**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2014** **THESE 2014/TOU3/2120**

# THESE

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

Présentée et soutenue publiquement par :

FERRÉ Sabine

## La médecine basée sur les valeurs est-elle applicable aux maladies rares ?

15 décembre 2014

Directeur de thèse : Mauray Sandrine

**JURY**

Président : Chatelut Etienne, Professeur des Université Praticien Hospitalier (PU-PH) Pharmacologie - Université Paul Sabatier

1er assesseur : Mauray Sandrine, Responsable marketing - Genzyme

2ème assesseur : Cestac Patricia, Chargée de mission - Toulouse Business School

**AUTEUR :** FERRÉ Sabine

**TITRE :** La médecine basée sur les valeurs est-elle applicable aux maladies rares ?

**DIRECTEUR DE THESE :** MAURAY Sandrine, Responsable Marketing chez Genzyme

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Toulouse, le 15 décembre 2014

---

**RÉSUMÉ**

Le XXI$^{ème}$ siècle est marqué par un changement de paradigme dans la pratique courante de la médecine. On assiste en effet au développement d'une médecine basée sur les valeurs. Cette dernière prend en compte lors de la prise de décision médicale en plus des preuves scientifiques, les valeurs des patients et de toutes personnes impliquées dans un acte de soin. L'économiste Michael Porter définit la valeur apportée par un soin médical comme l'état de santé obtenu par dollar dépensé. Ainsi, l'évaluation économique apparaît être un bon outil pour déterminer le ratio coût/efficacité des médicaments et en déduire le prix que la société est prête à attribuer à chaque médicament. Cependant, dans le cadre très spécifique des médicaments orphelins destinés au traitement des maladies rares, cette évaluation s'avère parfois difficile.

Cette présente analyse s'attache à regarder si la médecine basée sur les valeurs est applicable aux maladies rares. Pour se faire, le cas concret de Cerezyme®, traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher, maladie rare, est utilisé. Cerezyme® est commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Genzyme.

---

**Titre et résumé en Anglais :**

Voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE administrative :**

Pharmacie – Filière Industrie

---

**MOTS-CLES :**

Médecine basée sur les valeurs
Maladie Rare

---

**INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE :**
Genzyme
33-35 boulevard de la Paix
78105 Saint-Germain-en-Laye

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

**PERSONNEL ENSEIGNANT**
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**
**au 1er octobre 2014**

## Professeurs Émérites

| | |
|---|---|
| M. BASTIDE R | Pharmacie Clinique |
| M. BERNADOU J | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G | Physiologie |
| M. CHAVANT L | Mycologie |
| Mme FOURASTÉ I | Pharmacognosie |
| M. MOULIS C | Pharmacognosie |
| M. ROUGE P | Biologie Cellulaire |

## Professeurs des Universités

### Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| M. CHATELUT E | Pharmacologie |
| M. FAVRE G | Biochimie |
| M. HOUIN G | Pharmacologie |
| M. PARINI A | Physiologie |
| M. PASQUIER C (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B | Pharmacie Clinique |
| M. SIÉ P | Hématologie |
| M. VALENTIN A | Parasitologie |

### Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme BARRE A | Biologie |
| Mme BAZIARD G | Chimie pharmaceutique |
| Mme BENDERBOUS S | Mathématiques – Biostat. |
| M. BENOIST H | Immunologie |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V | Chimie thérapeutique |
| Mme COUDERC B | Biochimie |
| M. CUSSAC D (Vice-Doyen) | Physiologie |
| Mme DOISNEAU-SIXOU S | Biochimie |
| M. FABRE N | Pharmacognosie |
| M. GAIRIN J-E | Pharmacologie |
| Mme MULLER-STAUMONT C | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F | Chimie analytique |
| M. SALLES B | Toxicologie |
| Mme SAUTEREAU A-M | Pharmacie galénique |
| M. SÉGUI B | Biologie Cellulaire |
| M. SOUCHARD J-P | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P | Chimie Thérapeutique |

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| M. CESTAC P | Pharmacie Clinique |
| Mme GANDIA-MAILLY P (*) | Pharmacologie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F | Pharmacie Clinique |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S | Biochimie |
| Mme THOMAS F | Pharmacologie |

### Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme ARÉLLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H | Parasitologie |
| M. BERGÉ M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C | Biophysique |
| M. BOUAJILA J (*) | Chimie analytique |
| Mme BOUTET E | Toxicologie - Sémiologie |
| M. BROUILLET F | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S | Bactériologie - Virologie |
| Mme COSTE A (*) | Parasitologie |
| M. DELCOURT N | Biochimie |
| Mme DERAEVE C | Chimie Thérapeutique |
| Mme ÉCHINARD-DOUIN V | Physiologie |
| Mme EL GARAH F | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F | Toxicologie |
| Mme GIROD-FULLANA S (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme HALOVA-LAJOIE B | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C | Pharmacognosie |
| M. LEMARIE A | Biochimie |
| M. MARTI G | Pharmacognosie |
| Mme MIREY G (*) | Toxicologie |
| Mme MONTFERRAN S | Biochimie |
| M. OLICHON A | Biochimie |
| M. PERE D | Pharmacognosie |
| Mme PHILIBERT C | Toxicologie |
| Mme PORTHE G | Immunologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K (*) | 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 A | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELANDT M | Pharmacognosie |
| Mme WHITE-KONING M | Mathématiques |

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

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme COOL C (**) | Physiologie |
| Mme FONTAN C | Biophysique |
| Mme KELLER L | Biochimie |
| M. PÉRES M. (**) | Immunologie |
| Mme ROUCH L | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C | Pharmacie Clinique |

(**) Nomination au 1er novembre 2014

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

| | |
|---|---|
| Mme PALOQUE L | Parasitologie |
| Mme GIRARDI C | Pharmacognosie |
| M IBRAHIM H | Chimie anal. - galénique |

## Remerciements

L'écriture de cette thèse professionnelle, travail de longue haleine, n'aurait vu le jour sans Sandrine Mauray. Responsable marketing au sein de Genzyme, Sandrine m'a encadré durant toute la durée de mon stage réalisé dans ce laboratoire pharmaceutique. Je tiens ainsi à la remercier pour sa disponibilité, la richesse de son enseignement transmis et son investissement et suivi dans le cadre de cette présente thèse (« à la recherche de nouveaux amis »). Je la remercie également pour la confiance qu'elle m'a témoignée de par la diversité et richesse des missions de stage qui m'ont été confiées. Plus que tout, je suis extrêmement reconnaissante à Sandrine de la bienveillance dont elle a fait preuve à mon égard ; partager son quotidien pendant ces quelques mois fut un réel plaisir.

Ensuite, je ne peux vraisemblablement pas parler de ma thèse professionnelle sans présenter Martin Compère, chef de produit chez Genzyme. Travailler avec Martin fut extrêmement enrichissant, instructif et source de dynamisme. Sa porte était toujours ouverte pour conseils, coups de main et échanges variés. Sa gentillesse, convivialité et patience ont pleinement contribué à mon épanouissement dans l'équipe GMT.

Je tiens également à remercier Laurence Rodriguez, Directrice de la BU GMT pour son accessibilité et accueil sans quoi la réalisation du stage et donc de la thèse n'aurait été possible.

Un grand merci à Sophie, Angélique, Anne, Sandrine D., Camille, Stéphanie, Alexandra et à tous les Responsables Régionaux pour leur formidable accueil, leurs partages d'expérience et pour le temps passé avec chacun d'entre eux.

D'une manière plus générale je remercie et m'estime chanceuse d'avoir croisé le chemin de l'ensemble des collaborateurs Genzyme de Saint-Germain-En-Laye lors de ce stage.

De plus, je remercie vivement Patricia Cestac, coordinatrice du Mastère Spécialité et présidente de thèse pour son support infaillible lors de la construction et rédaction de la thèse. Sa disponibilité fut un réel atout quant à l'avancée de ce projet.

Je suis également honorée de la présence de M. Chatelut en tant que président du jury de thèse. Grâce à lui, j'ai eu la chance de réaliser un précédent stage dans une équipe internationale de recherche à Singapour ; je souhaitais ainsi qu'il soit membre du jury.

Enfin, un énorme merci à ma famille et mes amis qui m'ont accompagnée et supportée durant ces quelques (longues) semaines de rédaction.

## Avant-propos

Dans le cadre du Mastère Spécialisé « Management des Industries de Santé et des Biotechnologies », j'ai effectué un stage au sein du laboratoire pharmaceutique Genzyme. Ce dernier, situé à Saint-Germain-En-Laye, est spécialisé dans le traitement des maladies rares.
Au sein de l'équipe marketing, je travaillais sur Cerezyme®, traitement d'une maladie rare à l'origine de la création de Genzyme : la maladie de Gaucher.

En tant que chef de produit junior, j'ai notamment développé des outils promotionnels pour l'équipe terrain. J'ai ainsi mis en place les outils d'une nouvelle campagne de conviction autour de la médecine basée sur les valeurs. Cette campagne s'attache à présenter les résultats d'efficacité du traitement en mettant l'accent sur les patients et ses valeurs. Cette démarche, nouvelle et innovante, s'inscrit dans l'ère du temps.
De par cette mission, j'ai donc été sensibilisée à l'univers des maladies rares et aux spécificités qui en découle ainsi qu'à la médecine basée sur les valeurs, dont j'ignorais alors l'existence.

Les laboratoires pharmaceutiques recentrent progressivement leur stratégie autour du patient lui-même, en valorisant par exemple des services personnalisés et de valeur pour le patient en termes de qualité de vie, d'attentes, perspectives, etc.

La médecine basée sur les valeurs est ainsi un sujet d'actualité, c'est pourquoi j'ai envisagé réaliser ma thèse autour. Après une recherche bibliographique avancée sur le sujet, mon attrait pour ce projet s'est confirmé et n'a cessé de grandir depuis.

## Table des matières

**Remerciements** ..... 4

**Avant-propos** ..... 5

**Table des matières** ..... 6

**Table des illustrations** ..... 8

**Abréviations** ..... 9

**1. Le système des soins de santé : enjeux et perspectives d'une médecine basée sur les valeurs** ..... 11

1.1. La médecine basée sur les preuves (Evidences-Based Medicine) ..... 11

1.1.a. Origine & traduction ..... 11

1.1.b. Définition ..... 12

1.1.c. En pratique : les quatre fondements ..... 13

1.1.d. Les limites ..... 15

1.2. La médecine basée sur les valeurs (Values-Based Medicine) ..... 18

1.2.a. Origine & traduction ..... 18

1.2.b. Définition ..... 18

1.2.c. Principes : théorie et pratique ..... 20

1.2.d. Vers une médecine personnalisée ? ..... 24

1.3. Conséquences de la pratique d'une médecine basée sur les valeurs pour le système de soins de santé ..... 25

1.3.a. Qu'est-ce que la valeur dans les soins de santé ? ..... 25

1.3.b. Comment mesurer la valeur apportée par les soins de santé ? ..... 27

1.3.c. L'exemple de la Grande-Bretagne : une structure dédiée à l'évaluation économique ..... 34

1.3.d. Enjeux pour les différentes parties prenantes ..... 36

**2. Les maladies rares** ..... 42

2.1. Définition et législation ..... 42

2.1.a. Maladies rares ..... 42

2.1.b. Médicament orphelin ..... 43

2.2. Spécificités des maladies rares ..... 48

2.2.a. Un patient expert et au centre de sa maladie ..... 48

2.2.b. Une véritable communauté au sein des patients atteints de maladies rares ..... 49

2.2.c. Une recherche clinique à petits effectifs ..... 49

2.2.d. Une errance diagnostique ..... 52

2.2.e. Une prise en charge insuffisante ..... 52

2.2.f. Un manque d'information ..... 54

2.2.g. Un investissement insuffisant des pouvoirs publics ..... 54
2.2.h. Des thérapies coûteuses ..... 55
2.3. Les acteurs de la communauté des maladies rares ..... 56
2.3.a. Institutionnels ..... 56
2.3.b. Associations de patients ..... 56
2.3.c. Plateforme maladies rares ..... 57
2.3.d. Professionnels de santé ..... 58
2.3.e. Pouvoirs publics ..... 58
2.3.f. Industriels ..... 59
**3. L'exemple du laboratoire Genzyme, a sanofi company** ..... 61
3.1. Présentation ..... 61
3.1.a. Historique et valeurs ..... 61
3.1.b. Genzyme France, organisation ..... 62
3.2. Sphères thérapeutiques et médicaments associés ..... 63
3.2.a. Maladies rares et maladies lysosomales ..... 63
3.2.b. Cancer de la thyroïde ..... 65
3.2.c. Sclérose en plaques ..... 66
3.3. Genzyme, résultats 2013 ..... 66
3.4. Genzyme, une entreprise tournée vers les services à forte valeur ajoutée ..... 68
**4. La médecine basée sur les valeurs dans les maladies rares : exemple de la maladie de Gaucher** ..... 72
4.1. Les applications de la pratique d'une médecine basée sur les valeurs dans les maladies rares ..... 72
4.1.a. Maladies rares et médecine individualisée ..... 72
4.1.b. Impact des maladies rares sur la qualité de vie ..... 73
4.1.c. Multidisciplinarité de la prise en charge des maladies rares ..... 74
4.1.d. Développements d'outils et de services personnalisés et centrés sur les valeurs dans la maladie de Gaucher ..... 75
4.2. Les limites de la pratique de la médecine basée sur les valeurs dans les maladies rares ..... 77
4.2.a. Etude médico-économie de la maladie de Gaucher ..... 77
4.2.b. Une évaluation difficile des médicaments orphelins ..... 80
4.2.c. Les limites de l'évaluation médico-économique des médicaments orphelins ..... 81
4.2.d. Les limites de l'importance et de la reconnaissance des valeurs des patients en fonction de leur médiatisation ..... 83
4.3. Vers un nouveau système ? ..... 83
**Conclusion** ..... 86
**Bibliographie** ..... 88

## Table des illustrations

Figure 1. Les 3 piliers de la médecine basée sur les preuves[3] ..... 13

Figure 2. La pyramide de la médecine basée sur la valeur [30] ..... 20

Figure 3. La hiérarchie de mesure des résultats[36] ..... 28

Figure 4. Le ratio coût-résultat différentiel[38] ..... 33

Figure 5. Distribution des maladies rares selon la prévalence[51] ..... 42

Figure 6. Statut des demandes de désignation orpheline (janvier 2014)- Source : ema.europa.eu..... 45

Figure 7. Répartition des avis positifs de désignation orpheline en 2013 par domaine thérapeutique[54] ..... 46

Figure 8. Nombre de médicaments orphelins en Europe avec désignation orphelin et autorisation de mise sur le marché européennes par date d'autorisation de mise sur le marché - Source : ema.europa.eu ..... 46

Figure 9. Nombre moyen de patients recrutés par étude clinique en France en 2010[51] ..... 51

Figure 10. Plateforme Maladies rares[49] ..... 57

Figure 11. Evolution de Genzyme – Source : genzyme.fr ..... 63

Figure 12. Genzyme, 1ère plateforme de croissance de Sanofi, Année fiscale 2013 - Source : sanofi.com ..... 67

Figure 13. Autorisation de mise sur le marché et enregistrement de médicaments issus du portefeuille de Sanofi, 2013 – Source : sanofi.com ..... 68

Tableau 1. Grille de lecture du niveau de preuves[11] ..... 15

Tableau 2. Principes théoriques de la médecine basée sur les valeurs[25] ..... 21

Tableau 3. Principes pratiques de la médecine basée sur les valeurs[25] ..... 22

Tableau 4. Résumé de l'analyse médico-économique de référence[39] ..... 31

Tableau 6. Résultats financiers Genzyme - Année fiscale 2013 ..... 68

Équation 1. Détermination de la valeur d'un soin de santé ..... 26

## Abréviations

ACP : American College of Physicians
AFM : Association Française contre les Myopathies
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BMJ : British Medical Journal
BU : Business Unit
CE : Communauté Européenne
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CETG : Comité d'évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP : Committee for Orphan Medicinal Products
CRML : Centre de Référence des Maladies Lysosomales
EBM : Evidence-Based Medicines
ECR : Etudes Cliniques Randomisées
EMA : European Medicines Agency
ETP : Education Thérapeutique du Patient
ERDITI : European Rare Diseases Therapeutic Initiative
GIS : Groupe d'Intérêt Scientifique
HAS : Haute Autorité de Santé
ICGG : International Collaborative Group on Gaucher Disease
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LFSEP : Ligue Française contre la Sclérose en Plaque
MO : Médicament Orphelin
MPS : Mucopolissacaridose
MR : Maladie Rare
NHS : National Health Service
NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH : National Institutes of Health
OMS : Organiation Mondiale de la Santé
PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPRS : Pharmaceutical Price Regulation Scheme
QALY : Quality Adjusted Life Year
RDCR : Ratio Coût-Résultat Différentiel
SEP : Sclérose en Plaques
SFEIM : Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme
UE : Union Européenne
UNISEP : Union pour la Lutte contre la Sclérose en Plaques
VBM : Values-Based Medicines
VML : Vaincre les Maladies Lysosomales
TES : Traitement Enzymatique Substitutif
YFEOD : Year Free of End-Organ Damage

## Introduction

Ces dernières années, la médecine traditionnelle a connu de nombreux changements ce qui en fait une science évolutive et adaptable.

La médecine ancienne, dite traditionnelle, longtemps seule juge de la pratique clinique est ébranlée par la naissance d'une médecine plus scientifique dans les années 1980[1]. Cette dernière, appelée médecine basée sur les preuves, utilise les données issues de la recherche scientifique dans la prise de décision clinique des praticiens[2]. Très vite, ses principes sont cependant décriés et cette médecine est délaissée au profit d'une médecine basée sur les valeurs. Née au début du XXIème siècle, en réponse aux limites de la médecine basée sur les preuves, la médecine basée sur les valeurs met l'effet l'accent sur les valeurs (perspectives) uniques et spécifique à chaque individu impliqué dans un soin médical donné[3]. Ces valeurs sont définies d'un point de vue philosophie : les valeurs morales des individus mais aussi d'un point de vue médico-économique : en fonction des résultats en matière de santé et des dépenses nécessaires pour produire ces résultats[4, 5].

La fracture devient rapidement visible entre la pratique de la médecine basée sur les valeurs et sur les preuves ; on assiste à un véritable changement de paradigme.

Les maladies rares comme leur nom l'indique se définissent par un faible nombre de malades[6]. De cet effectif réduit découle des spécificités propres à l'environnement de ces maladies rares. Parmi elles, on trouve un patient expert et au cœur de sa maladie, une véritable communauté de patients atteints de maladie rare, une recherche clinique limitée… Les médicaments orphelins sont destinés au traitement des maladies rares ; il existe en Europe une législation propre à ces médicaments qui encadre leur désignation et mise sur le marché[7].

Mais alors l'évolution d'une médecine scientifique vers une médecine basée sur les valeurs est-elle applicable aux maladies rares ?

Pour répondre à cette question de recherche, cette présente analyse est articulée autour de quatre parties.

La première partie, issue de la littérature, se consacre au système des soins de santé avec les enjeux et perspectives d'une médecine basée sur les valeurs ; la médecine base sur les preuves puis sur les valeurs seront respectivement présentées.

Ensuite, les maladies rares font l'objet d'une seconde partie, tirée également de la littérature, incluant la législation en vigueur, les spécificités des maladies rares et les différents acteurs de cet environnement.

Dans un troisième temps, nous présenterons l'exemple d'un laboratoire spécialisé dans le traitement des maladies rares : le laboratoire Genzyme. L'histoire, les aires thérapeutiques, les résultats et les services associés de ce laboratoire seront exposés.

Enfin, la dernière partie réfléchie autour de l'application possible d'une médecine basée sur les valeurs à l'environnement spécifique des maladies rares.

# 1. Le système des soins de santé : enjeux et perspectives d'une médecine basée sur les valeurs

## 1.1. La médecine basée sur les preuves (Evidences-Based Medicine)

### 1.1.a. Origine & traduction

La médecine basée sur les preuves (Evidences-based Medicine ou EBM) est née dans les années 1980, à l'université de McMaster dans l'Ontario (Canada). Initialement nouvelle méthode d'enseignement pour les étudiants visant à évaluer la qualité de la littérature médicale[1, 8] ; ce n'est que plus tard, dans les années 1990, que l'EBM est devenue également une méthodologie pour les praticiens. Le groupe de travail de l'EBM (« *Evidence-Based Medicine Working Group* »), auteur de guides et recommandations pour les utilisateurs de la littérature médicale, atteste en effet en 1992 que l'EBM s'applique également à la pratique médicale[9].

Bien que les termes « Evidences-Based Medicine » apparaissent pour la première fois en 1991 dans l'*American College of Physicians (ACP) Journal Club editorial*[10], les prémices de la médecine basée sur les preuves plongent loin dans le passé et c'est au XIXème siècle, en France précisément, que l'on trouve chez Cabanis la volonté de transformer la médecine et d'en faire une discipline scientifique[11]. De plus, le développement dans les années 1950 de la recherche clinique avec notamment les essais cliniques randomisés, amorce le changement dans l'apprentissage et la pratique de la médecine clinique quotidienne. L'ébranlement est alors visible entre la médecine traditionnelle et cette nouvelle pratique. Aujourd'hui l'EBM ne concerne plus seulement l'apprentissage de la médecine, mais également la pratique de la médecine en prenant en compte l'évaluation des pratiques médicales et de la qualité des soins[12].

Comme la médecine traditionnelle, l'EBM stipule que l'expérience clinique et le développement d'instincts cliniques sont nécessaires dans la prise de décision clinique ainsi que l'étude et la compréhension des mécanismes physiopathologiques[1]. Cependant, l'EBM stipule que la prise de décisions médicales doit se baser également sur les données issues de la recherche médicale. La pratique de l'EBM requiert donc de nouvelles compétences chez les médecins telles que la recherche efficace dans la littérature et l'évaluation, l'application de ces données issues de la littérature clinique dans la pratique clinique. Cette vertu de la donnée chiffrée, objective et énonciatrice d'une vérité transitoire est au cœur de l'approche de la médecine basée sur les preuves. L'EBM est alors présentée par ses promoteurs comme un changement de paradigme[9]. En effet, la médecine factuelle complète et remet en question la pratique médicale traditionnelle mais ne la remplace pas. Cependant cela révèle un conflit entre l'objectivisme de la connaissance biomédicale et le subjectivisme du jugement pratique en situation qui prend en compte deux des données irréductibles et non probantes à savoir la singularité du patient et l'expérience du praticien[11].

La première difficulté à laquelle on se heurte rapidement est la traduction du terme anglo-saxon « *Evidences-Based Medicine* »[11, 12]. En effet, alors que le terme « *evidence* » en anglais se réfère à une preuve, un fait démontré ; selon le Larousse de la langue française une « évidence » signifie « ce qui est évident, immédiatement perçu comme vrai », c'est donc quelque chose qui n'a pas besoin d'être démontré, puisqu' « évident ». Aussi, plusieurs traductions du terme EBM sont proposées dans la littérature française : « médecine factuelle » ou « médecine basée sur des faits » qui semblent équivalentes mais encore « médecine basée sur les preuves » et « médecine basée sur des données probantes ». La donnée probante est caractérisée par son aspect transitoire et évolutif en fonction des avancées et de nouvelles connaissances, elle témoigne de l'aspect itératif de la recherche de données scientifiques. Quant à l'expression « médecine basée sur les preuves », elle semble être la plus proche des termes anglais et est la plus fréquemment rencontrée au sein des publications.
Ces différentes traductions de l'EBM seront retrouvées dans le corps de ce travail.

#### 1.1.b. Définition

La définition la plus couramment retrouvée de l'EBM est donnée en 1996 par Dr David Sackett, pionnier dans la pratique de cette médecine, de la manière suivante :

*« La médecine basée sur les preuves utilise de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les preuves scientifiques actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient. Sa pratique implique que l'on conjugue l'expertise clinique individuelle avec les meilleures preuves cliniques externes obtenues actuellement par la recherche systématique. » [13]*

Par <u>preuves scientifiques</u> actuelles on entend les données les plus probantes issues de la recherche médicale disponibles au moment où la prise de décision médicale s'effectue. Ce sont les données établies en fonction des connaissances et des avancées du moment. Ceci témoigne de l'importance d'une actualisation incessante des données scientifiques, indispensable pour une prise en charge médicale optimale.

Par <u>expertise clinique individuelle,</u> on entend la capacité et le jugement que chaque clinicien acquiert par son expérience et sa pratique clinique.

Ainsi, la médecine factuelle ne se substitue pas à l'expertise du praticien mais la complète en la confrontant à la recherche de données probantes.

En accord avec la définition ci-dessus, données probantes et expérience du praticien sont les deux leviers de la décision médicale.
Cependant, en 2000, Sackett renouvelle sa définition en introduisant un troisième terme : les <u>préférences du patient</u>. Dès lors, nous pouvons dire que cette troisième dimension de l'EBM est moins connue et de fait, lors de la prise de décision médicale, souvent laissée de

côté au profit des preuves et de l'expertise clinique. Les préférences du patients sont ses perspectives, ses attentes et objectifs en termes de santé et de soins [14]. Le patient est nécessaire face aux choix thérapeutiques, il est du devoir des praticiens de ne pas le laisser seul face à ces choix.

Nous reviendrons ultérieurement sur les notions de préférences, de choix du patient et de leur difficulté de mise en œuvre.

Comme illustrée sur la Figure 1, la dimension trilogique de l'EBM combine ainsi : les preuves (les données de la recherche clinique), l'expertise clinique du praticien et le choix du patient (ses préférences).

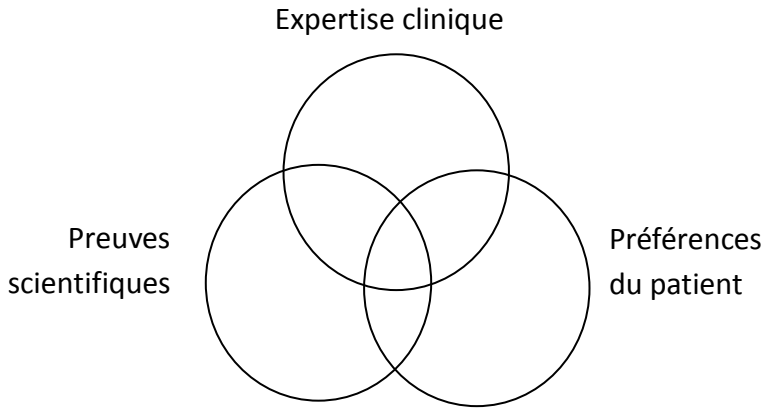


**Figure 1. Les 3 piliers de la médecine basée sur les preuves[9]**

Ce mouvement a pris une place importante dans l'évaluation des connaissances médicales et dans l'établissement de guidelines utiles au médecin dans sa prise de décisions médicales. La pratique de la médecine factuelle cherche à évaluer les bénéfices et risques d'un traitement et n'a d'autres finalités que celle d'améliorer les soins prodigués aux patients.

#### 1.1.c. En pratique : les quatre fondements

La pratique de l'EBM implique l'évaluation de quatre points essentiels [12, 15, 16] :

- La formulation d'une question clinique ;
- La recherche de la meilleure donnée pour répondre à cette question ;
- L'évaluation critique de la validité et de l'intérêt de ces données ;
- La possibilité d'appliquer des résultats de cette donnée à la pratique clinique.

L'application de cette démarche nécessite la compréhension et la maîtrise d'un certain nombre de règles de recherche et d'évaluation de l'information de la part des cliniciens.

Regardons à présent un peu plus chacun de ces fondamentaux ; le but n'étant pas ici de les présenter de manière exhaustive mais d'en comprendre la tendance lourde pour saisir la démarche sur laquelle repose la médecine factuelle.

La première étape de l'EBM consiste à formuler de façon claire et précise une question clinique à partir d'un problème rencontré pour un patient.
La difficulté est de transformer ce problème clinique en une question à laquelle il est possible de répondre. L'enjeu est grand : une question bien formulée, claire et précise permettra par la suite une bonne recherche de la littérature et par conséquent un gain de temps pour le praticien. La *Cochrane Collaboration*, réseau mondial indépendant formé pour organiser l'information de la recherche médicale de manière systématique afin de faciliter les choix des professionnels de santé, des patients, des décideurs face à des interventions de santé selon les principes de la médecine fondée sur les preuves, a élaboré un modèle dit modèle PICO qui aide à la formulation de la « bonne » question. Ainsi cette dernière, pour être la plus pertinente possible doit se composer en quatre items :

- (P) : le patient ou le problème en question ;
- (I) : l'intervention envisagée ;
- (C) : la comparaison par rapport à une autre intervention ;
- (O) pour « outcomes » : un ou plusieurs critères de jugements.

Une fois la question correctement formulée, il faut chercher la meilleure donnée pertinente dans la littérature pour répondre à la question posée. La recherche commence généralement dans les bases de données (British Medical Journal (BMJ) Clinical Evidence, Cochrane Library, Embase, PubMed…). Plusieurs sources d'informations sont également utiles : journaux, livres, avis de collègues, experts, guidelines, recommandations pour la pratique clinique (RPC), les sites internet… L'habileté à rechercher ces données est un aspect important de la médecine fondée sur les preuves et la capacité à retrouver le maximum de références pertinentes et fiables en un minimum de temps est clairement dépendante de l'expertise du médecin.

L'étape suivante consiste à évaluer la validité et l'utilité clinique de l'information recueillie. En effet si le nombre d'articles est souvent important, la qualité de ces articles est variable. L'analyse critique de la littérature médicale a pour but d'évaluer la qualité de l'étude et de pouvoir en définir le niveau de preuve. Pour se faire, Malinovsky et al[17], par exemple, ont introduit une hiérarchisation, présentée dans le tableau 1, de la force de la preuve en fonction des caractéristiques méthodologiques de l'étude clinique. Cette approche permet l'établissement de recommandations graduelles en médecine factuelle, étayant de façon plus ou moins appuyée une prise en charge diagnostique ou thérapeutique. Le haut de la pyramide est représenté par les synthèses méthodiques et les méta-analyses qui relèvent de l'évaluation critique de la littérature ainsi que des études cliniques randomisées (ECR) utilisées pour les études cliniques. Ce sont les preuves les plus objectives et fiables qui offrent une standardisation et donc potentiellement directement transposables à la pratique clinique quotidienne du médecin. Une argumentation basée sur des preuves hiérarchisées est à la base de la démarche systématique de l'EBM quand il s'agit d'évaluer si une intervention précise apporte ou non un bénéfice en termes de santé.

**Tableau 1. Grille de lecture du niveau de preuves[17]**

**NIVEAU DE PREUVE**

| | |
|---|---|
| ***Niveau I*** | Etude randomisée avec un faible risque de faux positifs et de faux négatifs |
| ***Niveau II*** | Etude randomisée avec un risque élevé ou une puissance faible ou non précisée |
| ***Niveau III*** | Etude non randomisée, avec un groupe de sujets témoins contemporains<br>Grande étude de cohorte<br>Etude « cas-témoins » |
| ***Niveau IV*** | Etude non randomisée avec un groupe de sujets témoins historiques |
| ***Niveau V*** | Etude de cas<br>Avis d'experts |

Enfin, lorsque qu'une donnée paraît fiable, pertinente et objective, la dernière difficulté pour le clinicien est de décider si cette information peut être transposable dans sa pratique clinique pour un patient ou un groupe de patient. Afin de déduire la conduite à tenir pour le malade considéré, les données récoltées doivent prendre en compte la situation particulière et les préférences du patient donné. Ce n'est qu'ensuite que le médecin pourra décider de la mise en application ou non des preuves scientifiques. Ainsi, Les possibilités thérapeutiques et ce que l'on peut en attendre doivent être discutés avec le patient. En connaissance de cause, le patient pourra donner un consentement éclairé à une solution thérapeutique discutée avec son médecin. Au-delà des aspects légaux et moraux, le but est de permettre une participation active du patient à l'élaboration du plan de soins qui le concerne.

Ces étapes devraient s'accompagner de manière systématique d'une évaluation par chaque clinicien à intervalles réguliers des résultats ou des effets de l'application de l'EBM à la pratique clinique de routine en vue d'améliorer l'une des quatre étapes décrites ci-dessus. En particulier, il est capital d'évaluer si l'utilisation de la médecine fondée sur des preuves conduit à une prise en charge rationnelle et acceptable pour les patients.

Ainsi, une fois la méthodologie entièrement déroulée de la pratique de la médecine factuelle, il est évident qu'elle ne se limite pas à la recherche des données probantes scientifiques puisqu'elle fait également appel à l'expertise clinique du praticien qui déterminera la mise en application ou non des preuves en tenant compte du cadre de référence du patient. Cependant, de par la complexité du processus, de nombreuses dérives de l'EBM ont vu le jour.

#### 1.1.d. Les limites

Saluée en 2001 dans le New York Times Magasine comme l'une des idées les plus influentes de l'année [18], les principes mêmes de l'EBM sont cependant énergiquement combattus.

Une argumentation basée sur des preuves hiérarchisées pour définir la qualité et fiabilité de l'étude clinique méthodologie est à la base, nous l'avons vu, de la démarche systématique de l'EBM pour évaluer l'éventuel bénéfice réel d'une intervention en termes de santé. L'étude randomisée contrôlée est avancée comme norme de référence dans la médecine basée sur les preuves. Les principales limites décriées dans cette pratique sont regroupées ci-dessous et tentent de répondre à une interrogation.

⇨ *Vers un transfert de connaissances de la recherche vers la clinique ?*

Les résultats de ces essais randomisés démontrent l'efficacité comparée d'un traitement pour un patient randomisé « moyen » ou « standard ». Ce patient standard (issu de la population d'étude) ne ressemble souvent que trop peu aux patients suivis en pratique clinique, autrement dit dans la « vrai vie », en particulier ceux souffrant de polypathologies [19-21]. Basée sur les essais randomisés, l'EBM s'applique à une population plutôt qu'à l'individu, ce qui rend plus difficile d'envisager la thérapeutique comme un art, adapté à chaque patient. En effet, ces essais cliniques sont insensibles aux données contextuelles, c'est-à-dire les données propres aux cas tels que les aspects culturels, psychosociaux, institutionnels qui concernent à la fois le patient, le médecin et l'institution qui les accueille[11]. La question se pose alors du transfert direct de connaissances des résultats issus de recherche scientifique vers la pratique clinique. En d'autres termes, la clinique est-elle un simple terrain d'application des connaissances biomédicales (les données probantes) ou bien ne demeure-t-elle pas un territoire autonome où peut encore s'exercer la faculté de juger [22]?

⇨ *Quelle(s) application(s) possibles dans les domaines thérapeutiques ?*

De plus, tous les domaines thérapeutiques ne se prêtent pas à cette standardisation par les essais randomisés. Ces limites peuvent être de nature diverse telle que méthodologique, financière, culturelle, éthique… Les chercheurs « se rabattent » alors sur des protocoles d'études situés plus bas sur l'échelle hiérarchique des niveaux de preuves sans pour autant être des études moins importantes. Dans les maladies rares par exemple, à l'effectif nettement plus restreint, se rajoute les différences trop importantes entre les groupes de patients ne permettant pas d'obtenir des résultats univoques et cela nécessite des années pour mettre en lumière un bénéfice au point de vue santé. Ainsi, Naylor rappelait l'existence de « grey zones », c'est-à-dire les très nombreux domaines de l'activité pour lesquels les études et les données scientifiques n'existent pas ou ne sont pas représentatives des patients auxquels elles prétendent s'appliquer[23]. Certains soins pour lesquels des preuves sont inexistantes peuvent être, à tort, qualifiés de prouvés non efficaces. Or une absence de preuve d'efficacité d'un traitement ne prouve pas forcément l'inefficacité de ce traitement, surtout pour un patient donné. Cela explique les réticences de ceux qui ne voient dans l'EBM qu'un moyen de rationnement des soins basés sur la preuve avec le risque de retard dans l'application de nouveaux traitements en l'absence de preuves.

⇨ *Quelle place de la donnée probante dans le trio de la prise de décision médicale ?*

L'EBM s'est souvent vue reprocher son manque d'utilité dans la pratique clinique. Certains prétendent que la médecine basée sur les faits a transformé le processus complexe de décision médicale en un exercice d'algorithme inadapté à des scénarii cliniques spécifiques et donc sujets à induire des erreurs dans les soins de santé[24]. D'autres parlent de « cook-book médicine » pour reprendre les termes employés, ou livre de cuisine[20] qui traiterait les patients en suivant à la lettre une formule dérivée d'une étude de recherche. L'expérience clinique et les préférences du patient sont donc relayées en second plan dans la prise de décision médicale par rapport aux données probantes ; le risque d'une application instrumentale du concept est bien réel. Or la recherche de ces données ne doit pas remplacer la capacité de jugement du médecin ou de l'équipe soignante et ceux-ci doivent relativiser les protocoles d'action clinique par une prise en compte contextualisée du patient[25].

⇨ *Quels biais et erreurs possibles ?*

D'autres limites peuvent être relevées dans cette pratique : la majorité des preuves apportées l'est par des études financées par l'industrie pharmaceutique ce qui induit inévitablement des biais[26]. L'industrie pharmaceutique en commercialisant et en promouvant des médicaments constitue une partie prenante dans le déroulement des essais cliniques de ces médicaments.

De plus, il existe de nombreuses sources de variabilité et d'erreur dans les essais cliniques : erreurs aléatoires liées aux fluctuations de l'échantillonnage ou biais qui dépendent de la façon dont est organisée l'étude[15]. Tout ceci rend difficile l'application des résultats à la clinique. L'interprétation de ces résultats requiert en outre un réel investissement temporel dans l'apprentissage et la pratique de la méthode et de posséder un minimum de matériel et de connaissances informatiques.

Enfin, le volume de données probantes est difficilement gérable et est très chronophage pour le praticien et les informations valides et exactes aujourd'hui ne seront pas forcément valables demain, ce qui pose la question de la mise à jour de ces preuves et de l'intégration de l'innovation et de la découverte[27].

Ainsi l'EBM, est un outil de portée indiscutable mais qui présente des limites. Il faut savoir distinguer l'outil et l'usage de l'outil, car certains usages sont contestables comme la soumission du jugement clinique à la seule donnée probante issue de la statistique ou la dérive managériale qui constitue une imposture au nom de la science.

## 1.2. La médecine basée sur les valeurs (Values-Based Medicine)

### 1.2.a. Origine & traduction

La médecine basée sur les preuves tend à minimiser l'importance de l'expertise clinique et des valeurs des patients au détriment de la preuve apportée par la recherche scientifique. La pratique de cette médecine suscite de vives critiques [28]. Les préoccupations concernant la dépréciation des valeurs se sont manifestées par l'émergence ou l'augmentation de la popularité d'un certain nombre d'alternatives de pratique médicale, chacune pouvant être considérée comme une forme de médecine basée sur les valeurs. Cette médecine est donc née en réponse à la perception de soins médicaux « impersonnels », c'est-à-dire négligeant les caractéristiques intrinsèques et donc propres à chaque patient.

La médecine basée sur les valeurs (« Values-Based Medicine » ou VBM) s'est développée depuis une vingtaine d'années. Psychiatre et philosophe, le britannique K.W.M. Fulford, précurseur de cette médecine, reconnaît ainsi le rôle essentiel des valeurs en médecine [3]. Dans cette pratique, la prise en compte des valeurs est un moteur fécond pour les prises de décision.
La psychiatrie a constitué la discipline de base pour dégager les principes de la VBM car de par sa dimension psychologique, éthique et morale, elle implique davantage de valeurs que toute autre branche de la médecine [29]. Cependant, en raison même des avancées scientifiques, tous les domaines de la médecine doivent ou devront de plus en plus prendre en compte la complexité des valeurs. La psychiatrie offre ainsi un modèle pour la prise en compte des valeurs dans tout processus de décision de soins médicaux et ouvre une voie pour toutes les spécialités.

La traduction des termes anglo-saxons « Values-Based Medicine » est trouvée simplement dans la littérature de manière homogène sous l'appellation de médecine basée sur les valeurs. En effet, le terme « values » signifie « les valeurs » dans la langue de Molière. Les valeurs sont multiples et variées. En effet, elles concernent principalement celles des patients mais également des différents professionnels de santé impliqués directement dans la pratique de cette médecine, de l'entourage du patient …

### 1.2.b. Définition

La médecine basée sur les valeurs dérive de la théorie de la valeur philosophique [4]. Celle-ci se décompose en deux parties : l'éthique et l'esthétique. Les deux sont par excellence des domaines relevant du monde des valeurs c'est-à-dire renvoyant à tout jugement (typiquement « bien », « mal », « bon » pour le domaine de l'éthique et « beau », « laid » pour l'esthétique) avec la propriété prescriptive de guider l'action. Ceci rend par conséquent difficile la justification d'arguments mobilisés par des interlocuteurs pour faire valoir une

critique de goût (esthétique) ou pour justifier mais également juger d'une conduite (éthique).

La prise en compte des valeurs dans le domaine du soin est souvent considérée comme relevant de l'éthique, par opposition à un processus de décision scientifique (qui relève du domaine des faits). En fait, toute décision clinique est guidée non seulement par des questions de faits mais aussi par des valeurs, bien au-delà des considérations d'ordre éthique, à commencer par les désirs, les attentes et les aspirations des individus [30]. Ainsi, en se concentrant sur les valeurs uniques des individus gravitant autour d'une situation clinique donnée (patients, cliniciens et personnel soignant), la pratique de la VBM fait le lien entre la science et ces individus. Elle relie les preuves généralisées issues de la science avec les valeurs uniques d'un individu dans un cas particulier : ses besoins, souhaits, préférences, attentes, etc.

« Médecine basée sur les valeurs » sont des termes forts, rappelant aux cliniciens leur responsabilité en matière de préservation des valeurs et de l'éthique. Ces mots incluent une reconnaissance de la **valeur de la vie humaine individuelle** en quantité et en qualité, et de l'importance pour les individus et les communautés de la sécurité humaine et de l'épanouissement. Fondée sur les valeurs, cette médecine peut intégrer tous les autres paradigmes de la médecine, y compris la médecine fondée sur les preuves, en son sein, car elle peut inclure tout ce qui contribue à la sécurité humaine et florissante. Au niveau le plus profond, nos valeurs, à la fois personnelles et sociales, justifient et soutiennent l'effort médical. Si nous, dans les sociétés occidentales, ne mettons pas un si grand prix à la vie humaine individuelle en quantité et en qualité, fort est à parier que nous nous rebellerions contre les énormes dépenses engagées dans les services de santé.

La difficulté à laquelle nous nous confrontons rapidement dans la médecine basée sur les valeurs, n'est pas, contrairement à l'EBM la traduction des termes « Values-based medicine » mais la définition même du mot « valeurs ». Nous avons vu précédemment, que les valeurs ont une signification plus large que les principes (éthique) puisqu'elle s'étend aux besoins, aux préférences, aux attentes des individus… Ces valeurs sont omniprésentes incluant les valeurs des cliniciens comme celles des patients, de l'entourage des patients et de l'ensemble des acteurs de santé.

Mais alors, si les valeurs couvrent un si vaste terrain, que sont-elles exactement ? Quel est le facteur commun ? Et comment une telle diversité de valeurs supporte-t-elle la prise de décision médicale ?

Alors que la signification du mot « valeur » peut paraître intuitivement évidente, il devient difficile d'en donner une véritable définition. Le mot peut être utilisé à différente finalité. D'un côté, les valeurs peuvent avoir une connotation financière et les bénéfices mesurés impliquent une interprétation économique du mot « valeurs ». Cette approche monétaire prend son sens dans un cadre économique de santé mais diminue inexorablement le sens non monétaire du terme « valeurs ». Nous reviendrons plus tard sur cet aspect économique. De l'autre côté, les valeurs représentent des entités morales qui sous-tendent

les croyances, les choix et les décisions face à des dilemmes moraux. Fulford utilise la définition de Sackett des valeurs dans la pratique de l'EBM. Par « valeurs des patients » il indique ainsi : « nous entendons les uniques préférences, préoccupations et attentes que chaque patient apporte à une consultation clinique et qui doivent être intégrées aux décisions cliniques si elles visent à servir le patient » [2]. Bien que dans cette définition Sackett se concentre uniquement sur les valeurs des patients, il apparaît clairement l'importance des valeurs comme lien entre la science et les individus.

Les valeurs ont un véritable impact dans le processus complexe de décision médicale et dans la réalisation des actions finales. En d'autres mots, les patients se plaignent plus à propos du manque de courtoisie, de chaleur, de compréhension, d'attentions et de communication à leurs égards qu'à propos de l'absence de mise à jour et d'application des protocoles [31]. Si les patients ressentent que leur médecin a cherché à comprendre leurs valeurs et à les intégrer dans leur pratique, la probabilité de travail en étroite collaboration est augmentée. De la même façon, le praticien qui a compris les valeurs en jeu est plus susceptible d'accéder à la preuve la plus pertinente pour son patient[32].

La médecine basée sur les valeurs (Values-Based Medicine) intègre les valeurs des individus concernés dans la prise de décision clinique à côté de la meilleure preuve de la recherche scientifique issue de la médecine basée sur les preuves [3]. Ceci est représenté par la figure 2 ci-dessous.

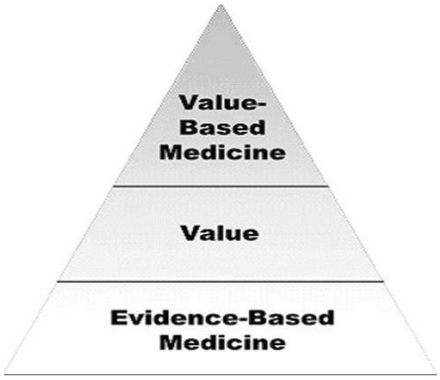


**Figure 2. La pyramide de la médecine basée sur la valeur [33]**

### 1.2.c. Principes : théorie et pratique

La théorie d'une médecine basée sur les valeurs donne les outils nécessaires à la prise de décisions médicales pour un patient lorsque des conflits de valeurs apparaissent. A l'aide de dix principes théoriques et pratiques, Fulford, pionnier dans cette médecine, résume la VBM en prenant comme appuie la psychiatrie pour étayer ces principes [4, 29].

⇨ *Aspect théorique*[4, 34]

En réponse à la complexité croissante des valeurs impliquées dans une décision médicale, la médecine fondée sur les valeurs se revendique comme la contrepartie de la médecine basée sur les preuves qui vise à répondre à la complexité croissante des faits pertinents pour une telle décision. Ainsi, la VBM est complémentaire à l'EBM.

Le tableau 2 résume les 5 principes théoriques de la médecine basée sur les valeurs. Afin d'éviter une traduction maladroite et de perdre en degré de finesse, les principes sont indiqués avec les termes anglo-saxons.

**Tableau 2. Principes théoriques de la médecine basée sur les valeurs[4]**

| PRINCIPES DU VBM | MEDECINE BASEE SUR LES VALEURS (VBM) | MEDECINE BASEE SUR LES PREUVES (EBM) |
|---|---|---|
| | ***SIMILITUDES*** | |
| **LE PRINCIPE « TWO FEET »** | Rôle clef dans la prise de décision (l'apport des valeurs) | Rôle clef dans la prise de décision (l'apport des faits) |
| **LE PRINCIPE « SQUEAKY WHEEL »** | VBM en réponse à la complexification des valeurs | EBM en réponse à la complexification des faits |
| **LE PRINCIPE « SCIENCE DRIVEN »** | La complexité (des valeurs) est générée essentiellement par le progrès scientifique | La complexité (des faits) est générée essentiellement par le progrès scientifique |
| | ***DIFFERENCES*** | |
| **LE PRINCIPE « PATIENT-PERSPECTIVE »** | En haut de la « hiérarchie des valeurs » se trouvent les perspectives de la personne ou groupe de personnes concernées | En haut de la « hiérarchie des preuves » se trouvent les faits libres de toute perspective subjective possible |
| **LE PRINCIPE « MULTI-PERSPECTIVE »** | Les désaccords concernant les valeurs sont résolus principalement par des processus favorisant l'équilibre entre des perspectives légitimement différentes | Les désaccords concernant les faits sont résolus principalement par des méthodes de recherche visant à établir des faits sans perspectives |

Les principes 1 à 3 fonctionnent en étroite collaboration entre la médecine basée sur les preuves et celle basée sur les valeurs.

Toutes les décisions cliniques reposent sur deux aspects : les valeurs et les faits ; c'est le 1er principe (« two feet principle ») de la médecine basée sur les valeurs.

Le second principe du VBM (« squeaky wheel principle ») stipule que l'on tend à remarquer les valeurs uniquement lorsqu'elles sont conflictuelles. En effet, lorsque les valeurs sont uniformément partagées, elles restent implicites (non-visibles) et ce n'est que lorsqu'elles sont différentes que l'on prend conscience de l'existence sous-jacente de ces valeurs. Devant les conflits suscités, les valeurs deviennent alors visibles et la médecine basée sur les valeurs aide la décision médicale devant la complexité grandissante des valeurs. De même, l'EBM aide cette prise de décision devant la complexité grandissante des faits.
Selon le troisième principe (« science-driven principle »), les valeurs humaines prendront une importance croissante en médecine car le progrès scientifique ouvre toujours plus de choix pour les décisions. L'importance grandissante des faits est également une conséquence du progrès scientifiques.

Bien qu'antiparallèles, les deux principes suivants sont toujours complémentaires entre les médecines basées sur les valeurs et sur les preuves.

Selon le quatrième principe (« person-centered practice ») : la médecine basée sur les valeurs en appelle d'abord à prendre en compte la perspective du patient ou groupe de patients concernés par une décision médicale. Là où l'EBM s'appuie principalement sur des informations objectives (les essais cliniques randomisés par exemple), le VBM intègre dans sa prise de décision médicale les valeurs subjectives de l'individu concerné. Cependant, si les valeurs de la personne soignée sont déterminantes, les valeurs d'autres personnes telles que celles de l'entourage, des médecins, du personnel soignant, voire celles de l'environnement socio-culturel, sont aussi essentielles à prendre en compte.

Face à des conflits de valeurs, le dernier principe théorique (« multi-perspective principle ») explique qu'ils ne seront pas résolus par référence à une règle prescrivant la bonne solution (comme tel est le cas pour l'EBM devant des conflits de faits) mais par un processus favorisant l'équilibre entre des perspectives légitimement différentes. En effet devant la pléthore de valeurs tant des patients que des professionnels de santé, les corpus de règles semblent peu pertinents. Selon la VBM, il n'y a pas d'unique perspective correcte : la pluridisciplinarité est essentielle à l'expression d'une diversité de valeurs. Cette diversité ne doit pas être réduite par consensus, mais bien explorée par dissensus : processus qui fonde la décision en confrontant et en équilibrant les multiples perspectives, sans les hiérarchiser arbitrairement.

⇨ *Aspect pratique[4, 35]*

Les valeurs, de plus en plus complexes et souvent contradictoires, deviennent davantage visibles dans les soins de santé. Les guides de bonnes pratiques, utiles pour appréhender les valeurs partagées par une communauté, trouvent leurs limites dans les situations individuelles : même les principes éthiques les plus universels entrent en conflit au niveau des contextes cliniques singuliers, d'où la nécessité de jugements situationnels. Le tableau 3 présente les 5 principes pratiques de la médecine basée sur les valeurs.

**Tableau 3. Principes pratiques de la médecine basée sur les valeurs[4]**

| PRINCIPES DU VBM | MEDECINE BASEE SUR LES VALEURS (VBM) |
|---|---|
| **LE PRINCIPE « VALUE BLINDNESS »** | Les valeurs sont importantes dans tous les domaines des soins de santé |
| **LE PRINCIPE « VALUES-MYOPIA»** | Un ensemble de méthodes utilisé pour améliorer la connaissance des valeurs |
| **LE PRINCIPE « SPACE OF VALUES»** | Un raisonnement éthique utilisé pour explorer les différences |
| **LE PRINCIPE « HOW IT'S DONE»** | Les capacités de communication ont un rôle considérable |
| **LE PRINCIPE « WHO DECIDES »** | Principalement les patients et les praticiens |

Selon le 6ème principe (« values-blindness principle »), des méthodes efficaces existent pour accroître la conscience des valeurs. Il est important que les cliniciens s'entraînent à la prise de conscience de la diversité des valeurs pour anticiper un potentiel conflit de valeurs.

De plus, un riche ensemble de méthodes empiriques et philosophiques est disponible pour entraîner, découvrir la connaissance des valeurs (7ème principe : « values-myopia principle »). En effet les cliniciens tendent à sous-estimer les différences de valeurs des gens, nous présumons tous que les valeurs des individus sont similaires aux nôtres. Il existe donc des méthodes pour développer la connaissance des valeurs.

Le raisonnement utilisé dans la VBM vise d'abord à explorer les différences de valeur plutôt qu'à déterminer ce qui est correct (8ème principe : « space of values principles »). Pour le VBM l'objectif premier est d'explorer l'espace entre les valeurs plutôt qu'essayer de hiérarchiser ces valeurs. Les différences de valeur sont une ressource pour la prise de décision dans le VBM. En effet, les différentes perspectives dans une équipe pluridisciplinaire fournissent autant de pistes pour se rapprocher des perspectives des personnes soignées et enrichissent donc la qualité de la prise en charge.

La communication joue un rôle essentiel dans la pratique de la VBM (principe 9 : « how is done principle »). On distingue ici deux catégories de compétences importantes :

- Les compétences pour appréhender les perspectives des patients : capacité d'écoute, d'empathie, etc. ;
- Les compétences « multi-perspectives » qui permettent de soupeser les valeurs qui donnent naissance à divers désaccords. Compréhension mutuelle et respect sont fondamentaux au même titre que des compétences spécifiques telles que la négociation et la résolution de conflit.

Enfin, le dernier principe (« who decides principle ») donne le mot de la fin à celui qui est directement au cœur de cette décision médicale : le patient.

La médecine basée sur les valeurs est donc un processus complexe centré sur le patient dans son ensemble et intègre différentes notions telles que la prise en compte des aspirations des individus, le partenariat, la multidisciplinarité. Le VBM met l'accent sur les ressources de la personne et sa responsabilisation dans les soins de santé qui l'implique directement. Alors que la médecine fondée sur les valeurs est basée sur la compréhension subjective des perspectives des patients, la médecine fondée sur les preuves utilise principalement des connaissances objectives issues de la recherche clinique. Ces deux pratiques sont complémentaires dans le processus complexe de décision médicale et ne sont ou ne devraient pas, en aucun cas, être concurrentes.

### 1.2.d. Vers une médecine personnalisée ?

La médecine basée sur les valeurs, de par sa volonté d'intégrer les valeurs des patients au sein de la pratique clinique est souvent associée à une médecine personnalisée.

Le terme de « médecine personnalisée », que l'on peut assimiler à celui de « médecine de précision » ou de « médecine individualisée », voit le jour au début des années 2000 et bénéficie d'une forte popularité. Il s'agit de l'évolution logique de l'explosion technologique à laquelle on assiste dans le domaine de la médecine. De nouvelles perspectives s'ouvrent pour le diagnostic et la prise en charge individualisée des patients, allumant l'espoir du « bon traitement au bon patient et à la bonne dose ».

Le paradoxe veut que, plus une médecine est individualisée, moins il y a de personnes qui portent un biomarqueur identifié et donc plus doit être grand le collectif. Afin d'aboutir à des informations statistiquement robustes quant à la valeur prédictive de ce marqueur, le nombre de porteurs doit ainsi être suffisant important.

En 2008, le Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) aux États-Unis définit la médecine personnalisée par[36] : « la médecine personnalisée consiste à adapter un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles d'un patient ».

Cette personnalisation ne signifie pas que des médicaments sont créés pour un seul individu. Elle se traduit plutôt par la capacité de classer les individus en sous-populations caractérisées par la prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier. Les mesures préventives ou thérapeutiques sont donc prescrites aux patients qui en bénéficieront tout en évitant d'imposer des effets secondaires aux individus qui n'en tireront pas parti. Les coûts associés à ces effets secondaires sont également évités.

Plus récemment, Leroy Hood, de l'Institute for Systems Biology, a défini la médecine personnalisée plus largement en tant que Médecine P4™, soulignant ainsi ses quatre principaux attributs[37] :

- La médecine P4 est **personnalisée** car elle tient compte du profil génétique ou protéique d'un individu. On parle de médecine stratifiée ou de précision ;
- La médecine P4 est **préventive,** prenant en considération les problèmes de santé et se concentrant sur le mieux-être et non la maladie ;
- La médecine P4 est **prédictive**, indiquant les traitements appropriés et tentant d'éviter les réactions aux médicaments. Ainsi, le ciblage donne la possibilité de prescrire un traitement aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier (en termes d'efficacité) et de surcroît d'éviter un traitement inutile, coûteux et toxique (importance de la qualité de vie qu'apporte le traitement en plus de son efficacité) ;
- La médecine P4 est **participative**, amenant les patients à être plus responsables en ce qui concerne leur santé et leurs soins. Cette médecine cherche à comprendre les caractéristiques essentielles qui influent sur les choix, les actions et les réactions du patient quant à ses propres besoins de santé afin de bien communiquer avec lui, de lui donner les

soins appropriés et d'influencer sa participation à la gestion de sa propre santé. Ces patients sont plus autonomes et acteurs de leur pathologie.

La médecine personnalisée peut être une réponse à l'évolution de la relation médecin/patient. Ainsi nous sommes dans une société développée où l'individualisme prône et contraste avec les mobilisations collectives des patients. La médecine personnalisée pourrait augmenter la satisfaction des demandes de transparence de l'information et de participation à la décision médicale des patients. De plus, grâce aux pré-diagnostics et à un meilleur ciblage, il serait possible d'éviter les prescriptions inutiles et les hospitalisations dues aux effets néfastes des médicaments mal administrés. Les autorités sanitaires sont de plus en plus sensibles au rapport coût-efficacité. En épargnant les coûts et les risques associés à ce genre de traitement pour les personnes qui en bénéficieraient le moins, on comprend bien l'engouement des autorités pour une médecine personnalisée[38].

### 1.3. Conséquences de la pratique d'une médecine basée sur les valeurs pour le système de soins de santé

#### 1.3.a. Qu'est-ce que la valeur dans les soins de santé ?

De manière universelle, l'amélioration de la performance et de la responsabilité dépend de la présence d'un objectif commun qui unie les intérêts et activités de toutes les parties prenantes. En matière de soins de santé, cependant, les nombreuses parties prenantes ont de nombreux objectifs, souvent contradictoires, incluant l'accès aux soins, la rentabilité, la qualité, la maîtrise des coûts, la sécurité, la commodité, la sécurité, les soins centrés sur le patient et la satisfaction. Le manque de clarté sur ces objectifs a conduit à des approches divergentes responsables d'un frein notable dans l'amélioration des performances[5].

Aujourd'hui, le secteur des soins de santé est en pleine transformation, poussé par un changement fondamental dans les attentes de toutes les parties prenantes : patients, gouvernements, contribuables, professionnels de santé, industriels…

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), on entend par « intervention de santé » toute activité visant à préserver ou à améliorer la santé d'une population, qu'elle soit de nature diagnostique, thérapeutique, préventive, organisationnelle, etc.

L'objectif principal de toute prestation de soins de santé doit être l'apport de valeur ajoutée pour les patients. Michael Porter, économiste de grande renommée et expert mondial de la question de la chaîne de valeur, définit la valeur d'une opération de santé comme **l'état de santé obtenu par dollar dépensé** [39]. Porter, en bon économiste, distingue les coûts financiers souvent mis en avant par les acteurs du système de santé des

coûts/avantages économiques qui incluent des notions différentes : bien être de la population, espérance de vie, etc. Pour lui, un excellent service de santé n'est donc pas forcément celui qui est le plus cher mais plutôt celui qui apporte une contribution à la prévention active, à la détection précoce de la maladie, à la réalisation d'un bon diagnostic… Ainsi, selon lui, la véritable mesure de l'efficacité des services de santé est l'amélioration de cette valeur. Cet objectif est ce qui importe pour les patients et réunit les intérêts de tous les acteurs du système de santé. Ainsi la valeur devrait définir le cadre de l'amélioration des performances en matière de soins de santé. Cependant, la valeur des soins de santé reste largement non mesurée et mal comprise.

La valeur devrait être toujours définie autour du client : ici, le patient. La création de valeur dans un système de santé bien portant déterminerait les récompenses de tous les autres acteurs de santé impliqués autour de ce client. Elle se mesure selon l'équation 1 de la manière suivante :

**Équation 1. Détermination de la valeur d'un soin de santé[39]**

$$\text{Valeur d'un soin de santé} = \frac{\text{Résultats en matière de santé}}{\text{Dépenses nécessaires pour produire ces résultats}}$$

Cette valeur conférée par une intervention de santé inclue la notion d'efficience définie dans le Larousse de la langue française par la capacité d'un système de travail d'obtenir de bonnes performances dans un type de tâche donné.

Les résultats, numérateur de l'équation mathématique de la valeur, sont des paramètres multidimensionnels qui dépendent de conditions données.

Le coût, dénominateur de l'équation, se réfère au coût total de l'ensemble du cycle de soins d'un patient donné et non le coût des services individuels. La réduction des coûts sans tenir compte des résultats obtenus est dangereuse et vouée à l'échec conduisant à de fausses économies et limitant les soins efficaces.

Tous les services ou activités qui réussissent conjointement à satisfaire l'ensemble des besoins d'un patient donné participe à la création de la valeur. Ces besoins sont déterminés par l'état de santé du patient, défini comme un ensemble interdépendant de circonstances médicales. Les soins d'une affection donnée impliquent généralement plusieurs spécialités et de nombreuses interventions. La valeur pour le patient est créée par les efforts combinés des pourvoyeurs sur le cycle complet de soins. Ainsi, les avantages de toute intervention pour obtenir un résultat final d'état de santé dépendront de l'efficacité d'autres interventions tout au long du cycle de soins. La seule façon de mesurer avec précision la valeur, alors, est de suivre les résultats et les coûts pour les patients longitudinalement pour toutes les activités de soins.

La valeur dans les soins de santé a donc un double aspect : elle est de plus en plus perçue comme une mesure de la santé d'un patient donné dans une situation précise tout en ayant une approche économique puisqu'elle est définie comme l'état de santé obtenu par dollar dépensé. En résumé, elle est la combinaison du coût et des résultats dans le domaine de la santé. Son point de départ est le patient mais les soins de santé doivent également apporter de la valeur à toutes les parties prenantes. Pour améliorer ces soins, les parties prenantes doivent ou devront coordonner, suivre et gérer la performance à partir de nouvelles mesures : les résultats sur la santé du patient, évalués par la durée de sa vie et la valeur des interventions dans le continuum des soins. Le but ultime est d'améliorer la santé et le bien-être des personnes et de l'ensemble de la société.

#### 1.3.b. Comment mesurer la valeur apportée par les soins de santé ?

Afin d'évaluer la valeur conférée par un soin de santé, nous devons revenir à la définition même de cette valeur. En effet, cette valeur est la mesure des résultats d'une intervention de santé par rapport aux coûts de cette intervention.

⇨ *Évaluation des résultats*

Un bon résultat doit être défini comme ce qui est significatif et de valeur (utile et précieux) pour le patient.

Les résultats de toute condition médicale peuvent être disposés dans une hiérarchie à trois niveaux représentée par la figure 3 [5]. Le niveau le plus haut niveau est généralement le plus important. La réussite des résultats de ce 1er niveau implique la progression des résultats aux niveaux inférieurs. Chaque niveau du cadre contient deux parties, chacune impliquant une ou plusieurs dimensions de résultats distincts. Pour chaque dimension, le succès est mesuré à l'aide d'un ou plusieurs paramètres.

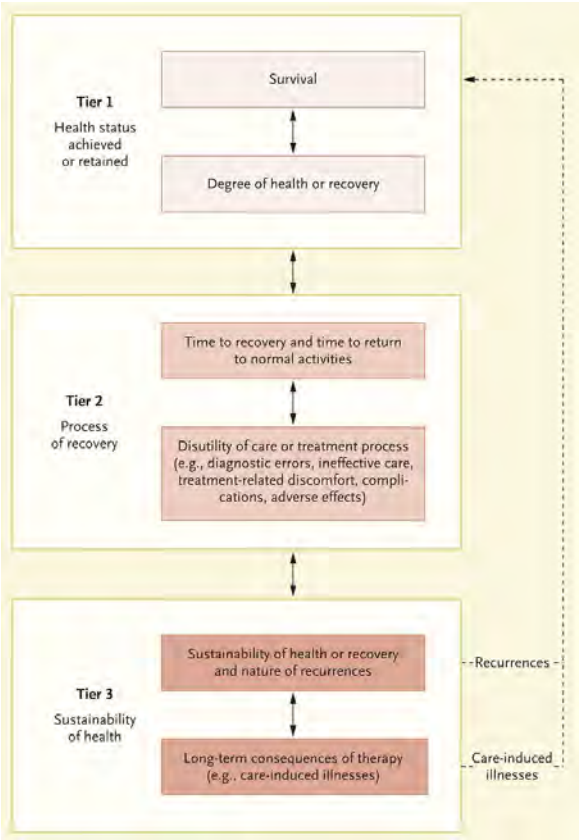


**Figure 3. La hiérarchie de mesure des résultats[5]**

Le premier tiers de cette hiérarchie est l'état de santé qui est atteint ou, pour les patients atteints de certaines maladies dégénératives, conservé grâce à une intervention médicale. Le premier niveau : la survie, est d'une importance primordiale pour la plupart des patients et peut être mesurée sur différentes périodes appropriées pour l'état de santé. Par exemple, pour le cancer, 1 an et 5 ans de survie sont des paramètres communs.
Maximiser la durée de survie peut ne pas être le résultat le plus important, en particulier pour les patients âgés. Ainsi, le deuxième niveau de ce 1$^{er}$ tiers est l'état de la santé ou de récupération atteint ou conservé au sommet ou l'état d'équilibre. Ce niveau comprend normalement des dimensions telles que les aspects pertinents de l'état fonctionnel.

Les résultats du 2$^{ème}$ tiers sont liés au processus de récupération. Le premier niveau est le temps nécessaire pour réaliser le rétablissement et le retour à un fonctionnement normal ou plus accessible. Le temps de ce cycle est un résultat crucial pour les patients et non une mesure de processus secondaire, comme certains le croient. Retards dans le diagnostic ou changements de traitement due à des erreurs médicales peuvent causer de l'anxiété inutile. La réduction du temps de cycle (par exemple, le temps de reperfusion après un infarctus du myocarde) peut améliorer la fonctionnalité et réduire les complications.
Le deuxième niveau est la non nécessité de processus de soins ou de traitement en matière d'inconfort, de retraitement, de complications à court terme et les erreurs et leurs conséquences.

Le dernier tiers est la durabilité de la santé. Le premier niveau est la mesure des récidives de la maladie d'origine ou des complications à long terme.
Le deuxième niveau prend en compte les nouveaux problèmes de santé créés à la suite du traitement. Lorsque les récidives ou de nouvelles maladies se produisent, tous les résultats doivent être réévalués.

Chaque état de santé aura ses propres mesures de résultats. L'effort de mesure devrait commencer avec au moins une dimension de résultat à chaque tiers de la hiérarchie de mesure des résultats, et, idéalement, un à chaque niveau. Comme l'expérience et l'infrastructure disponible de données augmentent, le nombre de dimensions (et mesures) peut être étendu.

Améliorer une dimension de résultat peut faire profiter les autres. Par exemple, un traitement plus rapide peut améliorer la récupération. Cependant, la mesure peut aussi rendre explicite les compromis entre les dimensions de résultats. En effet, la réalisation de la récupération plus complète peut nécessiter un traitement plus pénible ou conférer un risque plus élevé de complications. La cartographie de ces compromis et chercher à les réduire, est une partie essentielle du processus des soins de l'innovation.

⇨ *Évaluation économique*

L'économie prend une place de plus en plus développée dans le secteur de la santé, qui ainsi est parfois davantage abordé en termes de coûts à réduire que d'apport à la communauté. Dans cette perspective, les soins de santé s'inscrivent dans la sphère économique en général et sont liés à la valeur en particulier, c'est-à-dire ce qui donne de la valeur aux patients et aux différentes parties prenantes et à ce qui doit être produit. Ainsi les analyses médico-économiques confèrent une mesure de la valeur apportée par une intervention.

L'évaluation économique doit permettre de savoir si le prix donné à un médicament est justifié. Cette évaluation est basée sur des données cliniques. Pour ce faire, il est nécessaire de transformer les données cliniques disponibles dans les essais cliniques pour apprécier l'amplitude du gain en santé que cela va apporter aux patients.

Selon la HAS, l'évaluation médico-économique consiste à « comparer l'intérêt médical d'un acte, d'une pratique, d'un médicament, d'une organisation innovante ou d'un programme de dépistage, etc. et les coûts qu'ils engendrent. Elle offre ainsi aux pouvoirs publics et aux professionnels de santé des informations sur les conséquences économiques de pratiques diagnostiques ou thérapeutiques ou encore de programmes de dépistage ». C'est donc une analyse comparative d'options possibles qui consiste à quantifier simultanément l'ensemble des coûts et des conséquences des stratégies mises en concurrence, c'est-à-dire : leurs effets cliniques, la qualité de vie des patients (valeur apportée aux patients) et les coûts de prise en charge. Cette évaluation pose la question du rapport coût-efficacité ou coût utilité marginal d'une stratégie par rapport à une autre :

qu'est-ce qu'on gagne ? Est-ce acceptable ? Est-ce utile ?… C'est donc un outil d'aide à la décision pour le décideur qui cherche à identifier et expliciter un ensemble de critères qui peuvent permettre de faire un choix parmi les différentes utilisations des ressources rares.

Plusieurs acteurs procèdent à l'évaluation économique :

- l'Etat pour permettre la « distribution » de soins médicaux à un prix acceptable pour les producteurs, les payeurs et évidemment pour la population ;
- Les producteurs représentés par industriels, les établissements de santé et les sociétés savantes ;
- Les payeurs que sont l'assurance maladie, les mutuelles et assureurs ;
- La Loi de financement de la sécurité de sociale (LFSS) confère à la Haute Autorité de Santé une compétence nouvelle en matière d'évaluation médico-économique.

Cette mission médico-économique a été renforcée à plusieurs reprises. Ainsi en 2008, la LFSS confie à la HAS la responsabilité d'émettre des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescriptions ou de prise en charge les plus efficientes. En 2012, la LFSS établit que le prix d'un produit ou d'un service de santé ne dépende plus uniquement de critères médicotechniques, mais nécessite que l'efficience du produit soit documentée par l'industriel auprès de la HAS qui rend son évaluation au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Les industriels ont désormais l'obligation de déposer, pour certains produits et sous certaines conditions, un dossier d'évaluation économique. Les produits concernés sont [40] :

- Les médicaments ou dispositifs médicaux pour lesquels l'industriel revendique une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau I, II ou III ;
- Les produits susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie, c'est-à-dire avec un chiffre d'affaire annuel supérieur ou égal à 20 millions d'euros (la deuxième année pleine de commercialisation) ou les produits ayant un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

L'évaluation économique permet de comparer les interventions de santé sur la base de leurs **résultats** et de leurs **coûts** respectifs et a pour objectif d'éclairer la décision publique d'allocation de ressources. Elle s'inscrit dans un contexte nécessairement pluridisciplinaire.

Il existe quatre types d'études médico-économiques :

- Etudes de minimisation des coûts, utilisées uniquement lorsque les stratégies comparées diffèrent par les coûts (elles ont les mêmes conséquences sociales et médicales pour le patient) ;
- Etudes coûts-efficacité ;
- Etudes coûts-utilité ;
- Etudes coûts-bénéfices, non recommandées en France.

Seules les études coûts-efficacité et coûts-utilité, majoritairement utilisées pour déterminer la valeur d'une intervention de soins, seront détaillées. Le tableau 4 résume l'analyse médico-économique de référence avec les différentes étapes et critères à respecter [41].

**Tableau 4. Résumé de l'analyse médico-économique de référence[41]**

| ANALYSE DE REFERENCE | |
|---|---|
| **LA METHODE D'EVALUATION ECONOMIQUE** | Analyse coût-utilité ou coût-efficacité en fonction de la nature des interventions sur la santé<br>- Si la qualité de vie est une conséquence importante, l'ACU est privilégiée.<br>- Si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante, l'ACE est privilégiée. |
| **LA PERSPECTIVE**<br>- **SUR LES COUTS**<br>- **SUR LES RESULTATS** | Perspective collective<br>- Tous financeurs<br>- Population dont la santé est affectée (identification et mesure) et population générale (scores de préférences) |
| **LA POPULATION D'ANALYSE** | Ensemble des individus concernés directement ou de manière induite |
| **LES INTERVENTIONS A COMPARER** | Toutes les interventions en concurrence avec l'intervention étudiée sont identifiées.<br>La sélection des interventions comparées est de la responsabilité de l'auteur, qui argumente son choix. |
| **L'HORIZON TEMPOREL** | Horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus |
| **L'ACTUALISATION** | L'actualisation adopte le taux d'actualisation public fixé à 4% au moment de l'édition de ce guide et considère que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps.<br>Le taux d'actualisation décroît après 30 ans jusqu'à 2%. |
| **SYNTHESE DES DONNEES** | - Basée sur une revue systématique et critique des études cliniques et économiques<br>- Tous types d'études, sous réserve de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques<br>- Données française |
| **CRITERE DE RESULTAT** | - Le QALY dans les ACU<br>- La durée de vie dans les ACE |
| **CRITERE DE COUT** | Coûts de production |
| **CONCLUSION DE L'EVALUATION** | - Calcul d'un ratio différentiel coût-résultats sur les interventions non dominées<br>- Analyse des transferts de dépenses entre financeurs |
| **ANALYSE CRITIQUE DE L'EVALUATION** | - Analyse de la variabilité et de l'incertitude, quelle qu'en soit la source<br>- Discussion des conclusions et des limites de l'évaluation |

Les choix méthodologiques de l'évaluation économique en santé sont présentés ci-dessous :

⇨ *Choix de la méthode d'évaluation médico-économique*

A. <u>Etudes coûts-efficacité</u>

Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie. Cette analyse vise à relier les coûts d'une action médicale à ses conséquences exprimées en unités physiques. Les coûts sont en unités monétaires et les conséquences sont en unités non monétaires telles que le nombre de vies humaines sauvées, le nombre d'années de vie sauvées, le nombre de cas de maladies soignés avec succès ou évités, la fréquence ou la durée réduites de la maladie, les paramètres cliniques [42]. Les différentes alternatives sont explicitement étudiées. Ces études ne permettent cependant qu'une comparaison entre des interventions ayant les mêmes caractéristiques : point de vue, effets et sources de coûts identiques.

B. Etudes coûts-utilité

Lorsque la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse de référence est de type coût-utilité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie ajustée sur la qualité. Cette analyse est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité qui utilise la durée de vie sans pondération comme critère de résultat [41]. L'étude coûts-utilité vise à relier les coûts d'une action médicale à ses conséquences exprimées en variables qualitatives.

Le critère de résultat est le QALY (quality adjusted life year) qui permet de pondérer la durée de vie par un score de préférence. Un QALY est une unité de mesure de la durée de vie supplémentaire pondérée par la qualité de vie liée à la santé, cette dernière étant valorisée par un score de préférence. Ainsi le QALY permet d'associer une dimension temporelle à la mesure de la qualité de vie. La valeur d'utilité mesure la qualité de vie associée à un état de santé. Par convention, les valeurs d'utilité varient de 1,0 (santé parfaite) à 0.0 (la mort). Plus l'état de santé sera bon, plus la valeur d'utilité sera proche de 1,0, tandis que moins bon sera l'état de santé, plus la valeur d'utilité sera proche de 0,0 [42, 43]. Lorsqu'une intervention est effectuée, l'analyse de l'utilité peut quantifier l'amélioration de la qualité de la vie conférée par cette intervention. Les QALYs mesurent la valeur totale acquise d'une intervention. Le nombre d'années de vie ajustées sur la qualité acquises est calculé en multipliant l'amélioration de la valeur d'utilité conférée par l'intervention avec la durée de l'amélioration au cours des années. Par exemple, si une intervention soulève une valeur d'utilité de 0,50 à 1,00 pour 12 ans, le nombre total de QALY gagnée est (1,00 à 0,50) × 12 = 6,0. Lorsque les coûts associés à une intervention sont ajoutés, le rapport coût-utilité ($ / QALY), ou dollars dépensés pour la valeur conférée par l'intervention, peuvent être déterminés [33]. L'utilisation de cet indicateur ne va pas sans débat puisqu'elle attribue des pondérations sur des notions de qualité de vie dont on peut toujours discuter la portée éthique. La figure 4 présente le bénéfice d'un nouveau traitement apporté en termes de QALY comparé au traitement actuel dans une même pathologie.

⇨ *Le choix des interventions à comparer*

L'analyse économique est, nous l'avons vu, une démarche comparative. Toutes les stratégies en concurrence avec la stratégie évaluée dans la pratique courante auprès d'une population donnée doivent être prises en compte. Il peut s'agir d'interventions de différentes natures : traitement médicamenteux, traitement chirurgical, soin, prévention, intervention non médicale, etc.

⇨ *Le choix de la population d'analyse*

La population d'analyse se doit d'être représentative des individus ciblés par la nouvelle stratégie : ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou de manière induite.

⇨ *Le choix de la perspective*

La perspective doit être collective, suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions étudiées (hôpital, assurance maladie, société, patient, médecin…). L'évaluation économique est réalisée en conditions réelles de mise en œuvre des interventions.

- *Le choix de l'horizon temporel*

Le temps de cette évaluation économique doit être suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus. Il dépend de l'histoire naturelle de la maladie, de la chronologie des interventions, de l'occurrence des résultats associés aux interventions et de l'occurrence des coûts induits.

- *Catégories de coûts à prendre en compte dans ces études économiques*

Les coûts directs : ce sont les coûts directement imputables à la pathologie. Cela inclue la valeur de tous les biens, des services et d'autres ressources qui sont nécessaires pour une intervention ou pour traiter des effets secondaires, ou d'autres conséquences actuelles et futures reliées à l'intervention. Ces coûts comprennent des coûts médicaux tels que les médicaments, hospitalisations, biologie, radiologie et des coûts non-médicaux : transport, services sociaux…

Les coûts indirects représentés par les dépenses ou le manque à gagner liés à la maladie ou à la mort. Il peut s'agir de perte de productivité liés aux arrêts de travail par exemple, les coûts humains et psychologiques liés à la maladie…

- *L'utilisation des conclusions de l'évaluation économique à des fins d'aide à la décision*

Suite à l'évaluation médico-économique, un ratio coût-efficacité incrémental ou ratio différentiel coût-résultat (RDCR) est associé à chaque produit. Ce ratio, présenté dans la figure 5, estime la quantité de ressources que le produit implique de mobiliser pour gagner une unité de santé supplémentaire (année de vie ajustée ou non sur la qualité de vie (QALY)) par rapport au comparateur le plus pertinent (par exemple la prise en charge actuelle).

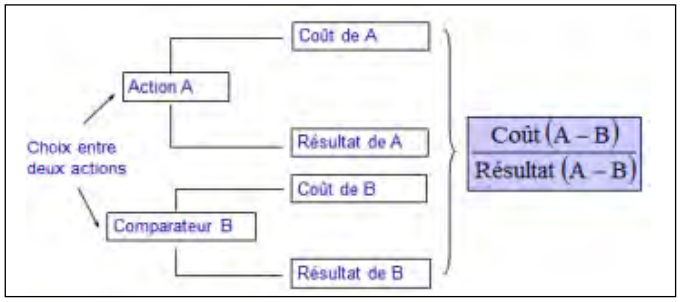


**Figure 4. Le ratio coût-résultat différentiel[40]**

Ce RDCR permet d'identifier quels sont les produits les plus efficients, c'est-à-dire d'identifier ceux qui permettent de gagner le maximum d'unités de santé pour une quantité de ressources donnée, au sein d'un champ thérapeutique et entre différents champs thérapeutiques.

Il est le rapport entre la différence estimée entre le coût de deux interventions et la différence estimée de ces deux interventions en termes de résultats (RDCR = Δ Coût / Δ Efficacité). Ce rapport reflète le surcoût estimé par unité de santé supplémentaire générée par cette intervention, comparé à son alternative la plus rentable pour la même affection. Il est utilisé essentiellement pour contribuer à une prise de décision éclairée lorsqu'il s'agit de choisir entre des interventions qui sont à la fois plus coûteuses et d'une efficacité réelle supérieure par rapport à leur comparateur.

Les méthodes d'évaluation économique dans le secteur de la santé visent à rationaliser et à éclairer des décisions de santé publique. Elles doivent cependant laisser une large place, dans la relation individuelle, à l'écoute et au dialogue entre le patient et son médecin. Au-delà, elles conduisent à des questions essentielles qui dépassent la rationalité économique, et qui sont des questions de société.

La médecine basée sur les valeurs permet le plus souvent une mesure plus précise de la valeur conférée par une intervention médicale que la médecine basée sur les preuves seule car elle incorpore des paramètres tels que la qualité de vie, alors que la médecine basée sur les preuves, l'ignore [44].

### 1.3.c. L'exemple de la Grande-Bretagne : une structure dédiée à l'évaluation économique

L'évaluation médico-économique s'inscrit dans un contexte national spécifique. Alors qu'en France, elle n'est pas à ce jour systématique, en Europe, le Royaume-Uni fait figure d'exception.

Depuis 1957, au Royaume-Uni, des accords (« pharmaceutical price regulation scheme » ou PPRS) sont signés tous les cinq ans entre l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics[45]. Ces accords reposaient sur deux principes fondamentaux : les industriels déterminaient librement les prix des médicaments qui avaient reçu une autorisation de mise sur marché ; en contrepartie, ils acceptaient un contrôle ex post de leurs profits et une négociation globale sur les prix. Le PPRS fixe un seuil de profit maximal au-delà duquel l'industriel doit consentir une modulation des prix au sein de la gamme de produits considérés ; l'accord donne également un objectif global de réduction des prix, les industriels restant libres de choisir les médicaments concernés.

Un nouveau schéma, adopté en 2009 modifie ces principes de fixation des prix. Cette réforme du système de régulation des prix, place l'évaluation économique de la valeur du médicament au cœur de la fixation des prix. On parle alors de « Value-based pricing » ou prix basés sur les valeurs. Désormais, les industriels fixent un prix de façon provisoire et peuvent demander sa modification auprès du National Health Service (NHS) s'ils prouvent que

l'efficience économique du médicament à l'épreuve des faits est supérieure à celle qui avait servi de référence lors de la fixation du prix initial[45].

Ce prix basé sur les valeurs, vise donc à répondre à un ensemble large d'objectifs. Il devrait :

- Améliorer les résultats pour les patients grâce à un meilleur accès à des médicaments efficaces ;
- Stimuler l'innovation et le développement de traitements à forte valeur ;
- Améliorer le processus d'évaluation des nouveaux médicaments, assurer une prise de décision transparente, prévisible et en temps opportun ;
- Inclure une évaluation large, aux côtés de l'efficacité clinique, de l'ensemble des facteurs par lesquels les médicaments présentent des avantages pour les patients et la société ;
- Assurer la valeur du prix et la meilleure utilisation des ressources du NHS.

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), chargé de procéder à l'évaluation économique, joue désormais un rôle central dans le processus de fixation du prix. C'est un institut indépendant d'évaluation économique. Il n'intervient pas sur la mise sur le marché des médicaments mais ses évaluations pèsent fortement sur la prise en charge par le NHS des produits pharmaceutiques. Il est doté de trois missions :

- Fournir des évaluations médico-économiques sur les médicaments et traitements nouveaux ou existants ;
- Produire des recommandations cliniques pour des maladies spécifiques ;
- Faire des recommandations sur les procédures d'intervention (diagnostic ou traitement).

Une des raisons qui a présidé à la création du NICE était les inégalités d'accès aux traitements et aux médicaments selon la zone de résidence du patient. En effet, les autorités locales de santé étaient libres de prendre en charge ou non les nouveaux médicaments.

Le NICE fait largement appel à des experts extérieurs pour réaliser les rapports d'évaluation. L'Institut peut être saisi d'une demande d'évaluation par n'importe quelle personne ou association mais la décision finale de saisie est prise par le secrétariat d'État à la Santé.

Le NICE évalue le rapport coût/efficacité de nouveaux produits en rapportant son prix à l'efficacité thérapeutique calculée en « années de vie gagnées ajustées par la qualité » : Quality Adjusted Life Year, QALY.

Au-delà des recommandations prises par le NICE, se pose plus largement la question de l'évaluation médico-économique. Peut-on fixer un seuil monétaire par année de vie de qualité gagnée pour une prise en charge socialisée des nouveaux traitements dans tous les domaines de la santé ?

L'importance de l'analyse du ratio coût-efficacité d'un médicament est cruciale dans une société présentant des dépenses de santé importantes. Ainsi le prix basé sur la valeur

permet, en associant à un médicament sa valeur, d'évaluer le prix que les autorités de santé sont prêtes à dépenser au regard du bénéfice apporté à la société et aux patients. Ce critère peut conduire à accepter de payer plus cher des médicaments s'ils apportent un bénéfice réel à la société. Le médicament est ainsi valorisé en fonction des populations de patients.

Ainsi, un nouveau médicament plus onéreux qu'un médicament actuel (prix facial : prix public plus élevé) peut cependant générer moins de coûts que si le traitement actuel était poursuivi, en raison par exemple, d'une diminution des effets secondaires, des coûts d'hospitalisation… Le médicament qui apporte de la valeur ajoutée peut donc éviter des coûts supplémentaires d'hospitalisation, diminuer également le risque de complications. En épargnant ces coûts supplémentaires, une partie de l'investissement de la nouvelle molécule est alors récupérée. Toutefois, si ces économies ne suffisent à compenser l'investissement initial, il y aura un coût net. Ce coût net peut alors être comparé avec les effets nets en matière de santé exprimés par les différents paramètres ci-dessous pour évaluer le bénéfice apporté du traitement au regard du patient et de la société.

Jamais les prix des médicaments (leur rationalité, leur référence aux prix européens, leur durée garantie) n'ont été si ouvertement remis en cause. L'évaluation de la valeur médico-économique reste un sujet complexe, en particulier au stade de la primo inscription, en l'absence de données tant médicales qu'économiques en vie réelle.

### 1.3.d. Enjeux pour les différentes parties prenantes

La proposition de valeurs dans le secteur de la santé ne repose plus uniquement sur la vente de médicaments, mais de plus en plus sur des services et des solutions, comme la médecine personnalisée. Cette partie aborde avec une vision qui se veut large, l'évolution d'une pratique de la médecine basée sur les valeurs pour les différentes parties prenantes de l'offre de santé.

- ⇨ *Les industries pharmaceutiques [46-48]*

Les soins de santé axés sur la valeur peuvent être perçus comme une menace potentielle pour l'industrie pharmaceutique. Pour comprendre pourquoi, examinons comment un intérêt croissant sur les résultats (représentatif d'un soin axé sur la valeur) est susceptible d'affecter les sources traditionnelles d'un avantage concurrentiel certain dans l'industrie.

Pendant des années, les entreprises pharmaceutiques ont rivalisé ente elles sur la base de la différenciation médicale de leurs produits et la sophistication de leurs activités marketing et de vente. L'entreprise axée sur la différenciation médicale a mis l'accent sur une forte organisation de la R&D afin d'être en mesure de concevoir de nouveaux médicaments qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits. L'entreprise tournée davantage vers le marketing et les ventes, a mis l'accent sur l'engagement avec un large éventail de personnes

influentes (par exemple, les payeurs et les patients), en plus de l'abonné individuel afin de maximiser les prix, l'accès au marché, le remboursement et le volume des ventes. Or, ces deux organisations distinctes caractéristiques des industries pharmaceutiques sont remises en question par les soins de santé axés sur la valeur.

D'une part, le nombre de critères qui déterminent le succès d'un nouveau médicament est en pleine expansion et d'autre part, à la fois l'approbation réglementaire à long terme et l'accès commercial sont de plus en plus liés à la performance du médicament après son autorisation de commercialisation. Alors que l'approbation réglementaire est traditionnellement axée sur l'efficacité, la sécurité et la réponse du médicament à un besoin médical non satisfait, les payeurs publics et privés évaluent chaque nouveau médicament en fonction de son efficacité comparative et d'un rapport coût-efficacité fondé sur des preuves d'utilisation dans le monde réel. Tout manquement de réponse à ces nouveaux critères peut conduire à des niveaux inférieurs de remboursement ou même le retrait de l'approbation réglementaire.

Une plus grande utilisation des données du monde réel aurait ainsi probablement un impact important sur la recherche et le développement. En effet, dernièrement, des essais basés sur des registres ont démontré la capacité d'évaluer de nouveaux produits et comparer les produits actuels d'une manière qui est à la fois plus rapide et moins cher que les essais cliniques traditionnels. Les entreprises devraient penser comment elles peuvent utiliser ces données pour améliorer leur offre et leur stratégie. Elles devraient également travailler en étroite collaboration avec les autorités réglementaires pour développer des modèles d'utilisation des données afin d'accélérer les délais de commercialisation.

Les entreprises pharmaceutiques peuvent toutefois limiter la menace représentée par les soins de santé axés sur la valeur et éventuellement la transformer en opportunité. Pour ce faire, cependant, ces industries doivent redéfinir leur stratégie et réaligner leur modèle d'exploitation.

En R&D, la tâche principale est de s'assurer que les produits à un stade avancé sont préparés pour réussir dans un monde fondé sur la valeur. Cela signifie repenser le portefeuille de produits. La capacité d'obtenir des résultats supérieurs dans la population traitée de patients fournira une différenciation concurrentielle et un avantage durable. Afin d'être compétitives, les entreprises pharmaceutiques devront grandement améliorer la segmentation des patients et les critères de diagnostic ainsi que les médicaments et les offres de services autour des traitements qui devront être meilleurs comparé à la norme actuelle de soins.

Une approche importante dans la R&D est de capitaliser sur les efforts existants dans l'identification de biomarqueurs dans la médecine personnalisée. Il serait ainsi judicieux de développer la recherche dans les caractérisations phénotypiques de la population de patients. Cette recherche est rendue possible grâce à l'existence de registres de maladies qui collectent des données du monde réel. Dans un avenir proche, la médecine personnalisée devrait considérablement améliorer la segmentation des patients et augmenter les chances

de résultats significativement positifs pour la santé. Certaines entreprises pharmaceutiques se sont déjà lancées dans cette direction.

Les entreprises pharmaceutiques doivent se doter d'offres complémentaires innovantes pour améliorer les résultats autour d'un programme commercial convaincant et différenciant.

À plus long terme, toutefois, les entreprises devront répondre à des questions stratégiques fondamentales : sur quel(s) marché(s) se positionner et quelle offre de soins apporter en vue d'exploiter les changements associés aux soins de santé axés sur la valeur. Les informations associées à l'élaboration, l'utilisation et l'impact des médicaments sont en passe de devenir de précieux atouts. Les organisations qui y ont accès, fournissent de nouveaux aperçus sur des soins efficaces et de nouveaux services à valeur ajoutée.
Mais jusqu'où une société pharmaceutique peut étendre sa démarche, traditionnellement axée sur les interventions thérapeutiques, que ce soit en remontant dans le diagnostic avec notamment la prévention et les activités de bien-être, ou en aval dans le contrôle du traitement et le suivi ? Faut-il envisager d'offrir des services de données et d'information sanitaire, en plus de médicaments ? Qu'en est-il de l'expertise des soins de la gestion ou encore la prestation des soins ?

Alors que les entreprises pharmaceutiques commencent à définir leur stratégie et explorer de nouveaux modèles d'affaires ; elles doivent également garder à l'esprit que les soins de santé axés sur la valeur sont susceptibles d'avoir de profondes conséquences organisationnelles. Premièrement, les entreprises pharmaceutiques devront renforcer leur expertise dans des domaines tels que l'épidémiologie, l'économie de la santé, de conseil médical et l'e-santé. Deuxièmement, ils devront augmenter considérablement la collaboration entre la R&D avec les côtés commerciaux de l'entreprise.

La plupart des innovations dans l'industrie pharmaceutique a eu lieu au tout début de la chaîne de valeur dans la découverte de médicaments. Pour la suite, l'innovation devra être beaucoup plus diffuse, survenant dans l'ensemble de la chaîne de valeur. L'organisation commerciale d'une entreprise pharmaceutique à l'avenir pourrait consister en des équipes de consultants médicaux hautement qualifiés qui travaillent en étroite collaboration avec les payeurs, les fournisseurs et les patients pour améliorer l'adhérence, proposer les médicaments ciblés aux populations les plus susceptibles d'en bénéficier, comprendre les modes de consommations des médicaments. Toutes ces informations permettraient de fournir des éléments clefs pour la prochaine génération de produits.

Les entreprises devront également revoir leur structure d'organisation traditionnellement basée sur les fonctions et divisions, un modèle qui va à l'encontre de l'impératif de créer de la valeur sur une base spécifique à la maladie à travers les marchés. En effet, une restructuration de l'ensemble de l'organisation autour des maladies ou des domaines thérapeutiques faciliterait les connexions et les interactions nécessaires entre la R&D, les

divisions commerciales, l'économie de la santé, l'accès, la politique publique et d'autres domaines d'expertise clés.

Cette combinaison de choix stratégiques et organisationnels représente un programme long et complexe.

La transition vers les soins de santé fondés sur des valeurs peut prendre un certain nombre d'années, voire des décennies. Pour être compétitives, les entreprises pharmaceutiques devront « penser au-delà de la pilule ». Un diagnostic plus précis et une meilleure observance du traitement sont quelques-unes des caractéristiques qui peuvent amener un produit à s'élever au-dessus de ses concurrents dans la production de meilleurs résultats pour les patients et la santé. Ainsi, une prise de conscience devrait, si ce n'est déjà fait, émaner de la part des entreprises pharmaceutiques : la différentiation d'un produit (médicament, dispositif médical…) et le développement de son histoire au niveau de sa valeur devront se produire tout au long du cycle de vie du produit, de la découverte au lancement.

- ⇨ *Les Patients[49]*

Il existe un large éventail de valeurs entre celles des patients et des consommateurs. Levons tout d'abord le voile sur la distinction entre un « patient » et un « consommateur ». Le patient est traité activement pour une maladie particulière tandis que le consommateur des soins de santé peut acquérir au cours de sa vie, des biens et services mais ne suit à l'instant t aucun traitement. On comprend donc que la perspective d'un patient peut différer de manière significative de celle d'un consommateur.

En raison de la complexité de la relation patient/médecin, l'asymétrie de la connaissance et de la vulnérabilité du patient, les soins de santé ne seront jamais une opération purement commerciale dans laquelle le patient cherche le meilleure « deal » (incluant le meilleur prix). Ainsi, un programme basé sur la valeur échouera avec le patient si l'accent est mis sur le coût. Les partisans de la valeur doivent se concentrer sur la qualité et l'accès aux soins et les économies de coûts devraient juste être une prestation accessoire de meilleure qualité.

Généralement, les patients et consommateurs ne remettent pas en cause la qualité des soins qu'ils reçoivent. Il y a une réticence à accepter l'idée que le médecin qu'ils voient et donc personnellement choisi n'est pas un médecin de haute qualité. Cependant, les patients se plaignent davantage de manque de chaleur, d'empathie et de compréhension de leur médecin à leurs égards. Une médecine basée sur les valeurs, en prenant en compte les perspectives du patient dans la pratique clinique, augmenterait la confiance du patient pour son médecin. La pratique de la médecine basée sur les valeurs permet de déterminer la valeur des attributs importants pour les patients.

Un des grands enjeux de cette médecine est d'éduquer les patients sur les bénéfices de l'observance dans leur traitement en les impliquant d'avantage et en les responsabilisant à l'aide de programmes d'observance par exemple.

⇨ *Les Prescripteurs[22, 46, 48]*

Le point de vue des médecins prescripteurs sur la valeur diffère de celui des autres parties prenantes.

Un marché concurrentiel des soins de santé basé sur les résultats pourrait motiver les cliniciens à développer des innovations qui améliorent la santé et la vie de leurs patients. Au lieu de se méfier d'une transparence accrue des résultats cliniques, les médecins devraient y contribuer. En outre, ils devraient être au centre du processus de définition des indicateurs de résultats communs. Si la saisie des données, l'analyse et l'interprétation sont conformes aux normes scientifiques de la profession, les cliniciens utiliseront ces mesures pour identifier et promouvoir les meilleures pratiques cliniques et, finalement, l'amélioration continue pour assurer leur position concurrentielle sur le marché.

Lorsque le coût est présenté comme différenciant à l'issue d'une évaluation de la qualité des soins, les médecins considèrent les soins qui favorisent une réduction des coûts comme largement motivés par des économies d'argent. Ils pensent donc que ces soins ne seraient profitables ni à leurs patients ni à eux-mêmes. Ces programmes de réduction de coûts sont donc perçus par les médecins comme indignes de confiance. Le professionnalisme de ces praticiens tient avant toute chose compte des besoins des patients.

En d'autres termes, face à cette réduction des coûts, les médecins entendent deux messages importants : d'une part, des plans ou des employeurs peuvent être plus intéressés à économiser de l'argent qu'à s'assurer que les services nécessaires sont fournis et d'autre part, les revenus des fournisseurs et des styles de pratiques actuelles sont à risque pour ceux qui sont plus intéressés par des réductions de coûts que par l'amélioration de la qualité.

Bien que méfiants par rapport aux soins de santé basés sur la valeur, les enjeux pour les médecins sont grands :

- Aider les consommateurs à comprendre les bénéfices de soins de hautes valeurs ;
- Tirer profit des technologies de l'information pour prendre les meilleures décisions dans le ciblage des produits pharmaceutiques ;
- Utiliser les informations des technologies (telles que les e-prescriptions) pour réduire les erreurs de prescription médicale et éviter les hospitalisations dues à ces erreurs ;
- Mener un suivi précis, une collecte et un partage des données de valeur du patient ;
- Evaluer et traiter les obstacles à l'observance du patient.

L'évolution du système de santé vers des soins centrés sur la valeur peut, dans un horizon plus ou moins proche, accroître l'engagement des consommateurs dans leur processus de prise de décision des soins de santé grâce à l'utilisation par exemple des plans de conception d'assurance maladie basés sur la valeur.

La chaîne de valeur des soins de santé deviendra plus intégrée et plus en réseau, avec des joueurs en compétition dans certaines situations et en collaboration dans d'autres. Qui plus est, les premiers joueurs bénéficieront de considérables avantages compétitifs : accès aux meilleures données et informations, aux meilleurs candidats pour des partenariats et, finalement, à un apprentissage et une innovation plus rapide que les retardataires auront du mal à reproduire.

L'accent sur la valeur dans les systèmes de santé est donc en train de changer considérablement les conditions de concurrence dans le marché des soins de santé.

## 2. Les maladies rares

### 2.1. Définition et législation

#### 2.1.a. Maladies rares

Les maladies rares (MR) sont des maladies dont la prévalence est particulièrement faible. L'Union européenne considère qu'une maladie est rare lorsqu'elle ne touche pas plus de 5 personnes sur 10 000 au sein de la communauté européenne, soit moins d'une personne sur 2 000. En France, cela représente moins de 30 000 personnes pour une maladie rare donnée[6, 50]. Cette définition des maladies rares, basée sur la prévalence, est initialement parue dans la législation de l'UE dans le règlement (CE) n ° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 relatif aux médicaments orphelins.

On estime qu'entre 5 000 et 8 000 maladies rares différentes existent, elles toucheraient entre 6% et 8% de la population européenne au cours de leur vie. En d'autres termes, bien que les maladies rares soient caractérisées par une faible prévalence pour chacune d'elles, le nombre total de personnes touchées par les maladies rares au sein de l'Union Européenne est important. Entre 27 et 36 millions d'individus sont ainsi concernés en Europe et 3 millions en France[6].
D'une maladie rare à l'autre, le nombre de malades peut varier de quelques cas à plusieurs dizaines de milliers. Les 500 maladies les plus rares affectent moins d'un individu sur 100 000[51]. Un rapport de 1 à 10 000 peut exister entre les prévalences des maladies rares et celles des maladies dites « ultra-rares » ; ces malades sont particulièrement isolés et vulnérables. La distribution est présentée sur la figure 6.

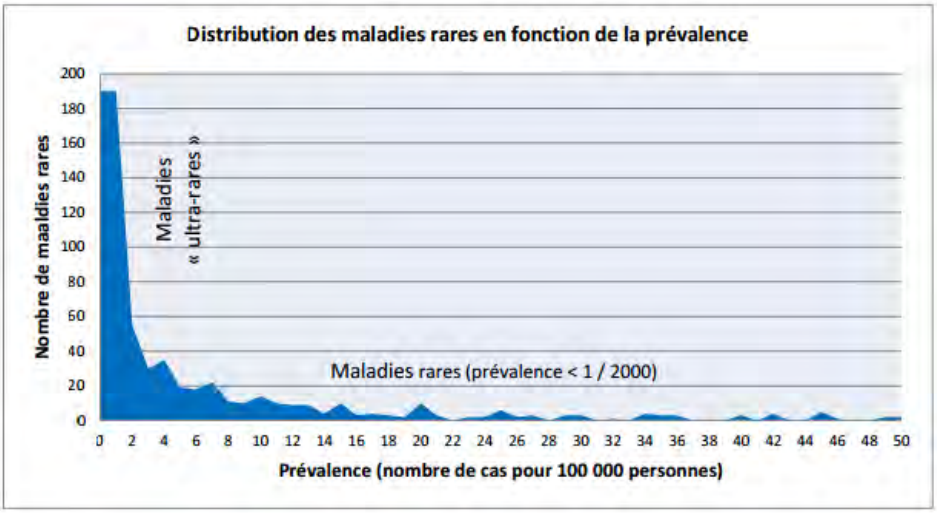


**Figure 5. Distribution des maladies rares selon la prévalence[52]**

En moyenne, cinq nouvelles maladies rares sont décrites chaque semaine dans la littérature médicale. Les symptômes de certaines de ces maladies peuvent apparaître à la naissance ou dans l'enfance, cependant plus de la moitié d'entre elles apparaisse à l'âge adulte.

Les connaissances médicales et scientifiques sur les maladies rares sont limitées. Ainsi, bien que le nombre de publications scientifiques sur les maladies rares ne cesse d'augmenter, moins de 1 000 maladies (majoritairement les plus fréquentes) bénéficient d'informations notables de la connaissance scientifique.

La plupart des maladies rares sont des maladies génétiques, les autres étant des cancers rares, des maladies auto-immunes, des malformations congénitales, des maladies infectieuses… Ainsi, 80% de ces MR ont une origine génétique, affectant entre 3% et 4% des naissances[51]. Les deux tiers environ des maladies rares sont graves et invalidantes. Le pronostic vital est engagé dans presque la moitié des cas. La survenue d'un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel est constatée pour la moitié d'entre elles. Cependant, certaines maladies rares sont compatibles avec une vie normale si elles sont diagnostiquées à temps et correctement suivies.

La recherche sur les maladies rares s'est avérée très utile pour mieux comprendre le mécanisme de maladies courantes telles que l'obésité et le diabète, car elles représentent souvent un modèle de dysfonctionnement d'un processus biologique unique. Cependant, la recherche sur les maladies rares est non seulement clairsemée, mais aussi dispersée dans différents laboratoires à travers l'UE. L'émergence tardive de politiques spécifiques pour les maladies rares et la pénurie d'expertise sont à l'origine de retards de diagnostic et de difficultés d'accès aux soins. Il en résulte des déficiences physiques, psychologiques et intellectuelles supplémentaires, des traitements inappropriés, voire néfastes et la perte de confiance dans le système de soins de santé.
Erreurs ou absence de diagnostic constituent les principaux obstacles à l'amélioration de la qualité de vie de milliers de patients atteints de maladies rares.

Les spécificités des maladies rares, incluant un nombre limité de patients, une rareté des connaissances et une expertise pertinente, font de ces maladies un domaine unique et spécifique, à très forte valeur ajoutée européenne. En effet, la coopération européenne contribue à garantir la diffusion des connaissances autour de ces maladies et s'efforce de combiner les ressources aussi efficacement que possible.
La Commission européenne a déjà pris des mesures spécifiques dans de nombreux domaines pour résoudre les problèmes de maladies rares. Elle vise à donner une orientation claire et présente les futures activités communautaires dans le domaine des maladies rares afin d'améliorer l'équité de l'accès et de la prévention, le diagnostic et le traitement pour les patients souffrant d'une maladie rare dans toute l'Union européenne.

### 2.1.b. Médicament orphelin

⇨ *Définition*

Selon le règlement européen N°141/2000, un médicament est désigné comme orphelin s'il répond aux critères suivants[7] :

- Il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10 000 en Europe ;
- Il est destiné au traitement d'une maladie grave ou invalidante et qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation la commercialisation génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire en raison du faible nombre de personnes malades concernées ;
- Il n'existe aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisé en Europe pour la maladie considérée ; s'il en existe, le médicament orphelin procurera un bénéfice notable aux personnes malades par rapport aux méthodes déjà existantes.

⇨ *Législation et mesures incitatives*

Ce règlement sur les médicaments orphelins (règlement (CE) n ° 141/2000) a été adopté en décembre 1999 et est entré en vigueur dans l'Union Européenne en 2000. Il répond à la nécessité d'offrir des incitations pour le développement et la commercialisation de médicaments destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer les maladies rares. Le médicament orphelin est un médicament que l'industrie pharmaceutique est peu encline à développer dans les conditions normales du marché. En effet, les maladies étant par définition rares, le coût de développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne sera pas amorti par les ventes escomptées du médicament. Ce règlement relatif aux médicaments orphelins incite donc l'industrie pharmaceutique et biotechnologique à développer et à commercialiser les médicaments orphelins à l'aide de plusieurs mesures incitatives :

- Aide technique à l'élaboration du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché ;
- Exclusivité de commercialisation pour 10 ans après obtention de l'AMM européenne et du prix. Aucun médicament similaire utilisé dans la même indication orpheline ne peut se voir attribuer une AMM sauf si le titulaire y consent, s'il existe un approvisionnement insuffisant ou si le médicament similaire est plus efficace, plus sûr ou apporte une contribution majeure aux soins prodigués aux patients ;
- Incitation au développement : subventions recherche de l'Union Européenne et programmes états membres ;
- Procédure centralisée : accès direct à la procédure centralisée de l'EMA pour l'autorisation de commercialisation, évaluation en 150 jours contre 210 pour obtenir l'avis du CHMP (Comité des médicaments à usage humain) ;
- Réduction des droits d'enregistrement : réduction des frais de procédure centralisée par un fond spécial des autorités budgétaires européennes.

Ces incitations contenues dans la législation visent à aider les promoteurs dans le développement de médicaments orphelins dans le but ultime de fournir des solutions thérapeutiques aux patients atteints de maladie rare.

Les médicaments orphelins européens sont soumis obligatoirement à la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, prévue par le règlement (CE) n° 726/2004.

Depuis 2000, il existe un Comité des médicaments orphelins (COMP, au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA)), chargé d'examiner les demandes de désignation des médicaments en tant que médicaments orphelins. La Commission européenne adopte des décisions sur la désignation de médicaments orphelins sur la base d'un avis de ce COMP. Ce dernier est également chargé de conseiller la Commission européenne sur la mise en place et le développement d'une politique de médicaments orphelins dans l'UE et l'assiste dans l'élaboration des lignes directrices détaillées sur les questions relatives aux médicaments orphelins. Le médicament désigné comme médicament orphelin est inscrit au «Registre communautaire des médicaments orphelins».

⇨ *Bilan de la mise en place du règlement européen des médicaments orphelins[53]*

Depuis sa mise en œuvre, le règlement sur les médicaments orphelins a donné lieu à plus de **1 234 avis positifs** adoptés à partir de 1 789 demandes examinées pour la désignation de produit orphelin depuis 2000 à janvier 2014. La distribution de la prévalence des affections pour lesquelles les dénominations ont été adoptées révèlent que 50 % de toutes les désignations orphelines touchent entre 1 et 3 patients sur 10 000, soit entre environ 50 000 et 150 000 personnes. En effet, parmi les médicaments orphelins ayant obtenu une autorisation de commercialisation dans l'Union Européenne, 48% traitent des maladies affectant moins de 1 personne sur 10 000.

Toutes les informations retrouvées ici concernent l'état de l'activité au lancement du règlement sur les médicaments orphelins (2000) à la fin de l'année 2013.

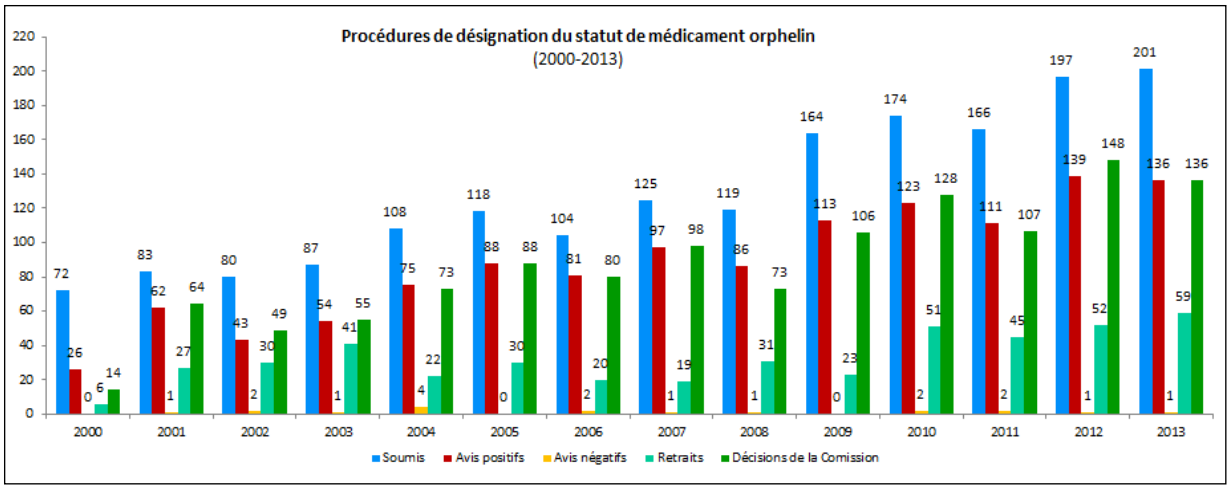


**Figure 6. Statut des demandes de désignation orpheline (janvier 2014)- Source : ema.europa.eu**

La figure 7 présente l'évolution des demandes de désignation orphelines des médicaments depuis la création du règlement européen jusqu'à la fin d'année 2013. Le nombre de demandes a augmenté régulièrement chaque année au cours de la première décennie du règlement avec 201 demandes reçues en 2013. Parmi les 1 234 avis positifs attribués depuis 2 000 pour le statut de médicament orphelins, **85 médicaments ont reçu une autorisation de mise sur le marché** d'ici à la fin 2013. L'oncologie est de loin le domaine thérapeutique le plus représenté, comme indiqué sur la figure 8, il représente 40% des autorisations de mise sur le marché en 2013 [54].

Le délai moyen entre la désignation et l'autorisation est de 4,8 ans.

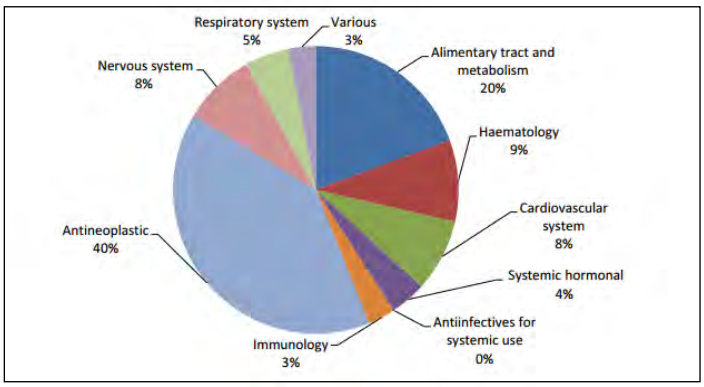


**Figure 7. Répartition des avis positifs de désignation orpheline en 2013 par domaine thérapeutique[54]**

Pour la seule année 2013, le COMP a adopté 136 avis positifs sur les désignations orphelines, avec près de 100 maladies rares couvertes par ces médicaments. Le règlement sur les médicaments orphelins a donc, par ses incitations, abouti à la mise au point et la commercialisation de médicaments pour les maladies rares qui peut-être n'auraient pas été développés ou commercialisés sans de telles initiatives.

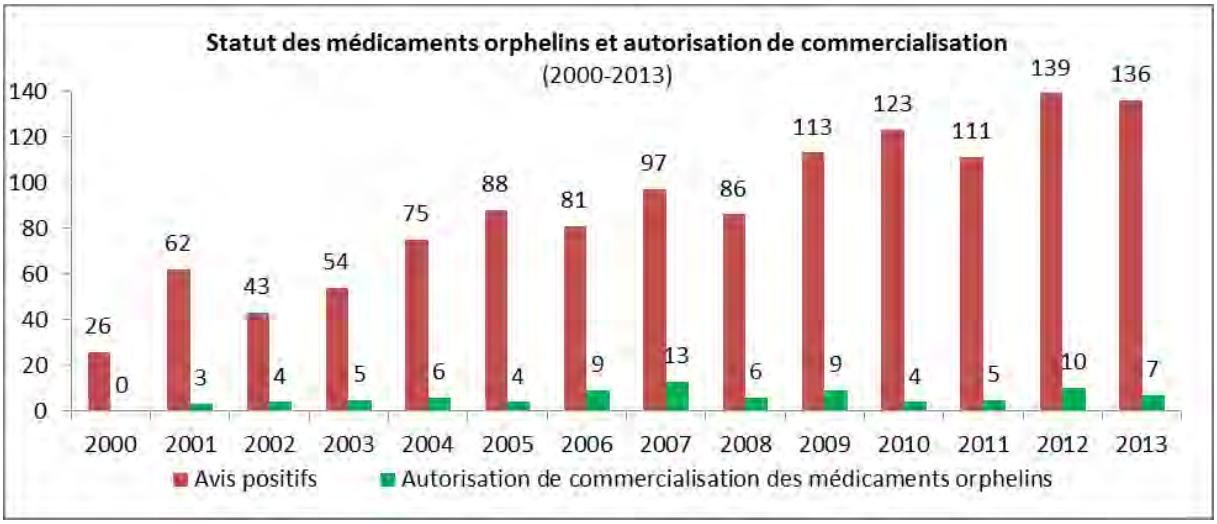


**Figure 8. Nombre de médicaments orphelins en Europe avec désignation orphelin et autorisation de mise sur le marché européennes par date d'autorisation de mise sur le marché - Source : ema.europa.eu**

Cependant, force est de constater que malgré ces mesures incitatives concernant la désignation du statut de médicaments orphelins, le nombre d'autorisations de commercialisation de ces médicaments ne suit pas cette croissance. Ainsi, selon la figure 9, en 2013, 136 médicaments ont reçu la désignation de médicament orphelin et seulement 7 d'entre eux ont eu une autorisation de mise sur le marché[53]. L'augmentation d'avis positifs et de décision de la Commission n'influe donc pas sur l'accord d'autorisations de commercialisation des médicaments orphelins.

⇨ *Le marché des médicaments orphelins*

Le marché des médicaments orphelins, tout circuit de distribution confondu, reste un marché très dynamique.

En 2012, le chiffre d'affaires mondial de ces médicaments s'est élevé à 83 milliards de dollars, soit environ 13 % du marché mondial des médicaments de prescription. Le taux de croissance annuel attendu entre 2012 et 2018 est estimé à 7,4 % (contre 13,6 % entre 2004 et 2011)[55].

Le chiffre d'affaires réalisé en France en 2012 sur ces médicaments, s'élève à 1,2 Md€, en croissance de 8,6 % par rapport à 2011. Ils représentent 5 % du marché des médicaments remboursables. Près de la moitié du marché des ventes exprimées en prix fabricant hors taxe est réalisée par les cinq premiers médicaments de cette catégorie (Glivec®, Revlimid®, Velcade®, Tracleer® et Soliris®). « La hausse du marché des maladies rares va continuer au rythme de 8 % à 10 % par an jusqu'en 2015, contre moins de 2 % pour la pharmacie traditionnelle dans les pays développés », souligne le directeur de l'activité santé chez Alcimed, Vincent Genet.

Le marché français des médicaments orphelins se caractérise par un manque de données officielles, fiables et partagées sur l'économie du médicament orphelin. Depuis 2008, le Comité économique des produits de santé (CEPS) ne consacre qu'un chapitre de son rapport annuel aux médicaments orphelins. En outre, les formules utilisées dans son rapport sont imprécises : « une soixantaine de médicaments », « une majorité », « un certain nombre » [56].

Force est de constater que les différences de chiffres ne sont pas anecdotiques. Ainsi, le CEPS a écrit que « treize médicaments orphelins ont chacun un chiffre d'affaires annuel en France supérieur à 30 millions d'euros pour un total de 710 millions d'euros ». Au même moment, le sénateur Vasselle indiquait que « quatorze médicaments orphelins ont réalisé, sur le seul marché national, un chiffre d'affaires supérieur à 20 millions d'euros […] pour un montant cumulé de 801,90 millions d'euros » et de son côté un député précisait dans son rapport que « seize médicaments orphelins ont un chiffre d'affaires supérieur à 20 millions d'euros en France et douze d'entre eux ont un chiffre d'affaires supérieur à 30 millions d'euros » [56].

Ce marché national des médicaments européens manque donc cruellement de données objectives et il devient difficile de se fier à celles dont on dispose.

### 2.2. Spécificités des maladies rares

Comme vu précédemment, il existe un véritable paradoxe dans les maladies rares. En effet, bien que ces maladies se caractérisent par une prévalence faible au sein de la population, étant nombreuses (entre 5 000 et 8 000 MR), elles concernent en réalité un grand nombre de personnes.

Par ailleurs il n'est pas inhabituel d'être affecté par une maladie rare, dès lors que toute la famille d'un malade est effectivement touchée d'une manière ou d'une autre : par conséquent, il est peu fréquent de voir une famille dont aucun membre ou aucun ancêtre n'est ou n'a été touché par une maladie rare. On estime ainsi qu'une personne sur 20 serait concernée par une maladie rare.

Au-delà de la diversité des maladies, les personnes affectées par des maladies rares et leurs familles sont confrontées à de nombreuses difficultés identiques, découlant directement de la rareté et de la spécificité de ces pathologies. Ces spécificités, propres aux maladies rares sont présentées ci-dessous.

#### 2.2.a. Un patient expert et au centre de sa maladie

Véritable acteur de sa maladie, souvent plus informé et compétent que son médecin généraliste et parfois que son spécialiste, le patient atteint de maladie rare joue un véritable rôle dans sa maladie et son traitement. Il développe de multiples aptitudes face à sa pathologie ; vivre avec une maladie rare constitue un apprentissage de tous les jours. Sa démarche est pro-active : il cherche à se renseigner sur les actualités propres à sa pathologie, à construire des liens sociaux avec les autres personnes atteintes de cette même pathologie par besoin d'information et d'échange.

Bien évidemment, tous les patients atteints de maladie rare ne sont pas comme décrit précédemment, mais il y a une forte tendance chez ces personnes à un besoin de connaissance, de compréhension de sa pathologie et une volonté de glaner des informations. Les répercussions d'une MR sont en effet nombreuses tout au long de la vie et entraînent des adaptations et des changements importants chez le malade mais aussi au sein de son entourage.

De plus, les maladies rares sont principalement des maladies chroniques avec une évolution lente de la pathologie au cours du temps. Les malades doivent donc apprendre à vivre avec leur maladie à long terme, justifiant ainsi une implication forte du patient dans sa maladie (comme dans toute maladie chronique).

Les caractères de rareté et de chronicité des maladies rares ont une véritable importance dans l'appréhension de ces maladies : le patient a un rôle central dans sa pathologie. Bien souvent certains acteurs de la prise en charge des maladies rares l'oublient.

Cette prise en charge est dite précurseur de la médecine personnalisée, de par sa volonté de placer le patient au centre et de lui fournir un traitement le plus adapté possible à ses

attentes et besoins spécifiques. Chaque patient atteint de maladies rares est unique avec des caractéristiques et attentes qui lui sont propres.

### 2.2.b. Une véritable communauté au sein des patients atteints de maladies rares

Isolement du patient, sentiment d'incompréhension du malade par son entourage, rareté de l'expertise… Vivre avec une maladie rare a des implications dans tous les aspects de la vie : l 'école, le choix d'une carrière professionnelle, les loisirs avec les amis ou la vie affective. Une MR peut entraîner la stigmatisation, l'isolement, l'exclusion sociale et la discrimination. La souffrance des personnes atteintes de maladies rares et celle de leur famille est souvent aggravée par un désespoir psychologique, un manque d'espoir thérapeutique et l'absence de soutien pratique dans la vie de tous les jours.

Ce sentiment d'exclusion des patients associé aux connaissances inadaptées de la communauté scientifique en matière de maladies rares et le peu d'attention que leur portent les autorités nationales compétentes et l'industrie pharmaceutique a entraîné la création d'associations de malades et de parents. Ces associations de malades atteints de maladies rares visent à rassembler, produire et diffuser à l'aide d'un langage adapté aux patients les rares informations existantes sur leurs maladies (rôle pédagogique et informatif) et à faire entendre les voix des malades et des familles (le rôle est ici de donner de la visibilité aux malades et aux maladies). Leur action a déjà permis des progrès dans les systèmes de soins et d'assistance sociale aux malades et aux parents, en matière de développement de traitements ; elles ont en outre permis une sensibilisation accrue du public aux maladies rares. Dans certains cas, quelques organisations de malades ont réussi à récolter des fonds afin de financer des projets de recherche qui, sans elles, n'auraient pas été menés.
Enfin ces associations avec une bonne dose d'empathie, de bienveillance et d'engagement tendent également à garantir une qualité de vie suffisante pour les patients et contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.
Pour conclure, grâce aux associations de patients, les malades sont accompagnés dans le long combat qu'est la prise en charge d'une maladie rare, ils découvrent qu'ils ne sont pas seuls et viennent chercher du soutien.

### 2.2.c. Une recherche clinique à petits effectifs

Parce que les personnes qui sont affectées par les MR sont en minorité, le public est insuffisamment sensibilisé à ces maladies.
Le marché est si mince pour chaque maladie rare qu'il est parfois moins attractif pour l'industrie pharmaceutique. Les efforts qui doivent être investis dans la recherche et le développement des traitements sont considérables. Ainsi, pendant longtemps, la recherche

sur les maladies rares ou orphelines n'a intéressé que peu d'acteurs mais la situation a évolué ces dernières années. Tout d'abord, dans le cadre du premier Plan National Maladies Rares (PNMR), 72 millions d'euros de fonds publics ont été investis dans la recherche sur les maladies rares (programmes hospitaliers de recherche clinique et appels d'offre de l'Agence Nationale de la Recherche). De plus, les associations de personnes malades ont de leur côté poursuivi et accentué leurs efforts pour financer la recherche sur les maladies rares. Un grand nombre d'entre elles soutiennent en effet des programmes de recherche grâce aux fonds collectés. Enfin, le règlement européen sur les médicaments orphelins a aussi permis d'encourager la recherche, le développement et la commercialisation des médicaments orphelins en Europe.

Les essais cliniques dans les maladies rares doivent composer avec cette prévalence qui sous-tendent leur définition mais également avec l'hétérogénéité très forte au sein d'une même maladie rare. En effet, la variabilité épidémiologique est grande, puisqu'il existe des maladies rares, très rares, ultra-rares, rarissimes… on ne sait plus quel vocabulaire utiliser pour caractériser ce problème de la prévalence dans les MR, qui renvoie à celui de l'effectif. En épidémiologie, le manque de données constitue un frein important car elles sont essentielles pour bâtir les essais cliniques.

Outre cet effectif plus restreint dans les essais cliniques des maladies rares, on distingue aussi le « filtre » habituel des essais cliniques où les protocoles sont bâtis sur des scénarios définissant de façon très précise les patients alors que les maladies rares se caractérisent souvent par une très grande hétérogénéité clinique. Ensuite, un essai clinique certes est écrit mais il doit aussi être transposé dans la vraie vie. On est alors confronté à la dispersion géographique des patients et il n'existe pas toujours de superposition entre le lieu de vie des patients et le lieu de réalisation de l'étude. La potentialisation de ces différents facteurs a pour conséquence d'accentuer la difficulté du recrutement dans les essais cliniques.
En finalité, l'équation d'ensemble de la gestion des essais cliniques dans les MR est donc très compliquée.

Il n'y a pas de modèle de maladies rares pour la recherche : peu d'études cliniques prospectives, en temps réel et randomisées. La majorité des études cliniques dans les maladies rares sont rétrospectives et nécessitent ainsi d'attendre des années pour inclure un nombre suffisamment élevé et donc acceptable (car représentatif et significatif) de patients dans une étude clinique. Ci-dessous, la figure 10 présente le nombre de patients inclus dans les essais cliniques en fonction de l'aire thérapeutique étudiée.

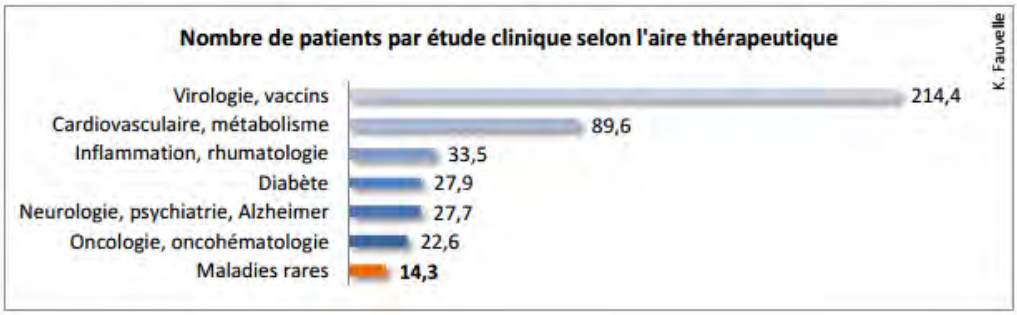


**Figure 9. Nombre moyen de patients recrutés par étude clinique en France en 2010[52]**

Il y a un vrai besoin de développer la coopération internationale en matière de recherche scientifique. Les efforts de recherche actuels restent dispersés ; la recherche est fragmentée et les laboratoires se coordonnent peu. S'agissant des maladies rares, les ressources étant très limitées et les populations concernées très restreintes, le manque de coordination est particulièrement préjudiciable au développement des connaissances. Dans ce contexte particulier, dupliquer des recherches de manière inutile soulève d'importants problèmes éthiques.

Pour illustrer ce besoin de coopération dans la recherche, prenons l'exemple de la Maladie de Gaucher, maladie rare pour laquelle deux registres observationnels (le Registre national du CETG et le Registre international de l'ICGG) permettent d'améliorer la connaissance de l'évolution naturelle et des effets de la prise en charge de cette maladie rare.

Créé en 1991 et regroupant les données de plus de 5 000 patients dans 56 pays, le Registre international de l'ICGG (International Collaborative Group on Gaucher Disease) est animé par un comité consultatif indépendant de médecins experts de la prise en charge de patients atteints de la maladie de Gaucher. Ce registre, soutenu institutionnellement par Genzyme, améliore la connaissance de la maladie et optimise la prise en charge des patients grâce à une collaboration médicale et scientifique internationale. Les données du registre permettent une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de cette maladie ultra-orpheline. Il permet également à la communauté médicale et scientifique d'avoir accès à un grand nombre de données sur cette pathologie ultra-orpheline. Son objectif et double : mieux cerner la variabilité, la progression et l'histoire naturelle de la maladie de Gaucher et fournir aux médecins spécialisés dans la maladie de Gaucher des recommandations en matière de suivi des patients ainsi que des informations sur leur évolution clinique afin d'optimiser leur prise en charge. Le registre international est une étude multicentrique observationnelle qui rassemble des données de suivi des patients issues de la pratique clinique. Il permet de constituer une large cohorte internationale de patients atteints de la maladie de Gaucher, d'optimiser une prise en charge thérapeutique basée sur des preuves cliniques[57].

Le Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG) et le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML) ont développé un registre national de la

maladie de Gaucher, coordonnée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM) et l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS).

### 2.2.d. Une errance diagnostique

Le premier combat qui attend les malades et leurs familles est l'obtention d'un diagnostic ; il s'agit souvent du combat le plus désespéré. Cette lutte est répétée à chaque nouveau stade d'une maladie rare évolutive ou dégénérative. Le manque de connaissance d'une pathologie rare met souvent la vie des malades en danger et entraîne d'importants gaspillages : retards injustifiés, consultations médicales multiples et prescriptions de médicaments et traitements inappropriés, voire nocifs.

Parce que les connaissances sur la plupart des maladies rares sont très minces, les diagnostics précis sont souvent tardifs, alors que le malade a déjà été traité – pendant plusieurs mois, voire plusieurs années – pour une autre maladie plus commune. Souvent, seuls quelques-uns des symptômes sont reconnus et traités.

Les maladies rares représentant un faible volume de leur patientèle, les professionnels de santé sont peu informés sur ces maladies et n'ont pas toujours le réflexe devant des symptômes donnés de penser à une maladie rare. Souvent ils passent à côté du diagnostic et adressent ces patients à leurs confrères spécialistes des symptômes décrits par le patient ou traitent ces patients pour une autre pathologie dont ils sont plus familiers.

Les patients atteints de maladies rares sont bien souvent sous-diagnostiqués, on parle d'errance diagnostique des maladies rares. Les professionnels de santé doivent connaître et reconnaître les patients atteints de maladie rare.

### 2.2.e. Une prise en charge insuffisante

De par la rareté des ressources, des remèdes aux maladies rares et la rareté même de l'expertise, la prise en charge des maladies rares se démarque par un manque de soins de qualité appropriés ; différents domaines d'expertise, tels que kinésithérapeutes, nutritionnistes, psychologues, aides sociales, etc., devraient bien souvent être combinés à un traitement médicamenteux. Les malades peuvent passer de nombreuses années dans des situations précaires sans soins médicaux adéquats, ni même interventions de rééducation ; ils restent exclus du système de santé, parfois même après le diagnostic. Il y a une absence de coordination avec le médico-social et une manque de prise en charge sociale or la qualité de vie des malades étant souvent compromise par le manque ou la perte d'autonomie, ces malades nécessitent une prise en charge sociale adéquate.

Ces maladies nécessitent un suivi dans un service médical expert afin de recevoir des soins de qualité auprès des professionnels spécialisés et des structures sanitaires développées et propres à la prise en charge des maladies rares. Ces structures étaient encore peu développées avant la mise en place des Plans nationaux des Maladies Rares et la création des centres de références et centres de compétences.

On retrouve également une insuffisance de coordination entre tous les professionnels de santé. En effet, ces maladies sont le plus souvent multisystémiques et hétérogènes : leur prise en charge nécessite une évaluation multidisciplinaire adaptée à chaque patient et coordonnée par un médecin hospitalier. En France, le suivi des patients est de plus en plus souvent coordonné par un médecin à l'hôpital en lien avec les centres de référence ou de compétences. Les consultations font intervenir plusieurs spécialistes. Cette organisation en réseau de soins avec des médecins référents a largement participé à l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients. Il faut donc une bonne coordination et échange entre tous ces différents acteurs pour assurer une prise en charge optimale. Cela nécessite également une bonne coordination et liaison entre la ville et l'hôpital car pour beaucoup de ces maladies rares, le patient est traité à l'hôpital et également dans un cabinet de ville. Tout ceci requiert un suivi des dossiers médicaux, avec les comptes rendus, bilans, imageries, des différents professionnels de santé et lieux de visite. On voit bien ici, l'importance d'un bon maillage territorial pour une prise en charge transversale de la pathologie.

Un des objectif des 2 Plans Nationaux des Maladies Rares (PNMR) est notamment de renforcer le maillage territorial pour la prise en charge des patients atteints de maladies rares, améliorer l'accès aux soins pour ces patients et l'équité de l'offre de soin. Depuis le 1er PNMR, les maladies rares ou orphelines bénéficient d'une organisation des soins spécifique : 132 centres de référence et 502 centres de compétences ont été labellisés par le Ministère de la Santé[58, 59].

Les centres de référence représentent le niveau national d'expertise ; ce sont des structures dites d'excellence scientifique et clinique labellisées pour les maladies rares. Ils assurent une mission de recours qui lui permet, du fait de la rareté de la pathologie prise en charge et du faible nombre des équipes spécialistes dans le domaine, d'exercer une attraction (interrégionale, nationale ou internationale) au-delà du bassin de santé de son site d'implantation. Les Centres de référence labellisés n'ont pas vocation à prendre en charge toutes les personnes atteintes de maladies rares. Actuellement 131 centres de référence sont labellisés. La mise en place des centres de référence est une véritable amélioration de la prise en charge médicale des malades. Les efforts réalisés dans l'information des médecins et du public ont contribué à améliorer l'accès à une prise en charge adaptée. Les missions de ces centres sont multiples :

- Faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social ;
- Élaborer des protocoles de prise en charge en lien avec la Haute Autorité de Santé ;
- Coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique ;
- Participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles ;
- Animer et coordonner des réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux ;
- Être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.

Les centres de compétences sont complémentaires des centres de référence avec lesquels ils travaillent en réseau pour contribuer au maillage territorial de l'offre de soins. Ils ont vocation à assurer la prise en charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile, et à participer à l'ensemble des missions des centres de référence.

Les filières de santé Maladies Rares regroupent des centres de référence, centres de compétences, associations, professionnels, équipes de recherche, laboratoires ou plateforme de diagnostic, spécialités transversales, réseaux… Ces filières font le pont entre le « cure » et le « care », à savoir celles du bien-être, de la prévention, du soin et du médicament.

### 2.2.f. Un manque d'information

L'information concernant les maladies rares est limitée tant au niveau des professionnels de santé qui sont souvent peu experts de ces pathologies qu'au niveau des patients.
Aussi, l'un des rôles des associations de patients est de s'assurer que lorsqu'un patient rentre dans des essais cliniques, il dispose des informations nécessaires à son consentement éclairé.
Les connaissances scientifiques sont insuffisantes rendant difficile le développement d'outils thérapeutiques et la définition de stratégies thérapeutiques. De plus ce manque d'information est à l'origine du manque de médicaments et d'appareils médicaux appropriés. L'acquisition et la diffusion de la connaissance scientifique est vitale pour l'identification des maladies et, surtout, pour la recherche sur de nouvelles procédures diagnostiques et thérapeutiques.

### 2.2.g. Un investissement insuffisant des pouvoirs publics

Sous l'impulsion des associations de malades et notamment de l'Alliance Maladies Rares et de l'AFM-Téléthon, les maladies rares ont été retenues comme l'une des cinq priorités de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 et un premier Plan National Maladies Rares a été mis en œuvre pour la période 2005-2008.

On assiste depuis peu à l'émergence progressive des maladies rares dans les politiques publiques. Depuis le milieu des années 1980, la France a développé une véritable dynamique médicale, scientifique et sociale autour des maladies rares, en devenant un pays pionnier du domaine à l'échelle européenne. La France a en particulier été le premier pays en Europe à se doter d'un PNMR qui a permis des avancées significatives.

Ce Plan National Maladies Rares 1 est un acte fondateur, il s'est attaché à assurer l'équité pour l'accès au diagnostic et à la prise en charge. Ce plan a en effet permis la

reconnaissance de la spécificité des maladies rares et le développement de l'information des patients, des professionnels de santé et du grand public, à travers la hotline « maladies rares info service ». Le deuxième résultat du PNMR1 est l'amélioration de la qualité des soins et de la prise en charge des patients avec la reconnaissances de centres d'expertise dont font parties les centres de référence et les centres de compétences ; et la rédaction des premiers protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS).

Il a été suivi en 2011 d'un second Plan (2011-2014), qui est une exception Française dans le paysage européen. La création de la Fondation maladies rares constitue l'une des mesures phare du PNMR2 (2011-2014). Ce 2ème plan vise à conforter tous les acquis du 1er plan en s'intéressant particulièrement aux trois axes suivants :

- Améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de maladies rares ;
- Développer la recherche sur les maladies rares notamment la création de la fondation de coopération scientifique maladies rares ;
- Amplifier les coopérations européennes et internationales.

La France est leader européen en matière de recherche sur les maladies rares grâce au premier plan maladies rares et à l'implication des quelques 300 associations de patients actives en France. La France est d'ailleurs le seul pays européen à s'être doté d'un 2ème plan maladies rares. En revanche, à ce jour, les autorités de santé ne prévoient pas de 3ème PNMR.

### 2.2.h. Des thérapies coûteuses

Les traitements des maladies rares sont caractérisés par un coût élevé.

En raison du faible effectif de patient par maladie rare, les frais de recherche et de développement ainsi que la mise sur le marché d'un médicament orphelin sont particulièrement onéreux et peuvent ne pas être amortis par les ventes de ce dernier. Les coûts des molécules orphelines doivent donc être suffisamment élevés pour garantir une marge financière au laboratoire pharmaceutique qui s'est engagé dans la mise à disposition d'un traitement dans les maladies rares.

De plus, certains médicaments orphelins ont un processus complexe de production, long et innovant. Cerezyme® par exemple, traitement de la maladie de Gaucher, utilise la science du génie génétique comme mode de production[60]. A la différence de la production automatisée de médicaments issus de la synthèse chimique qui peut prendre quelques jours, la production de protéines thérapeutiques (issue du génie génétique) est un processus complexe, de haute technologie, qui s'échelonne sur plusieurs mois. La bioproduction d'une protéine thérapeutique justifie donc en partie le prix supérieur des médicaments orphelins utilisant ce procédé de fabrication.

A ces thérapies coûteuses s'associe la perte des avantages pour les laboratoires pharmaceutiques sur les médicaments orphelins ayant un chiffre d'affaires annuel supérieur à 30 millions d'euros. De plus, pour les médicaments orphelins présentant un coût annuel par patient supérieur à 50 000€, un "capage" du chiffre d'affaire de ce médicament est

possible assorti d'une part, du prix international et d'autre part, de l'engagement de traiter tous les patients concernés[61].

### 2.3. Les acteurs de la communauté des maladies rares

Nous nous intéresserons ici spécifiquement à la communauté d'un type donnée de maladies rares, les maladies lysosomales.

#### 2.3.a. Institutionnels

⇨ *Orphanet*

Créé en 1996 au sein d'une équipe de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) **Orphanet** a pour but de réunir l'information sur les maladies rares, en créant une source unique pour les patients et leur famille mais aussi pour tous les professionnels de santé concernés. C'est un portail d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins au niveau européen.

⇨ *Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS)*

Le GIS associe les différents acteurs impliqués dans la recherche sur les maladies rares afin de développer et coordonner les recherches sur ces maladies, à l'échelon national et européen. Intitulé « Institut des maladies rares », il regroupe des associations de malades et des organismes de recherche.

#### 2.3.b. Associations de patients

**Vaincre les Maladies Lysosomales** (VML) est l'association de patients atteints d'un type spécifique de maladies rares, les maladies lysosomales. C'est une association de parents et de malades déterminés à vaincre les maladies lysosomales et à trouver des réponses pour mieux vivre au quotidien. Créée en 1990, à l'initiative de quelques parents, VML s'inscrit dans une lutte pour la vie. Très vite, ils ont été rejoints par tous les parents et malades qui ont souhaité comprendre et prendre en main leur maladie.

Leurs actions menées sont multiples. Nous pouvons citer par exemple, un programme d'aide et de soutien aux malades et à leur famille qui propose des séjours de vacances, des rencontres entre familles et une aide aux démarches administratives. L'association mène également une action médicale par la diffusion et la collecte d'informations dans un but de perfectionnement des connaissances et d'amélioration des pratiques de soins. Enfin, VML assure une mission de recherche qui consiste au financement de programmes validés par un Conseil Scientifique et à l'organisation de manifestations médicales.

Les associations de patients dans les maladies rares ont un rôle fondamental et moteur car elles stimulent les pouvoirs publics. Elles initient également des travaux de recherche et encourage donc les laboratoires à développer des traitements dans ces maladies rares.

### 2.3.c. Plateforme maladies rares

La Plateforme Maladies Rares, illustrée par la figure 11, regroupe des entités et intervenants différents (associations de malades et de professionnels de santé, acteurs privés et publics, salariés et bénévoles…) et constitue un centre de ressources unique autour des maladies rares.

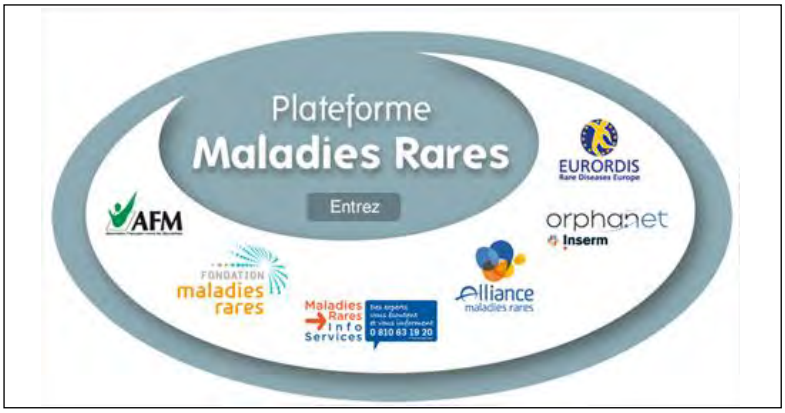


**Figure 10. Plateforme Maladies rares[50]**

Cette plateforme a plusieurs objectifs[50] :

- Favoriser la reconnaissance des maladies rares comme priorité de santé publique et porter la voix des malades ;
- Soutenir la création et l'activité de toutes les associations de maladies rares grâce à la formation, l'échange d'information et l'entraide ;
- Développer la connaissance et les services d'information en direction de tous les publics ;
- Soutenir et renforcer la recherche sur les maladies rares, indispensable pour parvenir aux traitements ;
- Proposer des espaces de réunion et de travail pour tous les acteurs engagés dans la lutte contre les maladies rares.

Plusieurs entités autonomes constituent cette plateforme :

- **Alliance Maladies Rares** : fédération française de plus de 200 associations de malades atteints de maladies rares ;
- Association Française contre les Myopathies (AFM) ;
- **EURORDIS** : fédération européenne qui rassemble plus de 500 associations de malades ;

- **Fondation maladies rares** dont les missions sont les suivantes : mettre en lien les acteurs de la recherche sur les maladies rares pour favoriser leur synergie, faciliter l'accès aux plates-formes technologiques et aux appels à projets, mettre en place une base de données nationale sur les maladies rares, faciliter la mise en place d'essais cliniques, favoriser les rapprochements public/privé, mettre en place des programmes de recherche sur le thème « handicap et maladies rares », représenter la France dans des projets européens et internationaux et mettre en place des indicateurs de suivi de l'impact économique et social des maladies rares en France ;
- **Maladies Rares Info Services** est un service d'information et de soutien sur les maladies rares. C'est un numéro Azur pour écouter, informer et orienter les malades, leurs proches et les professionnels de santé.

#### 2.3.d. Professionnels de santé

Le **Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales** (CETL) est une association de professionnels de santé, experts dans la prise en charge des maladies lysosomales. Elle est rattachée à la SFEIM (Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme) et a plusieurs missions parmi lesquelles on distingue : l'amélioration du dépistage, du suivi et du traitement des malades, l'amélioration et la continuité des soins et la sécurité des patients et des professionnels, la coordination de la prise en charge, la conduite d'études cliniques et épidémiologiques, la formation médicale continue, le développement scientifique, l'amélioration de la recherche… Ce comité est composé de différents professionnels de santé dont des médecins de spécialités prenant en charge les maladies lysosomales (pédiatrie, médecine interne, neurologie, hématologie, etc.) mais aussi pharmaciens, biochimistes, biologistes…

Au sein du CETL, six groupes ont été constitués, parmi lesquels on retrouve le **Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher** (CETG). Le CETG a été créé en 1991 à l'initiative du ministère de la Santé en partenariat avec les experts et les industriels. Aujourd'hui ce comité est une instance multidisciplinaire dont le rôle a évolué au cours du temps. Outre la pose de l'indication du traitement, il doit aussi assurer le meilleur suivi des patients (y compris ceux qui ne sont pas traités), nouer des partenariats, travailler avec les autorités de santé, les laboratoires, les associations de patients et travailler sur l'éducation thérapeutique des patients. Ce comité a développé avec l'association de patients VML un programme d'éducation thérapeutique pour les patients atteints de la maladie de Gaucher.

#### 2.3.e. Pouvoirs publics

Les pouvoirs publics sont les derniers acteurs que nous pouvons citer dans cette communauté des maladies rares. En effet, grâce aux mesures incitatives du règlement sur les

médicaments orphelins (règlement (CE) n ° 141/2000), ils facilitent la procédure de désignation des médicaments orphelins et encouragent donc les laboratoires à se lancer sur ce marché et apporter ainsi des solutions thérapeutiques à des patients en attente de traitement efficace.

De plus, grâce à la mise en place des Plans Nationaux des Maladies Rares, l'Etat a permis de développer les connaissances et l'organisation des filières de prise en charge des maladies rares.

Parmi les actions françaises en faveur des maladies rares on trouve également le financement d'une ligne d'assistance téléphonique (« maladies rares info services ») ainsi que le financement de PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique. Ces programmes permettent, après sélection, de retenir et de financer des projets de recherche clinique, en fonction de thématiques de santé publique prioritaires.

#### 2.3.f. Industriels

⇨ *Les entreprises du médicament (LEEM)*

Les entreprises du médicament représentent en France plus de 300 entreprises pharmaceutiques investies dans le progrès thérapeutique et se consacrant à la recherche et au développement des médicaments. Elles travaillent en partenariat avec les différents acteurs pour favoriser la mise sur le marché de traitements pour les maladies rares.

Dès 1997, Les Entreprises du Médicament ont créé un groupe de travail spécifique pluridisciplinaire « Maladies Rares » afin d'accompagner le projet de règlement européen sur les maladies rares et favoriser par la suite, dès son adoption, le développement de médicaments orphelins.

En 2002, Les Entreprises du Médicament ont lancé un recensement des molécules prescrites hors AMM dans le traitement des maladies rares et qui pourraient bénéficier d'un développement dans ces indications. Ce travail a donné naissance à une base de données sur Internet, OrphanXchange ; les résultats sont disponibles et accessibles aux chercheurs publics ou aux entreprises.

De plus, les Entreprises du Médicament se sont associées au GIS-Institut des Maladies Rares dans le cadre de l'initiative ERDITI (European rare diseases therapeutic initiative). Ce projet vise à développer des projets de recherche sur des molécules non encore utilisées et commercialisées par des partenariats public-privé. A ce jour, 4 Entreprises du Médicament sont partenaires d'ERDITI : Roche, Servier, Sanofi et GSK.

Depuis 3 ans, Les Entreprises du Médicament soutiennent également le développement du site Internet d'Eurordis (European organization for rare diseases). Ceci participe au développement de communautés de patients afin de favoriser l'information et

les échanges à un niveau européens. Elles ont aussi accompagné l'Alliance Maladies Rares dans le cadre de son développement au niveau régional.

Les progrès dans la connaissance et la prise en charge des maladies rares ne peuvent se faire sans promouvoir et faciliter les partenariats de recherche entre le secteur public et privé. Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques ainsi que les entreprises du médicament ont nettement contribué au développement de la recherche dans les maladies rares. C'est le cas avec le programme RaDiCo (Rare Disease Cohorts) qui facilite la création de partenariat public-privé s'appuyant sur les cohortes de maladies rares. Dès sa création, RaDiCo a souhaité garantir des liens étroits et naturels avec l'industrie en intégrant deux partenaires, le LEEM et ARIIS, qui représentent respectivement les entreprises du médicament et les industries de santé en France. Les ponts sont ainsi en place pour construire des modèles d'alliance innovants entre les entreprises et le programme RaDiCo, en concertation avec les agences de valorisation des institutions publiques de tutelle.

⇨ *Les laboratoires pharmaceutiques*

Historiquement, les médicaments orphelins étaient essentiellement développés par des sociétés de biotechnologies telles que Genzyme, Shire ou encore Actelion. Mais les perspectives de croissance de ces médicaments suscitent de plus en plus d'intérêt de la part des gros laboratoires pharmaceutiques à la recherche de relais de croissance, comme Novartis qui est actuellement le leader de ce marché avec sept médicaments orphelins commercialisés qui ont représenté 10,9 milliards de dollars de ventes en 2012.

L'acquisition de Genzyme par Sanofi, numéro 1 national de l'industrie pharmaceutique, pour plus de 20 milliards de dollars en est une parfaite illustration. De même, la récente approche du géant américain Abbvie vers le laboratoire biopharmaceutique anglo-saxon Shire illustre l'ouverture d'une chasse aux laboratoires attractifs de médicaments orphelins.

Tous ces acteurs, main dans la main, participent à l'avancée des connaissances sur les maladies rares et à leur diffusion dans la communauté scientifique. Le but ultime étant de permettre une prise en charge optimale des patients atteints de maladies rares.

Chaque acteur apporte sa contribution et n'est efficace que grâce à une collaboration de l'ensemble des acteurs au sein de la communauté des maladies rares.

# 3. L'exemple du laboratoire Genzyme, a sanofi company

## 3.1. Présentation

### 3.1.a. Historique et valeurs

Fondé en 1981 à Cambridge Massachusetts (Etats-Unis) par un groupe de pionniers, Genzyme est aujourd'hui l'un des leaders de biotechnologie médicale dans le monde. Ce laboratoire a rejoint le groupe Sanofi en 2011 et rassemble près de 8 000 collaborateurs.

La mission de Genzyme est de découvrir et de mettre au point des traitements innovants qui améliorent significativement la vie des patients atteints de maladies rares ou aux **besoins médicaux insatisfaits**. Cette approche différente de la santé, fondée sur le respect des patients et combinée à un devoir d'innovation conduit Genzyme à repousser les frontières du possible afin d'inventer le soin de demain. « Porter l'espoir là où il n'y en a pas », telle est sa vocation.

En collaboration avec le National Institute of Health (NIH), des chercheurs ont découvert le premier traitement de la maladie de Gaucher. La première enzymothérapie de substitution proposée par Genzyme a changé la vie des malades atteints de la maladie de Gaucher et a contribué à faire émerger un modèle d'entreprise unique dans le traitement des maladies orphelines. Cette ténacité est aujourd'hui l'un des piliers de la **culture d'entreprenariat** du laboratoire.

Dès ses débuts, Genzyme a contribué à fédérer une communauté médicale pluridisciplinaire, centrée sur la pathologie, pour une prise en charge globale de la maladie. En effet, une entreprise de santé ne peut vraisemblablement travailler seule ; le partage de compétences scientifiques est incontournable. Cette culture de partenariat très ancrée chez Genzyme s'inscrit dans la volonté d'accélérer les applications concrètes de la recherche fondamentale au profit des patients.

Genzyme est un acteur actif dans le domaine de la recherche et participe à des essais cliniques pour le développement de nouveaux traitements innovants. Genzyme finance également des essais cliniques pour des extensions d'indication ou pour renforcer le niveau de preuve sur l'efficacité et la tolérance de ses traitements. En 2009, avant le rapprochement avec Sanofi, Genzyme Corp. a investit 18% de ses 4,5 milliards de chiffres d'affaires en recherche et développement. En outre, Genzyme n'a de cesse de développer les échanges avec le monde associatif, afin d'être au plus près des besoins des patients.

En avril 2011, Genzyme a rejoint le Groupe Sanofi tout en restant une entité indépendante. Genzyme bénéficie ainsi du réseau et des ressources de l'un des plus grands noms de l'industrie pharmaceutique au monde, autour d'un engagement commun : améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches. Adossée à l'infrastructure Sanofi, l'expertise de Genzyme ne cesse de grandir. Des enzymes thérapeutiques aux petites molécules, des thérapies géniques aux polymères, les traitements issus de ces technologies

permettent d'envisager de nouvelles solutions thérapeutiques pour des patients qui n'en ont aucune.

Enfin, chez Genzyme, la mission ne se limite pas à la découverte et à la mise en point de thérapies innovantes. Cette biotechnologie s'engage aussi pour faire connaitre les pathologies rares ou graves, développer des **services personnalisés et innovants** et fédérer des communautés médicales pluridisciplinaires dédiées.

Pour **servir les patients**, source d'inspiration et de mobilisation depuis plus de 30 ans, Genzyme continue d'explorer de nouveaux horizons thérapeutiques pour développer des traitements précurseurs et les rendre accessibles au plus grand nombre.

### 3.1.b. Genzyme France, organisation

Présente en France depuis 1994, la filiale française compte aujourd'hui 500 collaborateurs sur le territoire français répartis à Saint-Germain-en-Laye (78), son siège social, en région avec ses responsables régionaux, à Lyon, avec son activité de production et dans les territoires d'Outre-mer.
A l'échelle mondiale, la France occupe une place importante dans la recherche clinique internationale conduite par Genzyme. En France, ce laboratoire pilote 7 essais cliniques concernant 4 produits en phase de développement.

Dans les domaines émergents, Genzyme France se positionne comme une filiale motrice en termes de partenariats industriels, à l'affût non seulement de produits mais également de technologies de pointe pouvant répondre à de nombreux besoins thérapeutiques en attente de solution.

Genzyme France est organisé en trois Business Unit (BU) ; chacune regroupant plusieurs médicaments autour d'une ou plusieurs aires thérapeutiques :

- BU **GMT** pour maladie de Gaucher (Cerezyme® & Cerdelga®), Mucopolysaccharidose de type I (Aldurazyme®) et cancer de la Thyroïde (Thyrogen®) ;
- BU **F²P** pour maladie de Fabry (Fabrazyme®) et maladie de Pompe (Myozyme®) ;
- BU **SEP**, seule BU autour d'une seule aire thérapeutique, la sclérose en plaques comportant deux médicaments Aubagio® et Lemtrada®.

Autour de ces différentes BU s'articulent plusieurs départements supports tels que le département des Affaires Règlementaires et de la Qualité (DAREQ), le département de la Direction Médicale (DIRMED), celui de Direction de l'Accès au Marché et Affaires Publiques (DAMAP), celui de la Business Excellence (graphisme, Webdesign, Customer Relationship Management : CRM…) les départements des Ressources Humaines, la Finance, le Juridique, l'Informatique et les Services Généraux.

### 3.2. Sphères thérapeutiques et médicaments associés

Depuis 1981, Genzyme est à la pointe du développement de traitements ciblés contre les maladies rares, afin d'apporter aux patients des solutions thérapeutiques innovantes. Genzyme continue de se consacrer à son domaine d'expertise historique, les maladies rares, auquel s'ajoute le cancer de la thyroïde et la sclérose en plaques, avec le développement de traitements innovants pour des pathologies, où aucune solution thérapeutique satisfaisante n'est disponible. La figure ci-dessous illustre l'évolution du laboratoire Genzyme depuis sa création.

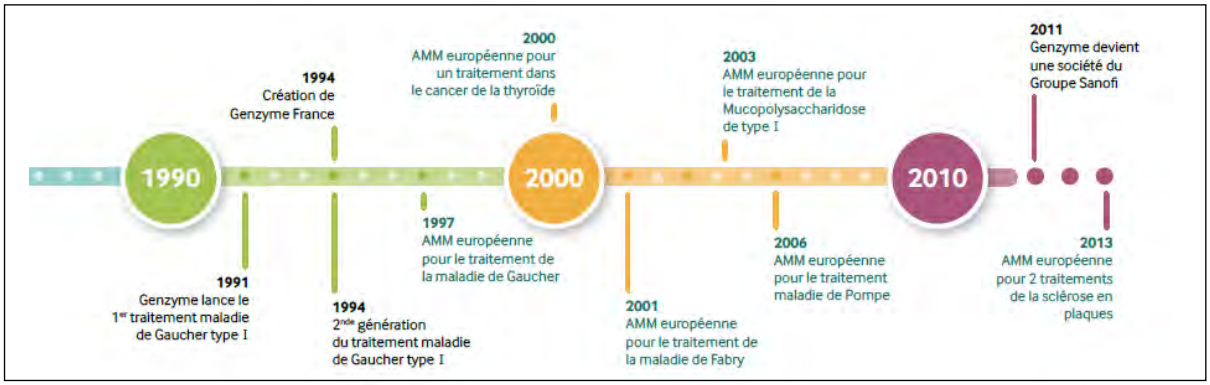


**Figure 11. Evolution de Genzyme – Source : genzyme.fr**

#### 3.2.a. Maladies rares et maladies lysosomales

Les maladies lysosomales (maladies rares dues à un déficit enzymatique) constituent le cœur d'activité historique de Genzyme et la sphère thérapeutique pour laquelle l'entreprise est mondialement connue.

Les maladies de surcharge lysosomale regroupent 53 maladies génétiques rares de l'enfant et de l'adulte. Ces maladies sont, dans la majorité des cas, dues à la mutation d'un gène entraînant un déficit enzymatique à l'origine de l'accumulation d'un substrat non dégradé dans les lysosomes de différents organes. Ce sont des maladies graves, évolutives, invalidantes, au pronostic vital engagé.

La découverte du déficit de l'activité enzymatique a fait émerger l'idée que son remplacement pourrait constituer une approche thérapeutique possible. La bioproduction permet la production de protéines recombinantes thérapeutiques. L'enzymothérapie de substitution consiste en l'administration par voie intraveineuse d'une enzyme recombinante palliant le déficit enzymatique.

En 1997, Genzyme fut le premier laboratoire à proposer un traitement enzymatique substitutif dans la maladie de Gaucher ; une avancée thérapeutique qui a transformé la vie des patients et s'est imposée comme le standard de soin pour cette pathologie.

L'expertise de Genzyme en génie génétique et en production de protéines recombinantes a permis la fabrication à grande échelle de traitements enzymatiques substitutifs pour plusieurs autres maladies lysosomales jusqu'alors sans traitement: la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry, la maladie de Pompe et la mucopolysaccharidose de type I (MPSI). Tous les traitements enzymatiques substitutifs de Genzyme ont été les premiers traitements disponibles pour ces patients et sont parfois, aujourd'hui encore, les seuls.

⇨ *Maladie de Gaucher*

La maladie de Gaucher, déficit enzymatique en glucocérébrosidase, est la plus fréquente des maladies lysosomales.

- **Incidence :** 1 naissance/60 000 ; ce chiffre peut atteindre 1 personne sur 1 000 dans la population juive ashkénaze. Plus de 500 patients étaient recensés en France en 2010.
- **Symptômes :** hépatosplénomégalie (augmentation du volume de la rate et du foie), anémie (diminution du nombre de globules rouges), thrombopénie (diminution des plaquettes) et atteintes osseuses.

Son expression clinique est extrêmement variable, allant de formes asymptomatiques à des formes latérales in-utéro. Ces symptômes peuvent être constatés à tout âge et leur évolution imprévisible peut entraîner des complications irréversibles.

- **Cerezyme®** : imiglucérase = forme recombinante de l'enzyme déficiente humaine administrée par perfusion intraveineuse.
- **Cerdelga®** : eliglustat = inhibiteur de la synthèse du substrat non dégradé, administré par voie orale. Le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en cours d'analyse par l'EMA (European Medicines Agency).

⇨ *Maladie de Fabry*

Cette maladie résulte en un déficit enzymatique en α-galactosidase A. En raison de son mode de transmission liée au chromosome X, les hommes sont principalement atteints. Certaines femmes sont asymptomatiques mais d'autres peuvent présenter des signes de la maladie
Dans sa forme classique, la maladie débute dans l'enfance ou l'adolescence.

- **Incidence :** 1 naissance/100 000
- **Symptômes :** lésions cutanées (angiokératomes), douleurs des extrémités (acroparesthésies), hypohydrose et opacités cornéennes ou lenticulaires. A l'âge adulte : insuffisance rénale, atteintes cardiaques et accidents vasculaires cérébraux.
- **Fabrazyme® :** agalsidase β = forme recombinante de l'enzyme déficiente humaine administrée par perfusion intraveineuse.

⇨ *Mucopolysaccharidose de type I (MPS I)*

Cette maladie provient d'un déficit enzymatique en α-L-iduronidase.

- **Incidence :** 1 naissance/100 000

En France, on observe environ 8 à 10 nouveaux cas par an. En l'absence de données épidémiologiques précises, le nombre actuel de patients atteints de la MPS I en France est estimé entre 100 et 150.

- **Symptômes :** dysmorphie faciale et corporelle, retard de croissance et atteintes organiques multiples : ostéo-articulaires, cardiaques, respiratoires, ORL, digestives, oculaires et neurologiques.
- **3 formes de la maladie :** phénotypes Hurler (forme sévère, en absence de traitement : décès de l'enfant avant 10 ans), phénotypes Hurler/Scheie ou Scheie (forme modérée, symptômes plus tardifs, sujets adultes)
- **Aldurazyme®** : laronidase = forme recombinante de l'enzyme déficiente humaine administrée en perfusion intraveineuse.

⇨ *Maladie de Pompe*

Il y a un déficit enzymatique en α- glucosidase acide responsable de la dégradation du glycogène dans les tissus musculaires. La maladie de Pompe concerne les hommes, les femmes et les enfants avec des symptômes très variables, pouvant apparaître à tout âge.

- **Incidence :** 1 naissance/40 000

En France, on estime que plus de 500 personnes seraient atteintes de la maladie de Pompe. Aujourd'hui moins de 200 cas sont recensés.

- **Symptômes :**
  - *Forme précoce du nouveau-né* : hypotonie majeure et une cardiomyopathie plus ou moins sévère. En l'absence de traitement, le pronostic vital de l'enfant est plus ou moins engagé.
  - *Forme tardive* : faiblesse des muscles, des membres du tronc et des muscles respiratoires pouvant ainsi diminuer la capacité respiratoire. En absence de traitement, la majorité des patients deviennent dépendants d'un fauteuil roulant et/ou d'une assistance respiratoire.
- **Myozyme®** : α-glucosidase acide humaine recombinante administrée en perfusion par voie intraveineuse.

### 3.2.b. Cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde se caractérise par l'apparition d'un ou plusieurs nodules au niveau de la glande thyroïde. 95% de ces nodules sont bénins et 5 % sont des cancers.

Selon l'évolution et la gravité du cancer, les cellules thyroïdiennes cancéreuses peuvent migrer vers les ganglions cervicaux, on parle alors d'envahissement ou de métastases ganglionnaires. Dans des cas plus sévères, ces cellules malignes migrent vers d'autres organes comme l'os, les poumons, le cerveau ou encore le foie : ce sont des métastases à distance.

- **Thyrogen®** : Thyréostimuline (TSH) humaine recombinante, indiqué dans le traitement et le suivi des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde.
-

### 3.2.c. Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central, qui peut toucher aussi bien le cerveau que la moelle épinière. Cette maladie est la première cause de handicap non traumatique de l'adulte jeune. Elle survient le plus souvent entre 20 et 40 ans. Comme la plupart des maladies auto-immunes, la SEP est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

- **Prévalence:** 80 000 personnes en France
- **Symptômes :** La lésion caractéristique de la SEP est l'atteinte des gaines de myéline qui entourent les neurones et qui en assurent la communication. Selon l'importance de la démyélinisation, l'influx nerveux est ralenti ou bloqué, ce qui se traduit par la survenue de symptômes neurologiques variables selon les personnes et le moment.
- **Aubagio® :** Tériflunomide = immunomodulateur. Molécule ayant déjà fait ses preuves dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Déjà commercialisé aux USA, l'EMA a émis un avis favorable en Juin 2013 et Aubagio® a obtenu son AMM le 30 août 2013. La publication du prix de cette molécule au Journal Officiel date du 29/10/14.
- **Lemtrada® :** alemtuzumab = Anticorps monoclonal reconnaissant les CD52 à la surface des lymphocytes matures. Lemtrada® a reçu un avis favorable de l'EMA en Juin 2013.

## 3.3. Genzyme, résultats 2013

En 2013, Genzyme constitue la 1ère plateforme de croissance de Sanofi, ce qui assoit sa légitimité au sein du groupe. Ainsi, avec un chiffre d'affaires de 2, 142 milliards d'euros pour l'année fiscale 2013 comme indiqué sur la figure 13, Genzyme a enregistré la plus forte croissante du groupe Sanofi : + 25,9%.

| | Chiffre d'affaires 2013 | & croissance à taux de change constants |
|---|---|---|
| Marchés Emergents[1] | 10 957 M€ | +4,4% |
| Solutions Diabète | 6 568 M€ | +18,7% |
| Vaccins | 3 716 M€ | -0,1% |
| Santé Grand Public | 3 004 M€ | +5,2% |
| Genzyme | 2 142 M€ | +25,9% |
| Santé Animale | 1 985 M€ | -5,3% |
| Autres Produits Innovants[2] | 705 M€ | +18,8% |

*(1) Monde moins Etats-Unis, Canada, Europe de l'Ouest, Japon, Australie et Nouvelle-Zélande.*
*(2) Inclut les lancements depuis 2009 des produits n'appartenant pas aux autres plateformes de croissance: Multaq®, Jevtana®, Zaltrap®, Auvi-Q™ et Mozobil®.*

**Figure 12. Genzyme, 1ère plateforme de croissance de Sanofi, Année fiscale 2013 - Source : sanofi.com**

Le tableau 6 détaille les résultats financiers de Genzyme en 2013 par produit.

Ainsi, les ventes les plus importantes des médicaments dans les maladies rares ont été réalisées par Cerezyme® à hauteur de 688 millions d'euros, en hausse de 13,9% par rapport à l'année 2012.

Les ventes de Myozyme® sont estimées à 500 millions € (+11,9%) et en font donc le 2ème médicament le plus vendu dans les maladies rares par Genzyme.

En 2013, Fabrazyme® a retrouvé son leadership sur le marché de la maladie de Fabry avec des ventes à hauteur de 383 M € enregistrant ainsi une forte hausse de 39,0% et les ventes d'Aldurazyme® totalisent 159 M €, en hausse de 11,3% par rapport à l'année 2012.

Les ventes d'Aubagio® sur cette même année fiscale ont totalisé 166 millions € majoritairement aux Etats-Unis car ce produit n'est commercialisé en Europe qu'à partir du 4ème trimestre.

Après son approbation par la Commission européenne en Septembre 2013, Lemtrada™, développé en collaboration avec Bayer HealthCare pour traiter les formes récidivantes de la sclérose en plaques, a été lancé en Allemagne en Octobre. Les ventes du produit au quatrième trimestre ont été de 2 M €. Lemtrada ™ est également approuvé au Canada, en Australie, dans les pays nordiques et le Mexique.

**Tableau 5. Résultats financiers Genzyme - Année fiscale 2013**

| 2013 NET SALES (€ MILLION) | TOTAL | % CER |
|---|---|---|
| AUBAGIO | 166 | 2371,4% |
| LEMTRADA | 2 | - |
| CEREZYME | 688 | 13,9% |
| MYOZYME | 500 | 11,9% |
| FABRAZYME | 383 | 30.0% |
| ALDURAZYME | 159 | 11,3% |
| OTHER RARE DISEASES PRODUCTS | 244 | 8,7% |
| TOTAL | **2, 142** | **25,9%** |

Parmi les 7 autorisations en 2013 de médicaments au sein du groupe Sanofi, 2 sont issus de l'entité Genzyme : Aubagio® en Europe et Lemtrada® en Europe. 100% des produits en cours d'enregistrement en 2013 viennent de Genzyme : Cerdelga® en Europe et aux Etats-Unis et Lemtrada® aux Etats-Unis.

**Figure 13. Autorisation de mise sur le marché et enregistrement de médicaments issus du portefeuille de Sanofi, 2013 – Source : sanofi.com**

### 3.4. Genzyme, une entreprise tournée vers les services à forte valeur ajoutée

Quel que soit le domaine thérapeutique ou l'envergure de la communauté de patients, Genzyme développe des programmes d'accompagnement individualisés, personnalisés innovants afin de faciliter la vie des malades et de leur famille, d'aider les soignants et d'accompagner le combat juste et difficile que mènent les associations de patients.

Aujourd'hui, plus de 50% des patients atteints de la maladie de Gaucher et traités par Cerezyme® sont perfusés à domicile avec succès, avec l'objectif d'améliorer leur qualité de vie et leur observance au traitement. Pour ce traitement à domicile, plusieurs services ont été mis en place tels que la formation des équipes soignantes, Genzyme Assistance Domicile pour le portage des médicaments au domicile des patients et des mallettes isothermes dédiées au transport des traitements thermosensibles mises à disposition des patients traités à domicile par les pharmacies à usage intérieur. Des outils d'information facilitant cette démarche à domicile ont également été développés : posters de reconstitution des traitements, dispositifs d'aide à la reconstitution et carnets de suivi des patients mis à disposition des équipes médicales.

Des services spécifiques sont proposés par Genzyme aux professionnels de santé. On retrouve par exemple la présence d'un Responsable Régional aux côtés de ces professionnels de santé, le développement de tests diagnostic pour les maladies rares et de tests de dépistage chez les nouveaux-nés atteints de la maladie de Pompe et de MPS I, un service Immunosurveillance. En effet, les Autorités de santé recommandent un suivi régulier des anticorps. Genzyme assure un programme de suivi immunologique, entièrement pris en charge et met à disposition le matériel nécessaire au prélèvement, conditionnement et transport des échantillons sanguins. Genzyme assure le ramassage des prélèvements, le dosage des anticorps et l'envoi des résultats aux cliniciens. De plus, son service d'information médicale et pharmaceutique répond 7 jours sur 7 aux questions sur les maladies lysosomales et leur traitement. Il renseigne les professionnels sur les publications scientifiques de référence et les leur transmet sur demande. A noter également un service de pharmacovigilance et un accès aux registres internationaux de données cliniques sur les maladies rares à l'étude chez Genzyme.
Des outils spécifiques pour les infirmières, directement impliquées dans l'accompagnement au quotidien des patients ont été créés et des ateliers de réflexion permettent de partager leurs expériences.

De plus, les services proposés par Genzyme englobent des outils digitaux. Un site internet grand public en France dédié à la maladie de Gaucher par exemple a été créé pour les patients et leurs proches. Il aborde de manière claire l'ensemble de la pathologie et fournit également de nombreux liens utiles (administratif et associatif) pour faciliter la vie des patients. Il a pour but de permettre aux patients de gagner en autonomie et d'être pleinement acteurs de leur santé. Dans la sclérose en plaques, un site internet original et interactif propose des informations, témoignages, et conseils dans un univers créatif, positif et moderne afin d'accompagner les patients atteints de sclérose en plaques et leur entourage à mieux vivre avec la maladie.
Une application digitale a été également développée pour aider les médecins dans leur démarche diagnostique de maladie de surcharge lysosomale.

Dans un souci d'accès à l'information scientifique, Genzyme réalise des brochures thématiques de formation et d'information, disponible pour les patients via leurs professionnels de santé. De plus, le laboratoire apporte son soutien institutionnel à des programmes d'Education Thérapeutique pour les Patients (ETP) atteints de maladies lysosomales.

Conscient du rôle primordial joué par les associations dans l'accompagnement des patients et de leur famille, Genzyme les soutient autour d'actions et d'événements marquants au profit des patients. Cette mobilisation se manifeste notamment lors de grands événements fédérateurs, tels que :

⇨ *La Journée mondiale des Maladies Rares*

En 2014, pour la 3ème année consécutive, Genzyme a été le partenaire de cette journée aux côtés de la fédération d'associations de patients atteints de maladie rare, Alliance Maladies Rares. Genzyme a soutenu la campagne de sensibilisation inédite destinée aux élèves des écoles élémentaires, à leurs parents et aux enseignants en éditant un numéro spécial du Petit Quotidien consacré aux maladies rares en vue de faciliter l'intégration scolaire des enfants atteints de maladies rares et leur accompagnement.

⇨ *La Marche des Maladies Rares*

Pour témoigner de l'existence des maladies rares, plus de 2 000 marcheurs se sont réunis au mois de décembre 2013 pour traverser Paris. Sous l'égide du Téléthon, malades, parents, enfants, proches, ou amis, se sont unis sous une même bannière, celle de l'espoir et de la solidarité.

⇨ *La Journée mondiale de la Sclérose en plaques*

Depuis 2013, Genzyme soutient l'Union pour la lutte contre la Sclérose en Plaques (UNISEP) et sa campagne de mobilisation autour du ruban bleu. En 2014, l'UNISEP, avec le soutien institutionnel de Genzyme, a mené une action de sensibilisation inédite et surprenante : la pose d'un ruban géant sur le Théâtre du Châtelet, signe d'engagement et de soutien aux personnes atteintes de sclérose en plaques et à leur entourage.

⇨ *Le Challenge de Golf Georges Mauduit*

Depuis 2013, Genzyme s'est associé à la Ligue Française contre la Sclérose en Plaques (LFSEP), à l'occasion du Challenge de golf Georges Mauduit.

En février 2013, Genzyme a reçu un prix EURORDIS, la plus grande association européenne de patients dans le domaine des maladies rares, dans la catégorie « Entreprise ». Cette distinction récompense l'œuvre pionnière dans le développement et la commercialisation de traitements pour les maladies rares, son appui aux associations de patients et ses initiatives pour favoriser l'accès des patients à ses traitements.

Aujourd’hui comme demain, Genzyme poursuit son combat aux côtés des associations de patients afin de pérenniser la prise en charge des patients et de faire émerger de nouveaux traitements.

## 4. La médecine basée sur les valeurs dans les maladies rares : exemple de la maladie de Gaucher

### 4.1. Les applications de la pratique d'une médecine basée sur les valeurs dans les maladies rares

#### 4.1.a. Maladies rares et médecine individualisée

Les maladies rares nous l'avons vu, se définissent par une prévalence particulièrement faible. Du fait de cette rareté mais aussi de la chronicité des maladies et de la méconnaissance des professionnels de santé, les malades prennent une véritable place au cœur de la stratégie thérapique de leur maladie. Après une démarche qui s'avère parfois longue jusqu'au diagnostic d'une maladie rare, les professionnels de santé apprennent à reconnaître et connaître ces malades. Cette rareté donne une unicité particulière aux patients atteints de maladies rares et créé une relation patient/médecin spécifique. Ces mêmes médecins vont être plus à même d'intégrer les préférences propres et uniques de chacun de leurs patients dans la prise en charge thérapeutique de la maladie. Ces préférences sont par exemple : les attentes des patients concernant leur traitement, l'évolution de leur maladie et l'impact du traitement sur leurs activités quotidiennes, leurs aspirations et perspectives pour le futur car rappelons-le, le traitement d'une maladie rare est malheureusement souvent un traitement au long cours voire à vie, leurs préférences entre plusieurs options thérapeutiques… Ces différents aspects spécifiques à chaque patient atteint de maladie rare sont d'avantage pris en compte dans l'univers des maladies rares comparé à la prise en charge de maladies courantes et moins sévères.

Ainsi, le traitement des maladies rares de par sa volonté d'intégrer les valeurs des patients peut être associé à une médecine personnalisée. En effet cette dernière se caractérise notamment par l'individualisation du patient : chaque patient est unique et différent et requiert donc une prise en charge qui lui est propre. De plus, la médecine personnalisée se veut participative : elle cherche à comprendre les caractéristiques essentielles influant sur les choix, les actions et réactions du patient quant à ses propres besoins de santé, ceci afin de bien communiquer avec lui, de lui donner les soins appropriés et d'influencer sa participation à la gestion de sa propre santé. Ces patients sont donc plus autonomes et acteurs de leur pathologie. Le lien est alors évident entre la prise en charge des maladies rares et une médecine personnalisée puisque les patients atteints d'une maladie rare adopte une démarche proactive vis-à-vis de leur pathologie.

Etudions l'exemple de la maladie de Gaucher. Les signes d'appel et les symptômes les plus fréquents de la maladie de Gaucher sont [62] : splénomégalie, infiltration médullaire, thrombopénie et/ou anémie, asthénie et douleurs osseuses. Ces symptômes peuvent être constatés à tout âge et leur évolution imprévisible peut entraîner des complications irréversibles. En raison de cette hétérogénéité et de la nature multisystémique de la maladie

de Gaucher, la posologie du traitement doit être adaptée à chaque patient après un bilan clinique exhaustif. Dès lors que la réponse de chaque patient concernant l'ensemble des manifestations cliniques observées est clairement établie, la posologie et la fréquence d'administration peuvent être ajustées afin de maintenir les paramètres cliniques optimaux déjà atteints ou d'améliorer ceux qui n'auraient pas encore été normalisés. Les objectifs thérapeutiques de la maladie de Gaucher sont la norme, ils ne varient pas. Chaque patient bénéficie d'un traitement individualisé en fonction de ses atteintes et de son évolution sous traitement[63].

La médecine basée sur les valeurs relie les preuves généralisées issues de la science aux valeurs uniques d'un individu dans une situation donnée : ses besoins, souhaits, préférences, attentes… Cette médecine, en prenant en compte la valeur de la vie humaine est souvent dite précurseur de la médecine personnalisée. La pratique de cette VBM, en ce sens, répond aux besoins de la prise en charge des maladies rares.

L'approche de la médecine basée sur les valeurs est beaucoup plus adaptée à la prise en charge des maladies rares que celle d'une médecine basée sur les preuves. En effet, l'EBM se caractérise notamment par la difficulté d'application des généralités issues de la recherche scientifique à la pratique du clinicien et délaisse trop souvent les caractéristiques propres de chaque patient au détriment de preuves scientifiques dans la décision d'une prise en charge clinique.

#### 4.1.b. Impact des maladies rares sur la qualité de vie

Les maladies rares se caractérisent par une rareté et un caractère chronique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit une maladie chronique de la manière suivante [64] : « les maladies chroniques sont des affections de longue durée qui en règle générale, évoluent lentement. Responsables de 63% des décès, les maladies chroniques (cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux, cancer, affections respiratoires chroniques, diabète...) sont la toute première cause de mortalité dans le monde. Sur les 36 millions de personnes décédées de maladies chroniques en 2008, 29% avaient moins de 60 ans et la moitié étaient des femmes. »

Ainsi, la plupart des maladies rares sont des maladies chroniques, de longue durée, évolutives, souvent associées à une invalidité et à la menace de complications graves et pour lesquelles les traitements sont majoritairement à prendre au long cours (parfois durant toute la durée de vie) car ils ne guérissent pas la maladie. Ces pathologies évoluent plus ou moins rapidement pendant plusieurs mois au minimum, au rythme de complications plus ou moins graves. Elles provoquent souvent des situations de handicap temporaire ou définitif. Ces maladies rares retentissent sur les dimensions sociale, psychologique et économique de la vie du malade. L'impact sur la vie des patients est très fort et une majorité de ces maladies affectent véritablement le quotidien.

Parce que ces maladies rares sont chroniques et invalidantes, il est capital que leur prise en charge s'attache autant à la maladie qu'au bien-être (ou à défaut au mieux-être) du patient.

Prenons l'exemple de la maladie de Gaucher. Elle se caractérise par des manifestations osseuses et articulaires très fréquentes qui sont la principale cause de morbidité et d'invalidité[65]. Handicap, marche difficile, pose de prothèses, aide orthopédique pour la marche et fauteuil roulant représentent des complications majeures et sources d'invalidité dans la maladie de Gaucher[66]. Ces complications engendrent généralement un grand impact sur la qualité de vie des patients[67]. Ainsi un des objectifs de prise en charge thérapeutique de la maladie de Gaucher est consacré à la qualité de vie [63]: « Améliorer ou restaurer la fonction physique pour mener des activités normales de la vie quotidienne et remplir les rôles fonctionnels ». Ceci témoigne de l'importance de la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Gaucher.

La médecine basée sur les valeurs intègre la qualité de vie du patient dans la prise de décision clinique. En effet cette pratique cherche à conférer des résultats en termes de survie du patient dans l'offre de soins mais elle pondère cette survie avec l'état de santé ou de récupération atteint ou conservé au sommet par ce même patient. Ainsi, elle ne tend pas à maximiser coûte que coûte la survie mais intègre les valeurs du patient telles que ses attentes, aspirations relatives à sa qualité de vie.

La qualité de vie est une notion commune aux maladies rares et à la médecine basée sur les valeurs et ancre ainsi la prise en charge des maladies rares au sein d'une médecine basée sur les valeurs.

#### 4.1.c. Multidisciplinarité de la prise en charge des maladies rares

Les maladies rares provoquent des atteintes multiples et requièrent donc une prise en charge impliquant de nombreux professionnels de santé de spécialités diverses.

Ainsi, la prise en charge de la maladie de Gaucher, maladie multisystémique, implique des professionnels de santé de spécialités diverses : hématologie, médecine interne, rhumatologie, etc. La pédiatrie est également souvent impliquée dans le traitement de la maladie de Gaucher car cette maladie peut se manifester dès l'enfance. Toutes ces spécialités interagissent entre elles pour assurer une prise en charge optimale de la maladie ; cela nécessite donc de prendre en compte une offre globale de la maladie centrée autour des préférences des patients et de l'ensemble des professionnels impliqués.

La médecine basée sur les valeurs prend en compte dans sa pratique les perspectives de tous les acteurs impliqués dans un processus de soin[4]. Elle appelle ainsi à prendre en compte la perspective du patient concerné par la décision médicale donnée et les valeurs

d'autres personnes telles que celles de l'entourage du patient, des médecins, du personnel soignant, voire de celles de l'environnement socio-culturel. La pluridisciplinarité est essentielle à l'expression d'une diversité de valeurs.

La médecine basée sur les valeurs est donc un processus complexe centré sur le patient dans son ensemble et intègre la prise en compte des aspirations de tous les individus impliqués dans la prise en charge du patient, la multidisciplinarité et le partenariat entre tous ces acteurs. Elle permet donc de répondre aux attentes des maladies rares concernant la nécessité d'intégrer cette notion fondamentale de multidisciplinarité.

#### 4.1.d. Développements d'outils et de services personnalisés et centrés sur les valeurs dans la maladie de Gaucher

Nous ne pouvons parler de Cerezyme®, traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher, sans présenter Bryan Berman, 1er patient traité pour la maladie de Gaucher en 1983, aux États-Unis. Sa mère sollicita l'aide de Genzyme, pour donner une chance à son enfant dont le pronostic vital était engagé. Avec l'aide du National Institute of Health (NIH), le laboratoire a ainsi développé Ceredase, 1er traitement spécifique de la maladie de Gaucher, puis Cerezyme®. Ce fut le début de l'un des fondements de Genzyme : apporter des solutions thérapeutiques à des besoins médicaux insatisfaits en se concentrant sur les patients. Le témoignage de Bryan, illustre le chemin parcouru grâce à Cerezyme®[68] :

« Enfant, je souffrais, je ne pouvais pas monter d'escaliers ni pratiquer de sport, je manquais souvent l'école. J'étais beaucoup plus petit que les autres. Ma mère a joué un rôle déterminant au début du développement d'un traitement pour la maladie de Gaucher. Elle a été formidable. C'est un véritable modèle pour moi. Je sais que les médecins lui disaient que j'allais mourir, mais sa persévérance, son dévouement et sa capacité à travailler en étroite collaboration avec Genzyme et à chercher partout dans le monde comment développer un traitement forcent le respect. Aujourd'hui, je vais bien. Je suis père de jeunes enfants. Je mène une vie normale, saine et très active. J'ai de l'espoir pour le futur des maladies rares et je voudrais adresser ce message aux autres patients : ne baissez jamais les bras. Il y aura de nouveaux traitements pour les maladies rares qu'il n'est pas encore possible de soigner. »

Genzyme, dans une démarche centrée sur le patient et ses valeurs, développe des outils et services personnalisés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.

C'est l'exemple notamment du service d'accompagnement du traitement à domicile par Cerezyme®. Ainsi ce médicament s'administre en perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution. L'administration de Cerezyme® à domicile peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions après plusieurs mois de traitement. Ceci traduit une volonté de préserver la **qualité de vie** du patient, en limitant ses déplacements et en s'affranchissant de passages récurrents à l'hôpital (le traitement de la maladie de Gaucher

par Cerezyme® requiert majoritairement deux perfusions mensuelles). Cette perfusion à domicile peut être réalisée par une infirmière, un proche du patient ou le patient lui-même. Cette dernière pratique, appelée auto-perfusion, donne une liberté supplémentaire au patient dans la prise en charge de sa maladie. Cerezyme® est le seul traitement dans la maladie de Gaucher pour lequel une administration en auto-perfusion est possible. Des outils ont été créés par le laboratoire afin d'apporter une aide à la pratique de l'autoperfusion tels que des tapis de reconstitution du médicament, des vidéos d'apprentissage à l'autoperfusion, etc. De plus, des posters de reconstitution du médicament et des carnets de suivis sont à disposition de tous les patients traités.

Genzyme a également développé un service de portage à domicile du médicament rétrocédé pour les patients traités à domicile. Pour le patient et sa famille qui souhaitent bénéficier de ce service, le portage soulage de la contrainte de déplacement dans les pharmacies à usage intérieure (PUI), particulièrement quand le traitement, comme Cerezyme® est à prendre au long cours. Pour le médecin et le pharmacien hospitalier, concernés au premier plan par les problématiques d'accès au médicament, d'observance thérapeutique mais aussi de confort de vie des patients, le portage de Cerezyme® au domicile du patient est un élément de réponse intéressant dans certaines situations difficiles. Genzyme prend en charge les coûts inhérents à la réalisation de ce service de portage à domicile. Dans le cadre d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) spécifique à Cerezyme®, Genzyme a développé des outils de matériel éducationnel concernant la mise à domicile du patient à destination des patients et des professionnels de santé.
Genzyme Assistance Voyage (GAV), autre service développé par Genzyme, témoigne de la volonté du laboratoire d'assurer une vie normale aux patients traités et de garantir la pérennité du traitement en accord avec la prescription médicale. Ainsi, ce service permet aux patients de bénéficier de leur traitement également à l'étranger, lors de vacances par exemple. Genzyme s'engage à une livraison du traitement hors France métropolitaine par les patients qui le souhaitent. Les patients peuvent ainsi partir librement en vacances sans contrainte de durée puisqu'ils peuvent recevoir leurs perfusions dans le pays visité.

De plus, Genzyme s'engage à **fournir de l'information** valide et pertinente sur la maladie de Gaucher. Un site internet dédié aux patients atteints de la maladie de Gaucher a ainsi vu le jour en avril 2014. C'est le seul site entièrement consacré à la maladie de Gaucher. Il contient des informations vulgarisées (en utilisant un vocabulaire adapté aux patients) et référencées : l'ensemble des rubriques de ce site est validé scientifiquement par le département médical et réglementaire du laboratoire avant la mise en ligne. Ce site répond donc à un besoin d'information des patients sur la maladie. Il regroupe des éléments de réponse sur la maladie, la prise en charge, le quotidien des patients mais aussi ses projets (voyages, prêt…) et une rubrique est entièrement dédiée à la pédiatrie.

Afin de favoriser l'accès et le partage de l'information relative à la maladie de Gaucher, Genzyme apporte également un soutien institutionnel à des programmes d'Éducation Thérapeutique pour les Patients (ETP). Ces formations répondent aux attentes et perspectives de la filière médicale pour assurer une prise en charge optimale de la maladie

de Gaucher (notamment pour inciter l'observance de leurs patients) et favoriser l'apprentissage du patient, son gain en compétences, l'autonomie et l'auto-adaptation.

Enfin, un bel exemple d'outils prenant en compte les valeurs du patient dans la maladie de Gaucher est la création de brochures, slide kit entièrement dédiés à la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Gaucher. Ces outils sont destinés aux professionnels de santé et présentent les résultats scientifiques de Cerezyme® de deux manières. D'une part, on retrouve le schéma classique de présentation des résultats d'efficacité de Cerezyme® sur la qualité de vie ; ce sont des données chiffrées, mesurables issues de la recherche scientifique. D'autre part, les résultats d'efficacité sont définis, rapportés directement par le patient ; ces résultats intègrent les valeurs des patients : leur quotidien, mode de vie, attentes … Cette double présentation bouleverse les habitudes en utilisant des évènements cliniques ou paramètres rapportés par le patient lui-même. Prenons un exemple concret pour illustrer ceci : la qualité de vie est mesurée à l'aide du questionnaire SF-36 qui comprend 8 dimensions. L'amélioration de ces 8 dimensions peut être présentée de deux manières :

- Les scores des fonctions physique et mentale avant traitement par Cerezyme® sont significativement diminués, témoignant ainsi d'une diminution de la qualité de vie. Après traitement on observe une amélioration significative de cette diminution de l'échelle de qualité de vie SF-36,
- Après traitement par Cerezyme®, le patient perçoit une amélioration de sa fonction physique et mentale.

Chaque résultat peut donc être présenté en fonction des données scientifiques (issues de la médecine basée sur les preuves) ou en termes d'apport pour le patient (médecine basée sur les valeurs).

Tous ces services et outils créés par Genzyme dédiés à la maladie de Gaucher témoignent du désir du laboratoire d'améliorer la qualité de vie des patients en prenant en compte leurs valeurs et attentes. Cette démarche s'inscrit donc parfaitement dans la pratique d'une médecine basée sur les valeurs qui prend en compte lors de la décision clinique la perception et les attentes du patient, d'un groupe de patients ou des différents professionnels de santé.

## 4.2. Les limites de la pratique de la médecine basée sur les valeurs dans les maladies rares

### 4.2.a. Etude médico-économie de la maladie de Gaucher

La part croissante des médicaments orphelins dans le budget national de la Sécurité Sociale résulte en un intérêt accru des évaluations médico-économiques.

D’une façon générale, les biomédicaments sont issus d’un processus de R&D long et complexe, associé inévitablement à des coûts très importants. En effet, ces traitements font référence à des technologies de pointe nécessitant des installations complexes, et dépendent d’une recherche de haut niveau faisant appel à des qualifications élevées. Afin de justifier ces coûts et de permettre l’accès au marché de ces thérapies d’avenir, il est absolument nécessaire de démontrer leur caractère coût-efficacité. Une analyse médico-économique est d’autant plus requise pour les médicaments issus des biotechnologies, par nature très coûteux, par rapport aux médicaments traditionnels issus de la chimie.

Cerezyme®, traitement enzymatique substitutif (TES) chez les patients atteints de la maladie de Gaucher est un biomédicament. Bien que Cerezyme® ne soit pas autorisé en tant que médicament orphelin en Europe, simplement parce que le règlement européen relatif aux médicaments orphelins est entré en vigueur ultérieurement à sa commercialisation, les questions concernant ses résultats d’efficacité à long terme et sa rentabilité économique ne diffèrent pas par rapport aux autres médicaments orphelins tels que Fabrazyme® et Myozyme® dans le traitement de la maladie de Fabry et de Pompe respectivement.

Une comparaison de coût-efficacité du traitement par Cerezyme® a été réalisée versus sans TES pour les patients atteints de la maladie de Gaucher type I ainsi qu’une comparaison à différentes doses[69]. Les auteurs de la publication, Van Dussen et al., ont ainsi modélisé la progression de la maladie de Gaucher pour évaluer le rapport coût-efficacité du TES sur la société par rapport aux soins médicaux standard sans TES chez les patients symptomatiques. Le coût par année sans signe de lésions organiques (Year Free of End-Organ Damage, YFEOD) est la principale mesure de l'analyse coût-efficacité. Le coût par année de vie pondérée par la qualité (Quality Adjusted Life-Year, QALY) est la principale mesure de l'analyse coût-utilité.

Le modèle proposé par les auteurs a été élaboré avec les données du registre néerlandais Gaucher. Ces données ont été validées avec celles de la littérature et évaluées par des avis d'experts. L'analyse coût-efficacité a été réalisée en utilisant un modèle de transition de stade au cours de la vie du malade qui reproduit le parcours naturel de la maladie. Les probabilités de transition, les données d'efficacité et les coûts ont été calculés à partir des données rétrospectives et prospectives de suivi de la cohorte néerlandaise.

La modélisation du TES pour la maladie de Gaucher de type I avec une durée de vie de 85 ans a démontré des gains importants en efficacité avec 12,8 années supplémentaires sans lésion des organes cibles (YFEOD) et 6,27 années de vie pondérées par la qualité (QALY). Avec les coûts moyens annuels du TES allant facilement entre 124 000€ et 258 000€ dès l’apparition des symptômes, le coût des années de vie supplémentaire du TES comparé aux soins standards médicaux sans TES s’élève à 5 544 693€ par patient en moyenne. Ceci résulte en un accroissement du ratio coût-efficacité à 434 416€ par YFEOD et 884 994€ par QALY. L’acceptabilité du TES peut atteindre une hausse de 96% d’un point de vue

économique de santé mais cela dépendra évidemment de la volonté d'une société à payer par année de vie pondérée par la qualité (QALY).

Cette étude montre que le traitement enzymatique substitutif par Cerezyme® engendre des gains considérables pour la santé.

Une initiation tardive du traitement par TES révèle un ratio coût-efficacité inférieur par rapport au scénario de base (mise au traitement dès l'apparition des premiers symptômes). Cela indique que l'initiation du traitement doit se faire dès les premiers signes (stade symptomatique) de la maladie. C'est l'approche la plus sensée, tant d'un point de vue médicale qu'économique. De plus, il faut noter que l'importance de la disposition du traitement pour le budget de la Sécurité Sociale n'est pas seulement une question de coûts par QALY gagné. C'est également une question de demande de soins de santé, faible ici étant donné la rareté de la maladie de Gaucher. Enfin, il faut se demander si la société est prête à payer plus pour des traitements de maladies rares que pour les maladies les plus fréquentes.

Les limitations importantes de cette étude sont la petite taille de la cohorte étudiée et la conception de l'étude : non randomisée et en partie rétrospective. Des simplifications de la structure du modèle reflétant l'évolution naturelle de la maladie de Gaucher et des hypothèses faites pendant l'analyse des données ont été nécessaires pour exercer autant de contrôle que possible sur d'autres facteurs que le traitement lui-même.

Afin de contenir les éventuelles distorsions dues à «la confusion par indication» et d'obtenir une description adéquate de l'évolution naturelle de la maladie de Gaucher, les auteurs ont obtenu toutes les données sur l'évolution naturelle de la maladie rétrospectivement à partir des dossiers des patients avant l'ère du TES. Toutefois, les données sur les symptômes et les complications pourraient ne pas avoir été enregistrées de façon aussi rigoureuse que celles qui auraient été obtenues durant une étude prospective. Les auteurs ne peuvent donc pas exclure la possibilité que le taux de progression de la maladie chez les patients non traités a été sous-estimé dans la présente analyse.

De même, les probabilités de transition pour la progression de la maladie chez les patients recevant le traitement ont probablement été surestimées car un ensemble précis de patients commençant le traitement à un stade symptomatique précoce n'a pu être identifié sans risque considérable de biais de sélection par la surreprésentation des patients qui progressent lentement. En conséquence, le potentiel du TES a peut-être été surestimé.

Une autre limite de l'étude concerne la pénurie d'imiglucerase dans le monde entier. En effet les questionnaires pour évaluer la qualité de vie ont été distribués à partir de Juin 2009, ce qui coïncide avec la période de pénurie. Cette dernière pourrait avoir eu un impact sur la qualité de vie des patients. Cependant, la littérature discutant de cet impact sur le bien-être des patients traités par imiglucérase présume que cet effet est petit[70, 71].

Enfin, la dose du TES et sa fréquence d'administration diffèrent d'un pays à l'autre. La transposition des résultats de cette étude, menée chez des patients néerlandais, à d'autres pays peut être discutée.

Bien que cette étude sur la maladie de Gaucher révèle un rapport coût-efficacité 7 fois plus favorable par rapport à une analyse similaire récemment accomplie pour la maladie de Fabry, les coûts par QALY sont bien au-dessus de ce qui est généralement perçu comme abordable. Dans le cas de la maladie de Gaucher, le non-respect des limites de coût-efficacité (pour les maladies non rares) n'est clairement pas lié à un manque d'efficacité du TES avec près de 13 années de vie supplémentaires sans lésion des organes cibles pour chaque patient.

#### 4.2.b. Une évaluation difficile des médicaments orphelins

Les problèmes spécifiques liés à la rareté des maladies rares se répercutent sur l'évaluation des médicaments orphelins destinés à traiter ces maladies. Ainsi, leur évaluation est plus difficile, parfois impossible au regard des critères classiques. Le poids de la preuve scientifique n'est pas le même que pour les maladies communes. Dans le cadre de ses recommandations sur la conduite des essais cliniques, l'Agence Européenne du Médicaments (EMA) a reconnu la difficulté de réaliser des essais dans des populations restreintes et hétérogènes, caractéristiques des maladies rares[72]. Il est ainsi difficile de réaliser un essai clinique randomisé en double aveugle dû à ce faible effectif et l'évaluation bénéfice/risque doit être différente entre un médicament pour un mal de tête par exemple et un médicament qui pourrait sauver des vies.

Les conséquences de tels effectifs restreints peuvent être multiples : un risque d'interprétation plus limitée des résultats des essais randomisés de phase III, un risque réel de puissance statistique insuffisante, voire l'impossibilité de conduire des essais cliniques de phase III. La recevabilité du dossier d'évaluation des médicaments orphelins et la méthodologie de l'étude choisie peuvent donc être discutées.

