisée, enjeux, opportunités et stratégies », <http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/personalized-medicine-regulation-stakes_01312011.pdf>, 10/08/2012.
- [s] EURORDIS, « Orphan drugs: rising to the challenge to ensure a better future for 30 million patients in Europe – October 2009 », <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Statement_Future_of_Orphan_Drugs_14_October_09.pdf>, 02/08/2012.
- [t] EURORDIS, « Activity report 2011 & Workplan 2012 », <http://download.eurordis.org/documents/pdf/activity_report_2011_eurordis.pdf>, 30/07/2012.
- [u] EUROSTAT, « 1st January population by sex and 5-year age groups », <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=proj_10c2150p&lang=en>, 07/08/2012.
- [v] EUROSTAT, « Life expectancy by age and sex », <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_mlexpec&lang=en>, 07/08/2012.
- [w] FORBES, « The World's Biggest Companies », <<http://www.forbes.com/global2000/>>, 03/08/2012.
- [x] IMS HEALTH, « The Global Use of Medicines : Outlook Through 2016 – July 2012 », <http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf>, 02/08/2012.
- [y] INSEE, « Évolution de la population et principaux taux démographiques dans l'Union européenne jusqu'en 2010 »,

- <http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPPFPS02136>, 16/06/2012.
- [z] JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, « OMIM », <<http://www.omim.org>>, 02/08/2012.
- [aa] LEEM, « Les entreprises du médicament en France - Éléments chiffrés - Édition 2011 », <<http://www.leem.org/sites/default/files/r%C3%A9alit%C3%A9s%20%C3%A9conomiques.pdf>>, 26/04/2012.
- [bb] LEEM, « Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2010 - Rapport Final 13 janvier 2011 », <http://www.leem.org/sites/default/files/1523_0.pdf>, 27/04/2012.
- [cc] LEEM, « Structures et missions du LEEM », <<http://www.leem.org/article/structures-missions-du-leem>>, 21/05/2012.
- [dd] ORPHANET, « Les médicaments orphelins dans le tiers monde », <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_TWC>, 10/05/2012.
- [ee] ORPHANET, « Accès précoce aux médicaments orphelins en Europe », <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR>, 22/05/2012.
- [ff] ORPHANET, « Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins », <<http://www.orpha.net>>, 16/06/2012.
- [gg] ORPHANET, « Rare diseases and cross-referencing », <http://www.orphadata.org/data/xml/en_product1.xml>, 04/07/2012.
- [hh] ORPHANET, « Rare diseases epidemiological data », <http://www.orphadata.org/data/xml/en_product2.xml>, 04/07/2012.
- [ii] PARLEMENT EUROPÉEN, « Règlement (CE) 141/2000 (...) Modifié par 596/2009 », <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:FR:PDF>>, 15/05/2012.
- [jj] RCFR, « Les Rencontres de la Cancérologie française 2011 - Médecine personnalisée: Etat des lieux et Perspectives », <http://www.rcfr.eu/pdf/2012/Atelier_1_Medecine_personalisee_etat_des_lieux_et_perspectives_Isabelle_Borget.pdf>, 10/08/2012.
- [kk] TNS, « Eurobaromètre 74.3 - Sensibilisation des européens aux maladies rares – 02/2011 », <http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/ebs_361_fr.pdf>, 05/05/2012.

7 ANNEXES

SOMMAIRE

7.1	EXTRAIT DU RÈGLEMENT (CE) 141/2000 RELATIF AUX MO	90
7.2	SYNTHÈSE COMPARATIVE DES POLITIQUES DU MO DANS LE MONDE.....	91
7.3	SYNTHÈSE COMPARATIVE DE L'ACCÈS PRÉCOCE AUX MO DANS L'UE	92
7.4	LISTE DES MO AUTORISÉS DANS L'UE ET LEURS PROMOTEURS (MAI 2012).....	93
7.5	LOGICIELS DÉVELOPPÉS SPÉCIFIQUEMENT PAR SOUS-TRAITANCE	95
7.5.1	<i>LOG_1 - Analyse statistique du délai entre désignation orpheline et AMM.....</i>	95
7.5.2	<i>LOG_2 - Analyse statistique des médicaments orphelins « moi-aussi » et de la diversité des promoteurs</i>	96
7.5.3	<i>LOG_3 - Analyse statistique des découvertes de maladies rares</i>	97
7.6	MODALITÉS DES ENTRETIENS	98
7.7	GLOSSAIRE	99

7.1 EXTRAIT DU RÈGLEMENT (CE) 141/2000 RELATIF AUX MO

« Un médicament obtient la désignation de **médicament orphelin** si son promoteur peut établir:

a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de **cinq personnes sur dix mille** dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire

et

b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. »

Tableau 13 - Règlement CE 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 (extrait).

