

## **Etude relative aux médicaments orphelins**

### **Phase I**

**Panorama des conditions de  
commercialisation des  
médicaments orphelins en  
Europe**

**Nous remercions l'ensemble des personnes qui ont eu la gentillesse de nous accorder du temps pour la réalisation de ce rapport et en particulier François Cornu pour son précieux soutien tout au long du projet.**

**Les auteurs : Ariadne de Varax, Marc Letellier et Géraldine Börtlein, ALCIMED**

## Glossaire

<b>AFSSAPS</b>	<b>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</b>
<b>ALS</b>	<b>Aziende Locali Sanitarie</b>
<b>AMM</b>	<b>Autorisation de Mise sur le Marché</b>
<b>ASMR</b>	<b>Amélioration du Service Médical Rendu</b>
<b>ATU</b>	<b>Autorisation Temporaire d'Utilisation</b>
<b>ATUc</b>	<b>ATU de cohorte</b>
<b>ATUn</b>	<b>ATU nominative</b>
<b>CEPS</b>	<b>Comité Economique des Produits de Santé</b>
<b>CIPE</b>	<b>Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica</b>
<b>CHU</b>	<b>Centre Hospitalier Universitaire</b>
<b>CNAM</b>	<b>Caisse Nationale d'Assurance Maladie</b>
<b>COMP</b>	<b>Committee of Orphan Medicinal Products</b>
<b>CPMP</b>	<b>Committee of Proprietary Medicinal products</b>
<b>CPS</b>	<b>Carbamyl-Phosphatase synthétase</b>
<b>CSH</b>	<b>Cellules Souches Hématopoïétiques</b>
<b>CTI</b>	<b>Cell Therapeutics</b>
<b>CVZ</b>	<b>College voor Zorgverzekeringen</b>
<b>DGCC</b>	<b>Direccao General do Comercio e da Concorrencia</b>
<b>DHOS</b>	<b>Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins</b>
<b>DMLA</b>	<b>Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age</b>
<b>DSS</b>	<b>Direction de la Sécurité Sociale</b>
<b>EMA</b>	<b>European Medical Evaluation Agency</b>
<b>ESP</b>	<b>Excellence in Specialty Pharmaceuticals</b>
<b>GIST</b>	<b>Gastro Intestinal Stromal Tumor</b>
<b>GMS</b>	<b>General Medical Service</b>
<b>HHS</b>	<b>Health and Human Services</b>
<b>HTAP</b>	<b>Hypertension Artérielle Pulmonaire</b>
<b>INAMI</b>	<b>Institut National d'Assurance Maladie et d'Invalidité</b>

<b>INFARMED</b>	<b>Instituto Nacional de Farmacia e do Medicamento</b>
<b>IV</b>	<b>Intraveineux</b>
<b>KELA</b>	<b>Kansaneläkelaitos</b>
<b>LAL</b>	<b>Leucémie Aiguë Lymphoblastique</b>
<b>LMC</b>	<b>Leucémie Myéloïde Chronique</b>
<b>LPA</b>	<b>Leucémie Promyélocytaire Aiguë</b>
<b>MHLW</b>	<b>Ministry of Health Labour and Welfare</b>
<b>MOs</b>	<b>Médicaments Orphelins</b>
<b>MPS</b>	<b>Mucopolysaccharidose</b>
<b>NAGS</b>	<b>N-Acetyl-Glutamate Synthétase</b>
<b>ND</b>	<b>Non déterminé</b>
<b>NHF</b>	<b>National Health Funds</b>
<b>NHS</b>	<b>National Health System</b>
<b>NICE</b>	<b>National Institute for Clinical Excellence</b>
<b>NORD</b>	<b>National Organization for Rare Disorders</b>
<b>OOPD</b>	<b>Office of Orphan Drug Development</b>
<b>PBB</b>	<b>Pharmaceutical Benefits Board</b>
<b>PCT</b>	<b>Primary Care Trust</b>
<b>PFHT</b>	<b>Prix Fabricant Hors Taxe</b>
<b>PMDA</b>	<b>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</b>
<b>POM</b>	<b>Prescription Only Medicines</b>
<b>PPRS</b>	<b>Pharmaceutical Price Regulation Scheme</b>
<b>PPTTC</b>	<b>Prix Public Toutes Taxes Comprises</b>
<b>QALY</b>	<b>Quality Adjusted Life Years</b>
<b>RFV</b>	<b>Riksförsäkringsverket</b>
<b>SSN</b>	<b>Servizio Sanitario Nazionale</b>
<b>TTC</b>	<b>Toutes Taxes Comprises</b>
<b>TVA</b>	<b>Taxe sur la Valeur ajoutée</b>
<b>T2A</b>	<b>Tarifcation à l'Activité</b>
<b>UE 25</b>	<b>Union Européenne des 25</b>

## Table des matières

Glossaire .....	3
Table des matières.....	5
Contexte et objectif .....	6
Introduction.....	7
I/ Cartographie des prix pratiqués dans l'Europe des 25.....	12
II.1 Méthodologie.....	12
II.2 Circuit de distribution et lieu de délivrance.....	13
II.3 Les prix fabricants HT.....	14
II.4 Les prix publics TTC et le coût annuel par patient.....	17
II.5 Fixation du prix par l'industriel.....	19
II/ Cartographie des niveaux d'accessibilité dans l'Europe des 25 .....	20
III.1 Méthodologie .....	20
III.2 Accessibilité avant l'AMM.....	21
III.3 Présence du MO sur le territoire concerné .....	22
III.4 Remboursement .....	23
III.5 Délais entre la date de l'AMM et celle de la commercialisation et/ou de l'inscription au remboursement .....	27
III.6 Politique nationale en faveur des MOs.....	28
III/ Cartographie des systèmes de fixation des prix et du remboursement dans l'Europe des 25 .....	29
IV.1 Critères d'évaluation du niveau de prix et du remboursement.....	29
IV.2 Le prix.....	30
IV.3 Le remboursement .....	31
IV/ Compérateurs sur les prix .....	32
V.1 Méthodologie .....	32
V.2 Comparaison du prix des MOs européens pour leurs indications orphelines et non orphelines.....	33
V.3 Comparaison du PFHT des MOs américains et européens .....	33
V.4 Analyse du coût des médicaments orphelins européens.....	34
V.5 Analyse des revenus potentiels des médicaments orphelins européens.....	36
Synthèse .....	38

## Contexte et objectif

Les conditions de commercialisation des médicaments orphelins bénéficiant du statut européen dans l'UE25 sont à ce jour méconnues et préoccupantes pour les acteurs du marché que ce soient les Etats Membres, les associations de patients ou les industriels. Beaucoup de problèmes ont été soulevés : le souci de l'inégalité du prix pratiqué, « la boîte noire » des systèmes de fixation du prix et du remboursement et la justesse des prix pratiqués. De plus la question de l'accessibilité aux traitements orphelins selon les pays est une préoccupation majeure aujourd'hui.

L'ensemble de ces éléments a poussé la Commission Européenne d'une part à vouloir dresser un état des lieux précis sur les conditions de commercialisation de ces produits et d'autre part à lancer une réflexion sur le caractère raisonnable de leurs coûts.

Il s'agira donc dans un premier temps de réaliser une cartographie des prix et de l'accessibilité de ces médicaments en Europe en identifiant les circuits de distribution, les mécanismes de fixation du prix et du remboursement, les niveaux de remboursement obtenus de ces médicaments dans chaque pays.

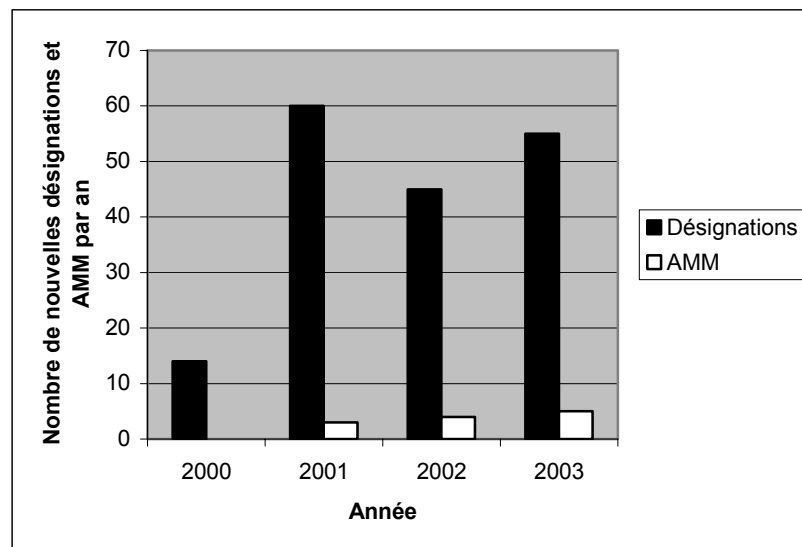
Dans un second temps, afin d'évaluer les coûts de ces traitements, ils seront comparés à différents types de données (prix pratiqués sur d'autres indications non orphelines, référentiels économiques adéquats permettant de qualifier le niveau des prix pratiqués, revenus des sociétés sur les médicaments orphelins).

## Introduction

Le bilan des quatre premières années d'application du règlement européen EC141/2000 sur les médicaments orphelins est très encourageant.

A ce jour, 198 désignations orphelines ont été enregistrées par le COMP et 15 autorisations de mise sur le marché de médicaments orphelins par le CPMP<sup>1</sup>. Ce bilan surpasserait même celui des quatre premières années de l'Orphan Drug Act américain (1983-1986) qui comptait 93 désignations et 17 autorisations de mise sur le marché<sup>2</sup>.

Par ailleurs, la dynamique de ces quatre premières années est positive avec un nombre de nouvelles désignations par an qui est resté constant et un nombre de nouvelles AMM qui a progressé de 25 à 30% par an (Figure 1).



Source : EMEA

**Figure 1 : dynamique sur le nombre des désignations et d'autorisations de mise sur le marché des médicaments orphelins depuis 2000**

A noter également que ce règlement a favorisé d'une part la formation d'une pépinière de nouvelles entreprises (environ 80% des promoteurs sont des petites et moyennes entreprises<sup>3</sup>) et d'autre part la stimulation de la recherche européenne

<sup>1</sup> EMEA, mise à jour : 26/07/2004

<sup>2</sup> « The US Orphan Drug Programme, 1983-1995 », Shulman SR et Manocchia M, Pharmacoeconomics 1997 Sep; 12(3): 312-326

<sup>3</sup> « Value of Innovation », EPPOSI Workshop, 28 June 2004, Brussels

(environ 80% des produits ont été désignés d'abord en Europe et donc à la suite d'un développement européen<sup>3</sup>).

Cependant, il semble être encore trop tôt pour parler d'un succès établi.

En effet, les 15 AMM n'ont pas encore fait leurs preuves. Plusieurs problèmes restent à résoudre : celui des délais entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation de ces médicaments orphelins dans les Etats Membres, celui du remboursement de ces produits au sein de chaque Etat Membre et celui du manque de recul des prescripteurs sur le vrai bénéfice médical rendu de ces médicaments. C'est pour cela qu'en plus de leur lancement récent, la plupart de ces produits n'ont pas encore atteint leur potentiel de marché.

Notons enfin que, en partie aussi parce que ce règlement n'a que 4 ans, les conclusions qui découleront de l'étude qui suit sur les conditions de commercialisation de ces premiers médicaments orphelins européens seront à prendre avec précaution.

- D'une part, comme vu ci-dessus, la plupart de ces médicaments orphelins n'ont pas encore fait leurs preuves.
- D'autre part, sur les 15 AMM, seulement 11 seront étudiés dans ce rapport (c'est-à-dire 10 médicaments orphelins dont un avec deux indications) étant donné que les 4 plus récents ne sont pas encore véritablement commercialisés en Europe.
- Par ailleurs, ces médicaments représentent une faible part de l'ensemble des traitements actuels et à venir contre les maladies rares :
  - o médicaments prescrits hors AMM : en usage off-label ou compassionnel, en tant que préparations magistrales ou hospitalières,
  - o médicaments avec AMM :
    - les médicaments importés des Etats-Unis (environ cent accessibles dans les quinze premiers Etats Membres de l'UE et environ cent autres accessibles dans au moins un de ces quinze Etats<sup>3</sup>),
    - les médicaments orphelins avec AMM national ou européen enregistrés avant le règlement,



- enfin, un pipeline de 177 désignations qui pourraient devenir des médicaments commercialisés dans les années à venir.
- Rappelons aussi que l'arrivée des nouveaux entrants dans l'Union Européenne est très récente.
- Enfin, les 10 médicaments orphelins étudiés présentent déjà une grande diversité et ne peuvent être considérés de la même manière (Annexe 1 et Tableau 1) :
  - L'origine des principes actifs est très différente d'un médicament orphelin à un autre, nécessitant par conséquent des niveaux d'investissement différents : principe actif innovant d'origine biotechnologique ou chimique, purification de produit chimique de base, reformulation de principe actif, extension d'indication (pour 2 des 4 nouveaux médicaments).
  - Le potentiel de marché en volume peut aussi être très différent :
    - prévalence allant de 0,03 / 10 000 à 0,95 / 10 000 selon le type de pathologie et le nombre d'indications orphelines par produit,
    - place dans le schéma thérapeutique différente (traitement chronique ou non, première intention ou non, indication très spécifique d'une catégorie de patients,...),
    - présence de concurrents directs (cas exceptionnel de compétition entre médicaments similaires avec la même indication) ou indirects (entre médicaments non similaires avec la même indication),
    - produit commercialisé hors Europe ou non,
    - niveau de connaissance différent de la pathologie et donc niveau de diagnostic différent.
  - Enfin, les titulaires de l'AMM ont des tailles, des coeurs de métier et des stratégies très différents. Trois types de sociétés sont représentés : des « big pharma » avec des revenus mondiaux de plus de 20 milliards d'euros, des sociétés moyennes avec des revenus mondiaux compris entre 0,2 et 2 milliards d'euros et des petites sociétés avec des revenus de moins de 50 millions d'euros. Par conséquent, le rôle stratégique de ces produits diffère d'un promoteur à un autre : produit dont les revenus

servent au développement de la société, produit permettant le positionnement d'une société sur un nouveau marché, produit phare pour la société grâce à des extensions d'indications potentielles, produit permettant à un laboratoire de communiquer sur l'orphelin,...

Nom du médicament	Dénomination Commune Internationale	Titulaire de l'AMM	Indication	Date de l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA
Fabrazyme	Alpha-galactosidase A	Genzyme	Maladie de Fabry	03/08/2001
Replagal	Alpha-galactosidase A	TKT 5S	Maladie de Fabry	03/08/2001
Glivec	Mésilate d'imatinib	Novartis	Leucémie myéloïde chronique	07/11/2001
			LMC (extension*)	19/12/2002
			Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	24/05/2002
Trisenox	Arsenic trioxyde	Cell Therapeutics	Leucémie promyélocytaire aiguë	05/03/2002
Tracleer	Bosentan	Actelion	Hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III	15/05/2002
Somavert	Pegvisomant	Pfizer	Acromégalie	13/11/2002
Zavesca	Miglustat	Actelion	Maladie de Gaucher de type I	20/11/2002
Carbaglu	Acide carglumique	Orphan Europe	Hyperammonémie secondaire au déficit en NAGS	24/01/2003
Aldurazyme	Laronidase	Genzyme	Mucopolysaccharidose de type I (MPS I)	10/06/2003
Busilvex	Busulfan	Pierre Fabre	Traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH	09/07/2003
Ventavis	Iloprost	Schering AG	HTAP de classe fonctionnelle III	16/09/2003
Onsenal	Celecoxib	Pfizer	Polype adénomateux familial	17/10/2003
Photobarr	Porfirmer Sodium	Axcan Pharma	Dysplasie de haut grade associée à l'œsophage de Barrett	25/03/2004
Litak	Cladribine	Lipomed	Lymphome non-hodgkinien indolent	14/04/2004

■ Médicaments orphelins étudiés dans le rapport

\* Extension aux enfants et aux cas de LMC nouvellement diagnostiqués

**Tableau 1 : présentation des 14 premiers médicaments orphelins européens**

## I/ Cartographie des prix pratiqués dans l'Europe des 25

### II.1 Méthodologie

On entend par « prix » deux réalités distinctes pour un médicament.

Il s'agit d'abord du prix fabricant hors taxe (PFHT), qui est le prix pratiqué par le laboratoire à ses propres clients (distributeurs, grossistes, pharmacies, hôpitaux). C'est ce prix qu'il convient de considérer lorsque l'on réfléchit en terme de marge (ou de profit pour le fabricant).

Il s'agit ensuite du prix public toutes taxes comprises (PPTTC) qui inclut au-delà du PFHT la marge des intermédiaires, ainsi que les taxes du type TVA ou taxe sur la publicité, etc. C'est ce dernier prix qu'il convient de considérer lorsque l'on réfléchit en terme de dépenses de santé ou d'accès par les patients aux médicaments orphelins.

Afin de valider les données recueillies et d'être le plus exhaustif possible, différentes sources d'information ont été utilisées: données des industriels, des autorités de santé, des pharmacies de ville ou hospitalières et des bases de données nationales. Afin de simplifier l'analyse, une seule présentation a été gardée par produit.

Notons également que dans la plupart des cas, les prix collectés des différentes sources sont les mêmes. Cependant, quelques divergences sont apparues :

- Les PPTTC peuvent être différents selon les lieux de délivrance : couramment plus élevés en pharmacie de ville qu'en pharmacie hospitalière à cause de la marge réalisée par ces pharmacies et des accords prix/volume possibles pour l'hôpital.
- Le prix public déposé est dans certains cas (comme en Italie) le prix pratiqué en ville qui est dans certains cas jusqu'à deux fois plus élevé que le prix hospitalier ; par conséquent, pour les médicaments uniquement hospitaliers, ce prix public est « virtuel » et ne sera pas considéré pour l'analyse.
- Pour le PFHT et le PPTTC, quand une différence apparaît entre les sources seront choisies en priorité les valeurs annoncées par les industriels ou les autorités de santé et ensuite arbitrairement les valeurs les plus basses

(correction du biais éventuel dû à l'annonce d'un PFHT correspondant au prix grossiste dans les cas où cet intermédiaire existe, correction d'un biais éventuel dû à l'annonce d'un prix pratiqué en ville ou prix public négocié qui ne correspond pas au prix pratiqué à l'hôpital qui est en général inférieur).

## **II.2 Circuit de distribution et lieu de délivrance**

(L'ensemble des données brutes figure en Annexe 3)

Deux types de distribution existent pour les MOs :

- une distribution directe par le titulaire de l'AMM dans la majorité des pays avec pour certains pays le recours exceptionnel à un distributeur extérieur (cas par exemple des médicaments de Genzyme),
- une distribution totalement réalisée par une société extérieure pour l'ensemble des pays (cas par exemple du produit de CTI).

En ce qui concerne, le lieu de délivrance, les MOs sont souvent délivrés par une pharmacie hospitalière.

En effet, dans la plupart des cas, les médicaments orphelins sont prescrits à l'hôpital. Les quelques experts devant prendre en charge ces maladies rares sont souvent les hospitaliers qui ont été impliqués dans les essais cliniques. En plus, certains médicaments orphelins sont des cures réalisées obligatoirement à l'hôpital (cas de Trisenox et de Busilvex). Par ailleurs, des réseaux de centres de référence sont en train de s'organiser dans certains pays (par exemple en France) pour assurer une prise en charge globale et cohérente des maladies rares. Pour finir, dans certains pays et pour certains produits, la prescription initiale ou toutes les prescriptions sont réservées à quelques spécialistes : par exemple, en France, la prescription de Tracleer est réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie et médecine interne, celle de Glivec à des hématologues, oncologues, internistes ou gastro-entérologues, en Espagne, la prescription initiale de Somavert doit être réalisée par un spécialiste, aux pays-Bas tous les MOs doivent être prescrits par des spécialistes hospitaliers (Annexe 3).

Cependant, prescription à l'hôpital ne signifie pas forcément délivrance du médicament à l'hôpital. En effet, dans certains pays (cas de l'Autriche, l'Allemagne ou

la Suède), pratiquement tous les MOs sont disponibles en pharmacie de ville : ces pays pratiquent soit une délivrance mixte ville/hôpital soit une délivrance uniquement de ville. Par ailleurs, certains MOs (cas de Glivec et de Somavert) sont disponibles en ville dans pratiquement tous les pays. Ajoutons également qu'en France, il existe une procédure particulière appelée « rétrocession hospitalière » qui autorise les pharmacies hospitalières à délivrer certains médicaments à des patients ambulatoires (cas de Fabrazyme, Replagal, Tracleer, Zavesca et de Carbaglu).

### **II.3 Les prix fabricants HT**

L'analyse de la variabilité du PFHT entre pays pour les produits considérés permet de mettre en évidence plusieurs phénomènes.

D'abord, il paraît clair qu'au maximum, les industriels cherchent à harmoniser leurs prix, afin de limiter le phénomène des importations parallèles. En effet, les variations maximales de PFHT entre les pays ne sont pas si importantes : elles sont en moyenne de 122% du prix le plus bas avec deux extrêmes à 105% et 173% (Annexe 3).

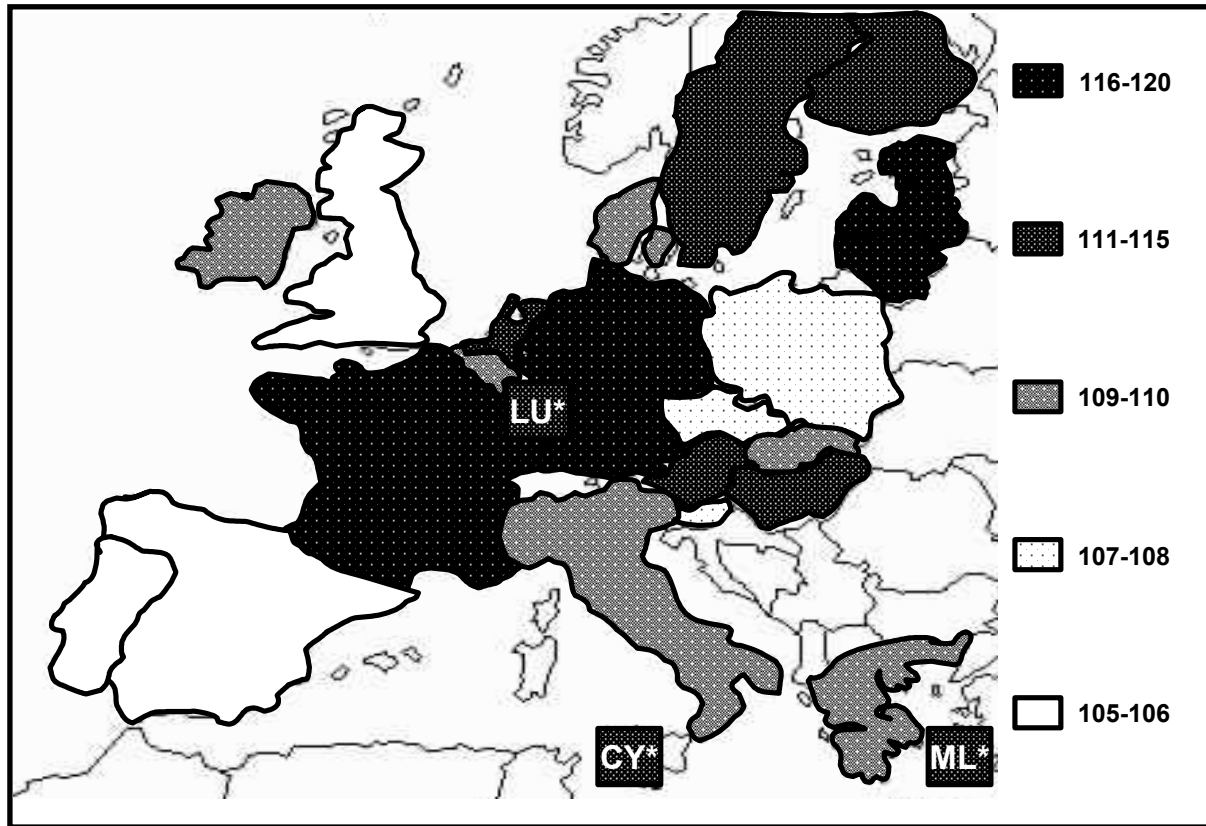
Ensuite, les différences de PFHT entre les pays ne suivent pas le schéma classique de l'industrie pharmaceutique. Parmi les 15 anciens pays de l'UE, l'Allemagne et la France sont les pays avec les PFHT les plus élevés suivis de l'Autriche, de la Finlande et du Luxembourg, des Pays-Bas, de la Suède puis de la Belgique, du Danemark, de la Grèce, de l'Irlande et de l'Italie ; enfin, les 3 pays avec les PFHT les moins élevés sont l'Espagne, le Portugal et le Royaume-Uni. Par ailleurs, les nouveaux entrants ne sont pas au même niveau de prix : les PFHT sont plus élevés dans les nouveaux entrants les plus petits, comme les trois pays baltes ou Malte, que dans les plus gros comme la Pologne ou la République Tchèque. (Carte 1)

Plusieurs paramètres sont à l'origine de ces différences:

- Pour la France, le système des Autorisations Temporaires d'Utilisation permet à l'industriel de fixer librement un prix qui sera totalement pris en charge. Cela incite en général à fixer des niveaux de prix élevés, puisque même une fois

l'Autorisation de Mise sur le Marché obtenue, le prix pratiqué pour l'ATU est conservé. Notons également que les MOs sont pratiquement tous hospitaliers en France et donc que leurs prix sont fixés librement.

- En Allemagne, les prix sont fixés librement, ce qui est en général un facteur d'augmentation du prix par rapport au prix le plus bas.
- Au Royaume-Uni, malgré un système de prix de lancement libre pour un nouveau produit et un niveau de prix généralement plus élevé dans l'industrie pharmaceutique classique, le PPRS ainsi que les guides pharmaco-économiques du NICE exerceraient une pression particulièrement forte sur les prix des MOs.
- Dans les nouveaux pays de l'UE25 ainsi qu'en Grèce et en Irlande, le niveau de prix des MOs, qui ne sont pas parmi les plus bas d'Europe comme traditionnellement dans l'industrie pharmaceutique, pourrait être expliqué par la faible taille de marché que représentent ces pays.
- L'Espagne et le Portugal ont gardé leur position classique de pays européens où les prix des médicaments sont les plus bas.



Source : Annexe 3  
LU : Luxembourg, CY : Chypre, ML : Malte

**Carte 1 : PFHT (en pourcentage moyen du prix le plus bas) dans l'UE25**



## **II.4 Les prix publics TTC et le coût annuel par patient**

Le PPTTC a été utilisé pour estimer le coût moyen annuel par patient de chaque produit ; une moyenne par pays a été réalisée (carte 2).

Le classement des pays est très différent de celui vu précédemment. Les 5 nouvelles catégories de pays sont : l'Autriche avec le coût annuel par patient le plus élevé, suivie de l'Allemagne et du Danemark ; viennent ensuite la Finlande, la France et l'Irlande et enfin l'Espagne, le Portugal, le Royaume-Uni et la Suède.

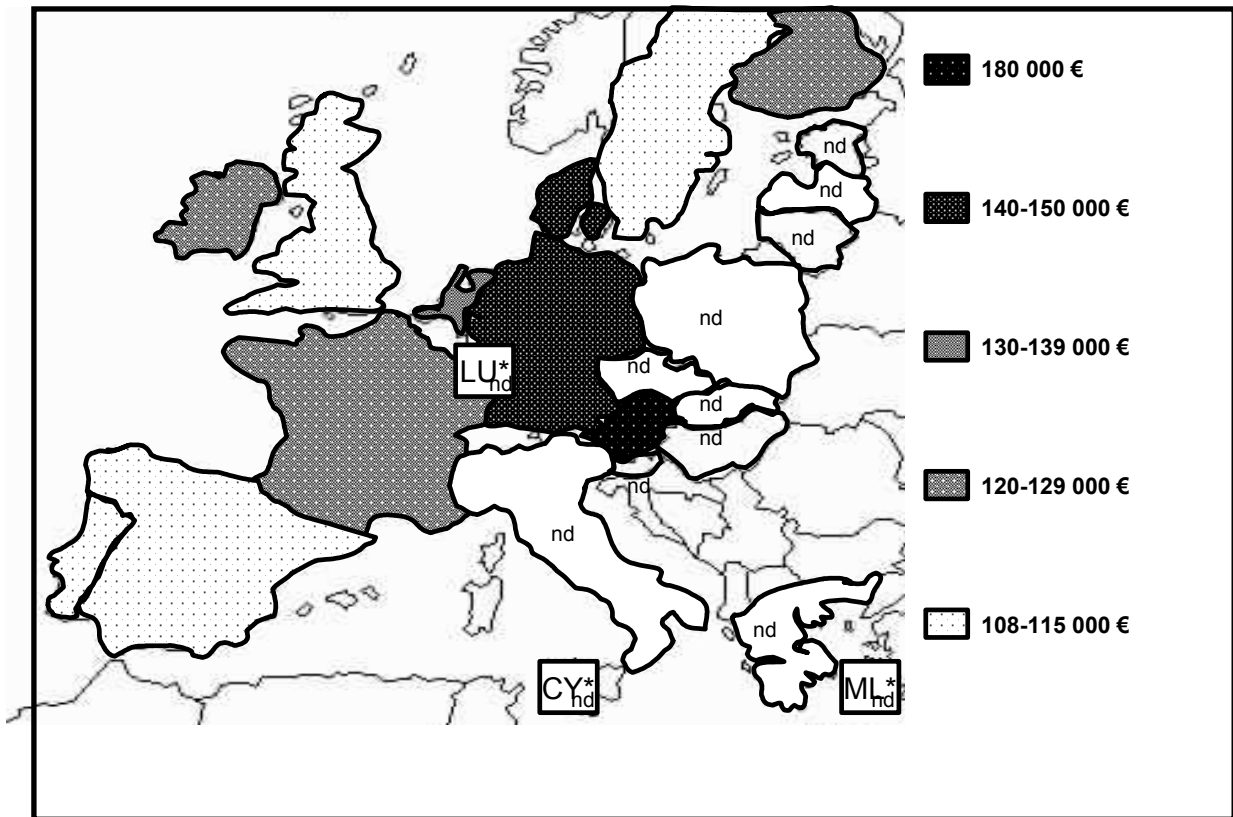
Par ailleurs, la différence de coût entre les pays (calculé sur la base du PPTTC), est beaucoup plus importante (ratio de environ 1,7) que la différence observée sur le PFHT (ratio de 1,2). Cela souligne encore une fois le fait que les différences de prix entre les pays n'émanent pas d'une volonté des promoteurs, qui cherchent au contraire à harmoniser leur prix.

En effet, le ratio PPTTC/PFHT peut varier de 1,00 à 1,60 selon les pays et selon les lieux de distribution à l'intérieur d'un même pays (Annexe 3).

Le ratio peut être proche de 1 pour les pays qui ne demandent pas de taxe sur ces médicaments et qui n'autorisent pas de transaction commerciale entre les pharmacies hospitalières et les patients. Ce sont les cas par exemple du Luxembourg, des Pays-Bas et de la Suède. Ce ratio de 1,00 peut être aussi retrouvé à l'hôpital dans certains pays qui pratiquent la délivrance mixte hôpital/ville.

Dans d'autres pays, ce ratio peut être compris entre 1,40 et 1,60. Il s'agit des pays soit où la distribution de ville des MOs est courante, soit où les taxes sur les médicaments sont élevées (cas de l'Autriche et du Danemark).

Notons aussi que dans certains pays comme la France, même si les médicaments ne sont disponibles qu'à l'hôpital et exonérés des taxes sur les médicaments, le ratio PPTTC/PFHT n'est pas égal à 1 car les pharmacies hospitalières peuvent pratiquer des marges (en France de 15%) pour des médicaments vendus aux patients ambulatoires dans le cadre de la « rétrocession hospitalière ».



Source : Annexe 5  
LU : Luxembourg, CY : Chypre, ML : Malte  
nd : données non disponibles

**Carte 2: Coût annuel moyen par patient des MOs dans l'UE25**

## **II.5 Fixation du prix par l'industriel**

Au-delà de la cartographie sur le prix des médicaments orphelins en Europe, il est intéressant de voir que les mécanismes qui prévalent dans la détermination d'un prix par un industriel sont similaires à ce qui est observé dans l'industrie pharmaceutique en général.

Le schéma classique est le suivant : un niveau de prix acceptable du point de vue de la rentabilité globale de l'entreprise et du retour sur investissement pour le produit est fixé par la maison-mère.

Puis ce niveau de prix est confronté avec la réalité du marché visé : l'objectif est alors d'être le plus cohérent possible d'une part avec la valeur ajoutée apportée par le produit par rapport aux solutions actuelles, et d'autre part avec les niveaux de budget disponibles pour acquérir ce produit chez les clients du laboratoire. Cette réalité de marché peut être variable d'un pays à l'autre et peut expliquer des variations de prix entre pays. Ce niveau de prix correspond ainsi au niveau qui pourra être défendu lors des négociations commerciales et de la promotion du produit.

Enfin, le niveau de prix est adapté aux contraintes réglementaires de chaque pays, à la fois en terme de critères habituels d'administration de prix et de critères d'admission au remboursement. Ainsi l'analyse des niveaux de prix et de remboursement acceptés par les autorités de santé sur des produits comparables est largement prise en compte pour définir le prix qui est demandé par l'industriel.

## II/ Cartographie des niveaux d'accessibilité dans l'Europe des 25

### III.1 Méthodologie

Le meilleur indicateur d'accessibilité pour un médicament est la proportion de patients qui sont effectivement traités et pris en charge. Il semble très net qu'à l'échelle européenne, très peu de données sur les MOs soient disponibles sur ce sujet. En effet, aucune étude exhaustive n'a été réalisée et seuls les industriels disposent de données sur les volumes de médicaments vendus, qui ni ne sont publics à ce jour, ni ne rendent compte systématiquement des niveaux de remboursement.

Par conséquent, trois autres indicateurs ont été utilisés : le nombre de médicaments effectivement commercialisés dans le pays, le nombre de médicaments inscrits sur une liste nationale de remboursement et les délais entre l'AMM et les dates de mise sur le marché et/ou de remboursement.

Ces trois indicateurs correspondent aux trois réalités distinctes de la notion d'accessibilité qui conditionnent la facilité qu'a un patient à obtenir un médicament orphelin : la possibilité de se procurer un médicament dans le pays d'origine du patient, la prise en charge des coûts associés à l'administration du produit et les délais entre date d'AMM et date de mise sur le marché et de remboursement du produit.

Ces données ont été collectées de deux sources complémentaires : les données des industriels et celles des autorités de santé (Annexe 3 et 7).

## III.2 Accessibilité avant l'AMM

Avant d'aborder la question de l'accessibilité pour les MOs qui ont obtenu l'AMM (par conséquent les 10 MOs étudiés), rappelons qu'un premier niveau d'accessibilité existe pour les MOs qui n'ont pas encore été autorisés.

Trois types d'accessibilité hors AMM sont possibles : l'usage compassionnel, les essais cliniques et la prescription de médicaments autorisés pour une autre indication (prescription « off-label »).

La majorité des 10 MOs étudiés ont été prescrits sous usage compassionnel dans un certain nombre de pays. La France suivi du Portugal arrivent en tête pour la pratique de l'usage compassionnel de ces médicaments (Annexe 3).

Ce mode d'accès aux traitements est autorisé en Europe depuis mai 1989 (Directive 89/341/EEC). Les Etats Membres ont le droit de délivrer des médicaments non autorisés au niveau national sous certaines conditions (besoin spécifique, recommandation d'un expert médical, base individuelle), et si le produit est enregistré dans un pays, à le rendre disponible à d'autres Etats-Membres.

Ainsi, plusieurs réglementations ont été mises en place au niveau national avec deux types de programme : un usage compassionnel sur cohorte ou individuel. Les principales différences entre les pays résident dans<sup>4</sup>:

- le cumul ou non de ces deux programmes,
- la demande d'une autorisation au niveau de l'autorité compétente nationale ou la simple délivrance sur notification du pharmacien,
- la prise de responsabilité par le médecin ou par l'industriel,
- l'autorisation seulement si le médicament est déjà enregistré dans certains pays ou non,
- et l'origine du budget (patient, industriel, hôpital ou système national d'assurance)

Cependant, l'accessibilité reste limitée par l'origine du budget. Seuls les systèmes français et portugais prennent en charge systématiquement ces prescriptions, soit via

---

<sup>4</sup> « Compassionate Use and Early Access to the Market in the USA and EU », Bourg E et de Crémiers F, The Regulatory Affairs Journal, 2000, Vol 11 (9), 640-645

le budget hospitalier, soit via les systèmes d'assurance nationaux<sup>4</sup>. Notons aussi que la négociation du prix entre l'industriel et les autorités de santé est particulièrement difficile étant donné que les médicaments sont encore sous investigation.

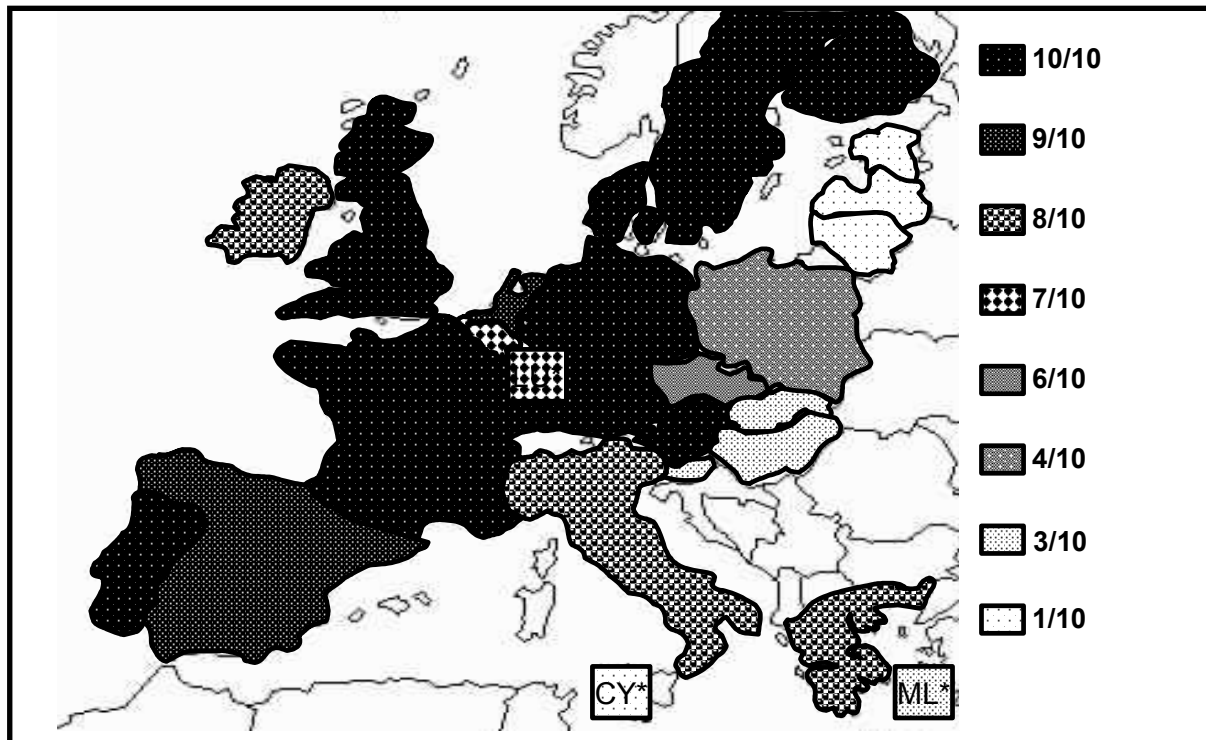
Par ailleurs, dans le cadre d'essais cliniques, ces 10 MOs étaient accessibles avant l'AMM pour les patients recrutés. Dans ce cas, le promoteur prend en charge la totalité du traitement. Cependant, l'accessibilité reste limitée aux seuls patients recrutés.

Enfin, pour les MOs qui avaient déjà une AMM pour une autre indication (comme Glivec, Onsenal ou Photobarr), les praticiens avaient la possibilité de prescrire ces produits pour la nouvelle indication non encore autorisée. Ce mode d'accessibilité n'est cependant pas confortable étant donné les risques sanitaires qu'il représente (absence de contrôle qui est au contraire présent en cas d'usage compassionnel et d'essais cliniques).

### **III.3 Présence du MO sur le territoire concerné**

La première réalité de l'accessibilité d'un MO ayant obtenu l'AMM est la présence du médicament sur le territoire concerné. Ce facteur est en fait très peu limitant dans l'accessibilité aux traitements orphelins. En effet deux cas de figures existent :

- Le produit est distribué par un réseau propre au pays concerné et est rapidement disponible en cas de besoin, dans les pharmacies habilitées à le délivrer. C'est le cas de plus de la moitié des MOs dans les pays de l'Europe des 15 et cela commence à être le cas dans les plus gros pays nouveaux entrants comme la Pologne et la République Tchèque (carte 3).
- Le produit ne fait pas l'objet d'une distribution spécifique mais peut être commandé au laboratoire qui organise son importation au cas par cas. Dans les trois pays baltes par exemple, certains MOs peuvent être disponibles par ce biais (Annexe 3). Dans tous les cas, il est donc possible de se procurer n'importe lequel des 10 médicaments partout dans l'Union, et l'ensemble des laboratoires concernés propose ce service, notamment lorsqu'il n'a pas été mis en place de structure de distribution locale (cas des petits laboratoires).



Source : Annexe 3 et 7

\*LU : Luxembourg, CY : Chypre, ML : Malte

**Carte 3: Nombre de MOs commercialisés dans l'UE25**

### III.4 Remboursement

Le second facteur conditionnant l'accès aux soins est celui de la prise en charge de ces traitements par des systèmes d'assurance maladie nationaux. Le coût annuel de ces traitements (de 6 000 à 300 000 euros) est en effet loin d'être supportable pour les ménages. L'accessibilité maximale pour un traitement passe donc par une prise en charge complète du traitement par une assurance. Cette dernière implique une couverture complète pour un patient donné et une prise en charge pour l'ensemble des patients dans un pays.

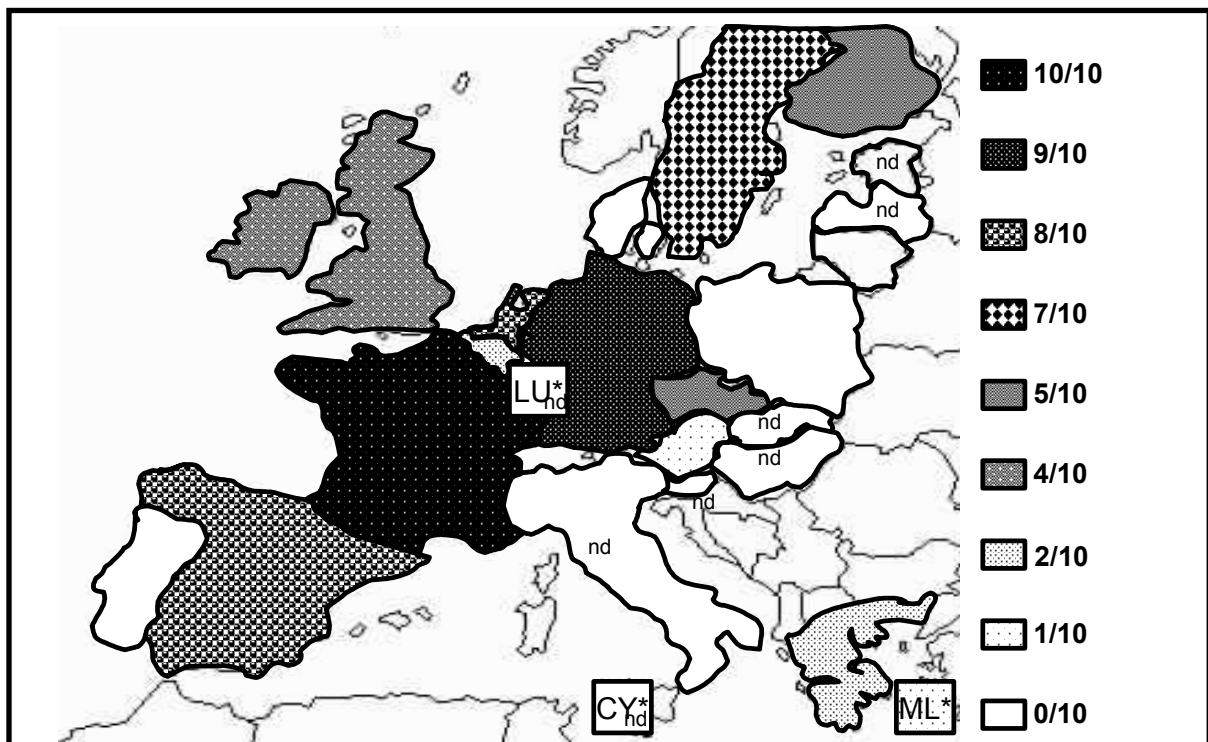
Deux situations existent en Europe :

- soit le MO est inscrit sur une liste de remboursement national,
- soit il ne l'est pas.

Notons également que la plupart de ces MOs ont reçu une AMM conditionnelle qui nécessite la conduite d'essais cliniques post-AMM, pour lesquels un certain nombre de patients bénéficient gratuitement du traitement en dehors d'un cadre de commercialisation classique.

### III.4.1 MO inscrits sur une liste de remboursement national

Les MOs inscrits sur une liste de remboursement national sont la plupart du temps automatiquement pris en charge. Certains pays comme l'Allemagne, l'Espagne, la France les Pays-Bas et la Suède ont adopté cette politique (carte 4).



Source : Annexe 3 et 7

LU : Luxembourg, CY : Chypre, ML : Malte

Nd : données non disponibles

Rq : au Danemark et au Portugal, les médicaments exclusivement hospitaliers ne sont pas inscrits sur une liste de remboursement

**Carte 4: Nombre de MOs inscrits sur une liste nationale de remboursement dans l'UE25**



Il semblerait que ce soit la meilleure assurance pour garantir l'accès aux patients. Cependant, deux éléments influencent la qualité de ce remboursement : le niveau de remboursement accordé, et l'origine du budget : deux critères souvent dépendants du type de liste choisie pour les MOs.

Etant très souvent proche de 100%, le niveau de remboursement pour les MOs n'est pas le facteur limitant l'accès aux MOs :

- soit le médicament est hospitalier et totalement pris en charge,
- soit le médicament fait partie d'une liste particulière de médicaments innovants et/ou onéreux et/ou vitaux qui prévoit un remboursement de 100% (cas par exemple des médicaments de la Catégorie A en Belgique, de la liste spéciale autrichienne, du « High Tech Scheme » irlandais, de la liste des médicaments essentiels française),
- soit le médicament fait partie d'une liste classique de médicaments qui prévoit un remboursement partiel mais avec une limite « payable » par le patient que le coût des MOs dépasse systématiquement (cas de la Finlande, de l'Espagne ou de l'Allemagne)
- soit le MO ne peut faire partie du « price reference system » (fixé dans certains pays comme en Allemagne) en absence d'alternative thérapeutique et est par conséquent totalement remboursé.

Notons cependant que dans les pays nouveaux entrants, face aux difficultés budgétaires rencontrées (les budgets dédiés aux médicaments peuvent être 10 fois moins importants à population égale que dans les 15 pays de l'ex-UE, Annexe 7), les niveaux de remboursement peuvent être différents : en République Tchèque par exemple, un prix maximum remboursé est fixé au niveau national qui peut être compris entre 70% et 99% du PPTTC.

La nature des budgets, hospitaliers ou non, locaux ou nationaux, dédiés ou non, vient aussi influencer l'accès aux traitements permettant une délivrance plus ou moins rapide du budget et introduisant plus ou moins de disparité entre les régions et les hôpitaux.

Beaucoup de MOs, du fait de leur nature de médicaments hospitaliers sont remboursés dans plusieurs pays par les budgets globaux hospitaliers (cas de la

France jusqu'à présent, de la Grèce, de l'Espagne, du Portugal, de la Suède,...). Ce mode de remboursement induit des disparités d'accès entre les hôpitaux qui n'ont pas tous la capacité de supporter ce coût à l'échelle de l'établissement.

Par ailleurs, alors que les caisses d'assurance maladie sont alimentées au niveau national dans certains pays (comme en France ou en Belgique), dans d'autres pays comme en Allemagne, en Espagne ou en Finlande, celles-ci proviennent de cotisations des adhérents locaux, d'où des différences d'accessibilité entre les régions. A noter que les budgets des hôpitaux sont aussi alimentés de façon locale ou nationale.

Enfin, dans plusieurs pays, les MOs, grâce à leur appartenance à une liste de médicaments spécifiques, peuvent se voir accorder un budget dédié qu'ils soient hospitaliers ou non : ce sont les cas du « High Tech Scheme » irlandais, prochainement de la liste « des médicaments coûteux et/ou innovants » français ou encore des MOs de la liste des médicaments bénéficiant d'une subvention gouvernementale aux Pays-Bas. Notons également que des programmes de santé publics spécifiques d'une maladie donnée avec des budgets dédiés ont été également mis en place, par exemple pour la maladie de Gaucher au Portugal.

Notons pour finir que, bien qu'après inscription du MO sur une liste, le remboursement soit plus systématique, il n'en reste pas particulièrement contrôlé : les listes spécifiques auxquelles appartiennent souvent les MOs (comme par exemple la Liste Spéciale autrichienne) peuvent prévoir un examen des dossiers individuellement.

#### III.4.2 MOs non inscrits sur une liste de remboursement national

Les MOs non inscrits sur une liste de remboursement officielle sont pris en charge patient par patient avec en général la soumission d'un dossier par le médecin prescripteur à l'organisme d'assurance maladie. Cette prise en charge peut intervenir après examen d'un dossier par une autorité centrale ou en dehors de toute procédure systématique. Cette situation compliquerait la prise en charge et diminuerait le niveau d'accessibilité.

Plusieurs scénarii sont à l'origine de cette situation :

- une politique nationale de non inscription des médicaments hospitaliers sur une liste de remboursement (comme au Danemark ou au Portugal) ; dans ce cas, les MOs, qui dans ces pays essentiellement hospitaliers, ne sont pas inscrits sur une liste officielle,
- l'attente de la fin de la procédure d'inscription sur la liste nationale de remboursement, notamment pour certains médicaments en Belgique ou en Autriche,
- l'absence d'une demande d'inscription sur une liste nationale de remboursement, comme la majorité des MOs disponibles en Autriche et au Royaume-Uni.
- l'impossibilité d'inscription du MO sur une liste national de remboursement (cas de la plupart des nouveaux entrants).

Dans ces cas, les budgets peuvent avoir diverses origines :

- budget public (non dédié via l'hôpital ou les caisses nationales d'assurance maladie ou dédié dans le cadre de programmes spéciaux de santé publique comme en Pologne pour certaines pathologies rares, en Belgique pour le paiement de traitements en attente d'inscription sur la liste de remboursement),
- budget accordé par le promoteur (dans un cadre humanitaire comme le fait par exemple Genzyme),
- budget privé provenant d'assurance privée ou du patient lui-même (pour financer la totalité ou une partie du traitement)

### **III.5 Délais entre la date de l'AMM et celle de la commercialisation et/ou de l'inscription au remboursement**

Un autre facteur corrélé à l'accessibilité des médicaments orphelins et étroitement lié au facteur « prise en charge » est la durée des procédures d'analyse des dossiers « prix et remboursement » dans les différents pays de l'Union. Un outil de mesure possible de ce paramètre est le suivi des délais entre la date d'AMM européenne et la date de remboursement du médicament. Cependant plusieurs difficultés ont été rencontrées pour effectuer cette mesure :

- D'abord, la date d'obtention du remboursement n'est pas toujours la date de commercialisation du produit. En effet, les médicaments orphelins peuvent être

disponibles avant la fin de l'analyse des dossiers par les autorités compétentes et même sans dépôt de dossier auprès de l'autorité compétente.

- Ensuite, les résultats de l'enquête menée auprès des Etats-Membres sur les délais d'analyse des dossiers ne sont pas suffisamment exhaustifs (Annexe 7),
- D'autre part, les différences de délais constatées sont aussi importantes entre plusieurs MOs au sein d'un même pays que pour un même produit entre les différents pays (Annexe 6).
- Enfin, il est très délicat de différencier, dans le délai « date d'AMM – date de mise sur le marché », le délai lié à la date de dépôt du dossier par l'industriel et le délai lié à l'examen du dossier. Il est en effet très clair que pour de nombreux pays (« petits pays » et nouveaux entrants en particulier), l'industriel a préféré ne pas soumettre de dossier au niveau national. Pour les nouveaux entrants, les laboratoires ont choisi d'attendre l'accession et l'extension de l'AMM européenne à ces pays avant de déposer un dossier.

### **III.6 Politique nationale en faveur des MOs**

Devant l'hétérogénéité des situations (en schématisant, chaque médicament dans chaque pays est un cas spécifique), il semble que le seul vrai facteur d'accessibilité soit une volonté forte (d'origine politique, de la part des professionnels en charge de ces pathologies ou de la part des associations de patients) de favoriser les médicaments orphelins et de faire en sorte qu'ils soient traités spécifiquement dans des schémas établis.

Ce fait est illustré par les exemples de la France et des Pays-Bas. Ces deux pays sont parmi les « meilleurs élèves » pour l'accès des MOs aux patients et ce sont aussi les seuls pays à avoir instauré un comité spécifique pour les MOs au sein de leur ministère.

## **III/ Cartographie des systèmes de fixation des prix et du remboursement dans l'Europe des 25**

Les médicaments orphelins suivent le schéma classique de fixation des prix et du remboursement dans l'Europe des 25. A noter cependant que ces médicaments sont souvent hospitaliers et donc soumis à des procédures spécifiques et qu'ils font souvent office d'exception lors des négociations et de l'obtention du remboursement à cause de considération de santé publique.

Les données qui ont été utilisées pour cette analyse figurent en Annexe 3 et 7.

### **IV.1 Critères d'évaluation du niveau de prix et du remboursement**

Il existe dans la plupart des pays une autorité compétente nationale (par exemple NICE au Royaume-Uni ou la Commission de Transparence en France) ou plusieurs autorités décentralisées (comme en Allemagne jusqu'à présent) qui publient des guidelines de référence pour les négociations du prix et du remboursement des médicaments.

Les critères utilisés peuvent être les suivants : les prix pratiqués dans les autres pays européens, le niveau d'investissement de l'industriel et le niveau d'innovation, le service médical rendu, le coûts des comparateurs ou de façon plus général le niveau de « cost effectiveness ». Cependant, pour les médicaments orphelins, la fixation du prix reste très arbitraire étant donné que par définition ces médicaments n'ont pas d'alternative et que leur niveau de bénéfice médical rendu fait souvent encore l'objet d'investigation. Face à cette situation, les autorités de santé ont un pouvoir de négociation limité et acceptent souvent le prix annoncé par l'industriel, d'autant plus qu'ils sont influencés par les médias et les associations de patients. Notons cependant que certains Etats Membres en particuliers le Royaume Uni mais aussi la Finlande et les Pays-Bas s'intéressent pour apprécier la juste valeur des médicaments orphelins au « cost effectiveness » (gain apporté par le médicament sur les dépenses globales de la prise en charge de la pathologie) et au QALY (niveau d'amélioration de la qualité de vie du patient).

## IV.2 Le prix

Les MOs, même si ils sont le plus souvent hospitaliers, peuvent aussi être disponibles en ville. Les deux systèmes de fixation des prix des médicaments ambulatoires et hospitaliers méritent donc d'être abordés.

### IV.1.1 Médicaments de ville

Dans la plupart des pays de l'UE, à part en Allemagne et au Royaume-Uni et peut-être chez certains nouveaux entrants où les prix sont libres, le prix des médicaments délivrés en ambulatoire est contrôlé par l'autorité compétente.

Notons cependant qu'au Royaume-Uni, un contrôle sur le profit global de la société est réalisé (le PPRS) qui peut entraîner une révision du prix initialement libre. Par ailleurs, en Allemagne, le prix fixé librement doit cependant être publié pour garantir son homogénéité.

### IV.1.2 Médicaments hospitaliers

En revanche, pour la plupart des MOs qui sont délivrés à l'hôpital, les prix sont le plus souvent libres. Les hôpitaux négocient indépendamment ou par groupements le prix avec l'industriel sur la base d'accords prix/volume, ce qui explique aussi les différences de prix possibles entre les hôpitaux.

Cependant, certains pays exercent un contrôle sur ces prix comme la Belgique, l'Espagne, la Grèce et l'Italie. En Espagne, un prix maximum est accepté au niveau national. En Italie, un prix public, « virtuel » dans le cas des médicaments uniquement hospitalier, est décidé au niveau national ; le prix réel du médicament délivré en pharmacie hospitalière doit être au maximum 67% de ce prix (à part quelques cas exceptionnels comme les médicaments biologiques et certains produits orphelins où ce rabais n'est pas obligatoire)

Enfin, l'exception française de « la rétrocession hospitalière » qui autorise les pharmacies hospitalières à délivrer des médicaments à des patients ambulatoires qui seront par conséquent remboursés par le système national d'assurance, est

aujourd'hui en cours de réforme : les prix autrefois libres seront contrôlés au niveau national.

### **IV.3 Le remboursement**

Les étapes de fixation du prix et d'obtention du remboursement peuvent être réalisées par la même autorité compétente (comme par exemple en Irlande, en Lituanie, en France ou dans les pays scandinaves) ou être réalisées par deux comités différents (comme en Belgique, à Malte ou en Espagne). Il semblerait, bien que les données collectées sur les délais ne soient ni exhaustives ni objectives, que l'évaluation séparée de ces deux étapes ralentisse la durée totale de la procédure. (Annexe 7).

Les niveaux de remboursement accordés ainsi que l'origine des budgets ont été abordés dans la partie III.

## IV/ Comparateurs sur les prix

### V.1 Méthodologie

Notons d'abord que cette analyse est à considérer avec précaution étant donné qu'elle se base seulement sur 10 produits. Par ailleurs, à part pour les comparaisons géographiques réalisées entre les Etats-Unis et l'Europe où un prix moyen européen sera estimé, les prix pratiqués en France seront choisis comme référence, celle-ci étant le pays où un maximum de données ont pu être récupérées.

Quatre types de comparaisons ont été réalisés :

- Une comparaison du prix des MOs européens pour leurs indications orphelines et non orphelines
- Une comparaison du PFHT moyen européen avec le PFHT américain des MOs commercialisés en Europe et aux Etats-Unis. A noter que la comparaison du coût annuel par patient n'est pas réalisable étant donné qu'aux Etats-Unis, il est extrêmement difficile de connaître le prix public moyen, car la marge réalisée par les hôpitaux n'est pas contrôlée
- Une analyse du coût des médicaments orphelins européens :
  - o Le coût individuel par patient : cette analyse consiste à chercher quels types d'indicateurs pourraient être comparés au prix individuel de chaque MO européen et elle se base sur le coût annuel par patient des MOs sur le territoire français qu'elle compare à quatre indicateurs : le service médical rendu, l'origine du principe actif, la prévalence et le coût annuel par patient des traitements à même visée thérapeutique.
  - o Le coût moyen par patient : elle positionne le coût moyen de ces MOs par patient par rapport à deux indicateurs : le coût par patient sur le territoire communautaire des MOs qui n'ont pas le statut européen et celui des médicaments non orphelins mais considérés comme chers et innovants et/ou traitant des maladies graves. Ces comparaisons qui sont indépendantes du territoire utilisent des données françaises.



- Le coût moyen par pays: elle estime d'une part le coût moyen par médicament orphelin par pays et d'autre part la part des budgets globaux pour les médicaments consacrée aux MOs européens aujourd'hui et après dix ans de règlement. Cette analyse a été réalisée en France et aux Pays-Bas où un maximum de données est disponible.
- Une analyse des revenus potentiels des médicaments orphelins, revenus qui seront estimés sur la base des données actuelles disponibles.

## **V.2 Comparaison du prix des MOs européens pour leurs indications orphelines et non orphelines**

Les deux seuls MOs européens ayant reçu l'AMM pour une indication orpheline alors qu'ils étaient déjà commercialisés pour des indications non orphelines sont Onsenal et Photobarr (Annexe 1). Rappelons que Glivec a certes deux indications mais qui sont toutes les deux orphelines et que le prix de ce médicament est le même quelque soit l'indication.

A ce jour, cette comparaison pour Onsenal et Photobarr n'a pu être réalisée car ces médicaments très récemment autorisés n'ont pas encore obtenu de prix par les Etats-Membres. Les quelques données collectées précisent seulement que Onsenal, bien qu'ayant changé de nom de marque et de présentation, n'a pas changé de formulation par rapport à Celebrex et que ce médicament est commercialisé aux Etats-Unis pour les indications non orphelines et orphelines avec le même nom de marque, la même présentation et le même prix.

## **V.3 Comparaison du PFHT des MOs américains et européens**

Le PFHT des 8 MOs commercialisés sur le territoire européen et américain est environ le même (Annexe 9). En ce qui concerne le coût annuel par patient, il est difficile de conclure sur les différences entre l'Europe et les Etats-Unis, d'une part parce que les données américaines sont inconnues, d'autre part parce que les avis divergent sur la question.

## V.4 Analyse du coût des médicaments orphelins européens

### V.4.1 Analyse du coût individuel par patient des médicaments orphelins européens

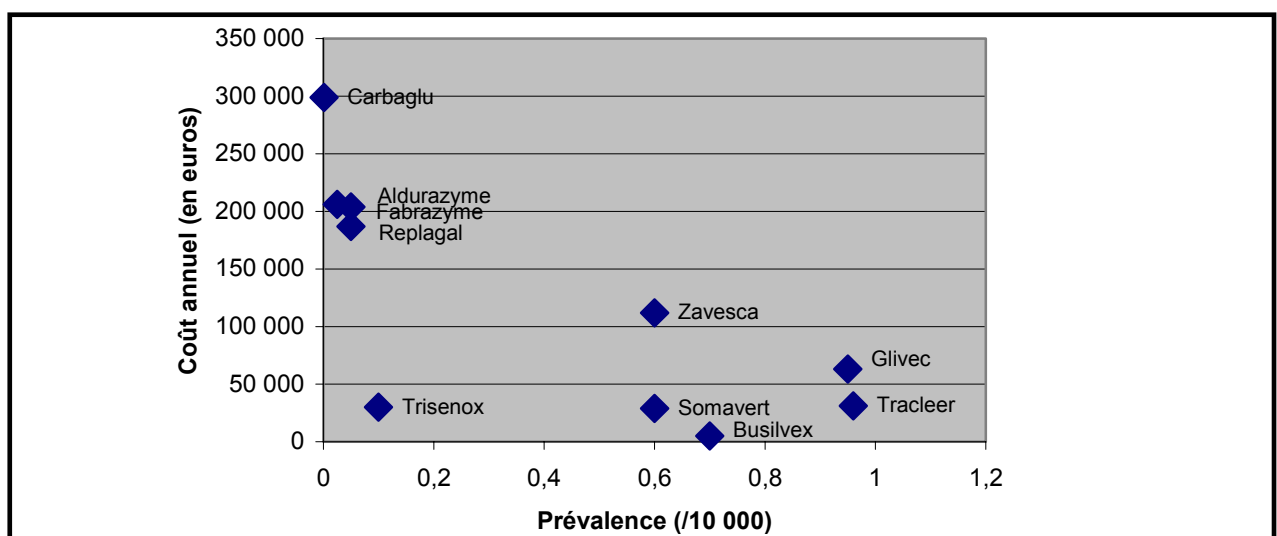
#### *V.4.1.1 Service médical rendu, origine du principe actif et prévalence*

Une corrélation semble exister uniquement entre le coût par patient des MOs et la prévalence des maladies ou conditions indiquées.

En ce qui concerne le service médical rendu (Annexe 2), les 2 MOs qui ont la meilleure appréciation française (ASMR de niveau I) ne sont pas les plus chers. Il est en effet très difficile d'estimer le service médical rendu des médicaments orphelins. Les experts médicaux manquent de recul pour connaître le réel impact de ces médicaments sur la durée de vie et la qualité de vie des patients. Preuve en est l'absence d'ASMR en France pour certains de ces MOs (Annexe 1).

Par ailleurs, une corrélation entre coût par patient des MOs et origine du principe actif ne peut être conclue (Annexe 2) étant donné que le produit le plus cher est dans l'une des deux catégories des principes actifs les moins innovants et que l'un des moins chers dans celle des plus innovants.

En revanche, la figure 1 montre que plus la maladie ciblée est rare, plus le traitement par patient est cher.



**Figure 1 : corrélation entre coût annuel par patient et prévalence**

#### *V.4.1.2 Coût annuel par patient des traitements à même visée thérapeutique*

Le coût par patient des 10 MOs étudiés peut être comparé avec celui de traitements à même visée thérapeutique. Précisons cependant que ces traitements (sauf les cas exceptionnels de Fabrazyme avec Replagal et de Tracleer avec Flolan et Ventavis) ne sont pas des alternatives mais interviennent à d'autres niveaux dans le schéma thérapeutique.

Trois types de situation sont ressortis de l'analyse (Annexe 10) :

- des traitements chirurgicaux (transplantation de moelle osseuse, transplantation pulmonaire, résorption de caillots,...) qui dans la plupart des cas sont de 2 à 3 fois plus chers que les MOs étudiés,
- des médicaments orphelins sans le statut européen (comme Cerezyme ou Flolan) ou non orphelin (chimiothérapie classique) de 1,5 à 3 fois plus chers que les MOs étudiés
- enfin, des médicaments orphelins sans le statut européen (comme Ammonaps ou Myleran) de 10 à 20 fois moins chers que les MOs étudiés. Notons que, dans ce cas, le coût supérieur des MOs étudiés s'explique par un bénéfice médical rendu supérieur (meilleure spécificité, meilleure absorption, meilleure observance,...).

#### V.4.2 Analyse du coût moyen par patient des médicaments orphelins européens

Le coût moyen par patient des 10 MOs étudiés sur le territoire français est environ 3 fois plus élevé que celui des MOs qui n'ont pas le statut européen (MOs importés des Etats-Unis et/ou commercialisés avant le règlement comme Cystagon, Cerezyme, Tobi ou Flolan,...) (Annexe 11). Il est aussi environ 10 fois plus élevé que celui des médicaments non orphelins mais considérés comme chers car innovants et/ou traitant des maladies graves (comme les trithérapie, chimiothérapie, Remicade, Actilyse ou Aranesp,...) (Annexe 12). Ces deux constats sont cependant à considérer avec précaution, une fois encore à partir du faible nombre de produits sur lesquels se base l'analyse (l'échelle de coûts des 10 MOs étudiés est comprise entre 6 000 euros et 300 000 euros alors que déjà dans les 4 MOs plus récemment autorisés, le coût

annuel par patient de Onsenal, si il ne diffère pas de celui de Celecoxib serait de 2000 euros<sup>5</sup> et sortirait de cette échelle).

#### V.4.3 Analyse du coût moyen par pays des médicaments orphelins européens

Même si, comme vu précédemment, le coût annuel par patient de ces médicaments orphelins est supérieur à celui des autres traitements déjà considérés comme chers, leur coût ramené à la population totale d'un pays serait moins important que ces médicaments. En effet, la prévalence des maladies rares étudiées est en moyenne 100 fois moins élevée que celle des pathologies indiquées pour les médicaments de comparaison comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde, l'HIV ou la DMLA (Annexe 13).

De surcroît, les MOs représentent aujourd'hui une faible part des budgets de santé nationaux.

A partir d'analyses réalisées sur les territoires français et néerlandais (Annexe 14 et 14'), le coût total des MOs européens par pays a été estimé en 2004 entre 0,7 et 1% des budgets nationaux dédiés aux médicaments.

Cependant, cette part pourrait devenir non négligeable après 10 ans de règlement. Les analyses françaises et néerlandaises prévoient qu'elle atteigne 6 à 8% des budgets globaux d'ici 2010.

#### V.5 Analyse des revenus potentiels des médicaments orphelins européens

Les revenus potentiels de certains des 10 MOs étudiés ont été évalués à partir des chiffres d'affaires actuels, du marché potentiel en nombre de patients (obtenu à partir des données épidémiologiques modifiées selon la place du médicament dans le schéma thérapeutique et de la présence de traitements concurrents indirects) et de la pénétration actuelle du marché (données françaises sur le nombre de patients traités en Annexe 15). Rappelons par ailleurs que cette estimation est basée sur des données épidémiologiques qui ne sont pas totalement fiables et qui peuvent évoluer positivement ou négativement, et sur l'hypothèse de non concurrence alors que

---

<sup>5</sup> DHOS, Dutch Steering Committee Orphan Drugs

malgré l'exclusivité de marché, des médicaments non similaires concurrents pourraient être commercialisés. Enfin, pour éviter l'introduction d'un biais avec le cas non représentatif du statut européen des MOs des deux médicaments directement concurrents Fabrazyme et Replagal, le marché potentiel cumulé de ces deux MOs a été considéré.

Cette analyse conclut que les chiffres d'affaires potentiels estimés sont compris entre 100 millions et 1,5 milliards d'euros selon les médicaments (Annexe 16). Ainsi, bien qu'il soit possible pour certains MOs de devenir des « blockbusters », les ventes même maximales de ces médicaments restent inférieures aux ventes réelles du « top ten » des médicaments qui sont comprises entre 2 et 7 milliards d'€ (chiffres de 2002, Annexe 16).

## Synthèse

- Les différences de coût annuel par patient entre les pays de l'UE25 pour un même MO peuvent atteindre 70%. Ces disparités sont plus le résultat de politiques de distribution et de taxations différentes entre les pays que de différences du prix fabricant original qui est plutôt homogène entre les pays et qui reflète la volonté des sociétés d'harmoniser leur prix (prix également équivalent à celui pratiqué aux Etats-Unis).
- En ce qui concerne l'accessibilité des MOs en Europe, il apparaît que la mesurer est très difficile en partie parce que la délivrance de ces médicaments souvent hospitaliers n'est pas contrôlée. Deux constats ressortent cependant de l'analyse : d'une part, plus de la moitié de ces MOs sont commercialisés dans les quinze premiers pays de l'UE et d'autre part les quelques « bons élèves », c'est à dire les pays où un maximum de MOs sont inscrits sur une liste de remboursement et bénéficient donc d'un remboursement systématique, seraient la France, l'Allemagne, l'Espagne, les Pays-Bas et la Suède.
- Liés à l'accessibilité, les systèmes nationaux de fixation du prix et de remboursement des MOs ne diffèrent pas de ceux utilisés pour les médicaments classiques. Notons cependant que, de par leur appartenance dans certains pays à une liste de produits spécifiques et leur délivrance souvent hospitalière, leur prix est plus fréquemment libre et leur remboursement total. Par ailleurs, les Etats Membres ont peu de pouvoir lors des négociations puisque ces médicaments n'ont pas d'alternative thérapeutique et qu'ils font souvent encore l'objet d'investigations. Enfin, les MOs sont plus partiellement remboursés dans les nouveaux pays entrants dont les budgets de santé peuvent être 10 fois moins élevés que pour les autres Etats Membres.
- Enfin, en ce qui concerne la justesse du prix des MOs, bien que le coût moyen par patient d'un MO soit plus élevé que celui des autres médicaments considérés comme chers en Europe, d'une part ce coût n'est pas plus élevé que celui des traitements à même visée thérapeutique, et d'autre part le coût global des MOs ne représente aujourd'hui qu'une faible part des budgets globaux dédiés aux médicaments, vue l'étroitesse des marchés considérés.