

# **UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**

FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2046

## **La mobilisation de la France et de l'Union européenne en faveur des médicaments orphelins**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 28 juin 2024

Par

Inès, Eliane, Rachel GAYRARD

Née le 30 Juin 1998 à Toulouse (31)

Directrice de thèse : Pr Florence TABOULET

### JURY

Président : Madame le Professeur Florence TABOULET  
Premier assesseur : Madame la Ministre, le Professeur Agnès BUZYN  
Deuxième assesseur : Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT  
Troisième assesseur : Monsieur François HOUÏEZ

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 17/04/2024**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

## Remerciements

J'adresse mes remerciements aux membres de mon jury,

### **A Madame le Professeur Florence Taboulet,**

Très chère Florence, je vous remercie infiniment d'avoir accepté la direction et la présidence de cette thèse et d'avoir cru en ce travail. Merci pour votre regard critique et vos remarques toujours constructives. Votre appétence pour le sujet et votre expertise m'ont obligé à produire un travail qui je l'espère, est à la hauteur de vos attentes. Plus généralement, merci de m'avoir accompagnée tout au long de mes études de pharmacie. Je garde en mémoire votre bienveillance et votre générosité inconditionnelle durant les étapes clefs de mon parcours. Merci de m'avoir transmis votre passion pour la santé publique !

### **A Madame la Ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn,**

Madame la Ministre, chère Agnès, merci pour l'honneur que vous me faites par votre participation à ce jury d'exception. Merci d'avoir accepté à SciencesPo au détour d'une masterclass, de me suivre et de m'accompagner dans ce projet. Vous connaissez l'admiration que je vous porte en tant que scientifique, médecin, présidente d'institutions prestigieuses et enfin, en tant que femme. Vous êtes un modèle d'engagement et de résilience, merci encore d'être présente pour me guider dans les prémices de ma vie professionnelle et dans cet écosystème si particulier des politiques publiques de santé.

### **A Madame Blandine Juillard-Condât,**

Chère Madame, merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury et d'apporter votre expertise : vos nombreux travaux sur le sujet ont contribué à alimenter mon travail. J'espère que vous le trouverez à la hauteur du sujet.

### **A Monsieur François Houÿez,**

Cher François, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Notre rencontre à la Plateforme Maladies Rares m'a marqué. Au moment où je découvrais les affaires publiques et l'univers du lobbying, vous m'avez fait découvrir l'activisme en santé. Votre parcours m'inspire car vous incarnez avec brio l'intérêt des patients qui me tient tant à cœur. Vous n' imaginez pas l'honneur que vous me faites par votre présence dans ce jury.

Je dédie cette thèse à,

**Mes parents**, vous m'avez élevé dans la perspective où je pourrais devenir qui je voudrais, et ce, dans la plus grande des libertés. Par la vôtre, j'ai fondé la mienne et j'ai pu devenir celle que je suis aujourd'hui. Merci pour votre amour différent et à votre façon mais tellement puissant. Si je me sens parfois invincible et intouchable c'est par vous, grâce à vous, pour vous. **Papa**, merci d'être ce modèle masculin imparfait et source d'inspiration, merci de m'avoir appris que les filtres ne sont bons que pour les machines à café mais pas dans la vie. **Maman**, je te dois mon goût du savoir alors merci pour ça, merci d'avoir été celle que tu étais, merci de m'avoir construite et de m'avoir transmis autant de force.

**Ma sœur**, ma première partenaire de vie, ma particule élémentaire. Merci pour « *Lemon trees* » merci de croire toujours en moi. Tu es mon socle dans tous les moments de ma vie : les bons comme les moins bons. Tu es indéniablement, ma plus belle raison pour ne jamais abandonner.

**Mon grand-père**, je connais la fierté qui est la tienne. Merci d'avoir été toi : merveilleux et imparfait, j'aurais tellement aimé que tu sois présent aujourd'hui. Je garde ton amour, profondément convaincue que les gens que nous aimons ne nous quittent jamais vraiment.

**Ma tante et marraine**, merci tatie pour la complicité et l'amour que nous partageons depuis toujours. J'ai beaucoup de chance d'être ta nièce.

**Ma deuxième famille**, celle que nous avons construite tous ensemble à Bonascre. Merci à **Maxime, Valentin, Sabrina, Hugo, Mathieu, Zachary et Clara** de nous avoir permis de grandir ensemble. Vous êtes les frères (et la sœur) que je n'ai pas eus. Il y a des liens dont on a la certitude que rien n'altérera jamais. Merci d'avoir permis à Queenp et à Peufrax d'exister.

**Maxime**, tu es mon alter ego avec qui j'ai vraiment tout traversé. Je suis fière et heureuse d'avoir eu la chance de grandir et d'évoluer avec toi. J'ai tellement hâte de tous les couchers de soleil qui nous attendent.

**Valentin**, de la terrasse du Louzat, de la Troïka à celle du Gina on a autant vidé nos cœurs que nos verres. Merci d'être ce meilleur ami toujours présent, c'est promis : un jour on rachètera la station et on ouvrira l'ESP.

**Sabrina**, merci d'avoir été à la fois une amie, une tante, une maman, une complice avec qui j'ai absolument tout partagé. Je t'aime tellement qu'aucun mot n'est assez fort pour décrire cet amour.

Merci **aux Véro(s)**, à **Phiphi**, à **Michel**, à **Katia** et à **Cathy** pour ces belles amitiés intergénérationnelles mais surtout : merci d'avoir eu des enfants aussi exceptionnels et de me les avoir donnés pour amis.

**Cloé, Adèle et Océane**, parfois la vie nous offre exactement ce que l'on attend au moment où l'on ne s'y attend pas : l'amour que je vous porte est sans limite.

**Cloé**, merci d'être la meilleure amie que tu es, merci de me soutenir, même lorsque tu ne comprends pas trop ce que je fais. Plus les années passent, plus je mesure la chance que j'ai de les passer avec toi. On en a traversé et je ne parle pas de nos 3 000 flammes sur Snapchat soit près de 8 ans à s'envoyer chaque jour au moins un message. Les jaloux diront que nous avons un problème, je dirai que nous sommes fidèles à notre engagement : nous deux c'est sûr, c'est pour la vie.

**Adèle**, de la 5<sup>e</sup>7, 3<sup>e</sup>3 à la 1S7, mon parcours reste lié au tien. L'amitié n'est pas une chose légère : nos différences nous le rappellent quelquefois. Je m'estime chanceuse de continuer à écrire notre amitié. Merci pour tout : que ce soit les bonbons au Soja du TPE ou les embrouilles avec Mme Mercier en classe de mathématique.

**Océane**, merci d'être un pilier aussi bien dans la vie qu'à l'Envol après 2 ou 3 magnums de rosé un peu douteux. Merci d'être ma conseillère en finances et mon oreille attentive préférée. Je suis terriblement fière de continuer à grandir avec toi. Fière de te voir devenir la femme libre que tu es.

**Mon binôme, Agathe**, un binôme solide ne s'entretue pas quand l'une casse du matériel, que l'autre perd des données ou qu'une ne se lève pas pour cause de gueule de bois. Parfois, le binôme de TP devient un binôme de vie, c'est ce que nous sommes devenues. Merci de m'avoir convaincue de faire Pharmacie en PACES, merci de m'avoir permis de développer tout mon potentiel à la fois en tant que scientifique, mais aussi, en tant que femme. Je suis impatiente de continuer à écrire la suite ensemble ici, à Paris ou même ailleurs (genre à Ax pendant un confinement). Parce que oui, le binôme résiste à tout, et surtout, à l'épreuve du temps.

**Ma fillote, Elisa**, quelle histoire quand même. Merci d'être la jeune femme bouleversante d'intelligence, d'amour et de gentillesse. Merci d'être la fillote la plus extraordinaire que j'ai pu avoir. *Tu vois, je te le dis enfin*. Merci pour les tulipes après les résultats de l'Internat, merci de m'avoir appris à faire la différence entre les différentes spécialités de coca. J'ai hâte de te voir devenir la femme épanouie et heureuse que tu mérites d'être.

**Pauline B**, tu es la preuve vivante que les expériences associatives valent la peine d'être vécues. Merci d'être la fabuleuse amie que tu es. Tu es la grande sœur que je n'ai pas eue, une complice de lectures et frénésies culturelles qu'une vie entière (*même partagée ensemble*) ne suffirait pas à assouvir. Ton amitié est l'une des essences les plus importantes de ma vie. Te savoir à Paris, c'est avoir la certitude que mon phare n'est jamais bien loin.

**Valentine**, te souviens-tu que tout a commencé par un traquenard de poste VP Gala ? Au-delà d'une femme de tempérament, j'ai tout de suite vue ta corde sensible et particulièrement attachante. J'ai très vite compris, que nous serions amies et que tu

me deviendrais indispensable. Merci d'être ma complice féministe, merci d'être cette fenêtre au travers de laquelle nous pouvons critiquer les hommes. A ta façon, tu es ma deuxième petite sœur.

**Cuicui, Clémence et Charlotte**, merci avant tout à toutes les trois pour ces moments épiques passés à l'Hilton hôtel. Que de fous rires à l'heure où le sérieux était de mise. Vous avez été les soleils de l'expérience Internat. Ma reconnaissance vous est infinie.

**Cuicui**, tu es une amie singulière tantôt là pour les insultes, tantôt là pour me rappeler qu'il n'existe aucune limite que je ne sois capable de surmonter. Merci d'être toi.

**Clémence**, mes études de pharmacie te seront toujours associées. Merci d'être l'amie exceptionnelle que tu es et cet être de lumière dont les rayons nous rendent chaque jour un peu meilleur.

**Charlotte**, je te dois tant je ne te le dirai jamais assez. Merci de m'avoir permis de devenir pleinement moi, merci de m'avoir donné les cartes les plus précieuses de ma vie. J'espère qu'un jour, tu mesureras ô combien tu es une femme exceptionnelle.

**A Adrien, Baptiste, Mathieu et Paupiou**, je ne citerai pas le nom de notre conversation messenger. C'est une thèse après tout ! Merci pour votre amitié et votre soutien dans tous les choix de ma vie. Merci pour les soirées (toujours bien arrosées).

**Adrien**, merci de m'avoir fait découvrir le monde associatif, j'y ai gagné un ami et je pense, que c'est tout ce que j'en retiendrai.

**Baptiste**, j'ai trouvé mon goût de l'officine en travaillant avec toi. Je garde en mémoire de grands moments de fous rires et puis t'es devenu un ami... Quel fardeau ! Merci pour tout.

**Mathieu et Paupiou** : merci d'être mes vies, merci d'être vous.

**Au lycée Raymond Naves,**

**Paul S**, je t'avais promis que tu aurais une page de remerciements. J'ai été trop ambitieuse. Je me remercie de ne pas avoir écouté un certain professeur de philosophie qui m'avait donné le sage conseil, en appelant à mon intelligence, de ne plus te côtoyer. Merci d'être ce genre d'ami dont on ne veut pas perdre la route.

**Louis**, il y a des jours où je suis heureuse que voir que certaines amitiés résistent à tout. Merci d'en être le parfait exemple.

**A la team café Ranguel, Lise, Lucas, Ellyn, Chichon**, la place me manque et elle serait insuffisante pour dire tout ce que j'ai à dire. Parfois, on rencontre des personnes tardivement et on le regrette : c'est clairement le sentiment qui me vient quand je pense à vous. Merci pour tous ces bons moments partagés ensemble, merci d'avoir rendu l'externat si vivant !

**A mes repères parisiens Jane et Joe**, la vie nous offre parfois, l'occasion de nous épanouir pleinement auprès de personnes auprès desquelles nous n'aurions pas forcément pensé. Bien que nous soyons devenus amis sur le tard, vous ne mesurez

pas à quel point votre amitié m'est devenue indispensable. Merci Joe pour nous promener partout dans la pire ville de France en matière de trafic automobile.

**Team Xanax Paces**, je n'oublie pas que le début de l'aventure s'est écrit sur les bancs de l'amphi 2 de Purpan. Merci à **Florie, Alizée et Émilie** pour la joie et les rires qui ont ponctué ces deux années de concours.

**Aux amis sciencepistes**, à **Mamadou, Clément, Nathalie et Claire**, quel bonheur de vous avoir rencontré dans cette magnifique institution qu'est SciencesPo. Vous êtes résolument des êtres exceptionnels chacun à votre manière. **Mamadou et Clément**, vous êtes mes deux compagnons de route favoris. On se donne rendez-vous au Raspail pour écrire la suite.

**A mes bureaux de la Corpaillettes, Corpin-up, aux délégués,**

Merci à tous mais plus particulière à **Sarah B, Camille P, Alice B, Camille G, Mélanie L-H et Paul C** : les rencontres associatives donnent du sens à l'engagement. Merci à mes bureaux de l'AEPT pour tout ce que vous avez pu m'apporter, je maudis encore la crise du Covid d'avoir tout court-circuité ! Merci aux délégués avec qui j'ai travaillé tout au long de ce parcours pharma : c'est une grande famille de l'associatif que je salue aujourd'hui. Pour que vive la pharma... vive les rencontres, vive la phête et vive l'amitié.

**A toutes celles et ceux qui ont rendu cette aventure trépidante, pimentée mais toujours enrichissante**, quel que soit le bout de chemin parcouru ensemble, vous me rendez meilleure. Comme l'a dit un homme immense : Merci pour les roses, merci pour les épines !

Ps : J'adresse cette thèse à mes chats **Queenie** et **Athéna** que j'aime plus que tout, vous êtes mes refuges d'amour.

Cette thèse est aussi dédiée à toutes les **figures féminines ET féministes** qui m'ont inspiré : merci aux Simone(s), à Gisèle et à toutes les autres grâce à qui être femme veut aussi dire être libre. Je vous dois mon accomplissement.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>11</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>I. ENGAGEMENT EN FAVEUR DES MALADIES RARES ET DES MEDICAMENTS ORPHELINS : UNE IMPULSION POLITIQUE FRANÇAISE</b> .....	<b>18</b>
1. DEFINITION DES POLITIQUES DE SANTE PUBLIQUE.....	18
2. DEFINITION DES MALADIES RARES.....	20
2.1. <i>Définition</i> .....	20
2.2. <i>Prévalence</i> .....	21
2.3. <i>Diagnostic</i> .....	22
3. DEFINITION DU MEDICAMENT ORPHELIN.....	23
3. HISTORIQUE DES POLITIQUES PUBLIQUES RELATIVES AUX MALADIES RARES ET AUX MEDICAMENTS ORPHELINS.....	25
4.1. <i>PNMR 1 : 2004-2008</i> .....	28
4.2. <i>PNMR 2 : 2011-2016</i> .....	29
4.3. <i>PNMR 3 : 2018-2022</i> .....	31
4.4. <i>PNMR 4 : à venir</i> .....	32
4. DESCRIPTION DES ACTEURS FRANÇAIS ET EUROPEENS.....	34
5.1. <i>Associations de patients</i> .....	34
5.1.1. France Asso Santé.....	34
5.1.2. Alliance maladies rares.....	35
5.1.3. Eurordis.....	36
5.2. <i>Acteurs de la prise en charge et de la recherche</i> .....	38
5.2.1. Fondation Maladies Rares.....	38
5.2.2. Filières santé maladies rares.....	40
5.2.3. Les laboratoires pharmaceutiques.....	42
5.3. <i>Autorités sanitaires</i> .....	45
5. DESCRIPTION DES OUTILS MIS EN PLACE PAR LES POUVOIRS PUBLICS.....	47
6.1. <i>Orphanet</i> .....	47
6.2. <i>La plateforme maladies rares</i> .....	48
6.3. <i>Banque nationale de données maladies rares</i> .....	50
<b>II. CADRE LEGISLATIF EUROPEEN POUR LE MEDICAMENT ORPHELIN ET COMPARAISONS INTERNATIONALES</b> .....	<b>51</b>
1. CADRE LEGISLATIF EUROPEEN.....	51
2. PROCEDURE REGLEMENTAIRE D' OBTENTION DE LA DESIGNATION ORPHELINE.....	53
2.1. <i>Composition des modules</i> .....	55
2.1.1. Module A.....	55
2.1.2. Module B.....	55
2.1.3. Module C.....	56
2.1.4. Module D.....	56
2.1.5. Module E.....	57
2.2. <i>Avantages de la désignation orpheline</i> .....	57
2.2.1. Les incitations non financières.....	61
2.2.2. Les incitations financières.....	63
3. EVOLUTION DU COMMITTEE FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCT.....	64
4. DISPARITES DES SITUATIONS EUROPEENNES.....	65
4.1. <i>Organisation de l' offre de soins : l' exemple de la France</i> .....	65
4.2. <i>Dispositif d' usage compassionnel et précoce : application au médicament orphelin</i> .....	67
4.2.1. L' accès précoce.....	68
4.2.2. L' usage compassionnel.....	70
4.2.3. Apports de la réforme de 2021.....	70
5. CONSEQUENCES DU CADRAGE REGLEMENTAIRE : FORCES ET FAIBLESSES.....	73

5.1.	<i>Bilan des mesures incitatives à l'échelle de l'Union européenne</i> .....	73
5.2.	<i>Performance de la R&amp;D européenne</i> .....	74
5.3.	<i>La fixation du prix et remboursement</i> .....	77
5.3.1.	Discussion autour de la justification du prix et du remboursement.....	77
5.3.2.	L'exemple du système français : fixation du prix et remboursement.....	81
6.	VUE D'ENSEMBLE DES POLITIQUES PUBLIQUES INTERNATIONALES DES MEDICAMENTS ORPHELINS .....	85
6.1.	<i>Les États-Unis : incitations financières et facilitation de la recherche</i> .....	85
6.2.	<i>Le Japon : une belle part aux maladies rares</i> .....	88
<b>III. MEDICAMENTS ORPHELINS : DU CONSTAT VERS LA REVISION DE LA STRATEGIE PHARMACEUTIQUE.....</b>		<b>94</b>
1.	BILAN OFFICIEL DE LA REGLEMENTATION RELATIVE AUX MEDICAMENTS ORPHELINS .....	94
2.	LA STRATEGIE PHARMACEUTIQUE EN 2024 .....	96
3.	PROPOSITIONS DU REGLEMENT EN FAVEUR DE L'INNOVATION .....	98
3.1.	<i>Définir un marché unique du médicament et les médicaments prioritaires</i> .....	99
3.2.	<i>Reconsidérer la désignation orpheline</i> .....	99
3.3.	<i>Soutenir la R&amp;D pour répondre aux besoins médicaux importants non satisfaits</i> .....	101
3.4.	<i>Reconsidérer et optimiser les incitations financières</i> .....	101
4.	UNE HARMONISATION DES POLITIQUES PUBLIQUES : ENTRE UTOPIE ET REALISME .....	103
4.1.	<i>La santé : d'une compétence nationale vers plus de coopération</i> .....	103
4.2.	<i>L'Union européenne : un grand arbitrage</i> .....	104
4.3.	<i>Analyse du rapport « Improving access to medicines and promoting pharmaceutical innovation »</i> .....	106
4.3.1.	Analyse des résultats de la CMO et de la CG .....	106
4.3.2.	Optimiser la protection de la propriété intellectuelle en faveur de l'innovation .....	110
4.3.3.	Aller plus loin dans la révision des incitations financières .....	111
4.3.4.	Création d'une infrastructure pour la R&D pharmaceutique .....	114
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>115</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>118</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>		<b>124</b>

## Liste des figures

Figure 1 - Le réseau des 23 filières de santé maladies rares.....	41
Figure 2 - Organisation des différents acteurs des filières santé maladies rares.....	42
Figure 3 - Schéma reprenant les différents partenaires de la plateforme maladies rares .....	49
Figure 4 - Schéma explicatif du parcours de la désignation orpheline : de la demande à l'obtention .....	54
Figure 5 - Répartition par aires thérapeutiques des opinions positives pour les désignations orphelines octroyées sur la période 2000 - 2020 .....	59
Figure 6 - Répartition des désignations orphelines à partir du bénéfice significatif...	60

## Liste des tableaux

Tableau 1 - Les différentes réglementations européennes, française, américaine et japonaise .....	92
Tableau 2 - Forces et faiblesses du scénario politique n°5 .....	109

## Abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel  
AAP : Autorisation d'Accès Précoce  
ACP : Avantage Cliniquement Pertinent  
ALD : Affection de Longue Durée  
AM : Assurance Maladie  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AMS : Assemblée Mondiale de la Santé  
ANR : Agence Nationale de la Recherche  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
AVIESAN : Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé  
BigPharma : Terme évoquant les gros laboratoires de l'industrie pharmaceutique  
BMNS : Besoins Médicaux Non Satisfaits  
CCP : Certificat Complémentaire de Protection  
CCMR : Centre de Compétences Maladies Rares  
CE : Commission Européenne  
CEESP : Commission d'Évaluation Économique et Santé Publique  
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé  
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain  
CIR : Crédit Impôt Recherche  
CMSP : Contribution Majeure à la Prise en Charge du Patient  
CMUH : Comité des Médicaments à Usage Humain  
COMP : Comité des Médicaments Orphelins  
CPC : Cadres de Prescription Compassionnelle  
CRMR : Centre de Références Maladies Rares  
CSS : Code de la Sécurité Sociale  
CSP : Code de la Santé Publique  
DGCIS : Direction Générale de la compétitivité, de l'industrie et des services  
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins  
DGRI : Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation

DGS : Direction Générale de la Santé  
DM : Dispositif Médical  
DIU : Diplôme Inter-Universitaire  
DU : Diplôme Universitaire  
ECRIN : European Clinical Research Infrastructures Network  
EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations  
EJP-RD : European Joint Programme on Rare Diseases  
EMA : Agence Européenne du Médicament  
EME : Évaluation médico-économique  
ERM : European Reference Networks  
FDA : Food and Drug Administration  
FSMR : Filière de Santé Maladies Rares  
GHS : Groupe Homogène de Séjour  
HAS : Haute Autorité de santé  
HTA : Health Technology Assessment  
HT : Hors taxes  
IMI : Innovative Medicines Initiative  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
INVS : Institut National de la Veille Sanitaire  
JORF : Journal Officiel de la République Française  
LEEM : Les Entreprises du Médicament  
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
LPPR : Liste des Prestations et Produits Remboursables  
MESRI : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
MHLW : Minister of Health, Labour and Welfare  
MM : Myélome Multiple  
MO : Médicament Orphelin  
NDA : New Drug Application  
NIBIO : National Institute of biomedical Innovation  
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques  
OOPD: Office of Orphan Products Development  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie  
PA : Principe actif

PAFSC: Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council  
PIB : Produit Intérieur Brut  
PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency  
PNMR : Plan National Maladie Rare  
POC : Proof Of Concept  
PPP : Partenariats Public-Privé  
PRIME : Priority Medicine  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
R&D : Recherche & Développement  
RER : Réseaux Européens de Référence  
RTU : Recommandation temporaire d'utilisation  
SERB : Société d'Études de Recherches Biologiques  
SMR : Service Médical Rendu  
STOA : Panel for the future of sciences and technology  
TTC : Toutes taxes comprises  
UE : Union Européenne  
UNCAM : Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie

## Introduction

Parmi les 7000 maladies rares, 95% sont toujours orphelines d'un traitement spécifique<sup>1</sup>. « *J'ai l'injustice en horreur* », ces paroles de Gisèle Halimi, brillante avocate de la cause des femmes, sont aussi les miennes face à ce bilan. C'est à partir de ce constat que j'ai pu dans un premier temps m'intéresser aux maladies rares ainsi qu'à leurs traitements. Dans un deuxième temps, c'est toujours avec ce puissant sentiment d'injustice que j'ai rédigé cette thèse.

William Harvey, scientifique anglais du XVII<sup>ème</sup> siècle écrivait déjà à propos des maladies rares : « *Il n'y a pas de meilleure façon d'améliorer la pratique de la médecine que de tourner notre esprit vers la découverte des lois de la nature au travers de l'investigation attentive des formes rares de maladie*<sup>2</sup>. » Comment expliquer alors qu'aujourd'hui, les patients demeurent trop nombreux, dans l'errance du diagnostic et de la prise en charge de leur maladie ?

J'ai souhaité ici, rendre visibles ces malades français, mais aussi, européens. J'ai voulu donner de la voix aux sans voix et m'interroger sur le devenir des patients atteints de maladies rares.

Cette thèse est un voyage dans le temps mais aussi dans l'espace, en Europe, pour étudier l'élaboration des politiques publiques relatives aux maladies rares d'une part, aux médicaments orphelins d'autre part. Mais aussi, pour révéler les forces, les faiblesses et l'impact de ces politiques afin de rechercher les axes d'amélioration possibles, pour qu'à l'avenir, ces malades ne soient plus jamais laissés au bord de la route. Ce manuscrit est aussi le leur. Au-delà d'un long travail de recherche bibliographique, il se veut porteur d'un message de conviction envers une Europe de la santé prometteuse et inclusive, pour tous les patients, quelle que soit la rareté de leur pathologie.

L'histoire des maladies rares et de leur traitement s'écrit depuis une quarantaine d'années. Elle traduit à la fois, l'évolution de nos technologies en matière de santé mais aussi l'évolution de la société. Aujourd'hui, tous les regards se tournent vers l'industrie pharmaceutique incarnée par les « *BigPharmas* », considérées comme

génératrices de progrès et d'innovation. Ces grands laboratoires pharmaceutiques fascinent et sont régulièrement le sujet de nombreux débats, dans lesquels leur éthique et leur efficacité sont discutées. La considération des médicaments orphelins peut être un exemple évocateur puisque, nous le verrons dans ce manuscrit, le critère de désignation orpheline prête à réflexion. En effet, il existe des médicaments orphelins avec une désignation orpheline et des médicaments avec une ou plusieurs indications de maladie rare sans désignation orpheline. Ces subtilités méritent d'être clarifiées et discutées, nous y veillerons.

La vie précède le droit. Ce qui importe en premier lieu, c'est l'existence des besoins des malades d'accéder à un traitement. Ce sont ces besoins médicaux non satisfaits qui imposent d'élaborer des politiques publiques de santé. Politiques, où le champ des maladies rares croise et se lie étroitement avec celui des médicaments orphelins. Ce sont deux objets d'étude fascinants, qui comme nous le verrons, mobilisent des disciplines très variées, allant de la recherche médicale et pharmaceutique, à la sociologie de la santé, au droit de la santé, à l'économie et à la décision publique. Il est du devoir de l'ensemble des parties prenantes, d'œuvrer en faveur de l'innovation pour obtenir davantage de médicaments orphelins afin de réduire les inégalités de santé face à la maladie. Enfin, la part du PIB consacrée aux dépenses de santé est en moyenne de 12% dans les pays de l'OCDE et a tendance à augmenter plus rapidement que le PIB. Parmi les raisons de cette augmentation, on retrouve le prix élevé des médicaments orphelins, ce qui constitue un autre enjeu qui sera abordé dans ce manuscrit.

Cette thèse s'articule en trois temps. Premièrement, nous étudierons les spécificités des maladies rares et des médicaments orphelins. Nous essaierons de comprendre en quoi les médicaments orphelins constituent un intérêt majeur en matière de politique de santé publique et sont pourtant délaissés par les acteurs de l'industrie pharmaceutique. Nous identifierons les mesures prises par la France et l'Union européenne (UE) pour favoriser l'accessibilité des traitements. Dans un deuxième temps, nous verrons concrètement comment le cadrage réglementaire européen en faveur des médicaments orphelins a été élaboré. Nous en analyserons les forces et faiblesses avant de faire une comparaison extérieure, tout d'abord politique, puis réglementaire avec les exemples des États-Unis et du Japon.

Enfin, la troisième partie sera dédiée à l'étude de la Stratégie pharmaceutique européenne annoncée en avril 2023. Nous verrons quels leviers pourraient être mobilisés au sein de l'Union européenne de demain afin de renforcer sa puissance et sa légitimité auprès des acteurs du secteur. Nos analyses et discussions s'appuieront sur les recommandations de chercheurs du Parlement européen émises dans le rapport « Improving access to medicines and promoting pharmaceutical innovation » paru en novembre 2023.

# I. Engagement en faveur des maladies rares et des médicaments orphelins : une impulsion politique française

## 1. Définition des politiques de santé publique

La constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) du 7 avril 1948 définit comme suit le droit à la protection de la santé : « *la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain* ». En 1945, au lendemain de la Seconde Guerre Mondiale, les diplomates se réunissent pour créer l'Organisation des Nations Unies (ONU). L'idée de créer une organisation mondiale de la santé y est abordée. Si, la Constitution de l'OMS est signée à New-York lors de la Conférence Internationale de la Santé en 1946, elle n'entre en vigueur que deux ans plus tard, lorsque le 26<sup>e</sup> des 61 États membres la ratifia. Depuis, c'est le 7 avril qu'est célébrée la « *journée mondiale de la santé* ».

En 2000, la charte des droits fondamentaux de l'Union européenne dans l'article 35 reprend cette même définition : « *Toute personne a le droit d'accéder à la prévention en matière de santé et de bénéficier de soins médicaux dans les conditions établies par les législations et pratiques nationales* ». L'État français est aussi garant de la protection de l'état de santé de sa population. Le droit national français réaffirme ce droit à la fois dans la Constitution et dans l'article L.1110-1 du Code de la Santé Publique (CSP) : « *Le droit fondamental à la protection de la santé doit être mis en œuvre par tous les moyens disponibles et au bénéfice de toute personne.* » Ce droit-créance implique des débiteurs : d'après l'article L.1411-1 du CSP, la nation doit définir sa politique de santé. La politique de santé est une compétence nationale et relève de la responsabilité de l'État qui doit assurer :

- La promotion de conditions de vie favorables à la santé,
- L'amélioration de l'état de santé de la population,
- La réduction des inégalités sociales et territoriales,
- L'égalité entre les femmes et les hommes,
- La meilleure sécurité sanitaire possible,
- L'organisation des parcours de soins,

- La promotion de la recherche et de l'innovation dans le domaine de la santé,
- L'accès effectif de la population à la prévention et aux soins.

Toute politique de santé doit comprendre : la surveillance, l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation, aux conditions de vie et de travail. L'élaboration d'une politique de santé publique s'appuie sur un besoin de santé identifié au sein de la population selon une hiérarchisation bien spécifique, notamment l'urgence et la fréquence de la maladie concernée. La fréquence détermine l'investissement qui peut être mobilisé en termes de R&D<sup>3</sup>. A partir de ce constat, on comprend aisément le délaissement, voire le déclassement des maladies rares également appelées : « *orphelines de la santé* » des priorités de santé publique. En principe, une politique publique doit répondre aux 3 « E » :

- Efficacité,
- Équité ; sans discrimination, accessibilité géographique, culturelle et financière,
- Efficience<sup>3</sup>.

Toute politique de santé publique doit aussi s'inscrire conformément aux règles éthiques et dans un contexte de démocratie sanitaire<sup>4</sup>. En effet, lors de sa conception il ne faut jamais perdre de vue la protection de l'individu vulnérable par sa maladie et la garantie du respect de ses droits fondamentaux. Cinq principes peuvent servir de guide<sup>4</sup> :

- La dignité de la personne humaine, indépendamment de son état de santé et des thérapeutiques disponibles ;
- L'autonomie, avec le droit d'obtenir une information médicale étoffée en l'état des connaissances actuelles et communiquée dans un langage intelligible ;
- L'égalité devant l'accès à la prévention médicalisée et aux soins, garantie par un système de protection sociale solidaire ;
- La meilleure qualité de soins possible ;
- La participation aux choix collectifs sur la santé et sa mise en œuvre en tant qu'utilisateur.

Toutefois, un patient atteint d'une maladie rare, pour laquelle il n'existe aucune thérapeutique ou bénéficiant au mieux d'une thérapeutique insuffisante, n'est en 2024, pas en situation d'égalité au sein du système de santé. En ce sens, il est exclu des bénéficiaires de la démocratie sanitaire. De cette réalité, il apparaît indispensable qu'à l'avenir, les politiques publiques protègent plus efficacement et davantage les patients atteints de maladies rares.

En ce sens, il est aisé de comprendre que l'État doit élaborer une politique solide et pérenne en matière d'accès aux médicaments orphelins pour les patients concernés. Il n'est plus acceptable qu'une partie des individus soient laissés à la frontière du système de santé.

## 2. Définition des maladies rares

### 2.1. Définition

Les « *maladies rares* » également appelées « *maladies orphelines* » représentent les pathologies touchant un nombre très restreint de patients, créant ainsi, pour l'industrie pharmaceutique un marché de niche. En effet, le seuil les définissant varie d'un pays ou d'un regroupement de pays à l'autre. Par conséquent, ces maladies, au-delà d'une prise en charge problématique, légère, voire inexistante par les professionnels de santé, constituent un enjeu majeur pour les politiques de santé nationales comme européennes et se heurtent à un désintérêt alarmant de la part de la communauté scientifique et des laboratoires pharmaceutiques ; d'où le terme « *orphelin* »<sup>5</sup>.

Il n'existe pas de définition complète et parfaite des maladies rares, ce qui est notamment dû à leur méconnaissance liée entre autres à leur origine et leur évolution clinique naturelle<sup>6</sup>. On estime que seul un tiers des maladies rares sont considérées bien connues. Ces maladies regroupent plusieurs combinaisons de critères : une faible prévalence couplée à un taux de survie plus ou moins long. Cependant, la rareté reste une notion à apprécier dans une perspective dynamique puisque les progrès thérapeutiques permettent une réduction importante de la mortalité et donc, amènent à revoir à la hausse le nombre de patients atteints.

Avant toute considération, partons du principe que ce sont les patients qui sont orphelins. Ils le sont, car atteints soit d'une maladie rare, soit d'une maladie négligée. Nous entendrons le terme « négligé », au sens de « sans traitement » et intéressant peu la Recherche et Développement (R&D) des leaders de l'industrie pharmaceutique. Ce sont fréquemment des maladies qui touchent les populations des pays les plus pauvres du globe. Si ces dernières, comme la maladie de Chagas ou la dracunculose, peuvent toucher des millions de personnes sur la planète, les patients ne sont pas assez solvables et/ou leur système de santé ne peut assumer le rôle de payeur auprès des laboratoires pharmaceutiques, ce qui est à l'origine du désintérêt industriel pour motif économique.

Les pathologies négligées partagent des points communs avec les maladies rares puisque, dans les deux cas, il n'y a pas de traitement. Ce qui distingue les maladies rares des maladies négligées est la taille des populations concernées. De manière conjoncturelle, on constate que les médicaments qui ont été commercialisés avec le statut orphelin visent les maladies rares. En effet, les médicaments orphelins sont dans 99,5% destinés aux maladies rares contre 0,5% pour les maladies négligées, d'après les données les plus récentes<sup>7</sup>.

## 2.2. Prévalence

La prévalence correspond au nombre de malades à un instant donné sur la population totale. La prévalence des maladies rares augmente du fait de plusieurs facteurs : meilleure description des pathologies et progrès des techniques de diagnostic.

Environ 7000 pathologies sont qualifiées comme étant rares et sont identifiées à ce jour. En moyenne, chaque semaine, cinq nouvelles maladies rares sont décrites dans la littérature médicale. Parmi ces dernières, deux tiers concernent entre 1 à 5 malades parmi lesquels 75% sont des enfants, 50% des enfants de moins de 5 ans<sup>8</sup>. Dans cette dernière sous-population, le taux de mortalité s'élève à 10%.

En France, plus de trois millions de patients sont concernés, soit 4,5% de la population ; dans l'Union européenne cela représente 27 à 36 millions de patients, soit 6 à 8% de la population européenne. Les maladies rares constituent un problème de

santé publique mondial puisque 350 millions de personnes sont concernées dans le monde, soit environ 8% de la population mondiale<sup>9</sup>.

La prévalence est une variable quantitative continue, le droit introduit des catégories et détermine des limites. Ainsi, la prévalence étant une condition de la désignation orpheline, chaque législation retient de manière arbitraire des seuils qui de fait sont variables. La législation européenne du médicament orphelin par le règlement n°141/2000 du Parlement européen définit le seuil de prévalence comme inférieur à 5 patients pour 10 000 personnes dans la population générale européenne. Lorsque la prévalence est inférieure ou égale à 1 / 50 000, la maladie est considérée comme « ultra-rare ». Ce seuil dépend de la réglementation des pays. Aux États-Unis la prévalence est de 6 patients pour 10 000 et au Japon de 4 patients pour 10 000<sup>10</sup>. De cette manière, se crée le premier fossé entre les maladies rares elles-mêmes : celles plus rares que les autres et donc, susceptibles d'intéresser plus ou moins les pouvoirs publics et les laboratoires pharmaceutiques.

### 2.3. Diagnostic

Les maladies rares sont souvent graves, chroniques, évolutives et le pronostic vital est en jeu dans un cas sur deux. Considérons d'autres chiffres pour étayer le propos : 80% de ces maladies sont d'origine, au moins en partie, génétique ou concernent des malformations congénitales. Sournoises, sévères et chroniques pour la plupart, ces maladies affectent profondément la qualité de vie des malades car elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50% des cas ainsi qu'une perte d'autonomie complète dans 9% des cas<sup>5</sup>.

Seulement une personne sur deux atteintes d'une maladie orpheline a un diagnostic précis. Les délais pour poser ce dernier peuvent être très longs et avoisiner les cinq ans pour plus de 25% des patients. L'errance diagnostique correspond à la durée médiane entre l'apparition de la symptomatologie et le diagnostic qu'on estime être d'un an et demi en moyenne, même si, pour un quart des patients, cette durée est supérieure à cinq ans<sup>6</sup>. On parle d'impasse diagnostique lorsque 50% des patients atteints de maladie rare restent sans diagnostic précis après la mise en œuvre des investigations disponibles.

L'errance qui touche ces patients s'accompagne tout au long de leur parcours de malades et ce, avant même d'être considérés comme tels. De l'impasse de diagnostic à l'impasse de traitement, voilà tout l'enjeu des politiques publiques de santé de demain. L'errance et l'impasse diagnostiques constituent toutes les deux une réelle perte de chance pour le patient, pouvant nuire non seulement à sa prise en charge mais également à son pronostic.

Certes, le modèle d'évaluation médico-économique standard n'est pas adapté pour les médicaments des maladies rares. Les données sont trop peu nombreuses, notamment en termes de résultats d'essais cliniques<sup>11</sup>, ce qui appelle à plus de souplesse et de flexibilité. Pour autant, on peut s'interroger sur la pertinence de cette seule considération pour justifier l'errance thérapeutique des patients.

### 3. Définition du médicament orphelin

En Europe, la définition est introduite par les règlements CE n°141/2000 et n°847/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999. Le premier règlement définit le médicament orphelin comme : « *tout traitement désigné pour une indication donnée destiné au traitement d'une affection grave ou d'une maladie si rare que les promoteurs sont peu enclins à les développer dans des conditions usuelles non rentables* ». Cette définition reprend également le critère épidémiologique : « *touchant moins ou 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne* ».

Le deuxième règlement mentionne que le critère économique peut être retenu pour définir ce type de médicament comme : « *ne pouvant générer des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire sans mesures d'incitations ou dont la commercialisation ne serait pas rentable en absence de mesures incitatives*<sup>12</sup>».

La définition européenne renvoie aussi au médicament non développé pour les motifs suivants :

- Manque de rentabilité : volume de ventes prévisibles insuffisant,
- Manque de solvabilité : marché potentiellement important mais non fiable, processus non brevetable.

Définir le médicament orphelin, c'est aussi évoquer la clause de besoin ; il s'agit d'un médicament dont il n'existe pas de méthode satisfaisante de traitement autorisée dans l'Union européenne, ou, s'il en existe, le « *bénéfice notable* » attendu n'est pas

suffisant. La notion de bénéfice notable est définie comme suit d'après le règlement n°847/2000 : « *avantage important sur le plan clinique ou une contribution majeure aux soins prodigués au patient* ». Ce dernier doit être démontré au moment de la désignation et se base sur des données scientifiques solides et fiables. Le bénéfice doit être démontré par rapport aux méthodes de diagnostic, de prévention et de traitement disponible. Enfin, le bénéfice doit être démontré pour que le statut de médicament orphelin soit maintenu lors du dépôt d'AMM. Il existe différents types de « bénéfices notables<sup>10</sup> » qui peuvent se fonder sur différents aspects :

- Amélioration de l'efficacité : données pharmacologiques et données cliniques,
- Amélioration de la sécurité, difficile à démontrer à des stades précliniques, hormis si le médicament est sur le marché dans une autre indication,
- Contribution importante dans les soins aux patients : la formulation galénique ou la voie d'administration permet une meilleure observance, ou disponibilité du médicament et/ou une amélioration de la qualité de vie significative.

Par ailleurs, *a posteriori* de l'obtention de l'AMM, comme tout médicament, le médicament orphelin peut être retiré du marché pour des raisons économiques ou de sécurité même s'il reste indispensable pour d'autres pathologies ou indications.

Ainsi, il serait réducteur de faire le raccourci suivant : les médicaments orphelins sont destinés exclusivement aux maladies rares. Il n'en est rien, les médicaments orphelins sont destinés à des patients orphelins de traitement, de prise en charge. Définir ce fréquent abus de langage nous permet d'éviter toute confusion, et de s'affranchir des maladies négligées, puisque ce manuscrit est consacré aux maladies rares et tourne autour du binôme maladie rare/médicament orphelin.

### 3. Historique des politiques publiques relatives aux maladies rares et aux médicaments orphelins

Tout commence en 1980, aux États-Unis, où les premières revendications apparaissent. Une mère de famille de trois enfants atteints du syndrome de Gilles de la Tourette dénonce publiquement son sentiment d'abandon devant l'absence de médicament pour défaut de rentabilité. Ainsi est né le début d'une mouvance sociale et la culture « maladie rare »<sup>13</sup>. Ce mouvement est extrêmement puissant, et amène le législateur américain à élaborer le 4 janvier 1983 le premier cadre juridique par la loi publique 97-414 : l'Orphan Drug Act. L'apparition de cette problématique sur la scène publique amène les notions de maladies rares et de médicaments orphelins pouvant induire à la confusion et à des assimilations erronées<sup>13</sup>. En effet, nous héritons d'une terminologie binomiale médicament orphelin/maladie rare mais aussi politique en faveur des médicaments orphelins/relative aux maladies rares, dualité traduisant toute la complexité de la question et de la situation des patients et de leur pathologie.

En France, en juin 1995, Annie Wolf, pharmacien, chercheuse, est chargée par Simone Veil, ministre des affaires sociales et de la santé, de mener la mission « *Médicaments orphelins et médicaments pédiatriques* » pour la période 1995-2005. Elle réalise un rapport pour l'INSERM et le ministère de la santé et des solidarités, intitulé : « *Les médicaments orphelins, les orphelins de la santé* ». Ce rapport fixe trois objectifs<sup>6</sup> :

1. Création d'une législation européenne pour les médicaments orphelins sur le modèle des États-Unis et de l'Orphan Drug Act, de l'Australie et du Japon,
2. Création d'un observatoire européen des maladies rares,
3. Coordination des associations de patients reconnues comme expertes « d'expériences ».

C'est en partie de cette mission que naît l'idée d'une France pionnière dans les maladies rares, à l'échelle européenne tout du moins puisque la France fut le premier pays européen à insuffler la mise en place d'un plan national avec l'élaboration d'Orphanet en 1997 ; puis, le premier Plan National Maladies Rares (PNMR) en 2005. Ce rôle novateur de la part des politiques françaises en Europe est directement lié à l'impulsion des mouvements des associations de patients. En effet, l'enjeu est de

parvenir au sein de l'Union européenne à la création d'une législation communautaire en faveur des médicaments orphelins<sup>14</sup>.

En 1995, le Conseil de l'Union européenne est présidé par la France. C'est ainsi que le 20 décembre 1995, à travers la résolution n°95/C/350/03 le Conseil juge les médicaments orphelins comme un champ d'action obéissant au principe de subsidiarité : « *l'approche commune à l'échelle européenne à l'égard des maladies rares et des médicaments orphelins, offre des avantages sur les plans de l'épidémiologie et de la santé publique et sur le plan économique* ». C'est par cette résolution que se rejoignent pour la première fois la politique nationale française et une initiative européenne à propos des médicaments orphelins<sup>5</sup>.

Ainsi, sur la période 1995-2000, la France participe à l'élaboration du règlement européen sur les médicaments orphelins. Cependant, au cours de la rédaction de ce règlement, les autres États membres ne se montrent pas tous favorables en raison d'enjeux de souveraineté nationale. Les États membres ont pris très peu de mesures à leur échelle pour impulser le développement des médicaments orphelins. L'objectif est donc de mener une action communautaire globale pour limiter les « *distorsions de concurrence et la création d'obstacles aux échanges intracommunautaires* ». C'est aussi dans la même logique de transparence qu'apparaît la procédure communautaire ouverte pour définir la désignation des médicaments candidats au statut d'orphelins<sup>10</sup>. A ces fins, les mesures d'incitations doivent être aisément et clairement justifiées. La mesure d'incitation jugée la plus efficace est l'exclusivité commerciale pendant une durée déterminée, période au cours de laquelle l'investissement peut être en partie récupéré par le laboratoire. Les États membres doivent nommer un comité composé d'experts pour examiner les demandes de désignation.

En 1996, la première conférence « *Les maladies rares et les médicaments orphelins* » se tient au Palais du Luxembourg, siège du Sénat. C'est également l'occasion de faire appel aux associations de patients venues du monde entier : l'AFM-Téléthon, Vaincre la Mucoviscidose, AIDES et la Ligue Nationale contre le cancer qui organisent cette conférence. Un an plus tard, en 1997, Eurordis, collectif européen d'associations de malades, est fondé grâce à AFM-Téléthon, Vaincre la mucoviscidose, AIDES et la ligue nationale contre le cancer.

En 1999, les états généraux de la santé pilotés par Bernard Kouchner, alors ministre en charge de la santé, incluront la « *Conférence citoyenne maladies rares* ».

En 2000, l'Alliance Maladies Rares voit le jour, rassemblant quarante associations.

En 2001, le président de l'AFM-Téléthon, Bernard Barataud, dresse le rapport « *5000 maladies rares, le choc de la génétique : constat, perspectives et possibilités d'évolution* », adressé au Conseil Économique et Social<sup>15</sup>. Les objectifs sont nombreux et visent à améliorer les connaissances relatives à ces pathologies pour toutes les instances nationales, européennes et internationales. Il s'agit également d'améliorer la prise en charge médicale, sociale, scolaire et économique des patients.

En 2003, le ministre Jean-François Mattei, fait programmer lors de la loi de santé publique 2004-2007, la création du plan : « *Plan National Maladies Rares* » (PNMR). Le ton est donné : les maladies apparaissent comme celles touchant un nombre restreint de personnes en regard de la population générale, soit pour la France moins de 30 000 personnes pour une maladie donnée<sup>6</sup>. L'objectif numéro 90 de la loi est d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge. Ce plan sera reconduit à trois reprises, afin d'améliorer la prise en charge des Français atteints de maladies rares.

Sur la période 2004-2024, les PNMR se succèdent en France. Le principal objectif de ces plans est de garantir une égalité d'accès aux soins sur le territoire national afin de maximiser le parcours de soin du patient du diagnostic jusqu'à son hypothétique guérison.

En France, le système de santé a mis en place certains dispositifs pour améliorer le parcours de soins des malades. Dans un premier temps, pour réduire l'impasse diagnostique, 109 centres de références multi-sites pour la prise en charge des maladies rares (CRMR) ont été labellisés pour la période 2017-2022 par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESRI) conjointement avec le ministère en charge de la santé<sup>16</sup>. Depuis 2015, 23 filières de santé maladies rares (FSMR) sont actives ; elles regroupent tous les acteurs impliqués autour de cette problématique : professionnels de santé, laboratoires de diagnostic, universitaires, associations de patients etc. Depuis 2017, ces réseaux travaillent en collaboration avec les réseaux de référence européens sur les maladies rares<sup>17</sup>.

#### 4.1. PNMR 1 : 2004-2008

La loi n°2004-806 relative à la politique de santé publique et promulguée le 9 août 2004 place la lutte contre les maladies rares comme l'une des cinq priorités de santé publique, et, instaure le PNMR1 pour la période 2004-2008. Ce premier plan donne la priorité à l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des maladies rares. Les principaux axes d'intérêt sont les suivants<sup>18</sup> :

- N°5 : Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostics,
- N°6 : Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades,
- N°7 : Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins,
- N°9 : Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares notamment pour les traitements.

La mise en place du PNMR1 est soutenue financièrement par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) à hauteur de 20 milliards d'euros pour développer des essais cliniques. D'autres organismes publics ont aussi contribué à ce plan. C'est le cas de l'Institut National de la Veille Sanitaire (InVS), devenu depuis, Santé Publique France (SPF), qui a collaboré par la mise en œuvre d'outils de dépistage et de traitements afin d'améliorer les connaissances épidémiologiques de ces maladies.

En parallèle, on retrouve le déploiement d'Orphanet, l'élaboration de politiques de formation à destination des professionnels de santé et une modification de l'offre de soins avec la mise en place de centres de références pour la prise en charge de maladies rares.

Ce premier plan est caractérisé par le tandem maladies rares/médicaments orphelins dont le principal objectif, est de tendre grâce à plus de moyens alloués à la recherche et l'innovation, vers plus de médicaments orphelins disponibles sur le marché<sup>13</sup>. Cette conception de la prise en charge des maladies rares à la fois inédite par sa nouveauté, et, pertinente évolue au fur et à mesure des différents plans, amenant à reconsidérer la place faite aux médicaments orphelins.

## 4.2. PNMR 2 : 2011-2016

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), ayant évalué de manière favorable le PNMR1, préconise de poursuivre avec un second plan. Ainsi est né le PNMR 2, dont l'objectif est de consolider les mesures du précédent plan, tout en allant plus loin. Ce manuscrit s'attarde plus particulièrement sur les principaux axes de A à C<sup>19</sup>.

L'axe A définit l'amélioration de la qualité de la prise en charge du patient avec un budget de 30,4 millions d'euros puisé dans l'enveloppe allouée de 86,4 millions d'euros. Le sous axe A-4 vise à garantir une qualité de prise en charge médicamenteuse à chaque patient atteint de maladie rare :

- A4-1 : Faciliter l'accès aux médicaments spécifiques,
- A4-2 : Prévenir les arrêts de commercialisation,
- A4-3 : Faciliter les conditions de dispensation des médicaments expérimentaux,
- A4-4 : Améliorer la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques.

L'axe B concerne le développement de la R&D et des traitements pour les maladies rares. On retrouve dans l'axe B-3 la promotion du développement des essais thérapeutiques ; comme le montre la sous partie B-3-1 : développer la recherche thérapeutique (préclinique et phases I/II) en collaboration avec l'industrie pharmaceutique. Le pilotage est réalisé par la Fondation Maladies Rares, en lien avec l'ANR, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et l'Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN). L'AFM-Téléthon en est aussi partenaire. Les principaux indicateurs utilisés sont le nombre d'essais précliniques et cliniques en phase II et III financés.

L'axe B-4 s'oriente sur la recherche clinique et thérapeutique translationnelle notamment, dans sa partie B-4-1 avec l'Identification des Centres d'Investigation Cliniques (CIC) concernés par les essais sur les maladies rares, et tend à favoriser leurs relations avec les centres de référence maladies rares. Le pilotage est réalisé par l'INSERM et la DGOS en lien avec la Fondation Maladies Rares.

Enfin, l'axe C développe des mesures afin d'amplifier les coopérations européennes et internationales.

La sous-catégorie C-2 correspond à l'amélioration de la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de la qualité des tests :

- C-2-1 ; conforter ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) en tant qu'outil de développement des études observationnelles et interventionnelles ;
- C-2-2 ; mutualiser et standardiser la pratique des tests diagnostiques au niveau européen.

L'action est pilotée par la Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation (DGRI) conjointement avec la Délégation aux Affaires Européennes et Internationales. Les partenaires sont nombreux :

- Réseau des CIC,
- Orphandev,
- Eurobiomed,
- Direction Générale de la compétitivité, de l'industrie et des services,
- Direction Générale de la Santé (DGS),
- DGOS,
- Associations de patients,
- Filières maladies rares,
- LEEM.

L'enveloppe de budget octroyée s'élève à 180 millions d'euros. L'enjeu majeur est la coordination des acteurs et des structures concernés par un ensemble cohérent de maladies rares. Les 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) ont été identifiées en 2014.

Ce plan illustre le fait que la politique pharmaceutique en termes de maladies rares ne peut être réduite aux incitations pour les laboratoires. Il apparaît nécessaire d'œuvrer en faveur de l'accessibilité financière pour tous les patients.

La particularité de ce plan par rapport au précédent est de très peu aborder le médicament orphelin en tant que tel. Il évoque les « *traitements spécifiques* » orphelins ou non, ainsi, la part belle est donnée aux médicaments de droit commun. En réalité, cette notion de médicaments spécifiques par son introduction, souligne les problèmes d'accessibilité (A-4) des médicaments en dehors des indications prévues par l'AMM notamment par les dispositifs dérogatoires anciennement appelés ATU et

RTU pour respectivement autorisation temporaire d'utilisation et recommandation temporaire d'utilisation. Ce plan met en lumière la question de la prise en charge de ces médicaments par la protection sociale<sup>13</sup>.

### 4.3. PNMR 3 : 2018-2022

Le Haut Conseil de Santé Publique ayant évalué de manière favorable le PNMR 2, a proposé de reconduire un troisième plan en allouant un budget de 777 millions d'euros. L'objectif est alors de réduire l'errance diagnostique, l'impasse diagnostique et de privilégier l'innovation tout en améliorant la qualité de vie et l'autonomie des patients. Plusieurs axes d'intérêts sont identifiés<sup>20</sup> :

- Axe 1 ; réduction de l'errance et de l'impasse diagnostique,
- Axe 3 ; partage des données pour favoriser le diagnostic et le développement de nouveaux traitements,
- Axe 4 ; promotion de l'accès aux traitements pour les maladies rares,
- Axe 5 ; impulsion d'un nouvel élan à la recherche sur les maladies rares,
- Axe 6 ; aide à l'émergence et à l'accès à l'innovation,
- Axe 7 ; amélioration de parcours de soin,
- Axe 9 ; formation des professionnels de santé à une meilleure identification et prise en charge des maladies rares,
- Axe 11 ; spécification du positionnement et des missions d'autres acteurs nationaux des maladies rares.

Ce plan est porteur de cinq grandes ambitions :

1. Permettre un diagnostic rapide pour tous afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostique,
2. Innover pour mieux traiter, l'enjeu étant que la recherche permette l'accroissement des moyens thérapeutiques,
3. Améliorer la qualité de vie et l'autonomie des patients,
4. Communiquer et former en favorisant le partage des connaissances et les savoir-faire sur les maladies rares,
5. Moderniser les organisations et optimiser les financements nationaux.

Ce troisième plan est orienté sur la réduction de l'errance et l'impasse diagnostique, un axe de ce plan est dédié à la promotion de l'accès aux traitements pour les maladies rares sans mentionner réellement le médicament orphelin.

En décembre 2023, le rapport conjoint d'évaluation du PNMR3 par le HCSP pour le volet « soins » et le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) pour le volet « recherche » a mis en avant les points de force (prise en charge, organisation, investissements, numérique) et de faiblesse (repérage, accompagnement, innovation et ressources humaines) ainsi que les points à surveiller de ce dernier PNMR en vigueur<sup>21</sup>.

Ce rapport souligne l'amélioration de l'accès au traitement grâce aux différents PNMR successifs et notamment par la réforme de l'accès précoce, mais, évoque des freins à l'innovation. Parmi ces freins apparaît la difficulté à recueillir des données en vie réelle, le manque d'attractivité de la France pour les laboratoires pharmaceutiques du fait des contraintes organisationnelles et réglementaires qui freinent l'accès aux essais thérapeutiques à l'instar de processus d'obtention de mise sur le marché trop longs ainsi que la difficulté à réaliser des essais cliniques sur la population pédiatrique alors que les mêmes essais menés sur la population adulte se sont révélés probants.

#### 4.4. PNMR 4 : à venir

Un PNMR 4 à l'horizon 2024 est envisagé. Son objectif est de renforcer l'accès aux traitements pour les maladies rares et l'accès aux biothérapies en renforçant la collecte des données de santé et en créant des « *bio-banques* ». Il est aussi question d'une labellisation pour cinq ans des centres de référence en maladies rares.

Les grands axes de ce plan concernent<sup>22</sup> :

- La réduction de l'errance et de l'impasse diagnostique avec un objectif de dépistage très précoce, afin de pouvoir commencer une prise en charge thérapeutique au plus tard un an après la première consultation par un spécialiste contre les cinq années en moyenne nécessaires en 2024 ;
- L'élargissement de la prévention des maladies rares avec notamment la mise en place de dépistages néonataux validés par la Haute Autorité de

Santé (HAS) et favorisant l'accès aux plateformes de séquençage à très haut débit pour la réalisation de diagnostic de certitude ;

- Le rôle des filières de santé maladies rares sera accru pour mieux coordonner les actions de l'ensemble des acteurs : équipes de soins, éducatives, réseaux européens de référence etc. Afin d'accompagner le patient aux étapes-clefs de sa prise en charge : annonce du diagnostic, transition vers la vie adulte, etc. ;
- Une meilleure lisibilité du parcours pour les patients et leurs aidants, avec un accès renforcé à l'information à travers des plateformes comme Orphanet, Maladies Rares infos services ou via les associations de patients. Il s'agit aussi de la création de plateformes de coordination en Outre-mer et d'expertise dans les centres hospitalo-universitaires ;
- Le partage des données afin de renforcer la recherche et l'émergence ainsi que l'accès à l'innovation : création d'entrepôts de données de qualité, interopérables et réutilisables pour les maladies rares ;
- L'accompagnement renforcé des personnes en situation de handicap lié à une maladie rare, ainsi que de leurs aidants : meilleure connaissance d'accès aux dispositifs, connaissance de leurs droits et des prestations auxquelles ils peuvent prétendre, ce qui implique une meilleure formation des professionnels de santé et des équipes sociales ;
- L'impulsion de cette dynamique française à l'échelle européenne.

En définitive, la France a réellement eu une influence indéniable sur d'autres pays européens et a permis une meilleure visibilité de ces maladies. L'élaboration des PNMR a grandement contribué à cet impact sur les États membres. C'est une sorte d'expertise à la française qui s'est ainsi répandue partout en Europe. En 2024, nous pouvons nous interroger sur l'impact réel de ces PNMR et nous demander, s'ils sont à eux seuls suffisants.

## 4. Description des acteurs français et européens

### 5. 1. Associations de patients

Les associations de patients ont un rôle très important pour sensibiliser l'opinion publique et les responsables politiques, permettant ainsi une mise à l'agenda politique d'une ou plusieurs problématiques de santé publique. Leur rôle de plaidoyer et de défense des droits et intérêts des patients est indispensable dans chaque système de santé<sup>23</sup>.

#### 5. 1. 1. France Asso Santé

France Asso Santé « la voix des usagers », créée en mars 2017, correspond à l'Union nationale des associations agréées d'usagers du système de santé introduite par le législateur par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2017, article L.1114-6 du CSP. Il s'agit de l'organisation de référence pour représenter les usagers du système de santé. Le législateur reconnaît officiellement sa mission comme étant d'intérêt public avec la loi du 26 janvier 2016, dite loi de modernisation du système de santé. Actuellement, en 2024, ce sont plus de 72 associations qui y adhèrent. Il y a des délégations territoriales constituées par des représentants régionaux et aptes à assurer un maillage territorial menant à un ancrage conséquent. Parmi les associations agréées figurent certaines dédiées aux maladies rares :

- Alliance Maladies Rares,
- Vaincre la Mucoviscidose,
- AFSA ; Association Française du Syndrome d'Angelman<sup>24</sup>.

L'association est une organisation de référence et un interlocuteur privilégié des autorités sanitaires afin de représenter les patients et de défendre leur intérêt. Cette fédération réalise les missions définies et autorisées par la loi :

- Organisation et représentation des patients et usagers du système de santé,
- Émission d'avis aux pouvoirs publics sur les politiques de santé ; ministères, administrations centrales de santé, agences régionales de santé, etc.,
- Animation du réseau associatif sur l'ensemble du territoire,
- Formation des représentants des usagers du système de santé<sup>24</sup>.

### 5. 1. 2. Alliance maladies rares

Alliance Maladies Rares est l'association française de référence pour les patients atteints de maladies rares. Cette structure a été créée le 24 février 2000, au lendemain des états généraux de la santé et du forum « *Maladies rares et système de santé* » tenu en 1999. Elle est née de la volonté de renforcer le poids des quelques associations de maladies rares déjà existantes, afin de consolider leur ancrage sur la scène politico-médiatique. Elle regroupe en 2024 près de 240 associations de patients touchés par des maladies rares.

L'objectif d'Alliance est de contribuer à améliorer la qualité de vie pour tous les patients à travers différentes missions :

- Faire connaître les maladies rares auprès de l'opinion publique, des pouvoirs publics et des professionnels de santé en informant sur les enjeux scientifiques, sanitaires et sociaux de ces maladies rares,
- Contribuer à un meilleur accès à l'information, au diagnostic, aux soins, aux droits, à la prise en charge et à l'insertion des malades,
- Soutenir les associations de patients,
- Promouvoir la recherche.

Par ailleurs, les missions de l'organisation sont incarnées par des actions emblématiques qu'elle réitère régulièrement. Il s'agit notamment d'actions permettant de donner de la visibilité à la cause des maladies rares :

- La marche des maladies rares organisée à Paris, dans le cadre du Téléthon,
- Les colloques d'information sous forme de journées de conférences et discussions autour de thématiques variées et regroupant différents acteurs, médecins, juristes, chercheurs etc., organisées tout au long de l'année partout sur le territoire national,
- La journée internationale des maladies rares organisée chaque année le 28 ou 29 février,
- La réalisation de supports d'information et de sensibilisation aux maladies rares pour tous les publics, sous formes de flyers, kits de sensibilisation, guides pratiques, etc.

De même, l'Alliance est aujourd'hui le principal interlocuteur de la sphère publique, professionnelle et institutionnelle, ce qui lui permet d'impacter directement les politiques de santé publique, les laboratoires et scientifiques du secteur<sup>25</sup>.

Leur activité de plaidoyer leur a permis de contribuer à de nombreuses avancées en travaillant étroitement avec les pouvoirs publics. L'organisation a ainsi contribué par exemple à :

- L'élaboration des différents PNMR,
- La mise en place des centres de référence,
- La création des filières santé maladies rares,
- La création d'une banque nationale de données.

L'enjeu actuel d'Alliance, comme le rappelait sa Vice-Présidente, Mme Hélène Berruë-Gaillard, dans un article paru dans le journal « *Le Pharmacien de France* » fin décembre 2023, est d'abolir l'errance diagnostique<sup>26</sup>. Cela implique d'avoir des professionnels de santé de première ligne informés et formés pour diagnostiquer ou orienter le patient vers un spécialiste ; mais aussi, une meilleure coordination entre tous les acteurs du système de santé : des industriels de santé jusqu'aux prescripteurs. Certaines orientations sont données : « *Il ne faut pas avoir peur de dire « je ne sais pas » ou « je me suis trompé » et réorienter le patient* »<sup>1</sup>.

L'errance diagnostique est un problème global de santé publique qui ne se limite pas uniquement aux maladies rares. Des moyens doivent être engagés pour que l'information soit délivrée aux médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé, et ce, dès l'université, au cours de la formation initiale.

### *5. 1. 3. Eurordis*

A l'échelle européenne, ce rôle de plaidoyer est assuré par Eurordis<sup>27</sup>. Basée à Paris où elle fut créée, Barcelone et Bruxelles, il s'agit d'une organisation à but non lucratif regroupant 1000 associations de maladies rares issues de 74 pays.

En effet, en 1997, Eurordis-Rare Diseases Europe est créée par quatre associations françaises :

- Association Française contre les Myopathies,
- AIDES Fédération Nationale,

- Vaincre la Mucoviscidose,
- La Ligue Nationale contre le Cancer.

Eurordis est à l'origine de la première conférence européenne sur les maladies rares et les médicaments orphelins à Copenhague en 2001. C'est aussi sous son impulsion qu'est créé le premier comité d'experts de l'Union européenne sur les maladies rares (EUCERD) en 2010. Les activités et missions d'Eurordis sont comparables à celles d'Alliance Maladies Rares, mais à l'échelle européenne, voire internationale. Eurordis plaide à l'échelle européenne pour une reconnaissance de tous les citoyens, quelle que soit leur pathologie, avec un diagnostic sans errance et l'accès à des technologies et traitements de pointe. Sa forte mobilisation incite l'Union européenne à adopter le règlement européen relatif aux médicaments orphelins. Cette contribution à la construction de la législation européenne conduira le législateur à faire adopter d'autres textes progressifs :

- 2006 : règlement sur les médicaments à usage pédiatrique, ceux-ci pouvant de plus avoir le statut de médicament orphelin,
- 2007 : règlement sur les médicaments de thérapie innovante,
- 2008 : communication de la Commission européenne intitulée les maladies rares un défi pour l'Europe<sup>28</sup>.

Plus récemment, en 2021, Eurordis a publié sa stratégie pour la période 2021-2030<sup>29</sup> avec trois principaux objectifs :

1. Élaborer un nouveau cadre politique européen pour atteindre des objectifs quantifiables permettant d'améliorer et prolonger la vie des patients d'ici à 2030. L'objectif est de faire des maladies rares une priorité de santé publique pérenne qui inclut les politiques européennes et les stratégies nationales de tous les pays de l'UE.
2. Atteindre les six objectifs suivants : un diagnostic en six mois, des parcours de soins de qualité nationaux, européens et transfrontaliers, un objectif d'amélioration de la survie de trois ans en moyenne et une réduction de la mortalité infantile des moins de cinq ans. Ces priorités dépendent de l'intensification de la R&D, mais aussi de l'obtention des données optimisées pour les individus vivants avec une maladie rare. Enfin, il s'agit d'améliorer

l'accessibilité aux traitements avec un objectif de 1000 nouvelles thérapies d'ici dix ans.

3. Contribuer à élaborer des politiques de santé inclusives ne laissant aucun patient de côté, indépendamment de l'État membre dans lequel il réside.

Eurordis est donc l'un des acteurs phares du plaidoyer en matière de maladies rares et contribue au quotidien à l'amélioration de la santé de tous les Européens concernés, à titre d'exemple, leur plaidoyer en faveur d'un plan d'action européen sur les maladies rares a été signé par 21 États membres en 2022.

## 5. 2. Acteurs de la prise en charge et de la recherche

### 5. 2. 1 *Fondation Maladies Rares*

La Fondation Maladies Rares<sup>30</sup> a été créée conjointement par l'AFM-Téléthon, Alliance Maladies Rares, l'INSERM, la Conférence des Directeurs Généraux de Centres Hospitaliers Universitaires et la Conférence des Présidents d'Université. Les CHU et Universités sont de véritables viviers de chercheurs et chercheuses au cœur de l'innovation scientifique. C'est un choix hautement stratégique de les associer de concert au travail de mobilisation des associations de patients.

La fondation représente un acteur majeur de coordination et d'impulsion de la recherche sur l'ensemble des maladies rares. Elle est créée le 7 février 2012 par décret du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, dans le cadre du PNMR2. L'enjeu est d'inciter à l'élaboration de projets de recherche et à la diffusion de connaissances dans le domaine.

Ses objectifs sont nombreux, notamment :

- Coordonner les acteurs nationaux de la recherche sur les maladies rares,
- Garantir l'accès aux plateformes technologiques et inciter aux appels à projets,
- Instaurer et permettre le suivi d'une banque de données nationale sur les maladies rares,

- Accompagner lors de l'instauration d'essais cliniques et permettre le lien entre la recherche publique et privée des produits de diagnostic mais aussi de thérapies innovantes,
- Représenter la France lors de l'élaboration de projets européens et internationaux.

Accélérer la recherche médicale est un enjeu d'intérêt général majeur. L'objectif est de permettre l'identification des pathologies tout en développant des candidats médicaments, ce qui contribue à l'amélioration du parcours de soin du patient. La politique scientifique menée par la fondation permet chaque année de capter quatre à six appels à projet sélectionnés selon des critères d'excellence scientifique.

Depuis sa création il y a onze ans, ce sont<sup>30</sup> :

- 138 projets de recherche qui ont été financés pour un montant de 5,45 millions d'euros pour permettre de développer des traitements,
- 253 projets de recherche financés pour un montant de 4,61 millions d'euros afin de développer des outils diagnostics et permettre l'identification précoce des maladies.

Par ailleurs, la fondation a créé en 2017 le club POC « *Proof of Concept* » ; il s'agit d'un club de valorisation de la recherche ayant pour vocation de mettre en lien les équipes de recherche académiques avec des partenaires industriels en dehors des appels à projet. Ce travail de fond rassemble les industriels qui souhaitent avoir un positionnement ou renforcer leurs pôles consacrés aux maladies rares. En cinq ans d'existence, 85 projets ont été présentés aux industriels et 70 mises en lien ont été effectuées. Ce qui est pertinent et particulièrement innovant, c'est qu'il y a une communication entre les différents acteurs du monde de la recherche : académiciens et industriels, qui peuvent mieux cerner les intérêts et les attentes des uns et des autres.

En guise d'illustration, ce partenariat s'est concrétisé en 2021 par la signature d'un accord exclusif de licence mondiale entre Satt Conectus (Société d'Accélération française du Transfert de Technologies) et Lysogene (programme de recherche) permettant de développer et de commercialiser un candidat médicament de thérapie génique dans le syndrome de l'X fragile. Le projet avait commencé le 6 avril 2018. Il

s'agit d'un exemple de collaboration de recherche prometteuse puisqu'à l'issue la licence commerciale obtenue par Lysogene est exclusive sur la technologie<sup>31</sup>.

En somme, le partenariat public-privé est probablement l'une des pistes les plus intéressantes pour favoriser l'évolution des prises en charge et l'amélioration de l'accès aux traitements. Cet aspect sera abordé plus loin dans ce manuscrit, afin de discuter des révisions les plus performantes et efficaces pour le développement des médicaments orphelins.

### *5. 2. 2. Filières santé maladies rares*

En France, on retrouve un autre ensemble d'acteurs rattachés à des établissements de santé et sous la responsabilité d'un médecin : il s'agit des « Filières Santé Maladies Rares » notées FSMR. On en dénombre 23 et elles couvrent de nombreuses pathologies. Ces filières naissent en 2011 avec le PNMR2.

A titre d'exemple, prenons la filière « *Cardiogen* » consacrée aux maladies cardiaques héréditaires ou rares, dirigée par le Pr Philippe Charron à l'AP-HP au sein de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Cette filière s'intéresse à trois groupes de maladies cardiaques : Cardiomyopathies, troubles du rythme et les cardiopathies congénitales complexes. Elle regroupe treize centres de référence partout en France, neuf laboratoires hospitaliers de diagnostic génétique, dix laboratoires de recherche et dix associations de patients. Elle constitue donc un acteur à part entière du réseau européen de référence « *ERN GUARD HEART* ».

Au sein de ces filières sont rassemblés différents protagonistes impliqués dans la recherche et la prise en charge des maladies rares :

- Centres de Références Maladies Rares (CRMR),
- Centre de Compétences Maladies Rares (CCMR),
- Centres de ressources,
- Laboratoires de diagnostic et de recherche,
- Associations de patients,
- Universités,
- Sociétés savantes,
- Etc.



Figure 1 - Le réseau des 23 filières de santé maladies rares  
d'après le site Internet de filières maladies rares. 2023.

Leurs missions consistent à répondre aux problématiques soulevées par les maladies rares : recherche, prise en charge, diagnostic et coordination des professionnels de santé autour d'un parcours de soin et de vie des patients. En pratique, une filière s'articule autour d'un ensemble de maladies rares aux caractéristiques communes comme l'évoque la figure 1 ci-dessus.

L'ensemble des filières orientent leurs actions autour de quatre axes de développement<sup>32</sup> :

- L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies rares sans aucune rupture dans leur parcours de soin : mise en place de Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS), création de la Banque Nationale de Maladies Rares (BNDMR), éducation thérapeutique du patient (ETP), etc.,
- La coordination de la recherche fondamentale, translationnelle, clinique et organisationnelle : innovations thérapeutiques et diagnostiques, accompagnement dans les appels à projet, etc.,
- Le développement de l'enseignement, de la formation et de l'information : collaboration à Orphanet, soutien et mise en place de

diplômes Universitaires et interuniversitaires, formation en ligne, développement professionnel continu,

- La coordination à l'échelle européenne et internationale avec l'harmonisation des recommandations de prise en charge à toutes les échelles.

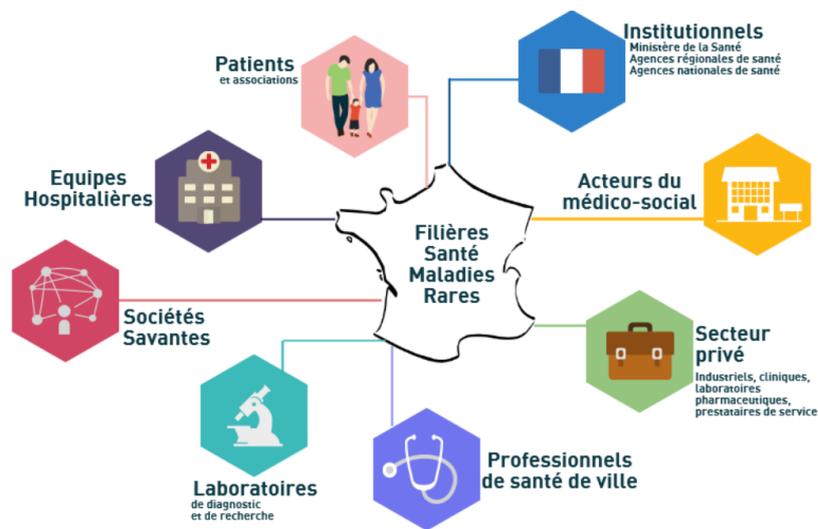


Figure 2 - Organisation des différents acteurs des filières santé maladies rares

d'après le site Internet de filières santé maladies rares. 2023.

A l'échelle européenne, leurs équivalents sont les ERNs<sup>33</sup> pour « *European Reference Networks* » créés en 2017. Ce sont des modèles directement inspirés des filières françaises ; on en compte 24 dont huit sont coordonnés par des centres de référence français.

### 5. 2. 3. Les laboratoires pharmaceutiques

Certains laboratoires pharmaceutiques sont spécifiquement ou partiellement orientés vers les maladies rares. La stratégie de certains laboratoires est de racheter de plus petites structures afin de renforcer leur portefeuille. C'est le cas du laboratoire français IPSEN qui a racheté le laboratoire canadien Clementia Pharmaceuticals en février 2019. Cette firme avait développé le palovarotène, molécule à l'intérêt thérapeutique

unique pour le traitement de la fibrodysplasie osseuse progressive (FOP), maladie osseuse très rare.

A l'époque, ce candidat médicament était en phase de développement avancé. Plus récemment, le 29 juin 2023 ISPEN annonçait<sup>34</sup> que le comité consultatif sur les médicaments endocriniens et métaboliques (EMDAC) de la FDA avait rendu un avis favorable. Les experts estimaient sa balance bénéfice/risque positive dans le cas de patients atteints de FOP.

Le 16 août 2023, un nouveau communiqué de presse<sup>35</sup> du laboratoire annonçait que la FDA venait d'approuver l'autorisation de mise sur le marché du Sohonos® ; spécialité à base de capsules de palovarotène, chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans pour les filles et de plus de 10 ans pour les garçons, atteints de FOP, afin de ralentir la progression de la maladie. Ce médicament a obtenu un statut orphelin puisqu'il est le premier médicament autorisé à ce jour pour cette maladie touchant 400 personnes aux États-Unis et 900 personnes dans le monde.

Un succès en demi-teinte pour IPSEN, car le Comité à usage Humain des médicaments (CHMP) de l'EMA a rendu en mai 2023 un avis négatif pour le Sohonos® dont la balance bénéfice/risque n'a pas été jugée favorable<sup>36</sup>. L'avis a été suivi par la Commission européenne<sup>37</sup> qui a décidé en juillet 2023 de refuser l'AMM.

Une perte de chances pour les patients du vieux continent par rapport aux patients américains ? La Commission européenne est réputée, certes, pour un certain niveau d'exigence en matière de sécurité et d'efficacité. Ces divergences d'appréciation entre les agences sanitaires interrogent et seront commentées ultérieurement. L'égalité de traitement de ces patients au niveau planétaire doit-elle être poursuivie ? C'est une question relativement complexe, puisque l'interprétation d'un rapport bénéfice/risque est toujours relative.

Cette stratégie de rachat de petits laboratoires par les *BigPharmas* est fréquente et représente toujours en 2024 le principal vecteur d'innovation. Un autre exemple révélateur est illustré par le géant suisse Roche, laboratoire pharmaceutique qui a racheté, en février 2019, le laboratoire américain « *Spark Therapeutics* », plutôt orienté

dans les thérapies géniques. Ce laboratoire a mis au point le voretigène néparvovec, commercialisé sous le nom de marque Luxturna®, traitement contre les troubles héréditaires de la rétine occasionnant des cécités<sup>38</sup>. Par ailleurs, en 2018 le géant pharmaceutique Novartis avait acquis les droits de commercialisation européens de ce traitement. En 2019, au moment de son rachat par Roche, Spark développait un candidat médicament SPK-8011 contre l'hémophilie, une autre thérapeutique prometteuse qui pourrait faire l'objet d'un médicament de niche.

Les exemples sont nombreux, le dernier évoqué est celui du laboratoire SERB « Société d'Études de Recherches Biologiques », groupe pharmaceutique international spécialisé dans les médicaments à destination des maladies rares. Son portefeuille de médicaments de niche vise à répondre à des besoins thérapeutiques non satisfaits, notamment pour les formes d'épilepsie et troubles neuromusculaires graves. Ce laboratoire est présent dans 80 pays dont la France (ce qui lui octroie une présence directe sur le sol européen.)

En juin 2023, ce laboratoire a acquis le Xuriden®, médicament à destination des adultes et des enfants atteints d'acidurie orotique héréditaire (HOA), maladie orpheline rare associée à une anémie mégaloblastique, un retard de croissance, un retard de développement, une épilepsie, une susceptibilité importante aux infections ainsi qu'à la présence de cristaux d'acide orotique dans l'urine<sup>39</sup>. Le médicament est autorisé aux États-Unis depuis le 4 septembre 2015 et appartient à Wellstat Therapeutics inc. Désormais, SERB compte pouvoir le commercialiser en Europe pour que les patients atteints par la pathologie puissent en bénéficier.

Ainsi, la plupart des laboratoires pharmaceutiques procèdent de la même façon au rachat des « *biotechs* », stratégie utile pour limiter leurs coûts de R&D qui peuvent représenter jusqu'à 20%<sup>40</sup> de leur chiffre d'affaires (CA) et dont le rendement est incertain. Les transactions peuvent atteindre des sommes pharaoniques : 1,31 milliard de dollars déboursés par Ipsen pour le rachat de Clementia ; 4,3 milliards de dollars pour le rachat de Spark therapeutics par Roche<sup>40</sup>. Ces sommes se répercutent sur le prix des médicaments, ces niveaux élevés feront l'objet d'un développement ultérieur. S'il est vrai que ces montants paraissent excessifs, il est clair que cette stratégie apparaît moins risquée pour les laboratoires pharmaceutiques dominant le marché.

En effet, il est beaucoup moins onéreux et bien plus rapide de racheter des molécules associées à un certain niveau de preuve, plutôt que de se risquer à engager des investissements en R&D pour des programmes de recherches internes lourds et à l'avenir incertain.

### 5. 3. Autorités sanitaires

Nombreux sont les ministres en charge de la santé ou de la recherche qui se succèdent à la tête des ministères. La continuité de leurs actions demeure généralement assurée pour garantir une ligne directrice qui est ensuite appliquée par les directions administratives centrales concernées.

La dernière mandature à l'origine de mesures en faveur des médicaments orphelins est celle du premier gouvernement du Président de la République : Emmanuel Macron et de ses ministres en charge d'une part des solidarités et de la santé, d'autre part de l'enseignement supérieur et de la recherche. Ce tandem, occupé respectivement par Agnès Buzyn, de mai 2017 à février 2020, et Frédérique Vidal, de mai 2017 à mai 2022, a donné lieu au PNMR3<sup>16</sup>, plan dans lequel la structuration des filières de santé maladies rares se voit réinvestie et dotée de davantage de moyens.

Le 6 novembre 2019 aux rencontres RARE à la Cité des Sciences et de l'Industrie à Paris, Agnès Buzyn rappelle aux acteurs présents l'enjeu majeur de cette politique : « *coordonner les actions de chacun et éviter la dispersion d'énergie* ». L'accent est aussi mis sur l'accessibilité aux thérapies innovantes à un stade précoce via « *l'usage compassionnel* » et « *l'accès précoce* », dispositifs permettant de prescrire un médicament pour une maladie rare en présumant un rapport bénéfice/risque favorable en absence de données disponibles<sup>41</sup>. Ce tandem visait une politique de santé et de recherche « *ambitieuse* », notamment par le pluralisme d'acteurs rassemblés autour du médicament orphelin. Un objectif primordial des pouvoirs publics est notamment d'accentuer les partenariats publics/privés, avec les industriels du secteur.

Plus récemment, le 28 février 2022, la Présidence française de l'Union européenne a organisé à Paris une conférence ministérielle intitulée « *Parcours de soin et d'innovation pour une politique de l'UE des maladies rares*<sup>42</sup> ». L'ensemble des

ministres de la santé de l'UE étaient réunis autour de Stella Kyriakides, Commissaire Européenne à la santé et à la sécurité alimentaire, afin d'identifier les leviers d'action pour une meilleure coopération à l'échelle européenne, notamment pour renforcer le poids des RERs. Cette conférence pré-dessinait les champs d'action que la révision de la stratégie pharmaceutique prévoit de développer : le renforcement de la politique européenne sur la recherche des maladies rares avec l'European Joint Programme on Rare Diseases (EJP-RD), l'instauration progressive de l'espace européen des données de santé, le développement des biotechnologies, etc.

Cette dynamique européenne est étroitement liée à l'impulsion française qui, sous sa présidence du Conseil de l'Europe a lancé le plan « RARE 2030<sup>43</sup> », en en faisant le cheval de bataille de sa présidence. Le ministre en charge de la santé de l'époque, Olivier Véran, s'est engagé le 23 février 2021 à inscrire la lutte contre les maladies orphelines comme l'une des priorités du Conseil de l'Europe présidé par la France à partir de janvier 2022. Sous la présidence française a été lancée la mise en œuvre des recommandations de RARE 2030 pour insuffler une nouvelle politique européenne.

C'est ainsi que les dirigeants politiques ont activement participé au renforcement des Réseaux Européens de Référence et à la révision du règlement européen sur les médicaments orphelins. Pour rappel, en 1995, la France avait déjà profité de sa fonction de présidence de l'Union européenne pour introduire un projet de règlement européen sur les médicaments orphelins.

Le plan RARE 2023 est une étude prospective rassemblant toutes les parties prenantes visant à l'amélioration du quotidien des patients et de leurs parcours de soins sur l'ensemble du territoire européen. Ce plan s'est accompagné d'un ensemble de recommandations politiques menant à des scénarios privilégiés d'ici 2030. Cette étude a été présentée en février 2021 après deux ans d'élaboration. L'une des propositions est le renforcement du rôle des ERN afin de faciliter l'accès aux médicaments orphelins. Elle est reprise dans la révision des politiques européennes sur le médicament orphelin que nous verrons plus tard.

Le plan RARE 2030 propose 8 recommandations<sup>29</sup> :

1. Définition d'un nouveau cadre politique européen afin de guider la mise en œuvre de plans et stratégies nationaux intégrés et de long terme,
2. Permettre un diagnostic plus tôt, plus rapide et plus précis,
3. Instaurer un écosystème apportant un soutien politique, financier, opérationnel et technique pour garantir l'accès à des soins de haute qualité,
4. Développer une prise en charge intégrée et centrée sur le patient,
5. Faire la promotion de la participation, de l'engagement, de l'implication et du leadership des personnes malades,
6. Garantir une R&D innovante et guidée par les besoins des malades,
7. Permettre l'optimisation des données et leur utilisation au bénéfice des patients et de la société,
8. Garantir l'accès à des traitements disponibles, accessibles et abordables.

## 5. Description des outils mis en place par les pouvoirs publics

### 6.1. Orphanet

Orphanet est un portail et serveur d'informations dédié aux maladies rares et aux médicaments orphelins. Ce portail a été créé par Annie Wolf en 1997, à la demande de Simone Veil, alors ministre des affaires sociales et de la ville, et de la mission conjointe avec l'INSERM, intitulée « *Médicaments orphelins et médicaments pédiatriques* ». D'autres acteurs participeront à son élaboration, notamment l'ancêtre de la HAS, la Direction Générale de la Santé (DGS) et de nombreuses associations de patients<sup>44</sup>.

Ségolène Aymé, médecin généticien, a participé activement à l'élaboration de ce projet d'ampleur pour constituer les premières bases de données relatives aux maladies rares. En effet, elle s'est appuyée sur sa propre expérience de clinicienne en génétique médicale qui avait commencé à constituer dès 1974, une base de données des maladies génétiques et syndromes malformatifs qu'elle observait. Elle était alors limitée par la technologie informatique sommaire de l'époque. C'est notamment par l'avènement de l'informatique qu'Orphanet a pu se déployer et se perfectionner pour devenir l'outil concret et utile que l'on connaît aujourd'hui, en 2024.

Ce portail est en libre accès pour tous les publics, patients, professionnels de santé etc. L'ambition initiale est de permettre aux patients d'avoir accès gratuitement à toutes les informations conformes aux données actuelles de la science concernant leur maladie. Ce portail s'est initialement heurté à une certaine résistance des professionnels de santé mais aussi des autorités, réticents à l'idée de diffuser des informations de santé sur Internet.

Orphanet comprend une liste complète des maladies rares et est mis à jour annuellement. Pour être référencée, chaque maladie doit être décrite chez au moins deux individus indépendamment, dans des publications scientifiques internationales. Chaque maladie doit être référencée par un nom principal et un identifiant numérique unique le « *code ORPHA* », attribué de manière aléatoire par la base de données<sup>45</sup>. Chaque code est unique et stable dans le temps. Le système de nomenclature est multi-hiérarchique et poly-parental :

- Spécialité médicale,
- Critères cliniques pour le diagnostic et la thérapeutique.

S'y ajoute un niveau de précision supplémentaire de classification, ces trois groupes organisent la structure relationnelle :

- Groupe de pathologie,
- Pathologie,
- Sous-type d'une maladie.

Toujours annuellement, Orphanet publie un cahier pour l'ensemble des maladies rares référencées avec la prévalence et l'incidence de chaque pathologie<sup>46</sup>. Ainsi, en 2024, Orphanet est la référence mondiale en matière de données sur les maladies rares ; c'est encore une illustration de l'impulsion française liée aux maladies rares.

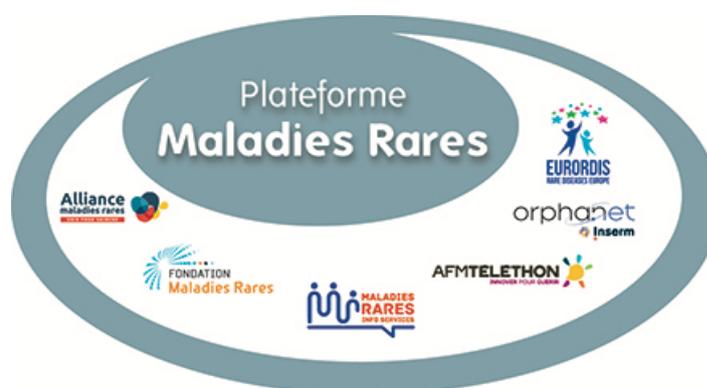
## 6. 2. La plateforme maladies rares

La « *Plateforme Maladies Rares* » est un lieu rassemblant différents experts et acteurs engagés en faveur des maladies rares. Cette plateforme est créée en 2001 dans les locaux de l'hôpital Broussais, par le ministère en charge de la santé, conjointement avec l'association AFM-Téléthon. Cette initiative des pouvoirs publics est novatrice puisque sur un même site, on retrouve l'ensemble des acteurs :

- Représentants d'associations de malades, de professionnels de santé et de la recherche,
- Acteurs privés et acteurs publics,
- Salariés, bénévoles,
- Intervenants français, européens et internationaux.

L'enjeu et l'esprit de cette plateforme est de créer, en un même lieu, un pôle de compétences et de connaissances consacré aux maladies rares où différents acteurs travaillent ensemble dans un lieu privilégié, avec des espaces de réunion à leur disposition. Les objectifs sont nombreux, mais il s'agit toujours de garantir la visibilité des maladies rares et de les porter comme enjeu de santé publique.

La plateforme encourage également la création et l'activité des associations de maladies rares. Elle vise, en outre, à soutenir et à renforcer la recherche pour trouver des traitements.



*Figure 3 - Schéma reprenant les différents partenaires de la plateforme maladies rares d'après le site Internet de la plateforme maladies rares. 2023.*

La plateforme est composée de six entités autonomes :

- Alliance Maladies Rares,
- AFM-Téléthon (financier notamment par les dons du téléthon),
- Eurordis,
- Fondation Maladies rares,
- Maladies Rares Info Services,
- L'INSERM, en charge d'Orphanet<sup>47</sup>.

La plateforme maladies rares est un succès puisque cette collaboration entre les acteurs entraîne une vraie dynamique, offrant une meilleure visibilité des maladies rares à la fois nationale, européenne et internationale. C'est aussi un succès par la perception que les acteurs extérieurs ont de cette initiative. En effet, les professionnels y voient un lieu de ressources exceptionnelles, et nombreuses sont les associations de malades la considérant comme « *la maison des associations* » où des locaux sont disponibles pour accueillir leurs réunions, aller à la rencontre et échanger avec d'autres acteurs engagés. Sur l'année 2022, ce sont 450 réunions qui se sont tenues sur la plateforme et plus de 6 000 acteurs de la lutte contre les maladies rares ont pu s'y rencontrer<sup>48</sup>.

### 6. 3. Banque nationale de données maladies rares

Un autre outil indispensable et utile à étudier est la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). Ce projet a été financé dans le cadre du PNMR2 par le ministère de la santé et de la prévention, et son élaboration et approvisionnement se font par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) à la demande de la DGOS. Cet accord a été signé fin septembre 2015. L'AP-HP est garante du traitement des données, en termes de conformité et de confidentialité.

Cette banque de données vise à faciliter le recueil des données relatives aux maladies rares, puisque l'incidence et la prévalence des maladies rares ne permettent pas de réaliser des études populationnelles de qualité. Au 20 septembre 2023, la banque recense 1 200 000 dossiers patients et 5 600 maladies rares ce qui n'est clairement pas négligeable pour un dispositif existant depuis moins de dix ans<sup>49</sup>.

La BNDMR travaille étroitement avec les FSMR et leurs centres de référence et de compétences dédiés. De futures collaborations sont en discussion, notamment avec l'INSERM et son équipe d'ingénierie des connaissances et informatique médicale (LIMICS) ainsi qu'avec Orphanet.

Les outils promus par les pouvoirs publics illustrent, avec les différents PNMR, la volonté politique d'œuvrer en faveur des maladies rares et des médicaments orphelins. Si, à l'échelle européenne, la France fait figure de pionnière et de moteur en termes

de politique, le volet législatif à l'échelle européenne s'est avéré indispensable pour faciliter l'émergence des médicaments orphelins.

## II. Cadre législatif européen pour le médicament orphelin et comparaisons internationales

La législation européenne est élaborée tardivement à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle. Elle apparaît pour répondre à l'absence d'offre des médicaments orphelins qui était jusqu'alors inexistante. Par l'instrument juridique, le législateur introduit des incitations pour encourager la R&D ; et d'emblée à l'échelle européenne, puisque la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché est déjà bien rodée.

### 1. Cadre législatif européen

Le point de départ de la réglementation européenne est le projet de règlement du 20 décembre 1995 relatif aux médicaments orphelins. Le règlement n°141/2000 de décembre 1999 dit « *règlement du médicament orphelin* » s'inspire de l'Orphan Drug Act. La définition du médicament orphelin y est introduite.

A ce règlement sont associés des programmes d'actions comme les programmes cadres couvrant la période de 1994 à 1998 sur le traitement des maladies rares, puis, entre 1998 à 2002, l'accent a été mis sur le soutien financier de la recherche sur les maladies rares.

Le règlement n°141/2000 introduit un mécanisme incitatif pour les laboratoires pharmaceutiques, afin d'accélérer la commercialisation. Il étend également l'extension de l'exclusivité commerciale portée à dix ans en principe puisque des dérogations sont possibles pour les médicaments similaires si :

- Le titulaire de l'AMM donne son accord,
- Les quantités produites sont insuffisantes,
- Le médicament similaire a une meilleure balance bénéfice/risque.

Le règlement crée au sein de l'EMA le « *Comité des Médicaments Orphelins* » (COMP) à l'origine d'une procédure pour la désignation des médicaments orphelins.

Un deuxième règlement, Règlement n°847/2000 du 27 avril 2000, définit les critères de désignation de médicaments orphelins et évoque les concepts de médicaments

« *similaires* » et de « *supériorité clinique* » nécessaires à l'évaluation de la durée de l'exclusivité commerciale.

Le règlement n°726/2004 de mars 2004 impose l'obtention d'AMM par une procédure européenne centralisée pour les médicaments orphelins. Il permet aussi au CHMP d'émettre des recommandations concernant l'usage compassionnel. La même année, la Commission européenne en 2004 crée en une task force intitulée « *Les maladies rares : un défi pour l'Europe*<sup>50</sup> ».

Le règlement n°2049/2005 de décembre 2005 ajoute à la précédente législation la gratuité des services et avis scientifiques fournis aux PME.

Le règlement n°507/2006 de mars 2006 régit la mise en place d'une procédure d'obtention d'AMM conditionnelle. La même année, en décembre, le règlement n°1901/2006 prolonge la durée de l'exclusivité commerciale portée à douze ans pour les médicaments orphelins pédiatriques.

En 2009, le Conseil des ministres de la santé européen émet une recommandation obligeant chaque État membre à se doter d'un plan maladies rares à l'horizon 2014, à l'exemple de la France. On peut effectivement parler de « *situations européennes* » puisqu'aujourd'hui 25 pays européens ont adopté un plan ou une stratégie maladies rares au contenu plus ou moins hétérogène. Cependant, beaucoup d'États n'ont pas les finances publiques nécessaires pour labelliser les centres d'expertise, le codage des patients atteints de maladies rares dans les systèmes d'information des données, et/ou ont peu de possibilités de collecter les informations relatives aux patients.

En 2016, la task force est devenue « *Eucerd* » qui est un comité à l'origine de recommandations, avant d'être dissout quelques mois plus tard car la Commission européenne estimait que « *les maladies rares avaient acquis la légitimité nécessaire pour être traitées comme toutes les autres.* »<sup>51</sup>

Enfin, le règlement n°781/2018 du 29 mai 2018 met à jour la définition du médicament similaire au regard de l'évolution des connaissances scientifiques et techniques. La notion de substance active similaire dépend de la catégorie de médicament visée :

- Médicament chimique,
- Médicament biologique,
- Médicament de thérapie innovante (MTI),
- Médicament radiopharmaceutique.

Ainsi, la Commission européenne a fait des maladies rares un domaine d'action prioritaire dès le règlement des médicaments orphelins de décembre 1999.

## 2. Procédure réglementaire d'obtention de la désignation orpheline

La désignation de médicament orphelin découle d'une procédure centralisée spécifique, menée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)<sup>52</sup>. La démarche est coordonnée par le promoteur qui doit obligatoirement être établi au sein de l'UE. La demande de désignation peut se faire à tout stade du développement du médicament, mais doit toujours être réalisée avant le dépôt de demande d'AMM. Le dossier doit montrer que l'ensemble des critères de désignation sont remplis. La procédure se fait en ligne sur le site Internet « IRIS », portail de l'EMA et comporte deux étapes.

La première étape est facultative mais fortement recommandée, il s'agit du « *pre submission meeting* ». C'est un avis préalable qui était obligatoire jusqu'en juillet 2015. Cette étape est utile pour améliorer le taux de réussite de la procédure. La demande doit être réalisée deux mois avant la date de soumission ; plusieurs documents doivent être transmis par voie électronique au moins une semaine avant la réunion de délibération : liste de questions, présentation PowerPoint, liste des participants, projet de formulaire de demande.

La deuxième étape est le « *submission meeting* » qui est obligatoire et fait partie de la procédure de désignation qui dure 90 jours. Le COMP doit être averti au moment du dépôt de la demande, quelques jours avant la date finale de soumission. Les informations à transmettre sont, entre autres, le nom du Principe Actif (PA), l'indication orpheline et la date supposée du dépôt. Une première version du dossier et sa présentation doivent être envoyées une semaine avant la réunion.

Une fois que l'EMA juge le dossier recevable, la procédure de désignation peut commencer ; sa durée est de 90 jours maximum et elle est encadrée par deux coordinateurs :

- Un membre du COMP,
- Un membre de l'EMA.

C'est l'EMA qui fixe le calendrier de soumission. Les coordinateurs transmettent ensuite leur rapport d'évaluation au COMP qui rendra son avis sous 90 jours. La Commission Européenne (CE) autorise dans les 30 jours qui suivent l'avis du COMP. En cas d'avis favorable, le MO est inscrit au registre communautaire des MO<sup>10</sup>.

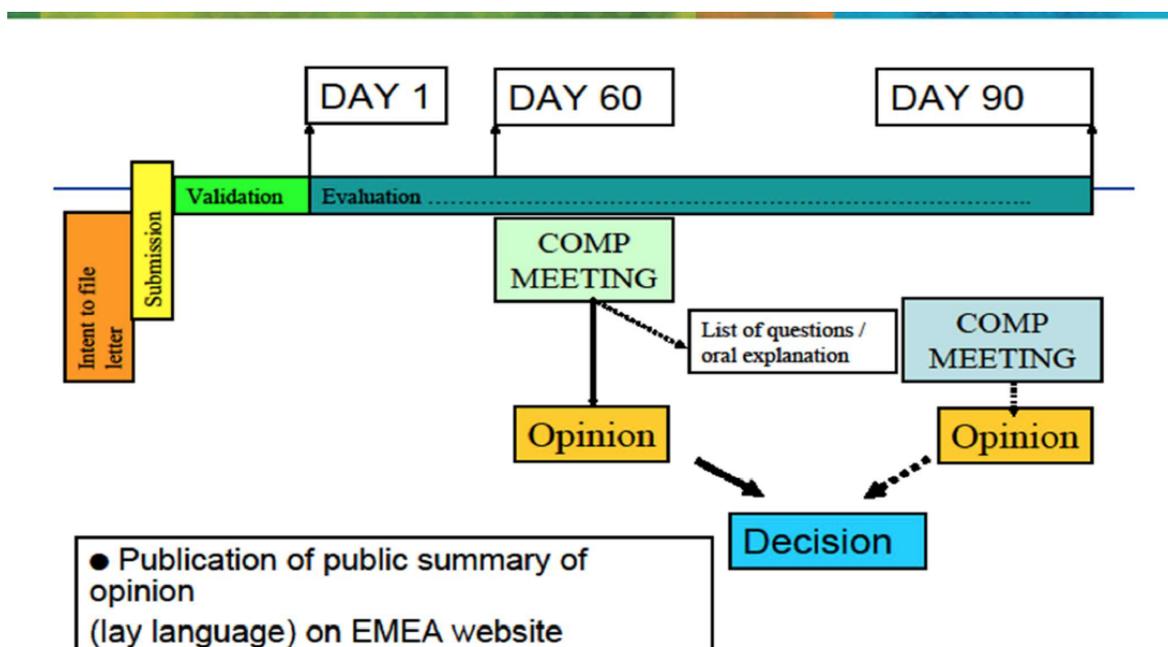


Figure 4 - Schéma explicatif du parcours de la désignation orpheline : de la demande à l'obtention. Site Internet de l'EMA, 2023.

L'avis du COMP est rendu par consensus ou par majorité des deux tiers. Si l'avis rendu est négatif, le promoteur en est informé et retire son dossier. S'il choisit de ne pas retirer le dossier, il peut faire appel devant le COMP sous 90 jours. Le retour de la Commission européenne se fait par notification au promoteur et par transmission simultanée à l'EMA ainsi qu'aux agences nationales.

L'EMA encourage la procédure de désignation en parallèle auprès de la FDA par le biais d'un formulaire de demande commune « *l'application form* ». Trois coordinateurs et experts sont donc nommés par le COMP. L'Application Form contient des renseignements administratifs de même type que pour une demande d'AMM traditionnelle :

- Nom de la substance active,
- Indication orpheline proposée,
- Nom de la spécialité, dosage, forme pharmaceutique et voie d'administration,

- Nom et adresse du promoteur,
- Nom et adresse du fabricant de la substance active et du médicament.

Le dossier de demande de désignation orpheline est composé de différents modules dont la composition est commentée ci-dessous.

## 2.1. Composition des modules

Le positionnement de la demande est un axe important et fait référence à l'article 3 du règlement n°141/2000. Le dossier comprend les modules A à E<sup>10</sup>.

### 2.1.1. Module A

Le module « A » consiste en la description de la maladie sur la base de la littérature scientifique, notamment en termes de physiopathologie, symptômes etc. de manière plus large que l'indication orpheline. Prenons l'exemple du myélome multiple (MM) : l'indication peut être un traitement de seconde intention. Il s'agit également de définir l'indication orpheline proposée et notamment la cible du traitement puisque c'est à partir de cette cible que la prévalence sera calculée.

La plausibilité médicale est un point majeur du dossier et du module A. Ce sont des hypothèses formulées, fondées et étayées par le mécanisme d'action et les résultats d'études préliminaires. Si l'objectif est de toucher une sous-population de malades, la justification doit passer par des bases physiopathologiques et cliniques. L'enjeu pour le COMP est d'éviter le phénomène de « *salami slices* » qui consiste à « *saucissonner* », redécouper les indications car l'indication doit être envisagée dans sa globalité. Enfin, la maladie doit être fatale ou invalidante : elle doit mettre en danger la vie ou provoquer une invalidité importante. On considère également la chronicité et la gravité de l'affection.

### 2.1.2. Module B

Le module « B, prévalence », doit contenir des données précises et objectives sur la prévalence de la maladie. L'appréciation se fait au moment de la demande sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne. Plus la maladie est rare, plus la démonstration de la prévalence est complexe. Les données utilisées sont issues de

journaux scientifiques à comité de lecture (PubMed), de bases de données (Eurocan, Globoca etc.) ou de registres conformes à la méthodologie et aux normes scientifiques.

A défaut, l'exploration de registres hospitaliers, d'enquêtes auprès de médecins, de statistiques de ventes de médicaments et des déclarations d'experts peuvent être des données précieuses même si elles seront à considérer avec plus de recul. Lorsque les données de prévalence pour l'Union européenne ne sont pas disponibles, des données fournies par les États membres peuvent être utilisées. Il faudra formuler et justifier les hypothèses concernant la validité d'extrapolation de ces données. Ainsi, si la prévalence estimée est proche du seuil, il faudra réaliser une prévalence plus précise s'appuyant sur l'utilisation d'une méthodologie statistique complexe afin d'en garantir la fiabilité scientifique.

### *2.1.3. Module C*

Le module « C » correspond au retour sur investissement défini par le règlement n°141/2000. Ce module définit une forme de transparence dont les laboratoires pharmaceutiques doivent faire part concernant les frais engagés et les subventions éventuellement obtenues. Les revenus potentiels des ventes, les coûts de développement et de production, ne doivent pas permettre un retour sur investissement au regard des frais engagés pour obtenir la désignation orpheline. Un expert-comptable de l'UE certifie l'exactitude de ces données.

### *2.1.4. Module D*

Le module « D » concerne les autres méthodes de diagnostic, prévention ou traitements disponibles dans l'UE. C'est une partie à compléter obligatoirement. Il existe deux cas de figure :

- Les alternatives n'existent pas dans cette indication,
- Les méthodes disponibles sont insuffisantes ou leurs bénéfices notables restent à prouver. Les défaillances de ces méthodes doivent être prouvées à partir de références solides : efficacité inconstante, tolérance discutable et/ou un mode d'administration dangereux.

Au moment de la demande, du fait de la difficulté à prouver le bénéfice notable, plus de 70% des demandes utilisent le critère du bénéfice clinique significatif, dont la réévaluation se fera au moment de l'octroi de l'AMM. On parle ainsi soit d'Avantage Cliniquement Pertinent (ACP) soit de Contribution Majeure à la Prise en charge du Patient (CMSP).

Ces appellations se basent sur des hypothèses pharmacologiques plausibles pouvant espérer :

- Une meilleure efficacité,
- Une amélioration du profil de sécurité,
- Des propriétés pharmacocinétiques favorables,
- Une meilleure accessibilité dans toute l'UE,
- Une diminution des problèmes d'approvisionnement,
- Une diminution des problèmes de sécurité liés à l'origine du produit,
- Une diminution des difficultés prouvées liées à la voie d'administration, à la formulation.

#### *2.1.5. Module E*

Le module « E » est consacré au résumé du stade de développement actuel. L'élaboration de la « brochure investigateur » permet de résumer toutes les données disponibles du développement pharmaceutique, les études in vitro, précliniques et cliniques. C'est aussi là qu'est défini le statut réglementaire du produit.

## **2.2. Avantages de la désignation orpheline**

La désignation orpheline ouvre des droits à des mesures incitatives. Dans un premier temps, un avis sur la demande de désignation du médicament pour une indication thérapeutique donnée est rendu. On parle de couple « *médicament/indication*<sup>13</sup> » ; il peut exister plusieurs couples. La désignation n'est pas acquise définitivement, des réévaluations peuvent se faire tout au long de la vie du médicament.

Chaque année, le promoteur fournit un rapport sur l'état de développement du médicament orphelin. Ce rapport est fait par indication, il n'y a pas de changement d'indication possible en cours de route. Le formulaire de demande doit être mis à jour

ainsi que le résumé du développement. Le contenu du rapport est structuré comme suit :

- Résumé du développement : études précliniques, cliniques,
- Plan de développement futur,
- Devenir des études conduites,
- Statut du produit au sein de l'Union européenne et en dehors,
- Subventions reçues,
- Décision éventuelle de cesser le projet.

Il doit être soumis au maximum deux mois après la date d'obtention de la désignation. À tout moment, le médicament peut être radié du registre des désignations orphelines. Une fois les critères de désignation à nouveau justifiés, et vérifiés dans la demande d'AMM, la désignation est obtenue. Dès lors que les critères ne sont plus réunis au moment de l'octroi, il peut y avoir suppression du statut orphelin ou de la désignation orpheline ainsi, qu'une radiation du registre des désignations orphelines.

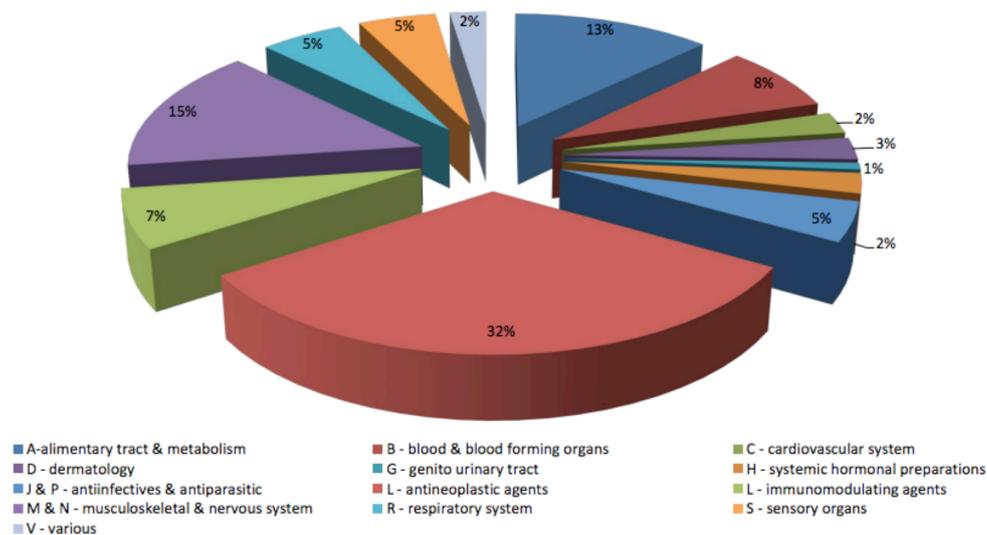
Entre 2000 et 2020, il y a eu 190 AMM centralisées obtenues pour des médicaments orphelins<sup>53</sup> pour 3 678 demandes de désignation orphelines initiales. Sur cette période, 2 397 désignations ont été octroyées, 32 ont été refusées et 1 063 ont été retirées, après soumission de la demande par les promoteurs. En réalité, les désignations obtenues bénéficient souvent à des médicaments ayant déjà un statut orphelin et dont les laboratoires demandent une désignation orpheline pour une autre indication. Comme le montrent les données présentées, obtenir une désignation orpheline pour un candidat médicament n'est pas la garantie d'obtenir une AMM. Un médicament peut ne jamais être commercialisé. Ce phénomène explique le décalage existant entre le nombre de désignations orphelines octroyées et le nombre de médicaments orphelins commercialisés.

Depuis 2017, le nombre de désignations orphelines pour de nouvelles indications diminue, l'exemple de l'année 2020 le confirme. En effet, en 2020, 149 désignations orphelines ont été octroyées mais, parmi elles, seulement 21 sont des désignations orphelines pour de nouvelles indications. En 2022, 176 désignations orphelines ont été octroyées dont 41 incluent une nouvelle indication pour 21 AMM octroyées<sup>54</sup>, une

légère hausse même s'il semblerait que les laboratoires pharmaceutiques se focalisent sur certaines indications rares<sup>53</sup>.

Les aires thérapeutiques majoritairement concernées par l'octroi d'AMM pour la période 2000-2020 sont :

- Les agents antinéoplasiques 32% ;
- Le système digestif et métabolisme 13%.



*Figure 5 - Répartition par aires thérapeutiques des opinions positives pour les désignations orphelines octroyées sur la période 2000 - 2020 d'après Fraisse, 2022.*

Le registre des désignations orphelines n'est pas figé dans le temps. C'est un document en perpétuelle évolution, avec de nouvelles désignations mais également, des radiations. Un médicament est inscrit pour une durée limitée au-delà de laquelle il peut être radié notamment pour trois motifs<sup>10</sup> :

- A la demande du promoteur à tout moment,
- Lors de l'octroi de l'AMM si les critères de désignation ne sont plus remplis,
- A la fin de la période d'exclusivité commerciale, dix ans en principe pour un médicament orphelin et douze ans si l'usage est pédiatrique. Toutefois, cette

période peut être ramenée à six ans si, à la fin de la cinquième année, les critères de désignation ne sont plus remplis et/ou qu'il existe suffisamment de données prouvant la rentabilité du médicament, de telle sorte que l'exclusivité commerciale n'apparaît plus justifiée.

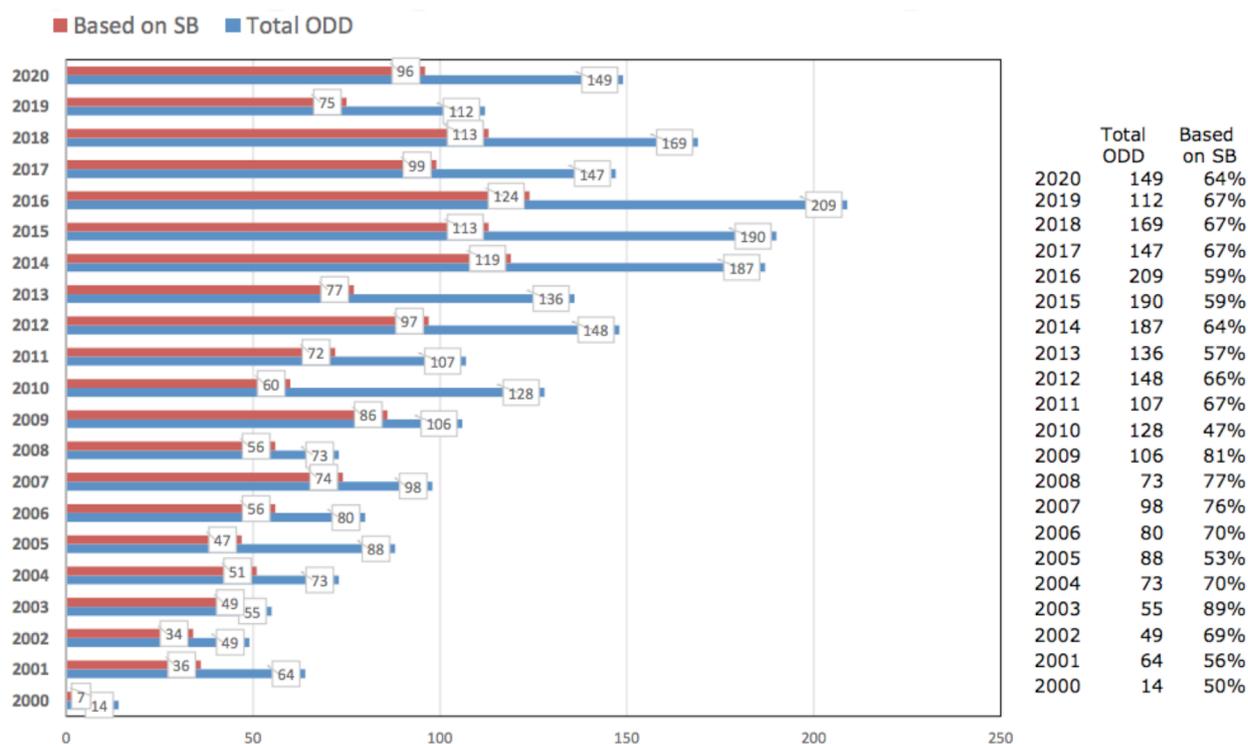


Figure 6 - Répartition des désignations orphelines à partir du bénéfice significatif et le nombre de désignations orphelines totales d'après Fraisse, 2022.

La Figure 6 montre la répartition du nombre de désignations orphelines basées sur le bénéfice significatif (SB) par rapport au nombre total de désignations orphelines (ODD). A titre d'exemple, pour l'année 2020 sur les 149 demandes de désignations orphelines seulement 96 témoignent d'un bénéfice significatif.

En 2019, 535 des désignations orphelines octroyées depuis le début des années 2000 ont expiré ou ont été retirées. Ainsi, il reste approximativement 1 700 désignations actives en 2024<sup>55</sup>. Or, sur la période 2000-2024, le nombre d'approbations ayant conduit à une AMM est bien moins conséquent : 206 pour 173 produits différents, pour les 7000 maladies orphelines identifiées<sup>53</sup>.

Afin de comprendre pourquoi des avantages sont liés au statut orphelin, il faut bien comprendre que le processus de R&D et de commercialisation d'un médicament au sein de l'Union européenne est considérablement long et coûteux. Chaque étape peut être la dernière, avec le risque de pertes financières considérables pour le laboratoire car les fonds investis n'auraient abouti à aucune production marchande.

L'Union européenne a instauré des mesures incitatives afin de favoriser la R&D des laboratoires pharmaceutiques. Parmi ces mesures, les plus incitatives sont notamment les différents avantages financiers<sup>56</sup> comme la diminution des redevances, l'octroi d'aide à la recherche, l'exclusivité commerciale, etc. Les incitations non financières et financières sont commentées ci-dessous.

### *2.2.1. Les incitations non financières*

Le « *protocol assistance* » est une aide gratuite de l'EMA relative à la conduite des essais destinés à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. L'aide porte sur :

- Le développement en vue de l'obtention de l'AMM : modules 3,4,5 et sur les études précliniques et cliniques,
- Les études à réaliser pour démontrer la supériorité clinique par rapport à un autre médicament,
- Les critères de bénéfices notables.

Le recours à cette expertise est vivement recommandé par l'EMA après l'obtention de la désignation car ce protocole permet d'avoir des avis éclairés sur des points critiques du développement et sur les protocoles d'essais cliniques. Afin de mettre en place ce dispositif, le dossier et/ou le plan de développement doivent être fournis à l'EMA. Chaque question posée à l'EMA doit être argumentée de la part du laboratoire : références bibliographiques, guidelines à l'appui, etc.

La procédure d'obtention d'AMM est obligatoirement une procédure centralisée, que ce soit pour un nouveau médicament orphelin ou pour un médicament déjà autorisé mais disposant d'une nouvelle indication thérapeutique faisant l'objet de la désignation orpheline. Il est obligatoire de revalider le statut orphelin au moment du dépôt, sur les mêmes critères qu'à la désignation. Une autre obligation est de démontrer le bénéfice qui n'était que préalablement supposé à l'étape de désignation<sup>10</sup>.

Lors de l'obtention de l'AMM, le demandeur peut être dispensé en totalité ou en partie des redevances. Toutefois, l'AMM n'est valable que pour les indications thérapeutiques visées par la désignation. Si la pathologie est grave, c'est-à-dire si elle touche le pronostic vital ou est lourdement invalidante, il y a une possibilité de « procédure accélérée » qui sera d'une durée maximale de 120 jours au lieu de 210 jours<sup>52</sup>.

En outre, un statut d'AMM conditionnelle est possible, d'après les dispositions prévues dans l'article 14 du règlement n°726/2004. Afin de répondre à l'attente des patients et pour tenir compte des progrès scientifiques et thérapeutiques, une autorisation peut être octroyée sous des conditions bien définies :

- Le rapport bénéfice/risque est positif,
- Le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits,
- Les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur les risques liés à l'incertitude du fait du critère incomplet de l'évaluation.

L'autorisation est valable pour une année et est renouvelable. Une demande d'AMM conditionnelle n'est possible que pour une pathologie grave, mettant en jeu le pronostic vital ou bien pour un traitement d'urgence. Les essais cliniques doivent être en cours et le bénéfice/risque attendu doit être démontré. Citons l'exemple du daratumumab commercialisé sous le nom de Darzalex® par le laboratoire Janssen ; la désignation orpheline a été obtenue le 17 juillet 2013 pour le myélome multiple. Les résultats de deux essais cliniques ont permis l'octroi de l'AMM conditionnelle le 20 mai 2016 et de l'AMM définitive, le 28 avril 2017<sup>10</sup>.

L'obtention d'une AMM pour « *circonstances exceptionnelles* » est aussi possible. Le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais pour évaluer le rapport bénéfice/risque. La réévaluation du rapport est faite annuellement et sa validité est de cinq ans. En 2017, ce sont 26 AMM qui ont été autorisées pour circonstances exceptionnelles dont 12 pour des médicaments orphelins. En 2021, 19 médicaments orphelins ont été autorisés, soit 20,6% des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée. En 2022, 9 médicaments ont bénéficié d'une autorisation conditionnelle et 21 médicaments orphelins ont été autorisés parmi les 89 nouveaux médicaments sur le marché soit, 23,6% des médicaments autorisés en procédure centralisée<sup>54</sup>.

Un État membre peut aussi initier une procédure pour l'obtention d'une autorisation pour usage compassionnel. Ce dispositif permet d'améliorer la disponibilité aux médicaments en cours d'évaluation si l'intérêt thérapeutique et la sécurité sont démontrés<sup>9</sup>.

### *2.2.2. Les incitations financières*

L'exclusivité commerciale introduite par le règlement n°141/2000 mentionne que pendant dix ans, l'EMA et les États membres s'abstiennent d'accepter une autre demande d'AMM, d'accorder une AMM et/ou d'accepter une demande d'extension d'AMM existante pour un médicament similaire. Il existe cependant des exceptions déjà évoquées<sup>10</sup>.

De plus, il existe un dispositif particulier dans les médicaments orphelins, à usage pédiatrique tel que défini dans le règlement n°191/2006. Pour ces derniers, la période d'exclusivité commerciale est élargie à douze ans si le dossier d'AMM inclut les résultats d'études cliniques probants. Le dispositif se substitue alors à la prolongation de six mois du Certificat Complémentaire de Protection (CCP).

Depuis le 1<sup>er</sup> février 2009, le statut de médicament orphelin ouvre le droit à des réductions de redevances :

- Réduction totale, 100%, pour l'assistance et le suivi du protocole ;
- Réduction totale, 100%, pour les inspections préalables à l'autorisation,
- Réduction totale, 100%, pour les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché déposées par les petites et moyennes entreprises, c'est-à-dire pour les entreprises de moins de 250 salariés ; et pour les activités postérieures à l'autorisation, y compris les redevances annuelles, au cours de la première année suivant l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché. Ce statut de petites et moyennes entreprises permet d'obtenir des droits fiscaux comme des aides pour les démarches administratives et réglementaires ainsi que des réductions fiscales. Au sein de l'EMA il existe un groupe de travail consacré à ces entreprises ;
- Réduction de 50% pour les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les demandeurs autres que les petites et moyennes entreprises.

Il est indéniable que les incitations financières ont contribué à accroître l'existence des médicaments orphelins sur le marché. L'étude « *Availability of and Access to Orphan Drug* » menée en 2011 par Carl Rudolf Blankart, Tom Stargardt et Jonas Schreyögg, montre que seulement 10% des essais cliniques<sup>9</sup> des médicaments orphelins auraient été menés sans incitations. Cette étude, quelque peu ancienne, reflète une considération quant à elle, bien actuelle. Nous verrons plus loin comment ces incitations pourraient être davantage optimisées.