7.2 SYNTHÈSE COMPARATIVE DES POLITIQUES DU MO DANS LE MONDE

	Europe	États-Unis	Japon	Australie
Cadre réglementaire	Règlement CE N°141/2000	Orphan Drug Act (1983)	Orphan Drug Regulation (1993)	Orphan Drug Policy (1998)
Instances administratives	EMA COMP	FDA	Ministry of Health, Labour and Welfare	Therapeutic Good Administration
Critère de prévalence	1 / 2000	200 000 personnes	4 / 10 000	1,1 / 10 000
Population atteinte (estimation moyenne)	39,4 millions (2012)	20 millions (2010)	Non connu	Non connu
Exclusivité commerciale	10 ans	7 ans	10 ans	5 ans (non spécifique aux MO)
Crédit d'impôt	Du ressort des états membres	50% pour la phase d'études cliniques	6% avec plafond à 10% de la taxe sur les sociétés.	Non
Subvention pour la recherche	CE + mesures nationales	Programme du National Institute of Health	Fond gouvernementaux	Non
Réexamen du dossier de désignation MO	Tous les 6 ans	Non	Oui	Tous les ans
Assistance à l'élaboration du dossier	Oui Prix : gratuit	Oui Prix : NC	Oui Prix : NC	Non Prix : NC
Procédure accélérée de mise sur le marché	Oui, centralisée. Prix : gratuit	Oui Prix : NC	Oui Prix : NC	Oui Prix : NC

Tableau 14 – Synthèse des politiques du MO dans le monde (sources : ORPHANET 2012, FIELD 2010¹¹⁰).

7.3 SYNTHÈSE COMPARATIVE DE L'ACCÈS PRÉCOCE AUX MO DANS L'UE

État membre	Accès précoce	Particularité
Allemagne	Non	Facile
Autriche	Usage compassionnel (nominatif)	Lent
Belgique	Usage compassionnel (nominatif)	Lent
Danemark	Usage compassionnel (nominatif)	Complexe
Finlande	Usage compassionnel (nominatif)	Complexe
France	ATU (de cohorte ou nominatif)	Rapide. Coordination au niveau de l'OMS
Espagne	Usage compassionnel (nominatif)	
Grèce	Usage compassionnel (nominatif)	
Irlande	Usage compassionnel (nominatif)	
Italie	ATU	
Luxembourg	Usage compassionnel (nominatif)	
Pays Bas	Usage compassionnel (nominatif)	
Portugal	Cas par cas	Cas par cas
Royaume- Uni	Usage compassionnel (nominatif)	Lent
Suède	Usage compassionnel (nominatif)	Facile

Tableau 15 - Comparaison des accès précoces dans l'UE (source : ORPHANET 2012).