A cela s'ajoute aussi le choix du critère de jugement dans l'environnement spécifique des maladies rares. En effet il est parfois difficile de trouver un comparateur clinique pertinent et ce, pour plusieurs raisons :

- Les connaissances et les données sur l'histoire naturelle des maladies rares sont bien souvent minimes. Dans certains cas la méconnaissance du mécanisme d'action empêche de pré-spécifier quel résultat serait affecté par le traitement testé. De plus cette absence de connaissance ou de consensus de la communauté médicale se répercute sur le choix du critère de mesure clinique ; les points d'évaluation clinique sont donc limités.
- Parfois le choix du critère de mesure le plus approprié peut présenter un délai d'obtention qui peut être qualifié de déraisonnable. Dans une telle situation le recours à un critère intermédiaire peut être considéré.
- Il existe un manque de consensus et de données de comparaison au sein des maladies rares. Il est de plus, bien souvent impossible d'évaluer la place du médicament dans la stratégie thérapeutique car il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Afin de parvenir à un compromis acceptable, L'EMA propose de considérer pour l'évaluation du bénéfice/risque, la tolérance, l'efficacité des médicaments traitant des maladies rares, les éléments suivants[72] :

- Meta-analyses de bonne qualité d'essais cliniques contrôlés et randomisés ;
- Essais cliniques contrôlés et randomisés ;
- Meta-analyses d'études observationnelles ;
- Etudes de cas publiés ;
- Etudes de cas « anecdotiques » ;
- Opinion d'experts.

Le Registre International Gaucher développé en 1991 par des experts et soutenu par Genzyme collecte les données sur les résultats à long terme des traitements ainsi que sur l'histoire naturelle de la maladie de Gaucher. Aujourd'hui ce Registre contient des informations sur plus de 5 500 patients. De nombreuses publications utilisent les données issues de ce Registre y compris un certain nombre d'études sur la variabilité et les taux d'amélioration des différents paramètres de la maladie. Cependant, la variabilité de ces évaluations et l'absence d'exhaustivité limitent son utilisation pour des analyses fiables[73]. Dans une étude sur le coût-efficacité du traitement enzymatique substitutif, Connock et al. conclu que les données issues du Registre Gaucher représentent la source la plus riche de données observationnelles sur la maladie de Gaucher.

L'évaluation coût-efficacité d'un médicament orphelin ne peut être évaluée de la même manière qu'un médicament utilisé pour une maladie fréquente. Cependant, attribuer une valeur en termes de santé supérieure pour une maladie rare est incompatible avec le principe d'équité dans le traitement d'une maladie quelle qu'elle soit. Pour un individu donné, chaque médicament qui le sauve d'une mort probable est considéré comme coût-efficace, bien que ce ne soit pas le cas pour la communauté au sens large.

#### 4.2.c. Les limites de l'évaluation médico-économique des médicaments orphelins

⇨ *Limitations remédiables des formules de coût-efficacité*

L'évaluation économique de la santé est difficile dans le contexte des maladies rares parce que souvent un traitement orphelin est le premier traitement pour une maladie et aucune comparaison avec des traitements similaires n'est possible. De plus, les données disponibles sont parfois insuffisantes pour permettre une évaluation des résultats. À part ces exceptions, la mesure du QALY a plusieurs limitations supplémentaires[74] :

- Calcul opaque et âge discriminatoire : le QALY est fondé sur l'âge, il privilégie le traitement des jeunes qui sont susceptibles de survivre plus longtemps. De même, le DALY (autre paramètre évaluant la qualité de vie) mesure la capacité de production humaine et

peut valoriser les jeunes adultes plus fortement que la vie des enfants et des personnes âgées.

- Entrées limitées : la gamme d'entrées du QALY est trop étroite. En particulier, pour les résultats à long terme, la formule ne tient pas compte des économies générées par un traitement précoce. Dans l'exemple de la maladie de Gaucher, une prise en charge précoce permet pourtant d'éviter transfusions sanguines, splénectomie, consommation d'antalgiques, hospitalisations fréquentes, etc. Alors que considérées individuellement rentables, ces procédures peuvent être très coûteuses pour le système de santé, durant la vie d'un patient non traité. Ainsi la splénectomie semble aggraver les perspectives à long terme et l'invalidité en augmentant le risque d'ostéonécrose. Le QALY ignore également l'avantage économique d'un traitement précoce et efficace, il peut permettre au malade d'avoir une activité professionnelle.

Les économies qui peuvent être générées par un traitement efficace doivent être prises en compte dans l'analyse médico-économique d'un médicament orphelin.

- Valeur de la société : l'égalité des chances doit être la considération primordiale dans la détermination de la valeur sociale.
- Enfin, le QALY est aveugle aux préjugés historiques. Il y a un biais de l'incohérence temporelle : les préférences peuvent changer au fil du temps.

Des dérogations sont cependant faites dans d'autres domaines de la médecine où la société est réticente à chiffrer la santé humaine. Ainsi, les transplantations ont tendance à ne pas être sacrifiées pour des raisons de rentabilité malgré l'espérance de vie réduite des bénéficiaires, le coût élevé de l'entretien continu de l'immunosuppression et le traitement des autres complications. Aucune distinction ne peut être établie entre un patient en fauteuil roulant dont le handicap ne pourrait jamais s'améliorer et un patient avec une maladie orpheline dont le traitement stabilise uniquement son état clinique, même si beaucoup de médicaments orphelins montrent une forte efficacité.

⇨ *Limitations irrémédiables des formules de coût-efficacité*

L'évaluation économique de la santé révèle des problèmes philosophiques qui rendent difficile le choix de financement d'un traitement rare ou commun[74] :

- Estimer la qualité de vie de l'autre : l'économie en matière de santé suppose qu'il est possible d'évaluer avec précision la qualité de vie d'un autre individu. Cette hypothèse se heurte à des difficultés sur une base individuelle ; les humains sont mauvais juges de la qualité de vie des autres.
- Dégrader la vie humaine : exprimer la santé d'un individu en termes de quantité et de qualité de vie en unités économiques facilement comparatives revient ainsi à attribuer un prix à la vie humaine. Ceci dégrade et diminue l'intégrité personnelle et objective humaine.

- Les QALY ne tiennent pas compte de la sécurité relative des traitements : une analyse de QALY serait favorable à une greffe de moelle osseuse pour la maladie de Gaucher, qui peut être mortelle, plutôt qu'à des perfusions d'enzymes sûres et efficaces.
- Le coût est moralement arbitraire : à efficacité égale qui doit-on traiter en priorité ? Le patient qui requiert un traitement pour allonger sa durée de vie mais dont le traitement coûte très cher ou le patient qui nécessite un traitement pour guérir d'une maladie commune à un coût beaucoup plus abordable ? L'organisation du système de santé en France repose sur la solidarité des citoyens en bonne santé avec les malades et la solidarité des malades légèrement ou temporairement atteints avec les malades atteints de manière grave et chronique.

#### 4.2.d. Les limites de l'importance et de la reconnaissance des valeurs des patients en fonction de leur médiatisation

La médecine basée sur les valeurs attache une importance particulière aux valeurs des patients. Ils sont en effet les premiers concernés par un acte de soin reçu. Cette médecine place, à juste titre, ainsi les patients au cœur du processus de décisions cliniques. La communication autour des malades s'est considérablement développée depuis la pratique de la médecine basée sur les preuves. Cette communication vise à sensibiliser le grand public et l'informer.
Prenons l'exemple du téléthon : programme télévisuel de 30 heures dont le but est de recueillir des fonds pour une œuvre-caritative. De nombreux artistes soutiennent la cause et appellent le public à faire des dons. Ces dons sont utilisés à des fins louables notamment pour la recherche sur les maladies génétiques. Durant ce programme, les besoins et attentes des patients sont montrés, parfois mis en scène pour toucher le grand public et inciter aux dons. Tout ceci participe à l'information du grand public mais à quel prix pour les malades pourrait-on se demander ? Ils sont parfois surmédiatisés dans le but ultime de faire du lobbying auprès des pouvoirs publics comme le font d'autres maladies plus fréquentes. Les valeurs de respect et d'intégrité de la vie humaine sont alors oubliées.

### 4.3. Vers un nouveau système ?

L'unicité de chaque patient atteint de maladies rares, l'impact de ces dernières sur la qualité de vie et leur prise en charge multidisciplinaire rendent la pratique de la médecine basée sur les valeurs applicables aux maladies rares.

Cependant, l'évaluation économique des médicaments orphelins nécessaire dans la démarche de la médecine basée sur les valeurs, est difficile en raison de l'absence d'indicateurs de jugement clinique pertinent dans les maladies rares. Ces dernières se caractérisent ainsi par un effectif restreint, rendant difficile la recherche scientifique des

futurs médicaments orphelins. De plus, le gain de santé produit par ces médicaments est incertain en raison de l'absence d'études comparatives et d'informations adéquates sur l'histoire naturelle de la maladie avant son introduction.

Alors que la crise Européenne perdure, le marché des médicaments orphelins est en forte croissance. Le prix de ces médicaments est fréquemment supérieur à celui d'autres médicaments. Les gouvernements sont préoccupés par leur impact futur sur le budget de la Sécurité Sociale (jusqu'alors considéré comme acceptable puisqu'ils ne représentaient qu'une faible part de ce budget global) et leur incapacité à répondre à des seuils standards coût-efficacité. Les méthodes standards d'évaluation économique des technologies de santé (ETS) devraient être adaptées pour tenir compte des spécificités des médicaments orphelins étant donné leur prix plus élevés et leur faible susceptibilité d'atteindre les seuils de rentabilité actuelle[74]. Dans une société équitable, ces critères standards d'évaluation économique ne devraient être déployés lorsque le choix s'effectue entre le traitement orphelin et l'absence de traitement. L'échec de mise à disposition du traitement à un malade donné reviendrait à négliger le droit de cet individu à poursuivre son projet de vie. Les différents calculs de coût-efficacité ne peuvent pas être utilisés pour établir des priorités parmi ou entre différents patients et groupes de patients ; par exemple entre deux troubles métaboliques : la maladie de Gaucher et le diabète sucré. En effet, du point de vue de l'équité, l'égalité des chances et des libertés d'une personne ne peuvent pas être sacrifiées pour une autre.

Toutefois, un calcul coût-efficacité bien pensé peut avoir une place importante dans la répartition des ressources des soins de santé, notamment dans les cas où un patient (ou médecin traitant) a le choix entre deux ou plusieurs traitements sûrs et efficaces. L'évaluation comparative d'efficacité est alors une solution pratique pour réduire les coûts, alors que l'égalité des chances du malade n'est pas en jeu. Plus généralement, les spécialistes de l'économie de la santé ont plaidé en faveur de l'importance de la recherche comparative de l'efficacité en vue d'une allocation des ressources plus efficace, en particulier dans les situations où il peut être impossible d'utiliser le ratio coût-efficacité. À cette fin, une mesure, développée de manière transparente et coopérative entre les patients, les contribuables, l'industrie, l'assurance et les gouvernements de l'UE prend tout son sens.

Afin d'attribuer les justes ressources d'un médicament orphelin, leur évaluation médico-économique doit donc être modulée en fonction des spécificités de ces médicaments. Les défis de demain sont alors multiples. Parmi ces derniers, une meilleure prise en compte des coûts réels des maladies et des besoins non satisfaits ainsi qu'un meilleur dialogue entre les autorités, les malades et l'industrie, et plus de transparence sur le coût peuvent être cités. Des propositions de collaboration entre les gouvernements de l'UE visant à mieux comprendre la valeur des médicaments orphelins sont à l'étude. Une collecte de données post AMM par les centres de référence prescripteurs sur l'usage des médicaments dans la vie

réelle peut être envisagée pour une meilleure allocation des ressources, la prescription de doses appropriées aux bonnes personnes, et le meilleur impact possible en termes de santé publique.

Ce nouveau modèle d'évaluation devrait inclure la rareté et la gravité de la maladie, la disponibilité d'autres alternatives (niveau de besoins médicaux non satisfaits), le niveau de l'impact sur la condition offerte pat le nouveau traitement, si le produit peut être utilisé dans une ou plusieurs indications, le niveau de la recherche entrepris par le développeur, ainsi que d'autres facteurs, tels que la complexité de fabrication et les mesures de suivi requises par les autorités réglementaires ou autres. Un pays donné pourrait déterminer la valeur (monétaire) qu'il attribue sur chacun des différents critères, en fonction des préférences de la société, du système national de santé et des ressources à sa disposition. Les gouvernements sont libres de décider de la pondération attribuée à chacun des critères, sur la base de ce que chaque société valorise plus[75].

Un tel système transparent contribuera à un dialogue plus structuré entre les fabricants et les payeurs, avec la participation des médecins traitants et des patients. Il favorisera également un environnement propice aux investissements dans le domaine.

## Conclusion

Les maladies rares sont un ensemble de maladies dont la prévalence est particulièrement faible[50]. Du fait de cet effectif restreint, les maladies rares présentent des caractéristiques communes et spécifiques.

Le patient atteint de maladie rare a une véritable unité, il est au cœur de la prise en charge thérapeutique et est expert de sa maladie. Ces maladies, multisystémiques, nécessitent une prise en charge personnalisée en fonction des atteintes et de leur évolution sous traitement ; on parle alors de médecine individualisée des maladies rares. De plus, ces maladies rares sont chroniques, lentement évolutives et handicapantes pour la plupart. Elles engendrent un impact sur la qualité de vie des patients, limitant ainsi les activités courantes quotidiennes. La notion de qualité de vie est ainsi extrêmement importante dans la prise en charge de ces maladies ; l'un des objectifs thérapeutiques de la maladie de Gaucher par exemple est dédié à la qualité de vie[63]. Enfin, parce multisystémiques, la prise en charge de ces maladies requiert une coordination entre les différents professionnels de santé impliqués en fonction des atteintes du patient et donc la prise en compte de leurs différents besoins et attentes.

Ces caractéristiques spécifiques aux maladies rares sont propices à la pratique de la médecine basée sur les valeurs. En effet cette dernière met l'accent sur l'individualité de chaque patient, l'importance de la qualité de vie, les valeurs des patients ainsi que l'ensemble des valeurs et perspectives des différents individus impliqués dans un acte de soins[4].

Cependant ces mêmes spécificités sont à l'origine de difficultés dans le processus d'évaluation médico-économique des médicaments orphelins. Cette évaluation est au cœur de la pratique d'une médecine basée sur les valeurs. En effet, la valeur apportée par un soin de santé est définie comme l'état de santé obtenu par dollar dépensé[5]. Elle peut ainsi être mesurée par l'évaluation médico-économique de l'offre de santé (soins de santé, médicaments…)[40].

A cause du faible effectif de patient caractéristique des maladies rares, la recherche clinique est limitée. Il en découle un manque de données sur la maladie et leurs traitements et une difficulté accrue de choix dans le critère d'évaluation le plus pertinent. L'évaluation médico-économique, normalement réalisée en fonction du traitement standard de la pathologie d'intérêt, est entravée par le manque de comparaison dans les traitements des maladies rares car bien souvent il n'existe pas d'alternative thérapeutique au sein de ces maladies. De plus, la mesure de la qualité de vie, capitale dans le traitement des maladies rares comme dans la prise d'une décision médicale basée sur les valeurs, est moralement critiquable : il est difficile d'estimer la qualité de vie d'un individu d'un point de vue qualitatif et quantitatif, cela reviendrait à dégrader la vie humaine. Enfin, le coût qu'une société est prête à payer pour un traitement est moralement arbitraire : faut-il payer un médicament plus onéreux pour une maladie rare qu'un médicament pour une maladie commune, au risque de priver l'accès à certains à un traitement efficace ?

Au prix de quelques ajustements, la pratique de la médecine basée sur les valeurs serait convenablement applicable aux maladies rares.

Les méthodes standards d'évaluation économique des technologies de santé gagneraient à être adaptées aux spécificités des maladies rares pour permettre une évaluation médico-économique juste et la bonne attribution de valeurs aux médicaments orphelins.

## Bibliographie


1. Roman, J. and G.G. H., *What is Evidence-Based Medicine ?* Seminars in Medical Practice, October 1999. **Vol.2, No. 3**.
2. Sackett, D.L., et al., *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*, ed. n.e.E.a.L.C. Livingstone. 2000.
3. Fulford, K.W., *Bringing together values-based and evidence-based medicine: UK Department of Health Initiatives in the 'Personalization' of Care.* J Eval Clin Pract, 2011. **17**(2): p. 341-3.
4. KWM, F., *Ten principles of values-based medicine. In*, in *The philosophy of psychiatry: a companion*, N.Y.O.U. Press, Editor. 2004.
5. Porter, M.E., *What is value in health care?* N Engl J Med, 2010. **363**(26): p. 2477-81.
6. Agency, E.M. *Medicines for rare diseases*. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp.
7. Agency, E.M. *Orphan designation*. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce.
8. Montori, V.M. and G.H. Guyatt, *Progress in evidence-based medicine.* JAMA, 2008. **300**(15): p. 1814-6.
9. Group, E.-B.M.W., *Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.* JAMA, 1992. **268**(17): p. 2420-5.
10. GH, G., *Evidence-based medicine.* ACP J Club, 1991 Mar-Apr. **114:A16**.
11. C, M.A., *Evidence based medecine (EBM): quelle preuve a-t-on que la médecine basée sur la preuve apporte un réel bénéfice ?* e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2010. **9 (3): 27-31**.
12. Marc, R. and L.G. Grégoire, *Principes de la médecine fondée sur les preuves.* novembre-décembre 2005. **mt, vol.11, n°6**.
13. Sackett, D.L., et al., *Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996.* Clin Orthop Relat Res, 2007. **455**: p. 3-5.
14. Montori, V.M., J.P. Brito, and M.H. Murad, *The optimal practice of evidence-based medicine: incorporating patient preferences in practice guidelines.* JAMA, 2013. **310**(23): p. 2503-4.
15. Delvenne, C. and F. Pasleau, *[How to practically solve diagnostic or therapeutic problems in an EMB process?].* Rev Med Liege, 2000. **55**(4): p. 226-32.
16. Selvaraj, S., et al., *Evidence-based medicine - a new approach to teach edicine: a basic review for beginners.* Biology and Medicine, 2010. **2 (1): 1-5**.
17. Malinovsky, J.M., et al., *[How to read a scientific paper. Committee for Clinical References of the French Anesthesia and Resuscitation Society].* Ann Fr Anesth Reanim, 2000. **19**(3): p. 209-16.
18. Hitt, J., *The year in ideas - A to Z.; Evidence-Based Medicine*, in *The New York Times Magazine*. 9 December, 2001.
19. Vennin, P., S. Taïeb, and P. Carpentier, *[About standard: from rule to patient. Breast cancer as an example].* Bull Cancer, 2001. **88**(2): p. 221-2.
20. Haynes, R.B., *What kind of evidence is it that Evidence-Based Medicine advocates want health care providers and consumers to pay attention to?* BMC Health Serv Res, 2002. **2**: p. 3.
21. Feinstein, A.R. and R.I. Horwitz, *Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine".* Am J Med, 1997. **103**(6): p. 529-35.
22. Tonelli, M.R., *The philosophical limits of evidence-based medicine.* Acad Med, 1998. **73**(12): p. 1234-40.
23. Naylor, C.D., *Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine.* Lancet, 1995. **345**(8953): p. 840-2.
24. Sur, R.L. and P. Dahm, *History of evidence-based medicine.* Indian J Urol, 2011. **27**(4): p. 487-9.

25. Haynes, R.B., P.J. Devereaux, and G.H. Guyatt, *Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice.* Vox Sang, 2002. **83 Suppl 1**: p. 383-6.
26. Every-Palmer, S. and J. Howick, *How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication.* J Eval Clin Pract, 2014.
27. Greenhalgh, T., et al., *Evidence based medicine: a movement in crisis?* BMJ, 2014. **348**: p. g3725.
28. Little, M., et al., *Values-based medicine and modest foundationalism.* J Eval Clin Pract, 2012. **18**(5): p. 1020-6.
29. Fulford, K.W., G. Stanghellini, and M. Broome, *What can philosophy do for psychiatry?* World Psychiatry, 2004. **3**(3): p. 130-5.
30. (Bill), F.K., P. E, and C. H, *Essential values-based practice: clinical stories linking science with people.* Cambridge: UK: Cambridge University Press, 2012.
31. Altamirano-Bustamante, M.M., et al., *Promoting networks between evidence-based medicine and values-based medicine in continuing medical education.* BMC Med, 2013. **11**: p. 39.
32. Peile, E., *Evidence-based medicine and values-based medicine: partners in clinical education as well as in clinical practice.* BMC Med, 2013. **11**: p. 40.
33. Brown, G.C., et al., *Value-based medicine and ophthalmology: an appraisal of cost-utility analyses.* Trans Am Ophthalmol Soc, 2004. **102**: p. 177-85; discussion 185-8.
34. Arnaud, P., *Psychiatrie et médecine fondée sur les valeurs*, in *Elsevier Masson*. 2013: 716-719.
35. Kim, W. and F.B. (K.W.M), *Whose values ? A workbook for values-based practice in mental health care*, ed. T.S.C.f.M. Health. 2004.
36. TECHNOLOGY, P.S.C.O.A.O.S.A., *Priorities for Personalized Medicine. Report of the President's Council of Advisors on Science and Technology*. September 2008.
37. http://p4mi.org/4-ps-quantifying-wellness-and-demystifying-disease.
38. Amrhein, D.V., *Bulletin ASSM - La médecine personnalisée: de la vision à la réalité*
39. Porter, M.E., *A strategy for health care reform--toward a value-based system.* N Engl J Med, 2009. **361**(2): p. 109-12.
40. Santé, H.A.d. *Réguler le système de santé par la qualité et l'efficience*. 29 septembre 2014.
41. Santé, H.A.d., *Guide méthodologique - Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*, H.S.é.é.e.s. publique, Editor. Octobre 2011.
42. Brown, M.M., et al., *Health care economic analyses and value-based medicine.* Surv Ophthalmol, 2003. **48**(2): p. 204-23.
43. Brown, G.C., M.M. Brown, and S. Sharma, *Value-based medicine: evidence-based medicine and beyond.* Ocul Immunol Inflamm, 2003. **11**(3): p. 157-70.
44. M, B.M. and B.G. C *Value based medicine*. Br J Ophthalmol, 2004. **88: 979**.
45. **Virginie Gimbert, d.Q.s.** and **s. Daniel Benamouzig, CNRS, conseiller scientifique**, *Comissariat général à la stratégie et à la prospective*. mars 2014.
46. Larsson, S., et al. *What Value-Based Health Care Means for Pharma*. March 08, 2012.
47. Clawson, J., et al. *Competing on outcomes: winning strategies for Values-Based Health Care*. January 2014.
48. Keckley, P.H., S. Coughlin, and S. Gupta *Value-based Purchasing:a strategic overview for health care industry stakeholders*.
49. PL, Y., O. LA, and M. JM, *Value in Health Care: Accounting for Cost, Quality, Safety, Outcomes, and Innovation.*, ed. T.N.A.C.R.f.b.N.I.o. Health. 2010.
50. *Plateforme Maladies Rares: un centre de ressources unique*. Available from: *http://www.plateforme-maladiesrares.org/presentation/la-plateforme-maladies-rares.html*.
51. Ministère des affaires sociales, d.l.s.e.d.d.d.f., *Les maladies rares: qu'est-ce que c'est ?*, sante.gouv.fr, Editor. 3 février 2009.
52. Fauvelle, K., *Les médicaments orphelins : rétrospective et perspectives du marché européen Orphan drugs :retrospective and prospective analysis of the european market*. Submitted on 23 Nov 2012, last revised 11 Jan 2013.

53. Agency, E.M., *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation*, EMA/COMP/699713/2013 and P.D.S. Support, Editors. 6 January 2014.
54. (EUCERD), E.U.C.o.E.o.R.D., *Report on the state of teh art of rare disease activities in Europe* 2014.
55. *http://www.industrie.com/pharma/7-de-croissance-pour-les-medicaments-orphelins,50668*.
56. Eurobiomed, *Rare 2013: l'innovation et les partenariats au service des malades*. Avril 2014.
57. http://www.gauchercare.com/healthcare/registry.aspx.
58. Ministère du travail, d.l.e.e.d.l.s. and M.d.l.e.s.e.d.l. recherche, *DOSSIER DE PRESSE Deuxième Plan Maladies rares 2011-2014* Lundi 28 février 2011.
59. http://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2013/09/maladies_rares_plan_sante_publique_2005_2008.pdf.
60. *Résumé des caractéristiques du produit Cerezyme*. 2010.
61. Duguet, C. and A. Ferry. *L'observatoire économique du médicament orphelin : mythe ou réalité ?* . in *Rare 2013 - Les rencontres Eurobiomed des Maladies Rares*. 2013.
62. Stirnemann, J., et al., *The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients.* Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 77.
63. Pastores, G.M., et al., *Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease.* Semin Hematol, 2004. **41**(4 Suppl 5): p. 4-14.
64. *http://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/*.
65. Javier, R.M. and E. Hachulla, *[Osteoarticular manifestations of Gaucher disease in adults: pathophysiology and treatment].* Presse Med, 2007. **36**(12 Pt 3): p. 1971-84.
66. Wenstrup, R.J., et al., *Skeletal aspects of Gaucher disease: a review.* Br J Radiol, 2002. **75 Suppl 1**: p. A2-12.
67. Weinreb, N., et al., *Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease.* Clin Genet, 2007. **71**(6): p. 576-88.
68. http://www.genzyme.fr/docs/pdfs/GENZYME-porter-lespoir.pdf.
69. van Dussen, L., et al., *Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease.* Orphanet J Rare Dis, 2014. **9**: p. 51.
70. Zimran, A., G. Altarescu, and D. Elstein, *Nonprecipitous changes upon withdrawal from imiglucerase for Gaucher disease because of a shortage in supply.* Blood Cells Mol Dis, 2011. **46**(1): p. 111-4.
71. Goldblatt, J., et al., *Enzyme replacement therapy "drug holiday": results from an unexpected shortage of an orphan drug supply in Australia.* Blood Cells Mol Dis, 2011. **46**(1): p. 107-10.
72. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf.
73. Hollak, C.E., et al., *Limitations of drug registries to evaluate orphan medicinal products for the treatment of lysosomal storage disorders.* Orphanet J Rare Dis, 2011. **6**: p. 16.
74. Hyry, H.I., et al., *Limits on use of health economic assessments for rare diseases.* QJM, 2014. **107**(3): p. 241-5.
75. Hughes-Wilson, W., et al., *Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments?* Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 74.

**AUTEUR :** FERRÉ Sabine

**TITRE :** La médecine basée sur les valeurs est-elle applicable aux maladies rares ?

**DIRECTEUR DE THESE :** MAURAY Sandrine, Responsable Marketing chez Genzyme

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Toulouse, le 15 décembre 2014

---

**RÉSUMÉ :**

Le XXIème siècle est marqué par un changement de paradigme dans la pratique courante de la médecine. On assiste en effet au développement d'une médecine basée sur les valeurs. Cette dernière prend en compte lors de la prise de décision médicale en plus des preuves scientifiques, les valeurs des patients et de toutes personnes impliquées dans un acte de soin. L'économiste Michael Porter définit la valeur apportée par un soin médical comme l'état de santé obtenu par dollar dépensé. Ainsi, l'évaluation économique apparaît être un bon outil pour déterminer le ratio coût/efficacité des médicaments et en déduire le prix que la société est prête à attribuer à chaque médicament. Cependant, dans le cadre très spécifique des médicaments orphelins destinés au traitement des maladies rares, cette évaluation s'avère parfois difficile.

Cette présente analyse s'attache à regarder si la médecine basée sur les valeurs est applicable aux maladies rares. Pour se faire, le cas concret de Cerezyme®, traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher, maladie rare, est utilisé. Cerezyme® est commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Genzyme.

---

**DISCIPLINE administrative :**

Pharmacie – Filière Industrie

---

**MOTS-CLES :**

Médecine basée sur les valeurs
Maladie Rare

---

**INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE :**
Genzyme
33-35 boulevard de la Paix
78105 Saint-Germain-en-Laye

---

**TITRE :** Is Values-Based Medicine (VBM) applicable to rare diseases ?

**RESUME :**

The 21th century is marked by a paradigm shift in the current practice of medicine. Indeed, there is currently the development of a values-based medicine. The latter takes into account in medical decision, in addition to scientific evidences, the values of patients and all those involved in healthcare procedure. The economist Michael Porter defines the value of a medical care as the health status achieved per dollar spent. Thus, the economic evaluation appears to be a good tool to determine the cost/effectiveness of drugs and deduct the price that a society is willing to allocate to each drug. However, in the very specific context of orphan drugs, used for the treatment of rare diseases, this assessment is sometimes difficult.

The present analysis attempts to see if the values-based medicine is applicable to rare diseases. To do so, the case of Cerezyme®, enzyme replacement therapy for Gaucher disease, rare disease, is used. Cerezyme® is marketed by the pharmaceutical company Genzyme.

---