### 3. Evolution du Committee for Orphan Medicinal Product

Le COMP est l'un des comités scientifiques de l'EMA dont la mise en place remonte en 1999, créé par le règlement n°141/2000. Il s'agit d'un comité d'experts scientifiques issus des 42 agences nationales compétentes. Le comité est doté de plusieurs missions :

- Examen des demandes de désignation orpheline,
- Rôle de conseil auprès de la Commission européenne sur la politique à mener en matière de médicament orphelin,
- Assistance de la commission dans les discussions internationales,
- Assistance de la commission dans l'élaboration des « *guidelines* » appelées « *lignes directrices* » en français.

Le COMP est composé d'un membre de chacun des 27 États membres, de trois membres nommés par la Commission, souvent parmi les représentants des associations de patients, de trois membres experts nommés par la Commission sur recommandation de l'EMA, ainsi que d'un représentant de l'Islande et d'un représentant de la Norvège. Il est prévu que deux représentants de patients siègent. Le mandat dure trois ans et est renouvelable ; le président est élu pour trois ans, renouvelable une seule fois. En termes de calendrier, le COMP se réunit de manière mensuelle et le compte rendu de l'entrevue est publié sur le site de l'EMA<sup>10</sup>.

La non-reconduction du COMP est prévue par la révision de la stratégie pharmaceutique d'avril 2023, soit près de 24 ans après sa création. A l'heure de la non-reconduction de ce comité d'expertise européenne, nous verrons plus tard quelles alternatives sont évoquées.

## 4. Disparités des situations européennes

### 4.1. Organisation de l'offre de soins : l'exemple de la France

Les difficultés rencontrées par les laboratoires pharmaceutiques et par les pouvoirs publics à fournir des médicaments orphelins engendrent des disparités. Ces inégalités reposent autant sur la fréquence ou rareté de ces pathologies que sur l'inégale offre thérapeutique qui en découle. Le fait qu'une maladie soit définie comme rare est en réalité un « *facteur de risque d'abandon* »<sup>13</sup> d'un point de vue industriel comme politique. Ces maladies ont longtemps été délaissées car non prioritaires dans les politiques de santé publique. En conséquence, il y a peu, voire pas d'études afin de développer des candidats médicaments. Les besoins sont mal identifiés et ne favorisent pas une réponse thérapeutique adaptée.

De plus, il existe une perte de chance en matière de diagnostic, de prise en charge et de guérison pour les raisons analysées ci-dessus. La « *culture maladies rares* » que nous avons explorée, explique l'apparition progressive de la nécessité de développer des médicaments orphelins, à la fois comme priorité de santé publique, mais aussi comme enjeu industriel pour répondre à ce besoin médical non satisfait (BMNS). La mucoviscidose, maladie touchant environ 7 000 personnes en France, donc répondant au critère de rareté, en constitue un exemple concret.

En 1960, l'espérance de vie des patients était évaluée à cinq ans en moyenne, contre cinquante ans en 2024. Cette remarquable augmentation de l'espérance de vie est due aux progrès thérapeutiques allant des règles hygiéno-diététiques, à la kinésithérapie respiratoire et à la transplantation pulmonaire. Depuis une dizaine d'années, il existe un avènement des thérapies médicamenteuses comme l'ivacaftor, commercialisé par Vertex Pharmaceuticals, sous le nom de Kalydeco®, sur le marché depuis 2012 jusqu'au Kaftrio® dont l'accès précoce fut octroyé pour la première fois en 2022. Cette trithérapie associe l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor. Ces avancées thérapeutiques ont considérablement amélioré non seulement l'espérance de vie, mais aussi la qualité de vie des patients<sup>57</sup>.

Si l'offre de soins pour les maladies rares demeure inégale selon les pathologies, il reste à mobiliser toute la communauté scientifique et politique pour œuvrer à l'élaboration de davantage de traitements pour tous les patients.

Mais alors, qu'est-ce qui explique l'absence de médicaments orphelins sur le marché français ? L'étude intitulée « *Patient access to orpha drugs in France* »,<sup>58</sup> réalisée en août 2016 à partir de données de la HAS sur 91 médicaments orphelins et pour 115 indications médicament orphelins, évoque les raisons suivantes pour 25 des médicaments orphelins non commercialisés en France :

*« These results allow to hypothesize that the lack of availability of an orphan drug on French market can be explained by: – factors related to health technology assessment delays (14/25) or results (4/25), representing globally 72% (18/25) of cases; – factors probably related to industrial strategies (7/25) for 28% of cases. »*

Ainsi, il semblerait que certaines spécialités n'apparaissent jamais sur le marché pour trois raisons :

- Longueur trop longue des délais réglementaires des autorités de santé,
- Résultats défavorables des évaluations réglementaires,
- Politiques industrielles trop restrictives.

Ce sont des pistes de réflexions pertinentes que nous reprendrons plus loin dans notre comparaison européenne. Concernant les spécialités disponibles, 44,4% des médicaments orphelins en France étaient présents en pharmacie hospitalière, et disponibles à la rétrocession pour les patients non hospitalisés : c'est quatre fois plus de rétrocessions que pour les médicaments classiques.

Il existe un réel enjeu de politique publique visant à améliorer la disponibilité aux patients, tout en améliorant la dispensation par les officines qui sont plus nombreuses par rapport aux 2 445 pharmacies à usage intérieur, le maillage territorial apparaît alors plus équitable et moins sujet aux disparités.

## 4.2. Dispositif d'usage compassionnel et précoce : application au médicament orphelin

Le fait de permettre l'accès d'un médicament de manière précoce traduit l'absence de possibilité thérapeutique à l'efficacité satisfaisante. Malgré une forte volonté européenne de promouvoir les médicaments orphelins, la réalité reste imparfaite : d'importantes disparités en termes de disponibilité persistent d'un pays à un autre. Or, le droit de l'Union européenne prévoit un dispositif d'accès précoce aux médicaments. En effet, la législation européenne a instauré des dispositifs à travers l'article 83 du règlement n°726/2004<sup>59</sup>, en faveur de l'accessibilité précoce aux médicaments au sein de l'Union européenne dont l'usage compassionnel pour un ensemble de patients. La directive n°2001/83/CE à travers l'article 5 introduit l'usage compassionnel nominatif à destination d'un patient.

Ces dispositions juridiques introduisent des dérogations possibles à l'obligation d'AMM pour les États membres qui souhaitent rendre disponible un médicament répondant aux critères de la procédure d'AMM centralisée, ce qui est le cas du médicament orphelin. Le recours à l'usage compassionnel concerne les patients suivants :

- Souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou mettant la vie en danger,
- Ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par une spécialité disponible.

Tout État ayant recours à l'usage compassionnel doit le notifier à l'EMA, le CHMP consulte le laboratoire développant le médicament ou bien le demandeur afin de formuler des avis sur les conditions d'utilisation, de distribution et sur les patients cibles. Ces avis sont régulièrement mis à jour et sont disponibles sur le site internet de l'EMA<sup>59</sup>.

La France, par les dispositions prévues dans le CSP reprend le dispositif d'accès compassionnel prévu par le droit européen. La terminologie utilisée n'est pas strictement identique puisque la France dispose d'un accès précoce et d'un accès compassionnel. Jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2021, elle utilisait le système ATU/RTU qui a donné lieu aux nouvelles appellations car ce système était devenu trop complexe.

C'est ainsi, que ce système fut clarifié par la loi n°2020-1576 du 14 décembre 2020 dite « *loi de financement de la sécurité sociale pour 2021* » par la réforme du chapitre IV « *Assouplir et simplifier* » ; article 78.

Elle fait figure d'exception puisque au sein de l'Union européenne seuls quatre États membres reprennent ce dispositif d'accès précoce à un médicament, à l'instar de l'Italie, des Pays-Bas et de l'Espagne. En effet, lors de la mise sur le marché, la HAS va émettre des recommandations relatives au remboursement, en vue d'une inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, prévue par le code de la sécurité sociale (CSS) dans l'article L.162-17. La décision finale est prise par le ministre de la santé qui décide de publier cette liste par arrêté au JORF. Cette décision dépend du circuit de délivrance du médicament :

- Pharmacies hospitalières pour les patients hospitalisés,
- Pharmacies hospitalières pour des rétrocessions à destination des patients non hospitalisés,
- Pharmacies d'officine : 19 966 officines de ville au 1<sup>er</sup> janvier 2024, pour les patients citadins et ruraux.

Dans tous les cas, que le médicament soit en accès précoce ou en usage compassionnel, l'assurance maladie couvre systématiquement l'ensemble des dépenses et prend en charge à 100% le médicament pour les assurés. Ces médicaments sont disponibles uniquement à l'hôpital. Seules certaines spécialités, dans des cas bien définis sous cadre de prescription compassionnelle, peuvent être présentes en officine. La tarification s'effectue en sus des Groupes Homogènes de Séjour (GHS), avec un montant remboursé correspondant au prix d'achat toutes taxes comprises (TTC). Le laboratoire est libre de fournir gratuitement s'il le souhaite le médicament.

#### *4.2.1. L'accès précoce*

L'article L.5121-12 du CSP définit l'accès précoce comme un mécanisme dérogatoire exceptionnel permettant de mettre à disposition de manière précoce dans une ou plusieurs indications, un médicament indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies<sup>60</sup> :

- Il n'existe pas de traitement approprié,
- La mise en œuvre du traitement ne peut être différée
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques,
- Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Une demande d'accès précoce<sup>61</sup> dite « *Autorisation d'accès précoce* » (AAP) doit être déposée par le laboratoire soit auprès de la HAS ; du ministre en charge de la santé ou au niveau de l'ANSM, que ce soit pour une première demande, un renouvellement ou une modification de l'autorisation. Le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai de deux ans. L'accès précoce représente pour le laboratoire la possibilité de développer une stratégie commerciale, contrairement à l'accès compassionnel<sup>62</sup>.

La Commission de la Transparence de la HAS est chargée d'évaluer la demande d'autorisation d'accès précoce, notamment en vérifiant les conditions d'éligibilité puis de rendre un avis favorable ou non. Cette analyse est fondée sur l'ensemble des données cliniques disponibles. Lors de ce processus d'évaluation, la commission peut auditionner le laboratoire ayant soumis la demande voire des patients ou autres parties prenantes.

L'autorisation d'accès précoce peut s'appliquer dans deux types de cas : pour des médicaments dont l'indication n'a pas encore d'AMM, il s'agit d'un « *accès précoce pré-AMM* », le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM à compter de l'octroi de l'autorisation de l'accès précoce. Le deuxième cas concerne des médicaments dont l'indication dispose d'une AMM mais n'étant pas encore prise en charge dans le cadre du droit commun, il s'agit d'un « *accès précoce post-AMM* ». Dans ce cas, le laboratoire s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de l'AMM une demande d'inscription sur l'une des deux listes de médicaments remboursables. En post-AMM, l'accès précoce peut concerner deux types d'indications :

- Une indication d'accès précoce pré-AMM,

- Une indication n'ayant jamais fait l'objet d'une prise en charge en accès précoce<sup>60</sup>.

#### 4.2.2. *L'usage compassionnel*

L'article L.5121-12 du CSP définit l'accès compassionnel comme un dispositif dérogatoire concernant les médicaments « non » innovants, qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM, mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert<sup>63</sup>. Lorsque le laboratoire met à disposition un médicament en usage compassionnel, il s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans les douze mois suivant la première autorisation ; ce délai est porté à dix-huit mois dans le cas des maladies rares et donc, pour certains médicaments orphelins. Il existe un dispositif dérogatoire à l'accès compassionnel appelé « accès pré-précoce ». Il s'agit d'une dérogation prévue pour des patients en situation d'errance ou d'impasse thérapeutique, et qui ne peuvent attendre la mise en place d'un accès précoce alors que le produit est potentiellement éligible, c'est-à-dire que des essais sont en cours et qu'il existe un critère d'urgence. L'octroi est réservé à l'ANSM. Cette dérogation est née de discussions entre les différents acteurs : autorités sanitaires, associations de patients, industriels et fédérations hospitalières.

La particularité de ce dispositif est qu'il se rapproche de l'accès précoce et constitue une porte d'entrée vers l'usage compassionnel. Il en ressort plusieurs conditions d'éligibilité indispensables :

- La mise en œuvre du traitement ne doit pas être différée,
- Le patient ne peut participer à une recherche clinique,
- Le laboratoire assurant l'exploitation du médicament doit s'engager à déposer une demande d'accès précoce dans un délai déterminé suivant la première autorisation « *compassionnelle pré-précoce* ».

#### 4.2.3. *Apports de la réforme de 2021*

La réforme a amélioré d'une part l'attractivité pour les laboratoires pharmaceutiques et d'autre part la disponibilité du médicament aux patients.

D'après le rapport d'activité de 2022<sup>64</sup> du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), le chiffre d'affaires (CA) total du médicament orphelin tous circuits de distribution confondus s'élève à 3,9 milliards d'euros, soit près de 8% du marché

français. La croissance annuelle est de 29,4% par rapport à l'année 2021. Dans ce chiffre, on retrouve :

- Les ventes réalisées en ville qui s'élèvent à 1,9 milliard d'euros avec une augmentation de 68,6% en 2022, ce qui s'explique en partie avec la mise sur le marché du Kaftrio® et du Vyndaqel® ;
- Les ventes réalisées à l'hôpital par rétrocession, liste en sus et accès dérogatoire, qui représentent 53% des ventes de médicaments orphelins et dont la progression par rapport à l'année 2021 est de 7,1% grâce en partie, aux ventes de Darzalex® et de Yescarta®.

En 2022, le chiffre d'affaires total des médicaments orphelins en accès précoce et en accès compassionnel a progressé de 60,6% pour atteindre 1,09 milliard d'euros ; un tiers de cette croissance par rapport à l'année 2021 repose sur l'extension d'indications du Keytruda®, de l'Enhertu® et du Trodelvy®. En réalité, le chiffre d'affaires réel d'un médicament orphelin est couvert par le secret commercial et seul le CEPS publie dans son rapport annuel d'activités quelques données.

Au-delà d'une accessibilité financière, il s'agit aussi d'une accessibilité à des données cruciales pour les cliniciens, notamment en termes d'efficacité ou d'effets secondaires. Nombreux sont les acteurs pensant qu'un cadre incitatif de collecte de données rigoureuse et peut permettre de progresser autant du côté de l'exploitant que du côté de l'établissement de santé participant. La réforme de 2021 a renforcé le recueil des données contribuant à l'évaluation du médicament par la HAS en vue du remboursement. Le recueil des données s'organise et se renforce grâce aux obligations et mesures suivantes prévues par la réforme<sup>65</sup> :

- L'obligation de mise à disposition des rapports de synthèse par les exploitants de l'AMM en parallèle et en complément de la collecte de données réalisée par le patient,
- La préconisation de choisir au maximum trois variables d'efficacité à collecter : données de mortalité, critère de jugement principal de l'étude pivot, et questionnaire destiné au patient « Patients Reported Outcomes Measures » (PROMS),

- La participation active du laboratoire au suivi de la collecte des données : plans de data management et dédommagement des établissements de santé participant à la collecte,
- La mention du taux de données manquantes dans le rapport de synthèse, avec la considération de ce taux par les autorités au-delà d'un seuil de 10%.

Les laboratoires ne sont pas vraiment enclins à réaliser ce travail puisque, souvent, il s'agit de médicaments matures tombés dans le domaine public et donc non protégés par des brevets, sans compter que, généralement, il ne s'agit pas de leurs blockbusters.

Concernant l'accès dérogatoire aux médicaments les apports de la réforme sont les suivants :

- Une décision unique qui vaut à la fois d'autorisation sanitaire et de prise en charge par la sécurité sociale, alors que le droit commun fait la distinction entre le temps d'évaluation et le temps de décision,
- Des dossiers allégés car les caractéristiques suivantes ne sont pas applicables aux accès dérogatoires : sur la forme, sur les exigences en termes de formalisation des demandes d'AMM et de remboursement, de qualification des experts et d'instruction des dossiers,
- Des critères resserrés : en droit commun, l'octroi d'une AMM nécessite que l'efficacité soit démontrée et que le rapport bénéfice/risque soit évalué favorablement. L'inscription sur la liste des médicaments remboursables suppose un service médical rendu (SMR) suffisant. L'accès dérogatoire requiert l'efficacité et la sécurité comme présumées pour l'accès compassionnel ou fortement présumées et associées à une présomption d'innovation pour un accès précoce<sup>65</sup>.

Ainsi, la réforme de 2021 permet une meilleure structuration et encadrement des dispositifs dérogatoires même si, sur le fond on retrouve une continuité des anciens dispositifs. La stabilité de l'accès précoce et de l'usage compassionnel est améliorée, grâce à des normes et outils juridiques plus souples répondant le mieux possible aux enjeux sanitaires, éthiques et économiques du cas complexe des médicaments orphelins.

## 5. Conséquences du cadrage réglementaire : forces et faiblesses

### 5.1. Bilan des mesures incitatives à l'échelle de l'Union européenne

Les mesures incitatives sont instaurées à la demande des pouvoirs publics européens afin de répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients atteints de maladies rares et de remédier au manque d'investissement du secteur privé industriel. L'enjeu est d'orienter la R&D en faveur du développement et de la mise sur le marché de médicaments orphelins. Ces mesures apparaissent grâce à la réglementation européenne mise en place en 2000.

Les incitations, comme vu précédemment, consistent essentiellement en des avantages fiscaux (pour les mesures nationales) et des avantages de propriété intellectuelle comme, par exemple, l'extension de la durée des brevets protégeant l'innovation et limitant l'impact de la concurrence. A l'échelle de l'Union européenne, le droit européen prévoit de dispenser de frais de redevances d'autorisation de mise sur le marché les laboratoires.

Les pouvoirs publics des États membres peuvent :

- Fournir des crédits d'impôt incitant à la recherche à la réalisation des essais cliniques,
- Subventionner la recherche académique et/ou privée<sup>66</sup>.

Les incitations fiscales ne semblent pas illogiques, puisque plus de 50%<sup>67</sup> des médicaments orphelins sont issus de petites et moyennes entreprises n'ayant ni le pouvoir économique ni l'ancrage industriel des *BigPharma*. Cependant, nous pouvons nous interroger sur le cumul des avantages que présentent les médicaments orphelins, pédiatriques mais aussi innovants dont la réelle performance porte à réflexion.

Au regard de 20 ans d'application, les travaux de thèse de Setti Raïs Ali publiés en 2019, « *Diagnostic and therapeutic odyssey : essays in health economics* », révèlent l'existence en Europe d'un lien de corrélation entre ces dispositions et l'augmentation du nombre d'essais cliniques et de publications scientifiques liés aux médicaments orphelins de manière importante jusqu'en 2009. Cependant, cette hausse du nombre de publications scientifiques et, donc, d'essais cliniques crée des disparités

d'investissement au sein des maladies rares, ce qui ne conduit pas à une prise en charge équitable des différentes pathologies.

En 2024, l'oncologie concentre désormais près d'un tiers des désignations orphelines et ressemble de ce fait, de plus en plus, au marché des médicaments traditionnels. Ce succès discutabile s'explique par le phénomène des rendements décroissants de la recherche pharmaceutique : si les molécules les plus simples à découvrir l'ont été, les maladies les plus faciles à éradiquer l'ont également été<sup>68</sup>.

Par conséquent, ces incitations fonctionnent partiellement et on peut remettre en question leur efficacité puisque, sur l'année 2021, l'Union européenne a contribué à hauteur de 12 187 155 millions d'euros à la réduction des charges fiscales et des taxes des laboratoires pharmaceutiques pour seulement 17 médicaments orphelins ayant obtenu une AMM<sup>67</sup>. En 2024, 95% des maladies rares n'ont ni traitement curatif ni traitement adapté ; 12% des nouveaux médicaments mis sur le marché sur la période 2000-2020 sont des médicaments orphelins et 50% des nouvelles thérapies géniques s'appliquent aux maladies rares<sup>5</sup>. Des données approximatives de coûts peuvent être avancées : la prise en charge d'une maladie 100 fois plus rare qu'une maladie classique coûte 10 fois plus cher ; pour une maladie 10 000 fois plus rare, la prise en charge est 100 fois plus coûteuse<sup>5</sup>.

Ce bilan mitigé des procédures incitatives est dû aux difficultés rencontrées par les laboratoires pour innover. Il semblerait que la R&D ait atteint une forme de « *plafond de verre* » pouvant expliquer, comme nous le verrons, que les nouvelles molécules innovantes sont non seulement rares, mais s'arrachent aussi à prix d'or, freinant ainsi, leur accessibilité sur un marché déjà en berne.

## 5.2. Performance de la R&D européenne

Le principal obstacle à la R&D européenne est la prévalence même de ces pathologies rares. En effet, la rareté représente un frein important, non seulement pour comprendre l'histoire naturelle et les mécanismes physiopathologiques de la maladie, mais aussi, parce que le recrutement de patients est plus complexe pour réaliser des essais cliniques réglementairement conformes.

L'Europe n'est plus un eldorado d'innovation. La recherche académique fondamentale, plutôt publique, s'oppose à la recherche clinique, plutôt du ressort privé. L'une des raisons pouvant expliquer les difficultés à innover est la priorisation qui est faite par les acteurs du secteur, à commencer par les laboratoires pharmaceutiques. Le secteur de l'industrie pharmaceutique raisonne en fonction de la rentabilité. Or, les médicaments orphelins constituent un marché de niche qui n'obéit pas à une logique commerciale ce qui contribue en partie, au désintérêt des laboratoires. A l'issue de ces considérations, une intervention des pouvoirs publics apparaît justifiée afin de cadrer et d'inciter au déploiement de la R&D orientée vers le médicament orphelin.

En effet, l'étude « *Equality in the allocation of R&D Ressources for rare diseases* », menée par Raïs Ali et Tubeuf en 2019, montre que les investissements de R&D ciblent trois types de maladies rares :

- Celles les moins rares, donc les plus fréquentes,
- Celles survenant à l'âge adulte,
- Celles occasionnant un décès à un âge prématuré chez l'adulte.

Cette étude souligne aussi le délaissement d'un point de vue d'investissement financier, par les laboratoires, des pathologies de la petite enfance, alors que les maladies rares les touchent aussi. Les cancers rares de la petite enfance représentent la première cause de décès par maladie chez les enfants de plus d'un an au sein de l'Union européenne. Les raisons d'une sous investigation clinique de la R&D sur la population pédiatrique ne se limitent pas à des justifications économiques ; d'autres freins peuvent être cités, notamment :

- La complexité éthique de tester des thérapies sur un enfant dont le consentement est donné indirectement par les parents ou les responsables légaux, et non par le sujet lui-même,
- Les effets méconnus sur des sujets en pleine croissance ; puberté, croissance, développement du système reproducteur.

Ainsi, il apparaît clairement que la population pédiatrique est à la fois un public peu attractif, mais également risqué pour les laboratoires : sur les dix dernières années,

seuls deux médicaments destinés à l'adulte ont été autorisés avec une indication pédiatrique spécifique en oncologie<sup>8</sup>.

De plus, les laboratoires pharmaceutiques souffrent de certaines faiblesses en matière d'innovation. Les dirigeants politiques européens en ont conscience et recourent à des stratagèmes pour tenter de pallier ces faiblesses. En 2008, une initiative originale a vu le jour pour les médicaments innovants dont font partie les médicaments orphelins ; c'est le programme « IMI » pour Innovative Medicines Initiative. Ce programme prévoit, entre autres choses, des partenariats public/privé entre la Commission européenne et la Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA). L'objectif est ici, d'octroyer des financements de la part de la Commission européenne en faveur de la recherche académique jusqu'en 2017, à la condition que les laboratoires autofinancent des efforts de R&D sur le sol européen pour un montant équivalent<sup>69</sup>. Fort de son succès, le programme a été reconduit dans le cadre d'Horizon 2020.

Le 19 novembre 2021 le Conseil de l'Europe a adopté « *l'initiative santé innovante* » (IHI) pour un budget total de 2,4 milliards d'euros dont :

- 1,2 milliard d'euros de fonds apportés par l'Union européenne,
- 1 milliard d'euros issus des partenaires industriels,
- Une enveloppe prévisionnelle pouvant aller jusqu'à 200 millions d'euros de l'Union européenne pour compléter les apports des partenaires contributeurs.

Cette initiative s'appuie sur les succès de l'IMI afin de développer un écosystème européen de recherche et d'innovation et contribuant à certaines politiques européennes majeures, à l'instar de la « *Nouvelle stratégie industrielle pour l'Europe* » et de « *La stratégie pharmaceutique pour l'Europe.* »

De plus, de nombreux acteurs de l'écosystème des médicaments orphelins appellent à une centralisation européenne pour une R&D bénéfique à tous et à un marché européen unique du médicament orphelin. La volonté de centraliser la R&D s'appuie sur la performance du collectif lors de la mobilisation massive contre la Covid-19 et, notamment, sur l'expérience de l'achat groupé des vaccins qui fut une grande réussite en matière de communautarisation des compétences et des financements.

En 2018, la Commission européenne a pris l'initiative du European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD). Il s'agit d'un programme rassemblant 130 institutions

dans 35 pays : les 27 EM, l'Arménie, la Géorgie, Israël, la Norvège, la Suisse, la Serbie, la Turquie et le Canada, dans l'optique de créer un écosystème incitant à financer la R&D et à partager des infrastructures communes.

Cependant, il n'y a pas eu d'accroissement sensible du nombre d'autorisations de mise sur le marché de médicaments orphelins, ni d'amélioration de l'accessibilité pour l'ensemble des États membres. Il semblerait que les défis futurs de l'Union européenne amènent les décideurs politiques à consacrer leurs actions à la régulation des prix, mais aussi, à tenter de réduire les inégalités entre les maladies rares pour une meilleure prise en charge de tous les patients quels que soient leur pays ou leur pathologie.

### 5.3. La fixation du prix et remboursement

Les médicaments orphelins sont connus pour leurs prix très largement supérieurs aux médicaments classiques, voire, plus élevés que ceux des médicaments innovants dédiés à des maladies plus fréquentes, comme les anticancéreux.

Ainsi, l'offreur, le laboratoire, a tendance à vendre ses médicaments à des prix plus élevés car le modèle économique actuel des laboratoires pharmaceutiques est à l'origine de prix de plus en plus élevés en termes d'innovation : les médicaments orphelins n'échappent pas à cette tendance.

#### 5.3.1. Discussion autour de la justification du prix et du remboursement

En 2010, Eurordis a réalisé une enquête menée dans dix pays sur 60 médicaments orphelins. Les résultats sont les suivants : les disparités en termes d'accessibilité aux médicaments orphelins en Europe sont conséquentes. En effet, sur les 60 médicaments étudiés, 90% étaient accessibles en France, aux Pays-Bas et au Danemark, contre 33% en Italie, en Hongrie et en Belgique. L'écart d'accessibilité se creuse avec la prévalence de la pathologie : plus la maladie est rare, moins le médicament est accessible. Une autre observation est faite : l'accessibilité est améliorée uniquement pour les deux années suivant l'obtention de l'AMM. A titre d'illustration, entre 2000 et 2010 le coût annuel par patient est compris entre 1 251 à 407 631 euros pour un coût médian à 32 242 euros<sup>70</sup>. Cette enquête, certes un peu ancienne, n'est pas inintéressante car elle souligne l'existence de prix déjà exorbitants à l'époque. L'éclairage contemporain ne fait donc que confirmer la croissance des prix

sur le marché des médicaments orphelins. Eurordis appelait déjà en 2010 à une meilleure négociation des prix des médicaments orphelins à l'échelle européenne.

De plus, de nombreux économistes s'interrogent sur la pertinence de la désignation orpheline. Il apparaît qu'elle serait devenue un instrument quelque peu détourné par les laboratoires pharmaceutiques avec deux finalités, mais toujours dans cette double logique de rentabilité financière et de salami slicing (déjà évoqué) :

- Premièrement, les laboratoires chercheraient à multiplier les indications pouvant obtenir la désignation orpheline sans que, pour autant, il y ait de réelles maladies rares. Ce seraient donc de « *fausses maladies rares* » créées afin de développer des marchés de niche plus nombreux, sur lesquels ils seraient leaders, ce qui leur permettrait *in fine*, d'accroître leurs ventes. C'est le phénomène de salami slicing. L'amélioration des connaissances et les progrès de l'exploitation des outils génétiques ont rendu ce détournement possible.
- Deuxièmement, la désignation orpheline leur permet de vendre les produits à des sommes astronomiques. L'imatinib en est une parfaite illustration : commercialisé sous le nom du Glivec®, ce médicament anti-cancéreux, qui au début des années 2000 était l'un des médicaments les plus chers au monde et l'un des plus consommés, avait le statut de médicament orphelin pour sept indications différentes. Le laboratoire Novartis le commercialisait aux États-Unis pour 30 000 dollars en 2001. Le prix a triplé en quinze ans, alors, qu'aucune innovation n'avait été faite si ce n'est des extensions d'indications.

Ce double effet permet aux laboratoires de majorer leur chiffre d'affaires, à la fois par l'augmentation du volume des ventes et des prix très élevés. C'est « *l'effet d'aubaine* » : les laboratoires pharmaceutiques utilisent de manière abusive les dispositions d'incitations de la réglementation.

De plus en plus d'États membres appellent à une coopération de l'accès financier au marché par une négociation collective des prix. En 2015, l'initiative BeNeLuxA regroupant la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, l'Autriche et l'Irlande, les mène à négocier ensemble le prix de certains médicaments. Ainsi, le médicament est mis en vente à un prix unique et, l'union faisant la force, ils sont un contrepoids de taille dans les négociations avec les laboratoires, là où individuellement, leur impact serait

négligeable. A titre d'exemple, l'alliance a obtenu un prix et un remboursement identiques pour le nusinersen, commercialisé sous le nom de Spinraza® par le laboratoire Biogen : médicament orphelin pour les nourrissons atteints d'une forme d'amyotrophie spinale, à 88 000 euros le flacon<sup>71</sup>.

Les laboratoires mettent généralement trois arguments en avant pour justifier les prix exorbitants mentionnés :

- Les coûts fixes de la R&D liés en partie aux spécificités des maladies rares dans les essais cliniques, comme le recrutement multicentrique des patients, processus long et coûteux ;
- Le coût de la production du médicament ;
- La rémunération de la prise de risque des investisseurs car les sommes engagées pour produire potentiellement un nouveau médicament n'ont pas été allouées à une autre forme d'innovation, alors que la durée de protection par les brevets est jugée trop courte et qu'ils ne sont jamais à l'abri de la concurrence. Le taux de succès d'obtention d'AMM pour un médicament orphelin est estimé en moyenne à 6,2%, contre 13,8% pour tous les médicaments confondus<sup>66</sup>, ce qui les pousse à accroître le prix du médicament pour pallier l'investissement initial en R&D.

Si ces arguments apparaissent légitimes, ils ne permettent pas de tout justifier. La fixation du prix peut être envisagée en termes de « *valeur sociale* » et notamment selon le « *gain de santé* » obtenu, que l'on appelle aussi : « *value-based pricing* ». De nombreux pays, dont les États-Unis, utilisent cet outil qui pourrait aussi être utilisé en Europe. Cependant, les laboratoires restent en position de force et n'hésitent pas à utiliser eux aussi, cet argument du « *value-based pricing* » pour justifier leurs prix et tenter de démontrer l'efficacité de telles dépenses.

En effet, l'argumentaire des laboratoires est fondé sur davantage de justice sociale, tout en tentant de démontrer que les dépenses de santé sont finalement moins importantes et que les pays auraient tout à gagner à investir dans un traitement conduisant à sauver un patient plutôt que de prendre en charge des dépenses qui seraient en définitive plus lourdes en absence de traitement. En termes économiques, il s'agit d'un « *coût du bien par le bénéfice dont le consommateur ici, le patient retire de la prise du médicament* ». Pour des maladies très rares, cet argument est renforcé

par l'absence d'alternative thérapeutique disponible : leur innovation ne peut être que majeure et donc, leur prix également.

Les preuves valent ce qu'elles valent, mais, par de telles actions, les laboratoires ouvrent la perspective sur d'autres stratégies de financement comme des paiements à la performance : dans ce cas de figure, les pays ne payeraient que si le médicament fonctionne ; une alternative reposerait sur des facilités de paiement, à l'instar du « *programme neurone* » de Novartis pour la commercialisation de l'onasemnogene abeparvovec, dont le nom de marque est le Zolgensma® aux États-Unis. Cette stratégie novatrice de défense d'intérêt de la part des laboratoires pharmaceutiques améliore leur image de marque en les présentant comme : « *patient and system friendly* ».

Des prix élevés pour un marché limité ? Cet argument s'entend difficilement lorsque de nombreux médicaments orphelins, considérés comme blockbusters, génèrent au minimum 1 milliard de dollars de chiffre d'affaires<sup>66</sup>.

Cette analyse sous différents prismes du prix des médicaments orphelins amène à se questionner sur la légitimité et la justification du prix par les laboratoires qui auraient tendance à les « *gonfler* » volontairement. Leur baisse ou leur stabilisation est nécessaire à la soutenabilité des systèmes de santé.

De nombreux acteurs se mobilisent pour davantage de transparence sur le prix des médicaments innovants, dont les médicaments orphelins. L'OMS a lancé un appel historique en ce sens, le 28 mai 2019 lors de la 72<sup>e</sup> Assemblée Mondiale de la Santé (AMS). A partir de ces discussions, un texte non contraignant à valeur de résolution sur la transparence du marché des médicaments a été voté. Ce texte encourage les États à révéler les prix réels payés par leur système de santé en échange, l'OMS s'engage à avancer sur la question de la détermination des coûts réels des médicaments dès la recherche fondamentale jusqu'à la commercialisation<sup>72</sup>. Cette résolution est un premier pas vers un rééquilibrage des rapports de force entre les laboratoires et les États, mais, c'est aussi un premier pas vers davantage de confiance entre les acteurs du système de santé, notamment les associations de patients et les laboratoires pharmaceutiques qui appellent régulièrement à plus de transparence sur les prix et coûts réels des médicaments orphelins.

Concernant le remboursement, tous les pays font face à un dilemme majeur entre une demande de soins illimitée et des ressources financières limitées. L'objectif est d'analyser systématiquement l'efficacité d'une thérapie en termes de coût/efficacité et de définir le consentement sociétal à payer. Cette évaluation se fonde sur « *une prise de décision fondée* » afin d'obtenir la meilleure allocation des ressources possible car, actuellement, au sein de l'Union européenne, chaque pays fixe ses propres règles, ce qui occasionne de grandes disparités en matière d'accessibilité au marché puisque, pour rappel, le remboursement des médicaments conditionne leur arrivée sur le marché<sup>8</sup>.

### *5.3.2. L'exemple du système français : fixation du prix et remboursement*

La fixation du prix est prévue par le législateur dans l'article L.162-16-4 du CSS. La détermination du prix dépend de plusieurs éléments dont, en partie de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qui est un avis émis par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS. Cet avis fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques au CEPS et au ministre afin de fixer le prix du médicament. Le niveau d'ASMR est compris entre I et V :

- ASMR I : progrès thérapeutique majeur,
- ASMR II : progrès thérapeutique important,
- ASMR III : progrès thérapeutique modéré,
- ASMR IV : progrès thérapeutique mineur,
- ASMR V : progrès thérapeutique absent.

Les niveaux compris entre IV et I témoignent d'une supériorité du médicament en regard des comparateurs, ce qui offre la possibilité d'un prix supérieur. En pratique, dans le cas des médicaments orphelins il n'y a pas de comparateur voire très peu d'éléments de comparaison du fait de la population cible restreinte. L'évaluation se fonde essentiellement sur le besoin thérapeutique identifié et sa couverture ainsi que sur l'impact du médicament en termes de qualité de vie.

Lors des négociations de prix avec les laboratoires pharmaceutiques, les dépenses colossales en matière de R&D et l'incertitude de leur amortissement sont des éléments également mis en avant. Enfin, le coût de production entre aussi en compte puisque souvent il s'agit de biothérapies onéreuses.

Le médicament orphelin ne peut être présent sur le marché français sans trois décisions d'ampleur liées au remboursement. La première est la décision de l'inscription sur la liste ou les listes de produits pris en charge par l'AM : décision collégiale prise entre les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la commission de la transparence de la HAS, cet avis est le Service Médical Rendu (SMR). Le SMR est déterminé en fonction de la gravité de l'affection, de l'efficacité du médicament ainsi que de son intérêt préventif, de sa place dans la stratégie thérapeutique et enfin, de l'intérêt du médicament pour la santé publique notamment en termes de besoin médical. Dans un second temps, pour les médicaments inscrits sur la liste des spécialités remboursables, il faut en fixer le taux. Cette compétence relève de l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM). Plus le SMR est jugé important, plus le taux de remboursement augmente :

- SMR important : taux de remboursement de 65%,
- SMR modéré : taux de remboursement de 30%,
- SMR faible : taux de remboursement de 15%,
- SMR insuffisant : non remboursé.

Enfin, le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), commission placée sous l'autorité des ministères en charge de la santé, de la sécurité sociale, de l'industrie et de l'économie, fixe le prix du médicament après négociation avec les laboratoires pour les spécialités remboursables en officine et, pour l'hôpital, les tarifs de responsabilité des médicaments hors GHS et rétrocédables.

La régulation économique est rendue possible grâce aux accords-cadres régulièrement signés entre le LEEM et le CEPS et prévus par le CSS. L'actuel accord cadre régissant les médicaments orphelins couvre la période 2021-2024<sup>73</sup>. Cet accord renforce les principales règles de fixation et de régulation du prix autour de cinq objectifs :

- Accélérer les délais,
- Favoriser l'accès des patients à l'innovation
- Stimuler les investissements et les exportations,
- Favoriser l'offre des médicaments répondant à un besoin de santé publique,
- Renforcer la transparence.

L'accord-cadre prévoit la fixation des remises afin de gérer l'incertitude sur les dépenses. En France, les remises les plus fréquentes sont les accords « prix volume » qui permettent de limiter l'enveloppe des dépenses de manière prévisible pour le régulateur tout en garantissant le chiffre d'affaires des laboratoires. Il existe d'autres types d'accord à l'instar du plafonnement des dépenses, des remises commerciales, ou du coût plafonné par patient. L'accord-cadre peut également prévoir des accords de performance comme le paiement aux résultats : le paiement et le remboursement sont conditionnés à l'attente des résultats, ce qui est particulièrement pertinent pour les médicaments orphelins. Ces types d'accords concourent à gérer l'incertitude clinique pour le régulateur<sup>74</sup>.

Les décisions du CEPS doivent satisfaire l'ensemble des ministères : l'accès aux patients à des traitements efficaces et sûrs tout en respectant l'ONDAM et en favorisant l'attractivité de la France pour le laboratoire. Une fois le prix fixé, le JORF publie le prix ou tarif de responsabilité du médicament et le produit est commercialisé.

Toutefois, cette description de la fixation du prix du médicament ne tient pas compte des clauses de confidentialité et des remises négociées lors des accords-cadres entre le CEPS et les laboratoires. Cette clause prévoit une enveloppe budgétaire fermée et limitant le chiffre d'affaires potentiel du laboratoire, ainsi que les révisions possibles de ces dispositions. Ce financement forfaitaire masque le prix réel auquel l'État paie le médicament<sup>55</sup>.

L'article L.5121-17 du CSP prévoit l'exonération de la taxe annuelle sur les ventes de spécialités. L'article L.138-1 du CSS conçoit une exonération des taxes sur les ventes directes et de contributions pour les laboratoires allant jusqu'à 20 millions d'euros de chiffre d'affaires annuel et, pour un coût annuel par patient supérieur à 50 000 euros, le laboratoire s'engage à fournir le médicament à tous les patients éligibles au traitement pour un montant de chiffre d'affaires total forfaitairement limité.

La loi présage aussi d'une réduction de la taxe sur les dépenses de publicité des médicaments remboursables ou agréées aux collectivités : un abattement à hauteur de 30% du chiffre d'affaires réalisé par les médicaments orphelins en France et Collectivités d'Outre-Mer (COM) pour un chiffre d'affaires n'excédant pas 15 millions

d'euros. Enfin, le chiffre d'affaires des médicaments orphelins est exclu du calcul de l'ONDAM sauf si la part remboursable de chiffre d'affaires est supérieure à 30 millions d'euros.

Il existe un cas particulier pour les patients traités par un médicament en usage compassionnel. Les laboratoires demandent une indemnité dont le montant maximal dépend du CEPS et du produit pour chaque patient traité par le médicament. Le montant n'est pas le prix effectivement payé lorsque le produit sera sur le marché et les laboratoires en profitent : mais il n'en demeure pas moins un certain ordre de grandeur défini. Dans le cas du Zolgensma® de Novartis, l'indemnité maximale par patient s'élève à 1 945 000 euros pour une injection chez les bébés atteints d'amyotrophie spinale (SMA), maladie mortelle. On dénombre 60 patients touchés par cette maladie en France, une unique injection de ce gène médicament dans les motoneurones du patient lui sauve la vie<sup>75</sup>.

En vertu du principe de subsidiarité, l'accessibilité aux patients dépend du système de sécurité sociale instauré par l'État. En France, cela ne pose pas de problème parce que la solidarité nationale consent à payer pour tous et à garantir l'accès aux traitements. Ainsi, à l'intérieur de nos frontières nationales, il est très peu probable que l'accessibilité financière soit un frein. Sur le circuit officinal, tous les médicaments orphelins peuvent, en théorie, être remboursés à 100%. Si un médicament orphelin reçoit un avis favorable de la HAS pour son remboursement, alors il sera effectivement disponible sur le marché puisque c'est le remboursement qui conditionne sa disponibilité.

Finalement, il semblerait que dans des pays « *gros payeurs* » comme la France, les laboratoires pharmaceutiques soient en position de force et détiennent le pouvoir, puisque les politiques publiques sont consentantes à payer de lourds montants. La France paie, mais nous pouvons discuter de la soutenabilité de telles dépenses sur le système de protection sociale et plus spécialement sur le principe de solidarité sur lequel il est fondé. La France et tous les pays européens peuvent s'interroger sur la justification réelle du prix et jusqu'où s'élèveront-ils ces prochaines années.

## 6. Vue d'ensemble des politiques publiques internationales des médicaments orphelins

L'organisation des politiques internationales, notamment aux États-Unis et au Japon, qui sont les deux autres grandes aires du marché du médicament, peut expliquer les forces et faiblesses des politiques incitatives instaurées dans l'Union européenne. Ainsi, nous pouvons nous interroger sur ce qui distingue l'Union européenne de ses concurrents et nous inspirer de ce qui fonctionne chez ces derniers. Si l'innovation est possible dans d'autres pays, comment l'importer au sein de l'Union européenne ?

### 6. 1. Les États-Unis : incitations financières et facilitation de la recherche

En comparaison aux politiques extérieures, il apparaît évident que l'Union européenne est en retard. En 1983, grâce à l'Orphan Drug Act, les États-Unis deviennent le premier pays au monde à donner un statut légal et légitime aux médicaments orphelins : « *Médicament indiqué pour une maladie ou une circonstance assez rare aux États-Unis pour que l'on puisse raisonnablement en amortir les coûts de R&D et de distribution par les seules ventes sur le territoire national.* »<sup>76</sup>

Cette définition se précise au cours du temps avec de nombreux amendements. Le plus notable est celui déterminant la prévalence des maladies rares sur le sol américain, qui se distingue de la prévalence définie dans l'Union européenne. Le seuil de prévalence, est de 7,5 patients pour 10 000 individus et s'enrichit des spécificités suivantes :

- Moins de 200 000 patients atteints aux États-Unis,
- Plus de 200 000 patients atteints aux États-Unis mais l'existence de thérapeutique ne permet pas d'amortir les coûts de R&D et de distribution sur le territoire national.

La législation américaine prévoit également des incitations qui inspireront très largement l'Union européenne. Par ailleurs, l'attribution du statut orphelin se fait non pas sur un produit mais sur une indication. Ainsi, pour qu'un médicament soit reconnu comme orphelin, il faut qu'il n'y ait pas eu d'approbation au préalable en tant que

nouveau médicament dit aussi *new drug application* (NDA) ou bien qu'il fasse l'objet d'une demande de *licence de produit* (Product License Application) pour la maladie ciblée par la demande de statut orphelin. En cas de médicament similaire à un autre, ayant déjà le statut orphelin, le demandeur doit prouver la supériorité clinique de son candidat médicament. On notera, que la particularité américaine fait, que le statut orphelin peut être octroyé non pas aux médicaments seulement mais aussi aux dispositifs médicaux (DM) ou aux produits destinés à des fins diététiques ou de régime.

L'Orphan drug act révolutionne le marché des médicaments orphelins et propose des incitations intéressantes comme l'exemption des frais de demande de mise sur le marché des nouveaux médicaments et une exclusivité commerciale de sept ans. Ce manuscrit ne reprend pas l'ensemble du circuit de demande de désignation orpheline, ni l'accessibilité au marché des médicaments orphelins aux États-Unis, par souci de clarté et puisqu'il est orienté sur l'Union européenne et la France. L'objectif de cette partie, est d'illustrer quelques faits politiques internationaux par comparaison à l'Union européenne. Cependant, le parcours réglementaire trouve de nombreux échos avec la réglementation européenne.

En effet, les incitations financières instaurées par le législateur, présentent de grandes similitudes avec les incitations européennes et les ont probablement inspirés. Les laboratoires pharmaceutiques américains bénéficient d'une réduction d'impôt sous forme de crédit d'impôt pouvant atteindre 50% des sommes engagées pour la réalisation d'essais cliniques effectués sur le sol américain. Le statut orphelin leur permet également d'obtenir une exonération de frais liés à la demande de mise sur le marché du nouveau médicament. La grande différence par rapport à l'Union européenne correspond aux incitations à la recherche qui permettraient d'expliquer l'écart existant en termes d'innovation de part et d'autre de l'Atlantique.

Depuis 1983, les États-Unis disposent d'un programme de recherche favorisant le développement clinique des médicaments orphelins. Il s'agit de « *l'Orphan products grants program* ». Ce programme permet de financer des études cliniques et ainsi, de favoriser l'accès au marché. Chaque année, ce sont environ 14 millions de dollars américains<sup>76</sup> qui y sont alloués. Par souci de transparence, ces demandes de

financement sont publiées chaque année dans le Federal register. Le niveau de financement octroyé par médicament dépend de son stade de développement :

- Pour un médicament en phase I, le laboratoire peut recevoir jusqu'à 200 000 dollars par an sur une durée maximale de trois ans,
- Pour un médicament en phase II ou III, le laboratoire peut recevoir jusqu'à 350 000 dollars par an sur une durée maximale de quatre ans.

Les demandes de financement sont étudiées par « l'Office of Orphan Products Development » (OOPD) qui réalise une analyse administrative et scientifique de la demande. Puis, une seconde analyse est menée par le National Advisory Council qui attribue à chaque demande un score de priorité ; c'est lui qui détermine le montant de financement octroyé. Plus le score est élevé, plus le financement alloué l'est également.

Depuis sa création, ce programme a permis l'obtention d'AMM pour 80 médicaments sur les 700 subventions d'essais cliniques accordées<sup>77</sup>. En 2016, ce programme s'est enrichi et finance également les études présentant des lacunes, afin de faire avancer les thérapeutiques permettant de couvrir des besoins médicaux non satisfaits chez les patients atteints de maladies rares<sup>78</sup>. A titre d'exemple, le Kalydeco® a fait partie des médicaments orphelins ayant bénéficié de ce programme.

De telles mesures, notamment d'incitations à la recherche, pourraient expliquer que les laboratoires américains soient souvent à l'origine, en 2024, de l'innovation thérapeutique. La question qui persiste porte surtout sur l'accessibilité financière qui en découle. La firme Spark therapeutics a mis au point le Luxturna : lors de son arrivée sur le marché aux États-Unis, il s'agissait du médicament le plus cher au monde. Le traitement pour les deux yeux pouvait en effet aller jusqu'à 850 000 dollars, soit 750 000 euros. Le laboratoire a justifié le coût de son traitement, non pas en mettant en avant les coûts de R&D, mais en insistant sur l'économie imputable à son médicament, moins cher qu'une transplantation d'organes.

De plus, sous la présidence Trump, le gouvernement fédéral américain avait annoncé des mesures pour faire baisser le coût des traitements des maladies rares. Le président en personne avait incriminé l'Union européenne, accusée d'être partiellement responsable de ces disparités de prix en proposant au sein de l'Union

européenne des prix trop bas, ce qui obligerait les firmes pharmaceutiques à répercuter sur le marché américain des prix plus importants pour compenser leurs pertes de marges. Effectivement, il n'existe pas aux États-Unis de régulation de marché car il n'y a pas de dispositif d'Health Technology Assessment (HTA). Parmi les pays de l'OCDE, ce sont eux qui paient les thérapeutiques le plus cher, en raison d'un système de santé particulièrement libéral.

Dès le début de l'épopée maladies rares, les laboratoires pharmaceutiques ont usé de stratégie afin d'être dotés de droits de propriété et donc de brevets différents de ceux des médicaments classiques ou matures. L'argument phare avancé est la difficulté à être rentable, du fait d'un marché de niche lié à la faible prévalence de ces pathologies. Cette démarche a été soutenue par les politiques publiques, d'où l'apparition de l'Orphan Drug Act, mais aussi par l'opinion publique et les associations de patients. Ainsi, depuis l'Orphan Drug Act, le marché américain a connu une augmentation de 69% du nombre d'essais cliniques et, en 1998, il comptait cinq fois plus de médicaments orphelins qu'en 1979<sup>66</sup>.

Durant les dix premières années après l'adoption de cette législation, 93 médicaments orphelins ont été mis sur le marché nord-américain soit plus de 20% des médicaments ayant obtenu une AMM sur le marché aux États-Unis<sup>68</sup>. On ne peut nier un lien de causalité avec cette législation et ses incitations particulièrement attractives.

## 6. 2. Le Japon : une belle part aux maladies rares

Le Japon représente le troisième marché mondial de l'industrie pharmaceutique avec 87,23<sup>79</sup> milliards de dollars américains en 2023 qui connaît une forte croissance. La récente crise sanitaire de la Covid-19 a renforcé la place de ce marché asiatique qui a pu bénéficier de davantage de collaborations entre laboratoires pharmaceutiques et organismes académiques.

Au-delà des enjeux de santé publique classiques des pays riches et vieillissants, le Japon possède un système de santé universel avec un système d'assurance maladie comparable à la France, permettant aux Japonais d'avoir accès aux soins. Par ailleurs, les différents représentants de BigPharma y possèdent des filiales, à l'instar de Pfizer et Sanofi, renforçant un marché déjà important.

Depuis le 1<sup>er</sup> février 2019, le Japon et l'Union européenne ont signé un accord de libre-échange couvrant 28% du PIB mondial et près de 640 millions de consommateurs<sup>80</sup>. Cet accord supprime les droits de douane sur les produits pharmaceutiques ce qui facilite les échanges. S'agissant des médicaments orphelins, l'Orphan Drug Act japonais voit le jour le 1<sup>er</sup> octobre 1993<sup>45</sup> et s'inspire très largement du modèle américain en corrigeant ses faiblesses. Il précède notre législation européenne.

Au Japon, c'est le ministère en charge de la santé, du travail et de la protection sociale nommé « Health, Labour and Welfare » (MHLW), qui donne le statut de médicament orphelin, selon des critères bien particuliers et sous contrôle de l'autorité sanitaire : *Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council* (PAFSC). Les critères d'obtention de la désignation orpheline sont définis dans l'article 77-2 du « *Japanese Medicines Act* », l'équivalent japonais du CSP. On y retrouve le nombre de patients atteints de la maladie, qui doit être limitée à 50 000 patients sur le territoire japonais ce qui correspond à une prévalence d'environ 4 patients pour 10 000 individus. En 2021 le Japon comptait 125,7 millions d'habitants contre 331,9 millions d'habitants aux États-Unis et 448,4 millions d'habitants dans l'Union européenne pour une superficie inférieure à celles de l'Union européenne des États-Unis. On comprend dans cette brève analyse l'intérêt de ce marché pour les industriels.

L'existence de besoins médicaux non couverts apparaît également, car le candidat médicament doit avoir une indication pour une maladie incurable sans aucune alternative thérapeutique possible ou dont l'efficacité attendue et/ou la balance bénéfice/risque du médicament doit être supérieure en comparaison aux médicaments disponibles.

Enfin, la législation prévoit la notion de *plan de développement*, c'est-à-dire la recherche d'une raison théorique à l'utilisation du médicament concerné pour la maladie donnée. Ce plan doit être en parfait accord avec ces deux conditions. Autrement dit, ce plan peut être justifié au regard de données cliniques ou non cliniques existantes, via les études cliniques de phase II ou de début de phase III, sauf si ce médicament est déjà autorisé par d'autres pays ou si des données cliniques sont déjà disponibles.

Ainsi, l'obtention de la désignation orpheline suit un parcours d'examen du *MHLW* non détaillé ici. Ce dossier doit comprendre :

- La taille estimée de la population de patients concernée par le médicament,
- Les résultats des études cliniques,
- Le plan du protocole de développement.

Le dossier est évalué par la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) qui rend un avis. S'il est favorable, le *PAFSC* est consulté et c'est son avis qui est décisif pour l'attribution du statut orphelin. A tout moment, la désignation orpheline peut être retirée si les conditions d'obtention ne sont plus remplies comme le reprend la législation européenne<sup>76</sup>. L'autorisation de mise sur le marché est octroyée par le *MHLW* après dépôt auprès de la *PMDA*.

Il existe des dispositions réglementaires prévoyant des mesures incitatives et aides financières particulièrement attractives. En effet, le statut de médicament orphelin permet de disposer d'une assistance méthodologique et scientifique en lien avec le *MHLW*, la *PMDA* et le *National Institute of Biomedical Innovation* (NIBIO) qui oriente et conseille les laboratoires, dès la demande de désignation orpheline jusqu'à la mise sur le marché du médicament orphelin. Le NIBIO accompagne les laboratoires dans leurs démarches afin d'obtenir des financements et des remboursements de frais de R&D et ce, à titre gracieux. L'octroi du statut orphelin accorde au laboratoire l'extension de sa période de réévaluation relative à sa sécurité, sa qualité et son efficacité, portée à dix ans au lieu de six ans pour les médicaments classiques. Ainsi, durant cette période, aucun médicament générique ne peut être mis sur le marché, ce qui équivaut à une exclusivité commerciale.

Enfin, les incitations financières sont de deux types. Il y a des financements intitulés « *Grant to assist research and development of orphan drugs and orphan medical devices* » qui visent à assister la R&D. Dès qu'un médicament reçoit la désignation orpheline, le NIBIO verse au laboratoire une somme pour rembourser une partie des frais de R&D engagés. Cette compensation financière est basée sur les coûts directs de R&D engagés entre la désignation orpheline jusqu'à la mise sur le marché du médicament. Cette somme maximale peut atteindre 50% des coûts de R&D. Cette bourse est disponible pendant trois années fiscales. La nouveauté de ce système, très similaire à ce que l'on peut observer aux États-Unis, réside dans la rétribution au NIBIO

d'une partie des bénéfices réalisés par le laboratoire une fois le produit commercialisé, durant un certain laps de temps, afin de réinvestir ces revenus dans le programme d'accompagnement au développement des médicaments orphelins.

Ainsi, les laboratoires contribuent à la constitution de ce fonds de soutien. Voici un exemple de politique publique particulièrement instructif, concret et pertinent. Entre 1993 et 2013, soit les vingt premières années de déploiement de ce programme, ce sont près de 300 médicaments qui ont reçu la désignation orpheline au Japon avec pour 152 d'entre eux, une demande de financement. Ce sont 95 médicaments qui ont pu bénéficier de ce programme, ce qui représente 12 milliards de yens, soit environ 87 millions d'euros.

Enfin, le deuxième grand avantage financier correspond à la réduction des taxes à hauteur de 6% d'impôt déduit des dépenses de R&D accordées et dans la limite de 10% de l'impôt sur les sociétés. Visiblement, cette mesure n'est pas celle qui apparaît comme la plus incitative financièrement, contrairement à ce qui peut être proposé sur le sol européen<sup>76</sup>.

	UE	FRANCE	ETATS-UNIS	JAPON
<b>Cadre réglementaire</b>	Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil (1999)		Orphan Drug Act (1983)	Orphan Drug Regulation (1993)
<b>Autorités impliquées</b>	EMA/COMP	EMA/COMP/ ANSM	FDA/OOPD	PMDA/MHLW
<b>Prévalence justifiant la désignation orpheline</b>	5/10.000		7,5/10.000	4/10.000
<b>Produits concernés</b>	Médicaments à usage humain		Produits pharmaceutiques ou biologiques, dispositifs médicaux et produits diététiques ou de régime	Produits pharmaceutiques ou biologiques et dispositifs médicaux
<b>Assistance protocolaire et scientifique</b>	Oui (gratuite)		Oui (payant)	Oui (gratuite)
<b>Procédure accélérée de mise sur le marché</b>	Oui		Oui	Oui
<b>Exclusivité commerciale</b>	10 ans		7 ans	10 ans
<b>Réduction de taxes</b>	Réductions de redevances	- Exonération de la contribution sur l'accroissement du chiffre d'affaire - Remise de 30% sur la taxe liée à la promotion pharmaceutique	- Crédit d'impôt pouvant atteindre 50% des sommes engagées pour les essais cliniques  - Exonération de redevances	Réduction d'impôt de 6% pour les dépenses de R&D
<b>Financement de la recherche</b>	Programmes-cadres communautaires	Plan National Maladies Rares	Orphan Products Grants Program	Financement gouvernemental - fourni par le NIBIO

*Tableau 1 - Les différentes réglementations européennes, française, américaine et japonaise, d'après Litrowski. 2016.*

Le tableau ci-dessus synthétise les différentes mesures réglementaires et incitatives des pays ou groupement de pays, relatives au médicament orphelin. Les incitations à la recherche, particulièrement fructueuses chez nos concurrents américain et japonais, mériteraient d'inspirer davantage les décideurs de l'Union européenne. Les difficultés peuvent s'expliquer en partie par l'impuissance partielle de l'Union européenne qui laisse la santé à la compétence des États membres sans l'avoir absorbée en compétence propre.

En effet, en 2024, l'Union européenne par son action ne définit par les politiques de santé ni l'organisation et la fourniture de services de santé et de soins médicaux. L'UE intervient dans la santé en complément des politiques nationales et dans la perspective de soutenir la coopération entre les États membres en termes de santé publique. Or, nous pouvons nous interroger sur l'intérêt et les bénéfices qu'une Union européenne plus interventionniste en termes de santé pourrait avoir sur les politiques liées aux médicaments orphelins.

Ainsi, la nouvelle donne annoncée par la Stratégie pharmaceutique, qui inclut la révision de toute la législation pharmaceutique européenne et en particulier des règlements relatifs aux médicaments orphelins proposée en avril 2023, semble prometteuse. La dernière partie est précisément consacrée aux apports de la Stratégie pharmaceutique.

### III. Médicaments orphelins : du constat vers la révision de la stratégie pharmaceutique

#### 1. Bilan officiel de la réglementation relative aux médicaments orphelins

Le règlement européen n°141/2000<sup>9</sup> a constitué un véritable changement dans l'écosystème industriel pharmaceutique, à la suite d'une mobilisation d'organisations de patients à l'origine de véritables « *surrogate pressure groups* », groupes de pression de substitution en français, dont l'influence sur l'orientation des politiques publiques est considérable, comme nous avons pu le voir. Ce règlement pose le socle d'une priorité de santé publique européenne pour les maladies rares, afin de permettre aux patients atteints de ces maladies d'avoir les meilleures chances d'accès à un traitement. En cela, il constitue un succès grâce à l'accélération de la mise sur le marché d'un certain nombre de médicaments orphelins. En effet, en 2024, des pathologies comme l'hémophilie, l'hémoglobulinurie paroxystique nocturne (HPN) et des maladies lysosomales à l'instar de la maladie de Gaucher, disposent désormais de thérapies améliorant considérablement le pronostic et la qualité de vie des patients. Cette dynamique s'essouffle petit à petit, révélant les limites du règlement<sup>8</sup>.

De fait, une politique européenne en faveur des maladies rares constituerait une incitation indispensable à l'industrie pharmaceutique puisqu'elle serait la garantie d'un « *terrain d'accueil* » pour les traitements comme le souligne de nombreux acteurs à l'instar de la responsable de l'unité des maladies rares et des maladies du sang du laboratoire Sanofi Genzyme, Laurence Rodriguez<sup>1</sup>.

La révision des règlements du médicament orphelin s'impose puisque le développement des médicaments répondant aux besoins spécifiques des patients atteints de maladies rares est, à ce jour, insuffisant. Il s'agit également d'améliorer l'accessibilité, à la fois temporelle et spatiale, de ces traitements. Enfin, il existe une volonté politique d'améliorer les procédures d'évaluation et d'autorisation des médicaments orphelins en termes d'efficacité et de rapidité. L'objectif est d'améliorer l'arsenal thérapeutique pour ces pathologies délaissées, en revoyant les incitations existantes.