7.4 LISTE DES MO AUTORISÉS DANS L'UE ET LEURS PROMOTEURS (MAI 2012)

Titulaire de l'AMM	PME	Nom des produits ®	Nombre de MO
Actelion reg ltd		Tracleer, Zavesca	2
Addmedica	Oui	Siklos	1
Adienne s.r.l.	Oui	Tepadina	1
Alexion europe sas		Soliris	1
Amgen europe b.v.		Nplate	1
Bayer pharma ag		Nexavar	1
Bayer Schering pharma ag		Ventavis	1
Biocodex		Diacomit	1
Biomarin europe ltd		Firdapse, Naglazyme	2
Bristol-Myers Squibb pharma eeig		Sprycel	1
Celgene europe ltd		Revlimid, Thalidomide, Vidaza	3
Cephalon europe (Teva)		Trisenox	1
Chiesi Farmaceutici spa		Peyona	1
Duocort pharma ab (Viropharma)		Plenadren	1
Eisai ltd		Inovelon, prialt	2
Epicept gmbh	Oui	Ceplene	1
Genzyme europe bv (Sanofi)		Aldurazyme, evoltra, fabrazyme, mozobil, myozyme	5
Gilead sciences intl ltd		Cayston	1
Glaxo group ltd		Arzerra, Atriance, Volibris	3
Gsk trading services ltd		Revolade	1
Idm pharma sas (Takeda)		Mepact	1
Intermune uk ltd	Oui	Esbriet	1
Ipsen pharma		Increlex	1
Laboratoire hra pharma	Oui	Lysodren	1
Lipomed gmbh	Oui	Litak	1
Medac gmbh		Gliolan	1
Merck Serono europe ltd		Kuvan	1
Nova laboratories ltd	Oui	Mercaptopurine	1
Novartis europfarm ltd		Exjade, Glivec, Signifor, Tassigna, Tobi Podhaler, Votubia	6
Orphan europe (Recordati)		Carbaglu, Cystadane, Pedeia,	4

		Wilzin	
Pfizer ltd		Revatio, Somavert, Torisel	3
Pfizer specialty uk ltd		Vyndaqel	1
Pharma Mar s.a. (Zeltia)		Yondelis	1
Pierre Fabre médicament		Busilvex	1
Pinnacle biologics b.v.	NC	Photobarr	1
Regeneron uk ltd		Rilonacept	1
Shire human genetic therapies ab		Elaprase, Replagal	2
Shire orphan therapies gmbh		Firazyr	1
Shire pharmaceutical contracts ltd		Xagrid	1
Shire pharmaceuticals ireland ltd		Vpriv	1
Spepharm holding bv	Oui	Savene	1
Swedish orphan biovitrum intl ab		Orfadin	1

Tableau 16 – Les 64 MO autorisés en mai 2012 et leurs promoteurs (sources : ORPHANET 2012¹¹⁴, FORBES 2012⁷⁷, EMA 2012⁷⁸).

7.5 LOGICIELS DÉVELOPPÉS SPÉCIFIQUEMENT PAR SOUS-TRAITANCE

7.5.1 LOG_1 - Analyse statistique du délai entre désignation orpheline et AMM

```
#####
# Logiciel d'analyse du delai designation -> AMM, et des MO "oublies".
# Cahier des charges      : Khristina FAUVELLE, 35 chemin de la Justice 92290
# Developpement du logiciel : Societe AZERNET - RCS Nanterre B 528 660 533
# Version                 : 1.0 (12/07/2012)
#####

Bases de donnees interrogees :

- EMA Orphan Register = ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm
- EMA Products info   = ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o*.htm

Nb de MO avec designation      : 816
Nb de MO avec designation sans AMM : 750
Delai moyen entre designation et AMM : 42.6 mois
Delai min  entre designation et AMM : 3 mois
Delai max  entre designation et AMM : 100 mois

Decompte des MO sans AMM en fonction de l'annee de la designation :
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+
|2000|2001|2002|2003|2004|2005|2006|2007|2008|2009|2010|2011|2012|
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+
|  3| 17| 24| 29| 49| 62| 56| 76| 65| 90| 115| 90| 74|
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+

Ventilation des AMM en fonction du nombre d'annees entre la designation et l'AMM :
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+
|0-1|1-2|2-3|3-4|4-5|5-6|6-7|7-8|8-9|
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+
|  1|  7| 15| 11| 11| 12|  6|  2|  1|
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+

Nombre de MO sans demande d'AMM / MO designes, ventiles par date de designation :
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+
|2000|2001|2002|2003|2004|2005|2006|2007|2008|2009|2010|2011|2012|
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+
|3/8 |17/32|24/31|29/37|49/57|62/69|56/64|76/79|65/66|90/92|115/117|90/90|74/74|
+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+---+
```

Encadré 3 - Analyse des bases de données EMA le 12/07/2012 – Données brutes.