Un rapport d'évaluation du règlement a été publié le 11 août 2020<sup>81</sup>. Il s'agit de la première évaluation réalisée depuis l'adoption du règlement, après vingt ans d'application. En effet, ce rapport se base sur l'analyse des BMNS relatifs aux maladies rares, deux règlements sont appelés à être révisés, dont un dédié aux médicaments à usage pédiatrique car souvent, les médicaments orphelins concernent des enfants :

- Le règlement CE n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 relatif aux médicaments orphelins,
- Le règlement CE n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments pédiatriques.

L'évaluation du règlement n°141/2000 par la Commission européenne montre un bilan mitigé, plus particulièrement concernant l'efficacité des incitations. Ainsi, le règlement aurait permis de raccourcir le délai de mise sur le marché des médicaments orphelins de seulement neuf mois. De plus, seuls « 8 à 24 médicaments seraient apparus sur le marché ce qui fait que, près de 80% des médicaments orphelins commercialisés ce jour l'auraient été en absence d'incitations »<sup>67</sup>. L'allocation des ressources financières européennes semble être réinvestie par les laboratoires pharmaceutiques qui en disposent de manière critiquable, puisque ne contribuant pas à l'innovation en faveur du médicament orphelin.

Certains axes d'amélioration pour de futures politiques européennes sont identifiés :

- Mettre fin au phénomène du « *salami slicing* », cette stratégie permet au laboratoire d'entraver la concurrence par des génériques ou biosimilaires ;
- Garantir une meilleure évaluation du bénéfice notable du candidat médicament à la désignation orpheline avec des données cliniques probantes ;
- Développer un cadrage prenant en compte le chiffre d'affaires généré par le médicament orphelin afin de maintenir ou non le statut lors de la commercialisation.

Par ailleurs, cette évaluation permet de remettre en question l'efficacité et la performance des incitations octroyées aux laboratoires. Cependant, ces incitations

sont parfois responsables d'effets contre-productifs ou de défaillances de marché. On retrouve entre autres :

- L'explosion des prix, dès lors que le médicament obtient une désignation orpheline,
- Des chiffres d'affaires et profits aux montants démesurés réalisés par les laboratoires.

En effet, les laboratoires pharmaceutiques bénéficient d'un effet d'aubaine sur un marché de niche. Les médicaments qui en découlent sont les « *nichebusters* » par opposition aux blockbusters ; c'est-à-dire qu'un faible volume est vendu, mais à des prix très élevés. On considère qu'entre 2001 et 2021 soit en vingt ans, le chiffre d'affaires annuel moyen de l'ensemble des médicaments a été multiplié par cinq, passant ainsi de 133 millions à 724 millions d'euros<sup>67</sup>. Toujours en matière de bénéfices, les laboratoires pratiquent fréquemment le repositionnement de molécules déjà sur le marché, afin d'obtenir une désignation orpheline. Là aussi, l'innovation et l'investissement font défaut. Ce rapport d'évaluation invite à se saisir de ces comportements déviants de l'intérêt général et à agir.

Enfin, le dernier phénomène qui apparaît est l'absence de concurrence et la faible pénétrance des génériques sur le marché. Le cadre des médicaments biosimilaires doit être reconsidéré, une fois le brevet expiré, la commercialisation des biosimilaires est possible et offre un équilibre entre le soutien à l'innovation dans les biotechnologies mais aussi une garantie de la pérennité économique des systèmes de santé des États membres. Or, en 2024, seuls 20% des médicaments orphelins sur le marché ont vu leur brevet expirer et ont des génériques ou biosimilaires. Les laboratoires usent de stratagèmes afin de pouvoir étendre leur exclusivité le plus possible.

## 2. La stratégie pharmaceutique en 2024

La stratégie pharmaceutique pour l'Europe a été adoptée le 25 novembre 2020, elle visait à créer un cadre réglementaire afin d'aider les laboratoires pharmaceutiques à répondre aux besoins thérapeutiques tout en palliant les défaillances de marché. L'un des piliers de cette stratégie est de garantir l'accès des patients à des médicaments

abordables et de répondre aux besoins médicaux non satisfaits ce qui est le cas des maladies rares et des médicaments orphelins.

L'enjeu pour l'Union européenne est d'intensifier les coopérations entre les différents partenaires : les États membres et leurs dirigeants politiques, les représentants et acteurs de l'industrie pharmaceutique, les agences sanitaires nationales et européennes et, enfin, les associations de patients ou représentants des usagers des systèmes de santé. Un nombre important d'acteurs risque d'entraver la communication. C'est pourquoi il convient de développer de nouvelles façons d'échanger entre ces différents partenaires afin de simplifier et fluidifier les échanges et débats, dans la perspective d'améliorer la pertinence des décisions prises à l'échelle européenne.

Ainsi, pour les représentants du secteur, comme Yann le Cam, président d'Eurordis, il apparaît indispensable d'être ouvert à une révision des incitations pour orienter la R&D vers les BMNS, sans oublier la scène internationale, puisqu'il s'agit de rester compétitif face aux États-Unis et au Japon. Un autre champ important est l'élaboration d'un cadre réglementaire pour les médicaments, qui soit à la fois innovant, durable dans le temps et résistant aux crises. Du côté des décideurs politiques, il est impératif de s'ouvrir à davantage de coopération entre les États membres pour renforcer leur légitimité à la table de la négociation avec les laboratoires pharmaceutiques.

En ce sens, la Commission européenne a organisé entre le 7 mai et le 20 juillet 2021 une consultation publique relative à la législation des médicaments orphelins. L'objectif était tout autant politique qu'opérationnel : politique, car élaborer une consultation publique permet d'accroître la légitimité démocratique de la Commission européenne, mais aussi opérationnelle car elle permet de pallier le manque d'expertise de la Commission, grâce aux retours des citoyens, des responsables politiques et industriels compétents en la matière<sup>67</sup>. Cette consultation publique d'envergure a permis de rassembler près de 303 réponses dont douze d'autorités publiques issues de neuf États membres.

Une seconde consultation publique visant la révision de la législation pharmaceutique générale a été organisée, entre le 28 septembre et le 21 décembre 2021. Cette

dernière a obtenu 478 réponses. Il en ressort que les dirigeants européens souhaitent définir une politique pharmaceutique concrète et pertinente facilitant l'accessibilité aux médicaments notamment orphelins, tout en garantissant la viabilité de leurs systèmes de santé et la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne ou, tout du moins, préservant l'attractivité de l'Union européenne pour cet acteur économique majeur.

Par conséquent, l'arbitrage s'avère compliqué, mais nécessaire, entre les décideurs politiques et les responsables de l'industrie pharmaceutique. En effet, s'affrontent à la fois une certaine expertise politique et économique d'un côté, scientifique et financière de l'autre. D'autre part, les négociations avec l'ensemble des dirigeants des 27 États membres s'annoncent complexes, puisque chacun va vouloir défendre sa priorité nationale ainsi que ses propres intérêts face aux différents laboratoires pharmaceutiques.

### 3. Propositions du règlement en faveur de l'innovation

Le marché des médicaments orphelins est un marché mondial régi par des pratiques réglementaires propres à chaque zone géographique, pays ou rassemblement de pays. L'Union européenne a perdu de son leadership et peine difficilement à s'aligner avec les deux grands marchés internationaux que sont les États-Unis et le Japon.

La révision de la stratégie pharmaceutique présentée en avril 2023 prévoit par sa refonte, la révision des règles liées aux médicaments orphelins. Un an plus tard, le 19 mars 2024, lors de la « *commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire* », les députés ont adopté à 67 voix pour 6 voix contre et 7 abstentions la proposition de révision de la stratégie pharmaceutique. Les débats ont repris au Parlement lors des sessions plénières des 10 et 11 avril 2024 et se concluent par l'adoption définitive par le Parlement de la stratégie pharmaceutique à 488 voix pour, 67 voix contre et 34 abstentions<sup>82</sup>. La prochaine législature continuera les travaux au lendemain des élections européennes se déroulant du 6 au 9 juin 2024. Il s'agit d'impulser l'élaboration d'un « *écosystème réglementaire favorable à l'innovation durable* »<sup>67</sup>, autrement dit, de restaurer une forme de grandeur industrielle pharmaceutique européenne.

La révision de la réglementation européenne s'inscrit dans la perspective de regagner un leadership européen. La révision de la stratégie pharmaceutique propose de nouvelle directive et un nouveau règlement remplaçant la législation pharmaceutique en vigueur, dont le règlement n°141/2000. Différentes modifications sur un ensemble d'articles que nous allons analyser sont proposées<sup>83</sup>.

### 3.1. Définir un marché unique du médicament et les médicaments prioritaires

L'article 3 vise à élaborer et construire un marché unique du médicament, plus spécifiquement, pour les médicaments innovants destinés à couvrir les BMNS, dont les maladies rares. Désormais, le laboratoire aura l'obligation de commercialiser le médicament dans tous les États membres. Cependant, la fixation du prix et le remboursement seront toujours à la charge des États. On peut discuter de l'impact réel de cette mesure : bel effet d'annonce ou effets concrets dans les pays à revenus faibles ?

L'article 60 prévoit un soutien scientifique et réglementaire renforcé pour les médicaments prioritaires : PRIME pour « *PRiority MEDicines* ». L'objectif est d'inclure dans le programme PRIME, existant depuis mars 2016, les candidats médicaments répondant à un BMNS, dont les médicaments orphelins.

Ainsi, un soutien technico-réglementaire supplémentaire est apporté aux laboratoires pharmaceutiques qui en font la demande, afin d'accélérer le processus de mise sur le marché du médicament. L'éligibilité est conditionnée par l'existence d'un BMNS au sein de l'Union européenne. Ce dispositif peut être pertinent pour des petites et moyennes entreprises aux ressources réglementaires limitées<sup>84</sup>.

### 3. 2. Reconsidérer la désignation orpheline

L'article 63 est consacré aux critères de désignation du médicament orphelin. En effet, il abroge la condition suivante : « *qu'il soit 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.* » En cela, l'article prévoit une révision de la définition du médicament orphelin en se focalisant sur la prévalence et l'existence d'un bénéfice notable pour les patients apporté par ce médicament en absence d'alternative thérapeutique. Cette révision répond à la volonté des associations de patients de ne plus permettre aux laboratoires pharmaceutiques de cumuler les désignations orphelines « *abusives* ». L'impact de cette mesure mériterait d'être étudié dans un travail à part entière.

L'article 64 prévoit la réécriture de la procédure d'octroi de la désignation orpheline et supprime le COMP. Ce dispositif n'étant pas reconduit, désormais l'expertise dépend du Comité des médicaments à usage humain (CMUH) et éventuellement, de groupe de travail si besoin.

Dans cette continuité, l'article 65 impose un cadrage du transfert de la désignation orpheline d'un promoteur à un autre. Ce transfert doit être soumis à l'approbation de l'EMA qui étudie un ensemble de documents et de renseignements fournis par le promoteur initial. Désormais, l'EMA dispose au maximum de trente jours après la réception de la demande, pour rendre une réponse. L'objectif d'obtenir une action plus efficace en réduisant le temps nécessaire à l'obtention d'une AMM pour un médicament orphelin.

Enfin, l'article 66 propose une révision de la durée de validité de la désignation orpheline. Il est préconisé d'ajouter une durée de validité de sept ans, période durant laquelle le promoteur peut bénéficier des incitations et avantages du statut orphelin. Il reste possible de prolonger la désignation si les essais cliniques et leurs résultats sont prometteurs en vue d'une demande d'AMM. Dès l'obtention de l'AMM, la désignation n'est plus valable. Par ailleurs, la désignation peut être retirée à tout moment, à la demande du promoteur. En ce sens, l'article 67 prévoit une gestion plus complète du registre des médicaments orphelins. Ainsi, en détaillant mieux son contenu, la Commission s'engage à garantir aux utilisateurs de ce registre une information transparente et fiable.

### 3. 3. Soutenir la R&D pour répondre aux besoins médicaux importants non satisfaits

L'article 68 propose une assistance au protocole et à la recherche pour les médicaments orphelins, ce qui renforce la place de l'EMA, et accroît la concurrence avec les États-Unis et le Japon, qui, comme nous l'avons vu, disposent d'un solide accompagnement dans la R&D des laboratoires pharmaceutiques.

Ainsi, la réglementation confirme les mesures d'accompagnement de l'EMA et la démonstration d'un bénéfice significatif du candidat médicament dans l'indication orpheline. Cette dernière impose également la preuve de la similarité et/ou de la supériorité clinique par rapport aux thérapeutiques déjà présentes sur le marché et qui bénéficient d'une exclusivité commerciale dans la même indication.

L'article 70 ajoute une nouveauté dans la réglementation des médicaments orphelins avec la notion de « *médicament orphelin répondant à un besoin médical important non satisfait* ». Ainsi, un médicament orphelin est considéré comme répondant à un besoin médical important non satisfait, dès qu'il remplit les exigences suivantes :

- Il n'existe pas de traitement au sein de l'Union européenne couvrant cette affection,
- Le candidat médicament démontre une supériorité clinique significative et apporte un progrès thérapeutique considérable,
- Le candidat médicament entraîne une réduction significative de la morbi-mortalité chez les patients atteints de la pathologie à laquelle il est destiné.

Ce volet mériterait quelques précisions que les discussions parlementaires apporteront probablement.

### 3. 4. Reconsidérer et optimiser les incitations financières

L'article 71 modifie les durées d'exclusivité commerciale. Désormais, cette durée est portée à neuf ans, à l'exception des médicaments orphelins couvrant les besoins médicaux importants non couverts, qui, dans ce cas, bénéficient d'une durée

d'exclusivité inchangée, soit dix ans. Les spécialités concernées par l'article 13 de la directive n°2001/83/CE ont une durée d'exclusivité de cinq ans.

Cette révision est utile, car elle amènerait potentiellement les laboratoires vers le développement des médicaments destinés à des maladies ultra rares ou même pédiatriques, qui ne les intéressaient pas forcément jusqu'à présent. En effet, les médicaments destinés aux maladies rares sont soumis à de grandes disparités. Il y a un essor dans l'apparition de médicaments pour certaines pathologies rares au détriment d'autres pathologies plus rares, toujours sans option thérapeutique : ce sont les maladies les moins rares parmi les rares qui intéressent le plus les laboratoires pharmaceutiques.

Dans cette même logique, l'article 72 prévoit une prolongation de l'exclusivité commerciale de douze mois sous certains critères, dont l'approvisionnement continu pendant deux ans dès l'obtention de l'AMM. Le titulaire peut également obtenir douze mois supplémentaires si, deux ans avant la fin de l'expiration de son exclusivité commerciale, il parvient à obtenir une AMM pour une autre indication orpheline distincte de l'initiale. Cette disposition peut être obtenue à deux reprises au maximum par médicament et pour des maladies distinctes à chaque fois. D'après la Commission, ce changement de réglementation permettrait selon Stella Kyriakides<sup>85</sup>, commissaire européenne à la santé, d'améliorer l'accessibilité de 15% ce qui fait que « *67 millions de personnes supplémentaires dans l'Union européenne pourraient potentiellement bénéficier d'un nouveau médicament* ».

Enfin, l'article 73 fixe les contributions financières de l'Union européenne relatives aux médicaments orphelins avec une exonération partielle ou totale des redevances des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, c'est l'Union européenne qui couvre les frais de l'EMA liés aux médicaments orphelins.

Par conséquent, il apparaît que le volet réglementaire est indispensable pour assurer le cadrage et le bon fonctionnement du marché en se basant sur le cadre législatif. Cependant, la complexité du cas des médicaments orphelins ne peut s'expliquer ni se résoudre sous le seul prisme de la réglementation. L'impact des politiques industrielles et des politiques publiques constituent également des enjeux majeurs. Si ce texte est

globalement bien accueilli par les parties prenantes, elles sont nombreuses à demander d'aller encore plus loin.

## 4. Une harmonisation des politiques publiques : entre utopie et réalisme

### 4. 1. La santé : d'une compétence nationale vers plus de coopération

La compétence nationale prévaut en matière de protection de la santé, notamment en termes de fixation du prix et du remboursement des médicaments. Or, les États membres de l'Union européenne ne sont pas en position de force auprès des laboratoires pharmaceutiques, en comparaison à des pays bien plus peuplés que la France comme les États-Unis, la Chine ou le Japon. Il y a un réel enjeu à agir en *collectif*, à l'échelle de l'UE en créant un marché unique du médicament afin d'avoir un impact plus conséquent dans les négociations auprès des *BigPharma*. Un poids, deux mesures : les États membres tiennent à leur souveraineté nationale et ne souhaitent pas voir l'Union européenne s'immiscer. Cependant, il apparaît évident qu'une coopération à l'échelle de l'Union européenne leur octroierait plus de légitimité dans les négociations de prix.

Dans un premier temps, s'il apparaît que la méthodologie actuelle des essais cliniques pour les médicaments orphelins mérite d'être étudiée car le modèle classique d'essai clinique n'est pas le plus adapté, cela reste indépendant de l'autorité. Il pourrait s'avérer, à contrario, utile de développer un référentiel *ad hoc* à destination des promoteurs afin de faciliter les procédures d'autorisation. Dans cette continuité, l'Union européenne pourrait montrer une plus grande souplesse dans les conditions de réalisation des essais cliniques sans pour autant violer les principes éthiques définis par la déclaration d'Helsinki, afin de minimiser les pertes de chance pour les patients. Les États membres peuvent en ce sens appeler à une révision de la méthodologie des essais cliniques à la fois pour favoriser la R&D sur leurs sols mais aussi, pour permettre la disponibilité de médicaments innovants. Aux États-Unis, par exemple, la FDA s'est adaptée à l'urgence de la crise sanitaire pour développer les vaccins contre la Covid-19 ; ont alors facilité le recrutement des patients, ainsi que leur suivi en multicentrique, par des visites virtuelles et/ou de la surveillance à distance, etc.

Dans un second temps, il faut que les décideurs politiques s'allient pour bâtir un contrepoids d'envergure face aux laboratoires pharmaceutiques lors des négociations de prix. A cette fin, il faut poursuivre la stratégie du « *partage des risques* » entre l'État et les laboratoires : le laboratoire partage le risque que son médicament ne soit pas efficace chez tous les patients, auquel cas, il s'engage à couvrir partiellement ou en totalité le coût du traitement, voire à mettre à disposition des patients un traitement de substitution.

En contrepartie, la Sécurité sociale assure le remboursement du médicament s'il est efficace. Une autre piste est l'instauration des remboursements conditionnels, où la Sécurité sociale s'engage à ne rembourser le médicament que si le laboratoire s'engage à poursuivre une évaluation de l'efficacité clinique du traitement. Enfin, l'initiative de la collaboration BeNeluxA, doit être étendue à plus d'États membres, si ce n'est à toute l'Union européenne pour accroître son pouvoir de négociation face à des laboratoires redoutables.

#### 4. 2. L'Union européenne : un grand arbitrage

L'Europe du médicament a été construite en 1965, suite à l'élaboration du marché intérieur, ayant conduit entre autres à harmoniser les législations vers plus de transparence et d'avantage d'innovation. Ce marché s'est construit au fur et à mesure que l'Union européenne s'agrandissait. Si, en matière de médicament orphelin, la situation actuelle n'est pas satisfaisante, analysons ce constat par le prisme de l'histoire européenne. Les traditions pharmaceutiques des États membres sont déjà disparates pour le médicament en règle générale, il est donc primordial de définir une véritable politique industrielle. L'objectif visé est une harmonisation pharmaceutique internationale<sup>86</sup>.

L'industrie pharmaceutique européenne demeure un marché de taille, ce qui est un critère d'intérêt en faveur de l'essor de la R&D et de la commercialisation de médicament orphelin. En 2021, le marché européen est sur la seconde marche du podium mondial, avec 24,5% du marché pharmaceutique mondial derrière les États-Unis avec 47,2%<sup>87</sup> de ce même marché. Cette place de choix en fait un pivot central dans l'exportation mondiale des médicaments. Harmoniser les compétences des États

membres, renforcerait la légitimité de l'industrie pharmaceutique européenne sur la scène internationale pour gagner une place de leader. En 2024, la plus grande faiblesse de l'industrie pharmaceutique européenne est le manque d'innovation ; l'action des politiques publiques et industrielles doit répondre à cette priorité.

Cependant, un accès différentiel aux médicaments orphelins persiste, en partie, lié aux politiques nationales de fixation de prix et de remboursement. Si l'Union européenne encourage une coopération, elle n'oblige en rien. On peut discuter de la pertinence de son rôle et d'une légitimité à poser un cadre unique visant à garantir une accessibilité aux médicaments orphelins réellement uniforme sur le sol européen puisque, il ne semble pas utopique de prétendre à davantage d'uniformité.

Dans un premier temps, poursuivre la dynamique du virage du numérique en santé et de la centralisation des données des patients atteints de maladie rares semble être un axe fondamental. Les pays européens sont nombreux, à l'instar de la France et de sa base de données *BNDMR*, à posséder des registres nationaux recensant les patients atteints de maladies rares. Créer une base européenne commune de données anonymisées des patients, alimentée régulièrement développerait non seulement un socle de connaissances communes, mais optimiserait également une HTA commune, prévue pour 2028.

De plus, les laboratoires pharmaceutiques doivent se montrer plus transparents sur l'ensemble des coûts effectifs, tout au long du cycle de vie du médicament. Les États membres dénoncent l'existence d'une asymétrie d'information majeure de la part des laboratoires. En effet, ces derniers bénéficient de financements publics, voire de dons de la part de mécènes et de fondations. Or, les décideurs, comme les donateurs, dénoncent la difficulté à obtenir des données claires et précises sur l'ensemble des coûts, et appellent à des prix plus équitables. Une gouvernance participative des laboratoires pharmaceutiques au sein de leur conseil d'administration pourrait s'avérer une solution. Si les laboratoires poursuivent uniquement un objectif de maximisation des profits, au détriment de l'intérêt commun et de la production de bien commun, alors ils pourraient être sanctionnés.

Par conséquent, ces propositions non-exhaustives constituent tout autant de perspectives prometteuses pour l'avenir du médicament orphelin, en faveur d'une

Union européenne plus compétitive, qui sera sans conteste une Union européenne mieux coordonnée entre ses différents acteurs : politiques, laboratoires et usagers.

#### 4. 3. Analyse du rapport « Improving access to medicines and promoting pharmaceutical innovation »

Une stratégie pharmaceutique visionnaire et efficace doit être construite collectivement, sa pertinence en dépend. Davantage de concertation entre les parties prenantes, notamment politiques, législatives et industrielles, serait le gage d'une meilleure collaboration et d'une moindre rivalité entre les États membres.

##### 4. 3. 1. Analyse des résultats de la CMO et de la CG

Les résultats de la consultation publique relative à la législation des médicaments orphelins (CMO), ainsi que les résultats de la consultation publique relative à la législation pharmaceutique générale (CG) donnent une certaine consistance à une réflexion concrète pour l'Europe de la santé de demain. Certaines contributions méritent que l'on s'y attarde, même si les postures de l'ensemble des États membres, des laboratoires et de l'opinion publique peuvent en réalité être bien plus hétérogènes. En effet, pour la CMO, 4% des répondants sont des représentants des autorités publiques de neuf États membres tandis que pour la CG, 6,5% des répondants sont des représentants des autorités publiques, ce qui correspond à quinze États membres.

Tout d'abord, concernant la désignation orpheline, les autorités et dirigeants eux-mêmes appellent à plus de vigilance et de sévérité dans l'obtention de la désignation orpheline, afin de lutter contre la stratégie du « *salami slicing* » mise en place par les industriels.

Les répondants proposent de :

- Rechercher la nouveauté et l'innovation de manière effective,
- Déterminer la taille de la population de patients visée,
- Clarifier la notion de BMNS avec éventuellement la création d'une échelle graduée d'après une proposition suédoise,
- Proposer une hiérarchisation des différentes maladies afin de prioriser les maladies sans traitement pour qu'une désignation orpheline soit obtenue plus

rapidement qu'un candidat médicament destiné à une pathologie bénéficiant déjà d'une possibilité thérapeutique.

- Définir la notion de bénéfice notable : allongement de l'espérance de vie, amélioration de la qualité de vie, etc.

De plus, le système des incitations est reconnu et salué de manière unanime, mais nombreux sont les dirigeants qui souhaitent le voir moduler et proportionner en fonction des BMNS, du degré de bénéfice clinique ou bien sur ces deux critères à la fois. Prioriser l'un ou l'autre des critères est un arbitrage politique : la notion de BMNS fait écho à un arbitrage de santé publique, là où le bénéfice clinique traduit la valorisation de l'innovation.

Ainsi, il s'agirait de construire des échelles d'incitation, afin de récompenser justement le degré d'innovation du médicament mais également la prise de risques industrielle. Les incitations financières pourraient être conditionnelles et soumises à une réévaluation plus stricte. Les répondants proposent les solutions suivantes, auxquelles le laboratoire doit obéir s'il souhaite obtenir une incitation :

- Faire part d'une entière transparence sur les coûts de R&D et sur le prix réel du médicament,
- Prioriser l'élaboration de biotechnologies moins coûteuses,
- Commercialiser sur l'ensemble des États membres le médicament une fois autorisé, afin d'améliorer l'accessibilité sur l'ensemble du territoire européen, même si certaines régions demeurent moins attractives économiquement<sup>67</sup>.

Une fois obtenue, l'incitation ne serait plus acquise de manière définitive mais soumise à une réévaluation en fonction du BMNS, ou bien il serait à la charge du laboratoire d'apporter la preuve de l'intérêt gagné à faire perdurer l'exclusivité.

On peut également formuler l'hypothèse qu'une stratégie pharmaceutique plus juste pour les médicaments orphelins viendrait à diminuer l'exclusivité commerciale. L'idée ne fait pas l'unanimité auprès des professionnels du secteur mais, politiquement, le signal est pertinent.

En effet, par comparaison avec la scène internationale, nous avons vu que les Américains et les Japonais disposent de brevets de durée plus courte, et innove davantage. Ces modèles pourraient inspirer l'élaboration de politiques industrielles ; c'est, par ailleurs, ce que souligne la consultation publique avec une compression de la durée des brevets entre six et dix ans, initiative reprise par la proposition de la

révision de la stratégie pharmaceutique avec une durée d'exclusivité réduite à neuf ans.

Le panel STOA du Parlement « *Panel for the Future of Science and Technology* » a réalisé une étude à partir des résultats de la CMO et de la CG. Les chercheurs ont examiné l'impact des mécanismes de régulation sur la santé publique, notamment concernant la question des médicaments orphelins et leur accès. Cette étude s'intitule : « *Améliorer l'accès du public aux médicaments et promouvoir l'innovation pharmaceutique* » et s'est déroulée entre juillet et septembre 2023. Ce sont 35 experts, chercheurs, experts en santé publique, représentants de l'industrie pharmaceutique, représentants des usagers, qui ont été interrogés<sup>88</sup>.

En guise de conclusion, cette étude propose cinq options politiques européennes, relatives à la promotion et à l'accessibilité à l'innovation pharmaceutique. Des cinq scénarios, c'est le cinquième qui convaint le plus les chercheurs car il constitue une approche globale en regroupant différents scénarii et en accentuant une meilleure coordination au sein de l'Union européenne. Le scénario cinq recense différents éléments qui seront repris dans les sections 4.3.2 à 4.3.4 de ce chapitre. Le tableau ci-contre présente les forces et les faiblesses de ce scénario par rapport à la situation actuelle en 2024.

Forces du scénario n°5	Faiblesses du scénario n°5
<p>1 Atténuation des risques de l'investissement via la diversification des acteurs (privés/publics) impliqués tout le long de la chaîne de R&amp;D</p> <p>2 Accès plus rapide et disponibilité améliorée pour les patients</p> <p>3 Réduction des disparités de disponibilité entre les États membres</p> <p>4 Délais plus rapides des lancements de produits pour les industriels</p> <p>5 Réduction des coûts de transactions liées à l'accès au marché</p> <p>6 Une plus grande transparence sur les prix et coûts de la R&amp;D</p> <p>7 Ciblage plus orienté vers les besoins médicaux non satisfaits pour créer de nouvelles opportunités thérapeutiques</p> <p>8 Meilleur alignement entre les besoins de santé publique et les investissements en R&amp;D</p> <p>9 Amélioration des opportunités d'intégration et de la diffusion des connaissances</p> <p>10 Réutilisation des essais cliniques</p>	<p>1 Nécessité de parvenir à un large consensus entre les États membres pour établir une nouvelle autorité européenne ainsi qu'un mécanisme financier</p> <p>2 Nécessité d'obtenir un paiement initial important de la part du secteur public</p> <p>3 Risques liés à l'utilisation d'outils et de cadres d'incitations nouveaux et peu connus (abonnement, prix d'incitation, infrastructure publique tout le long du processus de R&amp;D...)</p>

*Tableau 2 - Forces et faiblesses du scénario politique n°5*

*d'après l'étude "Improving access to medicines and promoting pharmaceutical innovation".*

#### 4. 3. 2. Optimiser la protection de la propriété intellectuelle en faveur de l'innovation

La protection intellectuelle par les brevets et les certificats de protection complémentaires unitaires est un axe indispensable à une meilleure coordination européenne d'achats groupés des médicaments orphelins en vue de définir un « *prix européen* » en amont des négociations. Un fonds pharmaceutique européen verrait le jour et tiendrait compte de la capacité à payer des États membres. L'objectif est de faciliter l'accessibilité pour les patients de tous les pays, indépendamment de leurs systèmes de fixation du prix des médicaments.

En effet, la protection par brevet incite à un pouvoir de monopole sur les marchés, ce qui ne récompense en réalité que très peu la R&D. Cette forme de « *tragédie des communs* » frappe particulièrement les médicaments orphelins où l'innovation constitue un besoin urgent sur un marché trop limité. De plus, les titulaires de brevets œuvrent pour retarder la mise sur le marché des biosimilaires et des génériques, ce qui constitue un véritable frein pour l'accessibilité pour les patients des médicaments,<sup>88</sup> notamment par le biais de protection complémentaire avec les CCP. L'étude montre également les forces et les faiblesses de l'exclusivité des données précliniques, cliniques mais également de l'exclusivité de marché sur l'innovation.

En effet, protéger la propriété intellectuelle limiterait l'accès à l'innovation puisqu'il y aurait moins de données scientifiques disponibles et exploitables par d'autres laboratoires. Il est donc difficile d'en faire une évaluation concrète et approfondie. La protection de la propriété intellectuelle aurait deux effets opposés sur l'utilisation des données en matière d'innovation :

- Un effet de stimulation par le monopole ;
- Un effet limitant l'innovation ultérieure puisque, du fait de la protection, la concurrence n'est pas incitée à se mobiliser pour proposer des alternatives thérapeutiques similaires voire d'intérêt clinique supérieur.

D'après cette même étude, il pourrait être fructueux de mettre en place une alternative à l'exclusivité des données comme un « *régime de compensation de la cession de*

données » où le laboratoire recevrait une compensation financière adéquate pour céder les données précliniques et cliniques obtenues à des laboratoires concurrents.

#### 4. 3. 3. *Aller plus loin dans la révision des incitations financières*

La révision des incitations reste en accord avec les propositions de la révision de la stratégie pharmaceutique, mais l'objet de cette étude est d'aller plus loin, toujours en se basant sur la stimulation de la réponse à des BMNS.

Dans un premier temps, il s'agit d'étudier l'exclusivité commerciale qui est l'une des mesures incitatives phares des médicaments orphelins, pour pouvoir récupérer une partie de l'investissement initial. Cette exclusivité commerciale, en 2024, est de dix ans au sein de l'Union européenne mais, en réalité, ce monopole est étendu pour différentes raisons.

En effet, la concurrence reste limitée même lorsque la protection réglementaire expire car la taille du marché et les investissements nécessaires pour développer un éventuel candidat médicament ne sont pas attractifs pour la concurrence, une fois que le marché est saisi ; raison pour laquelle, pour la plupart des maladies rares en Europe, il n'existe qu'un seul médicament disponible<sup>88</sup>. Là encore, il est important de pouvoir octroyer des incitations plus attractives pour les maladies ultra-rares bien plus délaissées que les maladies rares un peu plus fréquentes. L'étude menée en 2021 par Gamba et al. montre que dès, 2008 avec l'instauration des incitations dans l'Union européenne, la différence estimée entre le nombre de désignations orphelines obtenues par an pour une maladie appartenant à la classe de prévalence la plus élevée par rapport à la classe de prévalence la plus faible, était 5,6 fois plus grande<sup>88</sup>. Le « *bon d'exclusivité transférable* », une incitation à la R&D intéressante pour les marchés de niche, sans faire de distinction entre les maladies ultra-rares ou rares, constituerait une opportunité financière alléchante. Cependant, ce bon contribuerait à retarder l'apparition des génériques et biosimilaires sur le marché. Là aussi, cette solution n'est pas l'alpha ni l'oméga de l'innovation, et il est important d'en définir précisément les conditions d'accessibilité.

De surcroît, développer des « *bons d'examen prioritaire* », comme aux États-Unis, pourrait être une piste prometteuse pour stimuler la R&D des médicaments orphelins

sur le territoire européen. En effet, ce dispositif est accordé au laboratoire après l'approbation du médicament. En moyenne, la FDA permet de gagner quatre mois en termes de traitement et d'approbation réglementaire ; c'est donc potentiellement un outil réglementaire efficace pour réduire les délais d'accès au marché. Ainsi, les profits réalisés par le laboratoire pharmaceutique sont augmentés par le lancement plus précoce du médicament. Cet avantage financier est bien réel et influence particulièrement les start-up et les PME avec un impact moindre sur les *BigPharma*. Cependant, il convient de rester vigilant avec ce type de dispositif car il ne s'avère pas très probant pour les médicaments orphelins pédiatriques et crée des distorsions dans les priorités réglementaires tout en modifiant l'ordre d'arrivée sur le marché des médicaments.<sup>88</sup>

Dans un second temps, penchons-nous sur les « *contrats d'achat anticipé* », mécanismes par lesquels les gouvernements des États membres pourraient s'engager à acheter une quantité prédéterminée d'un médicament orphelin pas encore commercialisé, à un prix défini et négocié collectivement. Ce dispositif est une forme d'incitation à l'attractivité : le laboratoire ne reçoit le paiement que si le médicament parvient à la commercialisation. Ainsi, on réduit l'asymétrie d'information puisque le laboratoire consent à supporter le risque de développer son médicament car il croit au potentiel de son innovation : c'est une amélioration potentielle de l'accessibilité pour l'ensemble des États membres<sup>88</sup>.

En outre, mettre en place un « *modèle de paiement par abonnement* » pour les médicaments orphelins, à l'instar de ce qui se fait déjà pour les médicaments antimicrobiens, pourrait se révéler un volet d'incitation performant. En effet, les États membres paient un abonnement forfaitaire au laboratoire, pour une période définie et indépendamment du volume de médicaments potentiels vendus. Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques peuvent avoir une idée approximative de la demande à laquelle répond leur médicament, ce qui leur offre une visibilité prévisionnelle sur la marge réalisée<sup>88</sup>.

Par ailleurs, définir le concept du « *prix d'innovation* » dit aussi « *prix d'incitation* », représente un autre levier intéressant. L'objectif de ce dispositif est de récompenser financièrement le résultat d'un médicament innovant, sans pour autant accorder de

droits exclusifs. Le risque est de récompenser un médicament qui ne serait pas accessible. Afin de maximiser l'efficacité d'une telle mesure, il faudrait se doter d'un arsenal réglementaire solide pour encadrer le marché, et définir si ce dispositif doit être complémentaire d'un brevet, ou bien le remplacer entièrement, sachant que cette seconde option est risquée. Il faut toujours garder à l'esprit que les incitations cumulatives ne sont pas toujours les plus efficaces. Cependant, le prix envoie un signal limpide pour orienter l'innovation à répondre à des BMNS<sup>88</sup>.

De même, les traditionnels « *crédits d'impôt* » restent des incitations financières attractives. En effet, l'État accorde une réduction fiscale déduite des impôts des laboratoires pharmaceutiques et ce, indépendamment du succès de la commercialisation du candidat médicament. Par ailleurs, les crédits d'impôt sont présents dans beaucoup de législations nationales pour le développement des médicaments orphelins. Du côté de l'État, il s'agit d'une politique fiscale avantageuse déjà largement utilisée par la France et les Pays-Bas. Ce dispositif permet de réduire le poids financier de la R&D ce qui peut s'avérer très efficace lors des phases précoces de développement. D'autant plus que ce dispositif paraît beaucoup plus stable que d'autres mesures comme, par exemple, les programmes de subvention qui passent très souvent sous la coupe budgétaire des gouvernements. Si cette incitation fonctionne, son impact sur les maladies ultra-rares reste limité du fait de leur prévalence. On notera également le risque de déployer des incitations fiscales du côté de l'offre puisque non soumises à un plafond de dépenses prédéfinies .

Enfin, le modèle économique des « *partenariats public-privé* » (PPP), développé au début des années 2000, est profitable. Il s'agit d'un accord au long cours entre des institutions publiques, universités ou instituts de recherche, et des partenaires du secteur privé comme des fondations philanthropiques, des représentants d'usagers ou des organisations caritatives. Le principe des PPP consiste en un partage des capitaux et des coûts sur un ensemble de sujets variés, autant avantageux pour le gouvernement que pour le partenaire privé. Ainsi, l'efficacité de la R&D est optimisée et la compétitivité se voit renforcée notamment en matière de recherche clinique, bien souvent délaissée par le secteur public, afin d'améliorer la synergie actuelle entre le public et le privé encore souvent sous-optimale. Grâce à ce dispositif la mise à disposition d'informations transparentes sur les coûts réels de R&D limite les

asymétries d'information. L'avantage est même double car l'État peut en profiter pour définir d'autres programmes d'incitation, à l'instar du « *prix d'incitation* ». La vigilance réglementaire reste de garantir l'indépendance de la recherche pour éviter que celle-ci ne soit guidée que par la seule quête du profit.

#### *4. 3. 4. Création d'une infrastructure pour la R&D pharmaceutique*

La création d'une infrastructure européenne de la R&D pharmaceutique, chargée d'orienter les investissements de R&D mais aussi de conduire et d'encadrer les essais cliniques dans les domaines sous-investis par rapport aux besoins de santé publique, semble être un projet porteur. Cette infrastructure pourrait être composée à la fois des partenaires publics et des représentants de l'industrie pharmaceutique. Son existence garantirait l'accessibilité aux médicaments orphelins ainsi que les priorités de R&D en fonction des besoins de santé publique, directement en lien avec l'existence de BMNS identifiés.

En effet, en 2024, il existe beaucoup d'investissements et de subventions publiques. Le problème est qu'au sein de l'Union européenne, il existe une pléthore d'agences aux compétences et investissements fragmentés, mais aucune ne s'occupe de l'intégralité du cycle de vie du produit. En créant une agence unique à l'échelle de l'Union européenne, il y aurait un cadrage plus sûr et sans doute plus efficace avec des investissements réalisés par les pouvoirs publics ou directement par les laboratoires qui seraient contrôlés tout au long du parcours d'innovation du candidat médicament.

Un tel dispositif nécessiterait un budget compris entre 3,5 et 6,5 milliards d'euros par an pour couvrir ses frais de fonctionnement. Cependant, les bénéfices retirés pour la santé européenne les compenseraient largement avec une meilleure accessibilité aux traitements, un gain en matière d'espérance de vie mais aussi de qualité de vie conséquent, et enfin, une réduction du coût global des pathologies rares<sup>88, 64</sup>.

## Conclusion

A la manière des médicaments, les politiques de santé les encadrant doivent avoir des modes d'action aussi bien définis qu'orientés. Le *cas des médicaments orphelins* est complexe et constitue un enjeu de taille pour la France et l'ensemble des pays de l'Union européenne. En effet, les médicaments orphelins ont été pendant trop longtemps le parent pauvre des politiques publiques et industrielles en raison des stratégies des laboratoires pharmaceutiques. Pourtant, ces médicaments sont au carrefour de différents leviers, à la fois scientifiques, industriels, financiers et économiques, aboutissant à la mise sur le marché de traitements innovants.

Le temps d'un manuscrit, les patients atteints de maladies rares ont pu s'incarner en une voix, une voix teintée de conviction envers une Europe de la santé se mobilisant autour des maladies rares et des médicaments orphelins. L'aube du XXI<sup>e</sup> siècle a vu s'écrire l'élaboration d'une réglementation européenne et l'instauration d'incitations dérogatoires, qui semblent être un succès pour les maladies rares les moins rares des patients adultes.

Cependant, les inégalités persistent et certains patients sont toujours laissés pour compte, au bord du système de santé et beaucoup d'entre eux sont des enfants. Ce constat réveille « *l'injustice que j'ai en horreur* » que je décrivais en introduction de ce manuscrit. Ces inégalités sont inacceptables, les pouvoirs publics doivent se réunir pour proposer une Europe de la santé plus équitable et plus juste en se mobilisant : par la collecte des données via des registres de patients communs aux États membres, par la volonté d'obtenir davantage de transparence des laboratoires pharmaceutiques sur les coûts « réels » des médicaments tout au long de leur développement. Il apparaît également, qu'une négociation commune des prix, encadrée et réglementée, demeure l'argument phare en faveur de davantage d'accessibilité aux médicaments orphelins au sein de l'Union européenne.

Enfin, si la révision de la Stratégie pharmaceutique est encourageante et constitue un bon début, il semble évident qu'elle ne va pas assez loin et qu'elle ne propose en soit que quelques ajustements, sans bouleversement majeur sur la réglementation actuelle des médicaments orphelins. La révision propose principalement des exclusivités renforcées et des incitations qui ne laissent pas de place à la concurrence.

C'est probablement l'une des raisons qui expliquent son impact moindre sur la R&D des maladies ultra-rares, d'où l'intérêt des dispositifs dont nous avons pu discuter à la fin de ce travail. C'est une restructuration en profondeur des systèmes de santé qu'il conviendrait probablement d'envisager. D'un abord politique, l'arbitrage le plus juste ne s'est rarement avéré aussi nécessaire qu'aujourd'hui. Demain, plus que jamais, il faudra partager et harmoniser les compétences entre les États membres en matière de prix et de remboursement mais également harmoniser les décisions et politiques industrielles dans une perspective mondiale pour une accessibilité pour tous et partout. Nous avons les politiques industrielles que nous méritons : taper du poing sur la table ne suffira pas, le changement est dogmatique et doit être holistique car il passe par une remise en question de tous les acteurs, que ce soit du côté des dirigeants politiques ou du côté des dirigeants industriels. L'intérêt du collectif et donc, de la santé publique doit être la boussole même des décisions prises à l'orée des enjeux de rentabilité économique.

En ce sens, trois préconisations peuvent être formulées pour améliorer la disponibilité et l'accessibilité aux médicaments orphelins. Ces préconisations sont étroitement liées à l'intérêt général qu'est la santé publique et la raison d'être initiale de l'industrie pharmaceutique qu'est de produire de la santé publique.

Dans un premier temps, tenir compte de la performance en vie réelle des médicaments orphelin et de leur utilité sociale doit devenir un critère majeur dans la fixation du prix. Les médicaments orphelins représentent un coût élevé à court terme mais, ils sont susceptibles de générer à moyen et à long termes des bénéfices notables sur l'organisation des soins des patients atteints de maladies rares et plus généralement, sur les budgets de santé. La performance en vie réelle du médicament pour être optimale devra être accompagnée de services permettant d'améliorer la prise en charge globale des patients : que ce soit dans le bon usage du médicament mais aussi pour l'observance du traitement et la collecte de données en vie réelle.

Une deuxième recommandation pourrait être d'intégrer les externalités négatives générées par les laboratoires pharmaceutiques à travers leurs pratiques de prix élevées sur les dépenses de santé. Les États pourraient mettre en place un système de subventions à destination des laboratoires : si le laboratoire accepte de vendre son médicament à un prix inférieur à un prix plafond fixé par le gouvernement, alors, le

laboratoire peut recevoir des subventions de la part de l'État. Ce dispositif impliquerait une intervention de l'État sur le fonctionnement du marché afin d'encadrer les pratiques de prix, renforçant son rôle interventionniste ce qui peut être discutable pour le fonctionnement libre du marché.

Une dernière préconisation est l'orientation des pratiques industrielles vers davantage de stratégie collaborative et de coalitions notamment grâce au partage des risques publics/privés. Les médicaments orphelins mettent les pays riches face à une problématique qu'ils ne connaissaient pas jusqu'à présent : l'accessibilité liée aux prix de l'innovation thérapeutique. Le partage des risques fut une réussite lors de la gestion de crise de la Covid-19 pour développer et mettre à disposition rapidement des vaccins sûrs et efficaces. La mutualisation publique/privée des investissements semble être une piste digne d'intérêt et pertinente pour inciter à l'innovation. Les laboratoires pharmaceutiques et les États souhaitant assurer aux patients la disponibilité de médicaments orphelins pourraient développer des contrats mutualisant les financements comme l'Union européenne l'a déjà fait, lors de sa stratégie de coalition en 2020 pour le développement des vaccins lors de la crise sanitaire. Par ces coalitions, les laboratoires deviendraient de véritables partenaires de santé publique grâce à la co-innovation et la co-production de médicaments orphelins pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits tout en soutenant la pérennité des systèmes de santé et en tirant profit de leurs activités.

A cet égard, le pharmacien constitue un acteur stratégique indispensable pour œuvrer à toutes les échelles de ce déploiement : de l'élaboration des politiques publiques et industrielles, en passant par son rôle au sein même des laboratoires pharmaceutiques dans la conception des médicaments, dès la recherche fondamentale jusqu'à la mise sur le marché, et derrière le comptoir de l'officine ou de la pharmacie hospitalière, au plus près du patient. Il est le maillon même de la chaîne de soins, un professionnel de santé aux fonctions multiples, au service de la santé publique et à l'expertise irréfutable : l'avenir du médicament orphelin ne pourra s'écrire sans ce dernier.

## Bibliographie

1. Wierzbicki J. Ne laisser personne de côté. *Pharmaceutiques*. Décembre 2020.
2. Harvey W. Correspondance personnelle. 24 avril 1657.
3. Benamouzig D. Système et politique de santé. Cours. SciencesPo. 2023
4. Grimaldi A, Tabuteau D, Bourdillon F, Pierru F, Lyon-Caen O. *Manifeste pour une santé égalitaire et solidaire*. Odile Jacob. 2011.
5. Taboulet F. Les maladies rares : perspective de santé publique. Cours. Faculté de Pharmacie de Toulouse. 2014.
6. Aymé S. Histoire des politiques de lutte contre les maladies rares: *Trib Santé*. 2020, n° 62(4), -p.23-34. doi:10.3917/seve1.062.0023
7. Organisation Mondiale du commerce. *L'innovation dans les technologies médicales*. OMS : Chapitre III. [En ligne]. 2023. [Consulté le 10 janvier 2024].
8. Horgan D, Moss B, Boccia S, et al. Time for Change? The Why, What and How of Promoting Innovation to Tackle Rare Diseases – Is It Time to Update the EU's Orphan Regulation? And if so, What Should be Changed? *Biomed Hub*. 2020;5(2), p.1-11. doi:10.1159/000509272
9. Gammie T, Lu C, Babar Z. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *Plos one*. 2015;10(10):e0140002. doi:10.1371/journal.pone.0140002
10. Le Gal Fontes C. Médicament orphelin. Cours. Faculté de Pharmacie de Montpellier. 2020. [Consulté le 15 juillet 2023].
11. Juillard-Condât B. Les médicaments orphelins, médicaments indiqués dans le traitement d'une maladie rare - Spécificités de l'évaluation sanitaire et économique. Cours. Faculté de Pharmacie de Toulouse. 2014.
12. Journal officiel de l'Union européenne. Communication de La Commission Relative Au Règlement (CE) N°141/2000 Du Parlement Européen et Du Conseil Concernant Les Médicaments Orphelins. 2003.
13. Chabrol L, Juillard-Condât B, Taboulet F. Les relations complexes entre médicaments orphelins et maladies rares. Les Maladies Rares, Une Voie Pour La Santé de Demain?. *Actes et séminaires*, sous la direction de I. Poirot-Mazères et P. Gimènès. LEH Edition 2015.p.141-158.
14. Orphanet. Compte rendu du colloque du 15 février 2007 "Spécial 10 ans d'Orphanet 1997-2007.".2007.

15. Barataud B. 5000 maladies rares, le choc de la génétique : constat, perspectives et possibilités d'évolution. Conseil Économique et Social. 2001. -128p.
16. Buzyn A, Vidal F. Plan National Maladies Rares 2018-2022 "Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun." 2018.
17. Filières maladies rares. Qui sommes-nous ? Filières de Santé Maladies Rares. [En ligne]. 2023. [Consulté le 16 novembre 2023].
18. Ministère de la santé et des solidarités. PNMR1 2005-2008 : Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge. Paris. 2004.
19. Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère des solidarités et de la cohésion sociale, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. PNMR2 2011-2014 : Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe : une ambition renouvelée. 2011.
20. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. PNMR3 2018-2022 : Partager l'innovation, Un Diagnostic et Un Traitement Pour Chacun. 2018.
21. Haut Conseil de la Santé Publique, Hcéres. Evaluation du PNMR3 volet soins et volet recherche. 2023. -p.35-38.
22. Braun F. Communiqué de Presse « Vers un quatrième Plan National de Maladies Rares (PNMR4) : Pour des synergies accrues entre le soin et la recherche. Mars 2023.
23. CISS Occitanie. Les associations d'usagers dans le système de santé français : le CISS et le rôle des représentants des usagers dans le système de santé. Pour un meilleur accès aux médicaments. 2014. [En ligne]. [Consulté le 13 novembre 2023].
24. France Assos Santé, la voix des usagers. Le rôle de la France dans la révision de la législation pharmaceutique européenne. 2022. [En ligne]. [Consulté le 13 novembre 2023].
25. Alliance Maladies Rares. Accueil. Qui sommes-nous. 2023. [En ligne]. [Consulté le 13 novembre 2023].
26. Milhau P. Maladies rares : encore trop d'errance. *Le Pharmacien de France*. Décembre 2023.-p.26-27.
27. Eurordis. Qui sommes-nous ?. [En ligne]. [Consulté le 13 novembre 2023].
28. Commission des communautés européennes. Communication de la commission au parlement européen, au conseil, au comité économique et social européen et au comité des régions : Les maladies rares un défi pour l'Europe. 2008.

29. Rare 2030. Foresight in Rare Disease Policy. 2023. [En ligne]. [Consulté le 19 novembre 2023].
30. Fondation Maladies Rares. Qui sommes-nous. 2023. [En ligne]. [Consulté le 19 novembre 2023].
31. Lysogene. Communiqué de presse. Paris. 2021. [En ligne]. [Consulté le 20 novembre 2023].
32. Filières de santé maladies rares. Livret - Filières de santé maladies rares dédiées aux patients atteints de maladies rares. 2021. -36p.
33. Networks - European Commission. 2023. [En ligne]. [Consulté le 10 janvier 2024].
34. IPSEN. Communiqué de presse : « Annonce des résultats positifs du comité consultatif de la FDA sur le Palovarotène expérimental pour la FOP ». Paris. 2023. [En ligne]. [Consulté le 20 novembre 2023].
35. IPSEN. Communiqué de presse : « La FDA approuve le SOHONOS™, premier et unique traitement des personnes atteintes de FOP ». Paris. 2023. [En ligne]. [Consulté le 19 novembre 2023].
36. AFM Téléthon. FOP : pas d'autorisation européenne pour le palovarotène. 2023. [En ligne]. [Consulté le 17 novembre 2023].
37. IPSEN. Communiqué de presse « Annonce de la décision de la CE sur le Palovarotène pour le traitement de la FOP ». Paris. 2023. [En ligne]. [Consulté le 17 novembre 2023].
38. Lemarchand M. Roche investit dans la thérapie génique avec le rachat de Spark Therapeutics pour 4,3 Mrds \$. *L'Usine Nouvelle*. 2019. [En ligne]. [Consulté le 15 novembre 2023].
39. SERB laboratoire pharmaceutique. Qui sommes-nous?. 2023. [En ligne]. [Consulté le 15 novembre 2023].
40. Bourbon JC. Les grands laboratoires investissent dans les maladies rares. *La Croix*. 2019
41. Buzyn A. Discours Agnès BUZYN : Rencontres RARE 2019. Paris. 2019.
42. Wierzbicki J. Les maladies rares, priorité de la prochaine présidence française de l'UE. *Pharmaceutiques*. 25 février 2021.
43. Kole A. Rare 2030 How It Works. 2023.
44. Wolf A. La naissance d'Orphanet. 2007.
45. Orphanet. About orphan drugs. 2023. [En ligne]. [Consulté le 10 janvier 2024].

46. Orphanet. *Rare Disease Registries, Cohorts and Databases*. 2023.
47. Plateforme Maladies Rares. Accueil. 2023. [En ligne]. [Consulté le 13 novembre 2023].
48. Maladies rares info services. En savoir plus sur les maladies rares. 2023. [En ligne]. [Consulté le 20 mars 2024].
49. Banque Nationale de Données Maladies Rares. Présentation de la BNDMR. 2023. [En ligne]. [Consulté le 16 novembre 2023].
50. Commission des communautés européennes. *Communication de la Commission au Parlement européen: les maladies rares un défi pour l'Europe*. Bruxelles. 2008.
51. Eucerd. European Union Committee of Experts on Rare Diseases. 2023. [Consulté le 16 janvier 2024].
52. Taboulet F. Les médicaments orphelins. Cours. 2017. Faculté de Pharmacie de Toulouse. 2017.
53. Fraisse T. Médicaments orphelins au sein de l'Union européenne: environnement réglementaire, analyse du maintien du statut orphelin au moment de la procédure de mise sur le marché et de la démonstration du bénéfice significatif. Thèse d'exercice. Pharmacie. Montpellier. 2022.
54. EMA. Rapport annuel d'évaluation de l'EMA pour l'année 2022. 2023.-p.80-118.
55. Le Galès C. Quel prix pour les médicaments orphelins ?. *Trib Santé*. 2020. n° 62(4):61-69. doi:10.3917/seve1.062.0061
56. Orphan orphanisation 7. *Rapport d'activité 2020*. 2021.
57. Fondation pour la Recherche Médicale. Tout savoir sur la mucoviscidose. 2023. [En ligne]. [Consulté le 16 janvier 2024].
58. Bourdoncle M, Juillard-Condât B, Taboulet F. Patient access to orphan drugs in France. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):47. doi:10.1186/s13023-019-1026-4.
59. Juillard-Condât B, Taboulet F. Les compromis d'une accessibilité précoce aux médicaments innovants : quelle déclinaison de l'usage compassionnel dans l'Union ? 2018:18.
60. Jade-Xoan P. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. Avril 2022:17.
61. DGOS, DGS. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Ministère de la Santé et de

- la Prévention. 2023. [En ligne]. [Consulté le 27 décembre 2023].
62. ANSM. Nos missions - Encadrer l'accès précoce aux produits de santé. 2023. [En ligne]. [Consulté le 16 janvier 2024].
  63. Orphanet. Vivre avec une maladie rare en France. 2023,-p.121.
  64. CEPS. Rapport d'activité du CEPS pour l'année 2022. 2024.-p.71-83.
  65. Juillard-Condât B, Tribaudeau L, Taboulet F. Articulation entre l'accès précoce et l'accès de droit commun aux médicaments : quel impact peut-on attendre de la réforme de 2021 ? 2023. *Panorama du droit pharmaceutique. LEH Edition 2023.*-p.9-27.
  66. Setti Raïs A, Tubeuf S. Maladies rares : des enjeux pour les économistes. *Regards Économiques*. 2019;154(154):16.
  67. Lanson F, Juillard-Condât B, Taboulet F. La révision du règlement européen relatif au médicament orphelin ; apport des autorités nationales à la consultation publique. *Panorama de droit pharmaceutique 2022*. LEH éditions 2022.-p.165-186.
  68. Pignarre P. *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*. La Découverte édition 2003.-p196.
  69. EFPIA. Innovative Medicines Initiative (IMI). 2023. [En ligne]. [Consulté le 16 janvier 2024].
  70. Fauvelle K. Les médicaments orphelins : rétrospective et perspectives du marché européen. 2012.
  71. AFM-Téléthon. Le Spinraza® dans la SMA. 2023. [En ligne]. [Consulté le 16 janvier 2024].
  72. Izambert C. La transparence du coût des médicaments, une mesure de santé publique ? *Santé Publique*. 2019,Vol. 31(3).-p.335-337. doi:10.3917/spub.193.0335
  73. LEEM. Régulation économique du médicament : Le Leem et le CEPS signent un nouvel accord-cadre pour trois ans (2021-2024). 2020. [En ligne]. [Consulté le 6 mai 2024].
  74. Benamouzig D, Gimbert V. *Les médicaments et leurs prix: comment les prix sont-ils déterminés?*; 2014:-13p.
  75. AFM-Téléthon. La thérapie génique Zolgensma : précision sur son prix et rôle joué par Généthon. 2023. [En ligne]. [Consulté le 16 janvier 2024].
  76. Litrowski C. Les enjeux liés à l'accès au marché des médicaments orphelins en France, aux États-Unis et au Japon. Thèse d'exercice. Pharmacie. Rouen. 2016.
  77. Miller KL, Mueller C, Liu G, Miller Needleman KI, Maynard J. FDA orphan

products clinical trial grants: assessment of outcomes and impact on rare disease product development. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2020;15(1)-.234p. doi:10.1186/s13023-020-01514-5

78. FDA. Commissioner of the. Orphan Products Grants Program. 2023. [En ligne]. [Consulté le 2 janvier 2024].

79. Mordor intelligence. Analyse de la taille et de la part du marché pharmaceutique japonais - Rapport de recherche de l'industrie - Tendances de croissance. 2023. [En ligne]. [Consulté le 2 janvier 2024].

80. BusinessFrance. Les biotechs et médicaments au Japon. 2020. [En ligne]. [Consulté le 2 janvier 2024].

81. Commission européenne. Résumé de l'évaluation d'évaluation conjointe du règlement (CE) n° 1901/2006 et du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins. août 2020.

82. Parlement européen. Communiqué de Presse - Politique pharmaceutique de l'UE: les députés soutiennent une réforme globale. mars 2024.

83. Commission européenne. Union européenne de la santé: la Commission propose une réforme des produits pharmaceutiques pour des médicaments plus accessibles, plus abordables et plus innovants. 2023. [En ligne]. [Consulté le 7 janvier 2024].

84. Nathan G. L'Agence européenne des médicaments (EMA) renforce le régime des médicaments prioritaires avec de nouvelles fonctionnalités. *Universal Medica*. 2023.

85. Chaffin Z. La Commission européenne veut garantir un accès rapide aux médicaments. *Le Monde*. 26 avril 2023. [En ligne]. [Consulté le 2 avril 2024].

86. Sauer F. Les grandes étapes de l'Europe du médicament. *Rev Hist Pharm*. 2014;101(381):-p.61-74. doi:10.3406/pharm.2014.22697

87. LEEM. Marché mondial. 2023. [En ligne]. [Consulté le 27 décembre 2023].

88. Parlement européen. Directorate General for Parliamentary Research Services. *Improving Access to Medicines and Promoting Pharmaceutical Innovation*. 2023.



## Résumé

**Nom :** GAYRARD Inès

**Titre de la thèse :** La mobilisation de la France et de l'Union européenne en faveur des médicaments orphelins

**Discipline administrative :** Pharmacie

**Directrice de thèse :** Professeur TABOULET Florence

Intitulé et adresse de l'UFR : Université Paul Sabatier Toulouse 3 – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex.

---

### Résumé en Français :

Cette thèse explore l'engagement politique de la France et de l'Union européenne dans le développement des médicaments orphelins destinés aux maladies rares.

L'analyse de la législation, des politiques publiques et des initiatives développées au fil du temps permet de mesurer l'impact de ces mesures en termes de développement des médicaments orphelins et de la prise en charge des patients atteints de maladies rares.

Les défis auxquels les décideurs politiques et les industriels doivent faire face pour favoriser l'accès à l'innovation thérapeutique et garantir un accès équitable aux traitements sont analysés.

Des recommandations sont formulées pour encourager l'innovation thérapeutique, garantir un accès équitable aux traitements et promouvoir ainsi une plus grande équité dans l'accessibilité des médicaments orphelins.

### Mots clés :

Médicament orphelin, maladie rare, politique publique, législation européenne, Stratégie pharmaceutique de l'Union européenne.

---

### Summary in English :

This thesis explores the political commitment of France and the European Union to the development of orphan drugs for rare diseases. An analysis of legislation, public policies and initiatives developed over time will highlight the successes and obstacles of these measures to the development of orphan drugs and the care of rare disease patients. The challenges faced by political and industrial decision-makers in promoting access to therapeutic innovation and guaranteeing equitable access to treatments will be examined.

Recommendations will be formulated to encourage therapeutic innovation, guarantee equitable access to treatments and thus promote greater equity in the accessibility of orphan drugs.

### Key words :

Orphan drug, rare disease, public policy, European legislation, Pharmaceutical strategy of European Union.