7.5.2 LOG_2 - Analyse statistique des médicaments orphelins « moi-aussi » et de la diversité des promoteurs

```
#####
# Logiciel d'analyse des MO "moi-aussi" et de la diversite des promoteurs.
# Cahier des charges      : Khristina FAUVELLE, 35 chemin de la Justice 92290
# Developpement du logiciel : Societe AZERNET - RCS Nanterre B 528 660 533
# Version                 : 1.0 (18/07/2012)
#####
```

Bases de donnees interrogees :

- EMA Orphan Register = ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm

NB_PRIMO	NB_METOO	NB_TOTAL_MO	SPONSORS_DIVERSITY	INDICATION
1	29	30	96.67	TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKAEMIA
1	24	25	96.00	TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS
1	23	24	83.33	TREATMENT OF GLIOMA
1	22	23	100.00	TREATMENT OF PANCREATIC CANCER
1	18	19	89.47	TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA
1	17	18	83.33	TREATMENT OF OVARIAN CANCER
1	16	17	88.24	TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA
1	15	16	87.50	TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA
2	13	28	89.29	
1	12	13	92.31	TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA
2	9	20	90.00	
1	8	9	100.00	TREATMENT OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA
3	7	24	83.33	
3	6	21	100.00	
6	5	36	91.67	
8	4	40	95.00	
11	3	44	97.73	
15	2	45	100.00	
53	1	106	98.11	
245	0	245	100.00	

Encadré 4 - Analyse des bases de données EMA le 18/07/2012 – Données brutes.

7.6 MODALITÉS DES ENTRETIENS

Interlocuteur	Organisme	Fonction	Date d'entretien	Lieu d'entretien
Dr François MEYER	HAS	<i>Directeur de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, Conseiller aux affaires internationales.</i>	19/07/2012	2 av Stade de France, 93218 Saint Denis la Plaine
Dr Chrystel JOUAN-FLAHAULT	LEEM	<i>Direction des Affaires Scientifiques.</i>	19/07/2012	88 rue de la Faisanderie, 75116 Paris
Dr François PRUNIERAS	Laboratoire Takeda	<i>Directeur des Affaires Institutionnelles et Médicales.</i>	21/05/2012	11-15 quai Dion Bouton, 92816 Puteaux

Tableau 18 – Liste des personnes interviewées.

Les 3 entretiens ont été réalisés dans les locaux respectifs des interlocuteurs. Chaque entretien, d'une durée d'une heure environ, a fait l'objet d'un enregistrement audio avec l'accord de l'intéressé. Les entretiens ont été orientés vers les thèmes suivants :

- Les MO et l'innovation ;
- Les perspectives de mise sur le marché de nouveaux MO (désignations, AMM) ;
- Les prix des MO dans l'UE (disparités, négociations) ;
- Les motivations des promoteurs et des autorités de santé ;
- Les perspectives du marché en Europe et en France.

7.7 GLOSSAIRE

AFM	Association française de lutte contre les Myopathies
AFSSAPS	Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (voir ANSM)
AIDES	Association de lutte contre le sida
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BDD	Base De Données
CA	Chiffre d'Affaire
CAHT	Chiffre d'Affaire Hors Taxes
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CE	Commission européenne
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
COMP	<i>Committee on Orphan Medicinal Products</i>
CSP	Code de la Santé Publique
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPPOSI	<i>European Platform for Patients' Organisations, Science and Industry</i>
EURORDIS	<i>European Organisation for Rare Diseases</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GERS	Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation des Statistiques
HAS	Haute Autorité de Santé
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé
ITR	Index Thérapeutique Relatif
JOFR	Journal Officiel de la République française
KOL	<i>Key Opinion Leader</i>
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MNO	Médicament non orphelin
MO	Médicament Orphelin
MR	Maladie Rare
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
PFHT	Prix Fournisseur Hors Taxes
PIB	Produit Intérieur Brut
PME	Petite et Moyenne Entreprise
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
R&D	Recherche et Développement
ROI	<i>Return Over Investment</i>
SAWG	<i>Scientific Advice Working Group (EMA)</i>
SMR	Service Médical Rendu
TVA	Taxe sur la Valeur Ajoutée
UE	Union européenne
UE-€£	Zone Euro plus le Royaume-Uni
UE-27	Union européenne à 27
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine