

Etude relative aux médicaments orphelins

Phase II

**Eléments de réflexion visant à
permettre l'application de
l'article 8.2 du règlement CE
n°141/2000 concernant les
médicaments orphelins**

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

Table des matières

Préambule.....	4
I. Définition de la notion de profitabilité et du périmètre de son évaluation	12
II. Evaluation de la profitabilité	21
II. 1. Schéma général des méthodes d'évaluation de la profitabilité d'un médicament orphelin.....	21
II.2 Méthodes d'évaluation de la profitabilité basée sur un indicateur « revenus moins coûts »	22
II.3 Méthodes d'évaluation de la profitabilité basée sur un indicateur « revenus ».....	29
III. Données : sources, validation, évaluation des comparateurs	34
IV. Procédures pour l'évaluation de la profitabilité.....	36
V. Conclusion.....	40

Préambule

L'Union Européenne s'est dotée d'un dispositif spécifique aux Médicaments Orphelins en 1999, via le règlement EC141/2000, qui vise à promouvoir la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments orphelins en Europe, et à ainsi améliorer la prise en charge des patients atteints d'affections rares.

Le caractère incitatif de ce règlement est unanimement reconnu, et validé par son bilan positif après 5 ans d'existence.

A ce jour, 191 désignations orphelines ont été enregistrées par le COMP et 15 autorisations de mise sur le marché de médicaments orphelins par le CPMP. 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.

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 AMMs par an qui a progressé de 25 à 30% par an (Figure 1).

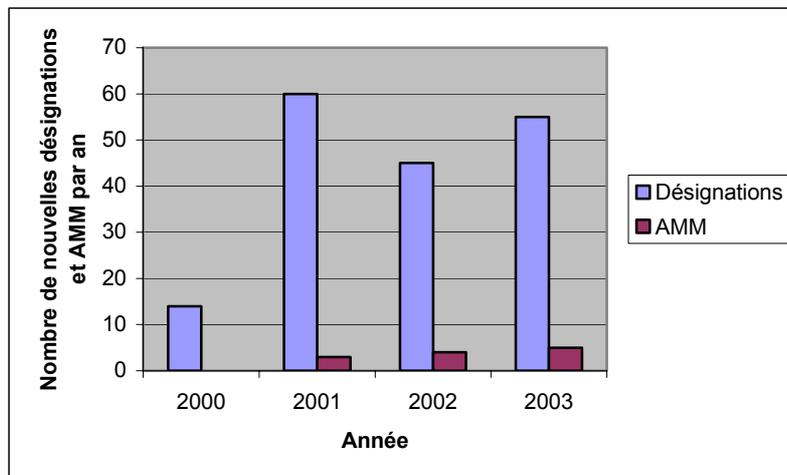


Figure 1 : dynamique sur le nombre des désignations et d'autorisations de mise sur le marché des médicaments orphelins depuis 2000

A noter également que ce règlement a favorisé d'une part la formation d'une pépinière de nouvelles entreprises (puisque environ 80% des promoteurs sont des petites et moyennes entreprises) et d'autre part la stimulation de la recherche européenne (puisque environ 80% des produits ont été désignés d'abord en Europe sur la base d'une recherche européenne).

Parmi les mesures incitatives, l'octroi d'une exclusivité de marché pour 10 ans après l'AMM est citée comme étant la principale. Son intérêt pour les médicaments qui ne sont pas, ou plus, protégés par un brevet est évident. Il nous a été également confirmé à maintes reprises que cette exclusivité commerciale avait un impact psychologique très important, et ce pour tous les Médicaments Orphelins, y compris les plus innovants. Elle encourage en effet les investisseurs à engager des fonds dans de jeunes entreprises ; elle incite les entreprises plus matures à se lancer dans des développements *ad hoc*, à la fois dans la perspective de développer une image positive de l'entreprise sur le thème des maladies rares, mais aussi d'accélérer la mise sur le marché d'un nouveau produit afin d'améliorer le temps de retour sur investissement. Enfin le statut orphelin peut, dans certains pays, faciliter la prise en

charge de ces médicaments par les systèmes d'assurance maladie, ce qui est bien évidemment un moteur de développement du marché. Il faut néanmoins préciser que cet aspect des choses n'est vrai que dans les pays européens qui ont effectivement mis en place une véritable politique en faveur des Médicaments Orphelins.

Il faut rappeler que par cette limite de 10 ans, le règlement européen se veut plus attractif que le règlement américain, dans lequel l'exclusivité de marché n'est que de 7 ans (cf. annexe 1). Le succès du développement des Médicaments Orphelins en Europe même repose en partie sur cet avantage et permet de combler le retard pris.

Dans le règlement, l'article 8.2 mentionne que « cette période [d'exclusivité commerciale] peut toutefois être ramenée à six ans s'il est établi, à la fin de la cinquième année, que pour le médicament concerné, les critères [de désignation] énoncés à l'Article 3 ne sont plus remplis, et, entre autres, s'il est démontré, en se fondant sur les données disponibles, que la rentabilité est suffisante pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité commerciale ». La Commission est en charge d'établir des guidelines détaillées pour l'application de cet article. En particulier, la Commission souhaite disposer d'un outil qui permette d'évaluer la rentabilité d'un Médicament Orphelin après 5 ans de commercialisation.

L'objectif précis de la mission confiée à ALCIMED est de proposer les options envisageables pour mesurer la rentabilité d'un produit orphelin au bout de 5 ans de commercialisation. Il convient de préciser ici que ce rapport n'a pas pour objectif de prendre position ni de juger du niveau de rentabilité de tel ou tel produit.

Pour ce faire, nous avons interrogé les différentes parties prenantes autour des médicaments orphelins : industriels ayant des Médicaments Orphelins commercialisés ainsi que leur instance représentative, l'EBE (Emerging Biotechnology Enterprise), représentants des autorités de santé des différents Etats Membres (à la fois impliqués dans l'évaluation du médicament et dans sa prise en charge ainsi que dans la gestion du dossier « Médicaments Orphelins » à l'échelon

national), associations de patients et leur alliance européenne Eurordis, l'EMA et le COMP. Quelques experts non spécialisés dans les médicaments orphelins nous ont également apporté leur support.

Nous tenons à tous les remercier ici de leur coopérativité. Nous nous attacherons à retranscrire les points de vue des uns et des autres fidèlement.

Aucun consensus quant à un outil acceptable et faisable pour mesurer la rentabilité d'un Médicament Orphelin n'a pu se dégager à ce jour entre toutes les parties. C'est pourquoi nous proposons dans ce rapport des options, ou familles d'options, envisageables, lesquelles devront être considérées comme des supports de discussion lors de futures réunions de travail réunissant les différents acteurs impliqués.

Lors de nos investigations, de nombreuses remarques issues des parties concernées par l'article 8.2 nous ont été formulées, que nous avons souhaité poser en préambule de la réflexion sur les outils de mesure proprement dits.

La première remarque est essentielle, car elle est partagée par l'ensemble des parties rencontrées : est-ce le bon moment pour se poser la question de la rentabilité des Médicaments Orphelins ?

Le règlement est en effet encore jeune, et l'ensemble du dispositif qu'il décrit n'est pas encore en place, notamment les mesures incitatives nationales. L'accessibilité des Médicaments Orphelins dans l'ancienne Europe des 15, et plus encore dans l'Europe des 25 actuelle, nécessite encore beaucoup d'efforts, et est sans conteste la priorité actuelle, d'autant plus que nous disposons de très peu de recul sur la commercialisation même des Médicaments Orphelins.

La deuxième question qui se pose est celle de l'impact potentiellement délétère de l'application de l'article 8.2 sur le développement de nouveaux médicaments orphelins en Europe. En effet, la levée de l'exclusivité de marché, même si elle était justifiée, risquerait de réduire fortement l'attractivité du règlement pour les industriels, ne serait-ce qu'en cassant la valeur psychologique de cette incitation. De plus, la mise en application d'une telle mesure aurait un impact en terme d'image extrêmement néfaste pour le sponsor incriminé, qui ne manquerait pas de rejaillir sur l'ensemble des industriels développant des Médicaments Orphelins, voire de décourager les initiatives de nouveaux sponsors potentiels. Par ailleurs réduire la durée d'exclusivité à 6 ans, comme cela est proposé par l'article 8.2, contribuerait à entamer la compétitivité de l'Europe par rapport aux Etats-Unis, où cette période est de 7 ans.

Enfin, il semble clair que le principal objectif à la saisie de la Commission par un Etat Membre pour l'application de l'article 8.2 soit la maîtrise des dépenses de santé, via un meilleur contrôle du prix des Médicaments Orphelins, jugés aujourd'hui par certains comme coûteux. Or la corrélation entre la levée de l'exclusivité de marché et la baisse du prix des Médicaments Orphelins n'est pas établie. En effet, l'objectif recherché serait essentiellement de permettre l'introduction d'une compétition directe là où par définition il ne peut aujourd'hui pas y en avoir. De nombreuses raisons

permettent de penser que lever l'exclusivité à 5 ans ne permettrait pas d'introduire cette compétition.

Tout d'abord, la plupart des produits orphelins disposent d'une protection grâce aux brevets ou au système de protection des données, et la levée de l'exclusivité commerciale ne permettrait de ce fait pas l'introduction sur le marché de « me-too ».

Ensuite, même dans le cas où le produit ne serait plus protégé de cette manière au bout de 6 ans, quelle entreprise prendrait le risque de se lancer dans des développements sans certitude que l'exclusivité sera effectivement levée ?

Quant à commencer un développement à partir de la levée de l'exclusivité, cela est envisageable mais 4 ans paraissent courts pour développer, enregistrer et lancer la commercialisation d'un produit concurrent. Même pour un pur générique, cela nécessiterait au moins des études de bioéquivalence, dans le cas où les données cliniques du princeps ne sont pas protégées.

Il paraît plus probable que des compétiteurs se préparent pour commercialiser le produit au bout des dix ans. C'est par exemple ce qui s'est produit dans 30% des cas aux Etats-Unis, après l'expiration de l'exclusivité commerciale de 7 ans (cf. annexe 1).

Deux situations sont cependant imaginables pour qu'il y ait introduction de compétiteurs après 6 ans. La première correspond à l'existence d'un produit générique sur le marché, indiqué pour d'autres pathologies non orphelines, au moment de la levée de l'exclusivité commerciale. Cette situation est cependant peu probable puisque dans ce cas, les acheteurs acquerraient, pour la pathologie orpheline, le produit générique à bas prix plutôt que celui ayant une AMM formelle.

La seconde situation correspond à l'existence de produits ayant été développés sur l'indication orpheline, mais n'ayant pu obtenir leur AMM pour cause de similarité avec un produit déjà autorisé. Ce cas pourrait se présenter, mais restera malgré tout rare.

Il est aussi clair qu'il n'existe pas de lien direct entre prix et exclusivité de marché. Sont ainsi aujourd'hui commercialisés des médicaments, orphelins aux Etats-Unis mais ne disposant pas du statut européen, et visant les mêmes maladies rares que certains Médicaments Orphelins européens. Ces médicaments, qui ne bénéficient pas de l'exclusivité de marché en Europe, ont des prix néanmoins très élevés, et parfois du même ordre de grandeur que les Médicaments Orphelins européens correspondants (cf. phase I de cette étude). Cette situation se retrouve par exemple dans le cas de la maladie de Gaucher ou dans l'hypertension artérielle pulmonaire.

Enfin, l'exclusivité de marché n'empêche pas la compétition, comme c'est aujourd'hui le cas dans l'hypertension artérielle pulmonaire. L'introduction de nouveaux traitements orphelins dans cette indication n'a d'ailleurs pas entraîné de baisse de prix nette.

L'ensemble de ces considérations font dire à certains acteurs du domaine que l'article 8.2 ne devrait ainsi pas être appliqué, purement et simplement. Les risques encourus (perte d'attractivité) semblent en effet trop importants au regard des bénéfices réels envisageables.

Par ailleurs, l'expérience américaine va dans le même sens : même si aucune mesure de révision du statut orphelin ou de levée de l'exclusivité commerciale en fonction de la rentabilité n'existe dans le règlement américain (annexe 1), des solutions ont été envisagées pour limiter la portée de l'exclusivité commerciale. Cependant, ces solutions ont été rejetées par le Président Bush Senior qui déclarait dans les années 1990 : « je crois que nous ne devons pas mettre en danger le succès de ce règlement, qui est dû pour une grande part à l'existence d'une exclusivité de marché ... Affaiblir la disposition sur les 7 ans d'exclusivité découragerait certainement le développement de médicaments orphelins dont nous avons désespérément besoin. ». Aujourd'hui, la FDA refuse de réévaluer les Médicaments Orphelins, sur quelque critère que ce soit, pendant les 7 années d'exclusivité commerciale (annexe 1).

Malgré cela et indépendamment des considérations qui précèdent, le mandat d'ALCIMED portait bien sur la définition d'un outil de mesure de la profitabilité, thème que nous nous proposons à présent d'aborder.

I. Définition de la notion de profitabilité et du périmètre de son évaluation

Afin de mesurer la profitabilité d'un médicament orphelin à 5 ans, il convient d'abord de définir la notion de profitabilité ainsi que le périmètre sur lequel cette mesure doit être faite.

Notion de profitabilité

Il est délicat de parler de profitabilité d'un produit, car la définition de ce terme n'existe pas véritablement d'un point de vue comptable ou tout du moins en ce qui concerne les données légales qui doivent être publiées par l'entreprise. On parle en général de profitabilité d'une entreprise, liée à un portefeuille de produits et à un ensemble d'activités qui sont ensuite consolidées. La comptabilité incluant l'ensemble des revenus et des dépenses liées à un produit existe à certains niveaux, comme par exemple à l'échelle d'une filiale de commercialisation ou de la branche de l'entreprise chargée de la commercialisation. Mais dans ce cas, les coûts de Recherche et Développement par exemple ne sont pas comptabilisés. Par ailleurs, cette comptabilité « produit » est un outil de gestion interne pour l'entreprise et n'a rien de légal : elle n'est pas publiquement disponible, même pour les sociétés cotées en bourse, et n'est pas auditée comme des comptes légaux. Même mise à disposition, une comptabilité produit de ce type serait donc difficilement vérifiable.

Il est intéressant de rappeler que le principal système de santé qui évalue la profitabilité des médicaments est le système anglais du PPRS (Pharmaceutical Price Regulation Scheme), qui raisonne à l'échelle de l'entreprise, et non du produit. Il n'existe d'ailleurs à notre connaissance aucun système au monde qui évalue la profitabilité d'un produit.

Pour l'ensemble de ces raisons, nous considérerons ici que le terme « profitabilité » désigne très globalement ce que l'entreprise dégage comme bénéfice grâce à un produit donné. Les outils proposés permettront d'évaluer cette profitabilité, mais ne permettront pas d'obtenir un chiffre absolu. On parlera donc plutôt d'indicateurs de profitabilité.

ALCIMED proposera deux types d'indicateurs :

- Un premier type consiste à considérer la profitabilité comme la différence entre des revenus et des coûts. Plusieurs sous-types d'indicateurs seront proposés
- Un second type consiste à considérer que la profitabilité est largement dépendante des revenus, et que la « suffisance » d'une profitabilité peut tout à fait être estimée sur la base d'une suffisance de revenus.

Indications considérées

L'une des questions soulevées est de savoir si la profitabilité d'un médicament à 5 ans doit être mesurée sur une indication orpheline uniquement, si elle doit être mesurée sur l'ensemble de ses indications orphelines, ou si elle doit être mesurée sur l'ensemble de ses indications.

La question peut se poser par exemple pour des médicaments comme Glivec, qui a aujourd'hui deux indications orphelines, ou pour Onsenal, qui vient d'être accepté pour une indication orpheline alors que ce produit est par ailleurs largement diffusé sur des indications non orphelines. Selon toute vraisemblance, des cas similaires se multiplieront à moyen / long terme.

La question est clé, notamment dans la perspective de l'évaluation de la profitabilité, car l'inclusion dans cette évaluation d'indications non orphelines par exemple modulera très clairement le niveau de profitabilité.

Il semble aujourd'hui clair que, puisque la désignation orpheline est donnée pour un couple (produit x indication), la mesure de la rentabilité doit être effectuée sur une indication orpheline uniquement. Pour Glivec, cela signifierait évaluer d'abord la rentabilité sur la leucémie myéloïde chronique 5 ans après l'AMM qui date du 7 novembre 2001, puis une nouvelle évaluation 6 mois plus tard sur les tumeurs stromales gastro-intestinales, pour lesquelles l'AMM a été attribuée le 24 mai 2002.

Ce raisonnement, plus fidèle au règlement, est aussi plus compliqué car pour tous les Médicaments Orphelins bénéficiant par ailleurs d'autres indications, il s'agira d'identifier précisément les éléments de rentabilité de l'indication orpheline considérée parmi les éléments de rentabilité du produit au global, et ce quelle que soit la méthode de mesure utilisée.

Dans le même sens, la question des revenus liés à la prescription hors AMM de ces produits a été soulevée. Même si le niveau de cette prescription est souvent faible dans l'industrie pharmaceutique (au-delà d'un certain seuil, l'industriel a intérêt à demander une extension d'indication pour pouvoir promouvoir son produit), il peut arriver que le « *off-label* » génère des revenus non négligeables pour l'entreprise. Plusieurs considérations doivent être soulevées à ce stade :

- pour la majorité des Médicaments Orphelins actuellement sur le marché, il existe peu de risque de prescription hors AMM, puisque les mécanismes d'action et / ou le ratio bénéfice / risque de ces produits ne sont pas, ou rarement, de nature à faire envisager une efficacité sur d'autres pathologies (cas par exemple des enzymothérapies substitutives)
- la prescription hors AMM n'est pas du ressort de l'industrie, qui donc pourrait se considérer comme « pénalisée » pour des faits qu'elle ne maîtrise pas.
- exclure cette source de revenus de l'évaluation de la rentabilité serait juste au regard du règlement (désignation pour un couple produit x indication)
- Inclure cette source de revenus pourrait au contraire inciter l'Industrie à développer des essais et à promouvoir de la recherche sur d'autres

indications, ce qui est aussi l'objectif du règlement. En effet, en incluant le « *off-label* » dans l'évaluation de la rentabilité, le risque de voir l'exclusivité de marché levée augmente. Afin de maintenir cette exclusivité, l'industriel pourrait souhaiter effectuer un développement spécifique et obtenir une AMM pour les indications concernées.

- Dans tous les cas, le suivi de la prescription hors AMM est possible grossièrement grâce aux enquêtes de prescription réalisées par des instituts comme IMS, mais n'est pas toujours aisé et fiable, même pour l'industriel.

Il faut aussi mentionner qu'à l'opposé du « *off-label* » existe le don de produit dans le cadre de programmes humanitaires, qui représente des « revenus négatifs pour l'industriel ». Dans une démarche précise et exhaustive, il faudrait inclure ces dons dans les éléments considérés lors de la mesure de la rentabilité.

Produits concernés

L'Industrie considère au vu du règlement que la rentabilité ne doit être évaluée que pour les produits qui auraient été désignés sur le critère économique. Cela revient à laisser l'entreprise libre de la meilleure méthode permettant d'évaluer la rentabilité d'un produit. En effet, à ce jour, aucune méthode de calcul n'est proposée, notamment dans la Communication de la Commission de Juillet 2003 qui précise les modalités pour l'examen du critère économique. On peut donc imaginer qu'il s'agit de demander à l'entreprise concernée de soumettre au moment de la désignation un dossier « rentabilité » qu'elle devra défendre devant un comité d'experts qui jugera de la pertinence et de la véracité de l'approche proposée. Ce même comité serait aussi seul juge du niveau de « suffisance » de la rentabilité ainsi calculée. La rentabilité à 5 ans serait jugée sur les mêmes éléments que ceux fournis initialement, en vérifiant que les prévisions réalisées se sont effectivement vérifiées. Il convient à ce stade de préciser qu'à ce jour en Europe, aucun médicament n'a été désigné orphelin sur la base d'un critère « rentabilité ». Aux Etats-Unis aussi, très peu de médicaments ont été désignés sur ce critère (2 sur environ 250 désignations au total), malgré un recul nettement plus important puisque le règlement américain date de 1983.

Pour les médicaments désignés sur le critère de prévalence, l'Industrie suggère que seule la prévalence devrait être révisée au bout de 5 ans. C'est-à-dire qu'il serait nécessaire de vérifier que la prévalence connue au moment de la désignation et de l'AMM est toujours en deçà des 5 pour 10 000, 5 ans après l'AMM. L'exemple américain montre en effet que la commercialisation d'un produit peut permettre de découvrir des patients qui n'étaient pas comptabilisés initialement. Dans le cas de la maladie de Fabry par exemple, on s'est rendu compte après quelques années de commercialisation que la pathologie ne touchait pas seulement les hommes, mais aussi les femmes. Dans ce cas, la prévalence double, même si dans ce cas précis elle reste inférieure au seuil de désignation.

Dans le cas d'une révision sur les critères initiaux de désignation, l'Industrie admet que l'exclusivité de marché doit être levée si ces critères ne sont plus vérifiés au bout de 5 ans.

Plusieurs options co-existent donc à ce jour pour la Commission :

- ne réviser sur la rentabilité que les produits ayant été désignés sur ce même critère (solution préconisée par les industriels) ;
- ne réviser que les produits pour lesquels une note d'information a été déposée par un Etat Membre, et ce quel que soit le critère de désignation initial.

La possibilité de réviser la rentabilité de tous les médicaments orphelins, de façon systématique, est unanimement rejetée par l'ensemble des parties concernées en l'état actuel du règlement.

Nous tenons à souligner que la solution des industriels est relativement simple à appliquer, et permet de s'affranchir de tout débat juridique potentiel quant à l'interprétation du texte de loi. En revanche, même si elle donne une voie pour l'application de l'article 8.2, elle ne répond pas complètement à l'objectif de cette étude, à savoir proposer des méthodes pour évaluer la rentabilité d'un Médicament Orphelin après 5 ans de commercialisation. Pour cette raison, cette approche ne fera pas l'objet de plus d'investigations.

Champ géographique

Le champ géographique d'évaluation doit aussi être discuté. Trois options existent :

- raisonner à l'échelle européenne,
- raisonner à l'échelle internationale,
- raisonner à l'échelle nationale.

Il semble que le raisonnement international soit aujourd'hui le plus applicable, puisque l'ensemble des entreprises du médicament fonctionne aujourd'hui à l'échelle planétaire, ce qui signifie en particulier que les éléments constitutifs de la profitabilité d'un produit (coûts et revenus) n'ont en général pas d'appartenance géographique : il n'est pas rare qu'un produit soit découvert et développé pré-cliniquement aux Etats-Unis, que son développement pharmaceutique et industriel soit effectué en fonction de l'implantation actuelle des compétences industrielles de l'entreprise, et que son développement clinique soit fait dans plusieurs pays, en général à la fois en Europe et aux Etats-Unis, voire au Japon.

Mais le raisonnement international peut être aussi le plus discutable : quelle est la légitimité de l'Union Européenne à inclure dans ses évaluations ou ses décisions des données ou des faits qui n'ont pas d'appartenance géographique européenne ?

Enfin, on peut se poser la question du raisonnement national : dans le cas où la demande de réévaluation de l'exclusivité commerciale sur la base de la profitabilité proviendrait d'un Etat Membre ou d'un groupe d'Etats Membres, ne serait-il pas justifié de n'évaluer la profitabilité qu'à l'échelle d'un ou plusieurs pays ? Dans ce cas, se posera bien évidemment la question de la portée géographique de la levée de l'exclusivité de marché : cette décision peut-elle être prise au niveau national ? Si tel était le cas, il n'est pas évident qu'un concurrent apparaisse uniquement sur le ou les marchés en question et que les règles normales de marché soient rétablies.

De prime abord, il peut sembler que le raisonnement à l'échelle européenne soit le meilleur compromis, et nous verrons que le choix du champ géographique est étroitement lié à celui de la méthode de calcul de la profitabilité.

Champ temporel

L'évaluation de la rentabilité à 5 ans requiert aussi de définir précisément l'échéance de temps sur laquelle réaliser cette évaluation : doit-on considérer la rentabilité sur la 5^{ème} année, en ne tenant compte à ce moment que des revenus, et éventuellement des coûts encourus cette année là ? Doit-on au contraire considérer un cumul des coûts et des revenus pendant l'ensemble de la période qui s'écoule entre le début du processus de développement jusqu'à la fin de la 5^{ème} année de commercialisation après l'AMM européenne ? Selon les options considérées, l'échéance de temps à considérer sera discutée.

II. Evaluation de la profitabilité

II. 1. Schéma général des méthodes d'évaluation de la profitabilité d'un médicament orphelin

L'évaluation de la profitabilité requiert schématiquement deux étapes : sa mesure, puis l'évaluation du résultat de la mesure en regard de la notion de suffisance. Il s'agit donc de définir une méthode pour chacune de ces étapes.

Nous avons déjà évoqué que la mesure de la profitabilité peut reposer sur la mesure de deux indicateurs,

- un indicateur « revenus moins coûts »
- un indicateur « revenus »

Quant à l'estimation du niveau de suffisance du résultat obtenu, il paraît nécessaire d'opérer par comparaison avec des valeurs solides et reconnues comme valables par toutes les parties concernées. Une telle évaluation par comparaison s'inscrit dans la volonté de transparence de la Commission Européenne. Deux grands types de comparateurs peuvent être imaginés,

- un comparateur « externe » qui pourra être par exemple une valeur de profitabilité moyenne de l'industrie pharmaceutique, ou celle d'un fond de capital risque.
- un comparateur intrinsèque au médicament évalué, qui serait une valeur de profitabilité estimée au moment de l'AMM. Cette approche nécessiterait la mise en place d'une procédure en deux temps : évaluation au moment de l'octroi de l'AMM et réévaluation après 5 ans de commercialisation. Cette procédure n'étant pas prévue dans le règlement actuel, nous discuterons plus loin de ses conséquences.

Dans la pratique, le détail des méthodes de mesure de la profitabilité basées sur les deux grands types d'indicateurs fait apparaître plusieurs sous-options, qui vont être explicitées maintenant.

II.2 Méthodes d'évaluation de la profitabilité basée sur un indicateur « revenus moins coûts »

II.2.1 Evaluation précise, dite approche « **comptable » **complète****

Cette approche vise à mesurer la profitabilité de manière à ce qu'elle se rapproche le plus possible de la réalité pour l'entreprise. Autrement dit, elle vise à déterminer quelle est la contribution d'un produit sur une indication au résultat de l'entreprise. Dans cette option, la profitabilité est évaluée en prenant en compte l'ensemble des coûts encourus pour développer, fabriquer et commercialiser le produit.

L'approche comptable pose essentiellement la question de la manière d'allouer des coûts à un produit sur une indication donnée sachant que ces coûts peuvent, pour l'entreprise et au regard de sa comptabilité analytique actuelle, n'être ni indication-spécifique, ni même produit-spécifique.

L'analyse du compte d'exploitation d'une entreprise pharmaceutique permet de mettre en évidence la nature des dépenses encourues par l'entreprise pour son activité. Il s'agit essentiellement :

- de dépenses de recherche et développement
- de dépenses liées aux démarches réglementaires
- de dépenses de fabrication et de logistique
- de dépenses de commercialisation
- de dépenses administratives diverses (gestion, comptabilité, ressources humaines, informatique, ...)
- de dépenses liées aux brevets et licences.

Considérant maintenant la question des coûts imputables à un produit donné sur une indication donnée, les remarques suivantes peuvent être faites :

- à ce stade, se pose la question des dépenses qu'il convient d'inclure dans cette évaluation. En effet, si les revenus du produit sont évalués sur une seule indication orpheline, faut-il inclure des frais qui ne seraient pas directement liés à l'indication ? Et même dans le cas d'une évaluation sur l'ensemble des indications d'un produit, il est raisonnable de convenir que l'industrie engage des frais non corrélés à un produit en particulier, mais qui doivent être comptabilisés dans l'estimation de la profitabilité de l'entreprise. C'est par exemple le cas des frais de R&D sur des produits qui n'arriveront jamais sur le marché, ces frais représentant une part importante des dépenses de R&D de l'industrie ; le taux d'échec aux différentes étapes de développement d'un médicament est en effet extrêmement élevé dans l'industrie pharmaceutique en comparaison d'autres industries.
- chacun des produits commercialisés par l'entreprise se doit donc de supporter une partie des coûts qui ne sont par définition pas directement liés à ce produit. Il s'agit essentiellement :
 - o des dépenses administratives générales (informatique, comptabilité, gestion, immobilier, ...)
 - o des dépenses de recherche (au sens de la découverte des molécules actives). Ces dépenses seront difficilement corrélables à une indication car il semble quasiment impossible de déterminer précisément quels coûts sont effectivement à l'origine de telle nouvelle molécule active
 - o des dépenses de développement pour l'ensemble des programmes en cours qui n'ont qu'une chance limitée d'aboutir à la commercialisation d'un médicament. Ces dépenses sont extrêmement importantes, avec un taux d'échec à chaque étape de développement très élevé.
- pour les dépenses directement corrélées à un produit donné, un certain nombre de ces dépenses ne sont pas spécifiques d'une indication. Plus précisément, toutes les dépenses liées à la fabrication du médicament sont partagées entre toutes les indications du produit. Sont incluses dans cette catégorie les dépenses de développement industriel (formulation, mise au point des procédés, investissements industriels nécessaires à la fabrication du

produit) ainsi que les coûts variables liés à la fabrication (matières premières, main d'œuvre, énergie, gestion des déchets, contrôle qualité, ...). Peuvent être aussi inclus les coûts liés à l'évaluation toxicologique et pharmacocinétique de la molécule, qui sont par définition des évaluations réalisées sur des animaux ou des patients sains, et qui peuvent rester valables pour plusieurs indications.

- au final, seules les dépenses de développement clinique (à partir de la phase 2 incluse), les dépenses réglementaire liées à l'autorisation de mise sur le marché, aux procédures prix et remboursement et aux études post-AMM, ainsi que l'ensemble des dépenses marketing, sont directement imputables à une indication.

Afin d'évaluer au plus juste la rentabilité réelle d'un produit sur une indication, il est donc nécessaire d'ajouter aux coûts directement imputables à cette indication, une part des autres coûts énumérés ci-dessus. La question des clés d'allocation est le principal obstacle à cette méthode et peut être sujette à de longues discussions. Mais pour un certain nombre de ces coûts, il est imaginable de proposer des valeurs qui seraient des pourcentages fixes de montants facilement identifiables.

Voici quelques propositions :

	Nature des coûts imputables	Clés d'allocation proposées
Coûts communs à plusieurs indications	Coûts de développement industriel et de fabrication	Répartition des coûts globaux entre les indications selon le volume de produit vendu pour chacune des indications considérées
	Coûts d'évaluation toxicologique et pharmacocinétique	Répartition des coûts globaux entre les indications selon les revenus générés par chacune des indications considérées
Coûts communs à plusieurs produits	Participation du produit aux efforts de R&D de l'entreprise	Part des revenus de l'industrie classiquement injectés dans le processus de R&D. Cette part est appliquée à la somme des revenus générés par l'indication considérée depuis la date de première mise sur le marché
	Dépenses administratives générales	Moyenne de la part des revenus que l'industrie alloue à ses dépenses administratives générales

Pour que cette approche soit complète, il faudrait également prendre en compte les subventions et aides diverses, dont le sponsor aurait pu bénéficier pour soutenir sa recherche, à l'exemple du Crédit d'Impôt Recherche en France. Ces subventions seraient à déduire des coûts, vraisemblablement via un système de clés d'allocation.

Pour cet indicateur, le champ temporel considéré est :

- pour les coûts spécifiques au produit : la période qui s'étend de la date de la première dépense imputable à l'indication visée (début de phase 2) jusqu'à la 5^{ème} année après la date d'AMM européenne pour l'indication concernée
- pour les revenus : la période qui s'étend de la date de première commercialisation jusqu'à la 5^{ème} année après la date d'AMM européenne, pour l'indication concernée.

Enfin, pour cette évaluation, il paraît plus simple de travailler au niveau mondial pour les coûts, et par conséquent pour les revenus. Une alternative serait de considérer les revenus en Europe, et les coûts au prorata des revenus cumulés en Europe sur les revenus cumulés au niveau mondial.

La faisabilité de cette approche dépendra tout d'abord de la disponibilité et de la validité des chiffres utilisés. Les différentes sources de données, et leur validation seront abordées au chapitre III.

Le principal avantage de cette approche est de permettre un benchmark direct entre la rentabilité du produit considéré et celle l'industrie pharmaceutique en général. En effet, si l'on considère que cette approche représente la contribution du produit orphelin à la rentabilité globale de l'entreprise, il est alors possible de comparer le taux de rentabilité (rentabilité / chiffre d'affaires) à celui de l'industrie pharmaceutique en général (en calculant par exemple la moyenne des résultats net avant impôt / les revenus des 50 ou 100 premières entreprises pharmaceutiques). Toutefois, vu l'étroitesse du marché des médicaments orphelins, en nombre de

patients tout du moins, il faudra rester prudent sur les comparaisons de profit en pourcentage uniquement, et peut-être veiller à prendre également en compte la valeur absolue du profit généré.

Il est aussi possible pour cette approche d'envisager des comparateurs en dehors de l'industrie pharmaceutique. Il est par exemple possible de considérer qu'un Médicament Orphelin doit avoir pour l'entreprise la même rentabilité que ce qu'attend un capital-risqueur d'un investissement dans une entreprise de biotechnologie. En effet, le niveau de risque est dans les deux cas très important et directement corrélé, puisque le capital risque est souvent à l'origine des financements du développement des médicaments innovants. Un fond de capital risque qui investit dans une entreprise de biotechnologie à un stade moyen de maturité (à partir du moment où la preuve de concept a été faite) et pendant 4 à 5 ans, s'attend à récupérer lors de la cession de ses parts dans l'entreprise, environ 6 fois la mise initiale. Des investissements plus longs sont rares dans le monde du capital risque, mais il serait envisageable de travailler avec des investisseurs pour décider de ce que devrait être un niveau de rentabilité minimal pour un investissement de 10 à 15 ans, qui se rapproche plus des périodes de temps dont on parle entre le début du développement d'un médicament et sa cinquième année de commercialisation.

Une fois ce seuil établi, il servirait de référence pour décider de la suffisance de la profitabilité d'un Médicament Orphelin à 5 ans.

II.2.2 Autres approches éliminées

Dans un souci de simplification, notamment au niveau du chiffrage des coûts, nous avons investigué d'autres approches, qui ne considéreraient que des données publiquement disponibles, facilement identifiables, calculables ou vérifiables par une instance publique.

Deux données peuvent répondre à ce critère : les dépenses liées aux essais cliniques phases 2 et 3, et les coûts de fabrication du produit. Une estimation de ces dépenses peut être réalisée sur la base :

- du coût moyen par patient d'une phase 2 et d'une phase 3 et du nombre de patients inclus dans les essais
- du coût moyen de revient industriel pour un produit similaire en terme de fabrication (synthèse chimique et formulation classiques, production biotechnologique, autres)

Néanmoins, déduire des revenus l'un de ces coûts ou les deux, reste trop grossier et le résultat ne peut être validement confronté à des comparateurs. Nous n'avons donc pas développé plus avant ces approches alternatives.

En revanche, l'estimation des coûts des phases cliniques 2 et 3 reste intéressante, et peut être exploitée dans une méthode basée sur un indicateur de revenus, en tant que modulateur, et non pas soustracteur comme ici (cf II.3.1).

II.3 Méthodes d'évaluation de la rentabilité basée sur un indicateur « revenus »

Dans cette option, le principe de raisonnement est le suivant : il est possible de juger de la « suffisance » de la rentabilité d'un produit en comparant son chiffre d'affaires au bout de 5 ans avec celui de produits comparables non orphelins 5 ans après leur commercialisation. L'hypothèse faite est que si un produit est toujours sur le marché au bout de 5 ans, cela signifie qu'il est suffisamment rentable pour l'entreprise qui le commercialise.

Cette option considère donc que la suffisance de la rentabilité est jugée par rapport à l'industrie pharmaceutique « classique ».

La notion de « comparabilité » qui permettra de définir les produits qui serviront de référence, reposera sur essentiellement trois critères, qui peuvent être plus ou moins pris en compte selon le niveau de finesse de l'analyse souhaité :

- le type de recherche menée sur la molécule (molécule issue d'une recherche propriétaire du sponsor, molécule prise en licence par le sponsor, reformulation d'un principe actif existant, ...)
- le mode de fabrication du produit (synthèse chimique classique, production biotechnologique, autres)
- la taille de l'entreprise qui commercialise le produit, afin de prendre en compte la capacité de l'entreprise à mutualiser ou non les coûts qui ne sont pas spécifiques d'un produit.

Nous proposerons deux approches qui diffèrent par le niveau de précision dans la comparaison.

Dans tous les cas, la taille des essais cliniques réalisés en terme de nombre de patients inclus devra être pris en compte pour moduler le revenu comparé, puisqu'il s'agit d'un facteur de coût majeur dans l'évaluation de la rentabilité et que, les médicaments orphelins faisant par définition l'objet d'évaluations cliniques sur un faible nombre de patients, il sera difficile voire impossible de trouver des produits comparables de ce point de vue.

II.3.1 Approche « revenus » fine

La démarche proposée est la suivante :

- Pour chaque type de produit orphelin analysé, il s'agirait de définir un groupe de médicaments non orphelins comparables. Il serait préférable de définir et de publier à l'avance les groupes de produits auxquels seraient comparés tous les médicaments orphelins à venir. La constitution de ces groupes se ferait sur la base de la typologie des produits orphelins aujourd'hui désignés, ce qui permettrait d'annoncer relativement tôt la constitution du groupe de comparaison. Un premier groupe pourrait par exemple être constitué de produits non orphelins de nature « biotech » issus d'une recherche amont propre menée intégralement par des entreprises de petite taille. Un second groupe serait constitué de produits dont le principe actif est issu d'une synthèse chimique et qui ont fait l'objet d'une reformulation galénique par des petites entreprises. Un troisième groupe serait constitué de produits synthétisés chimiquement qui auraient fait l'objet d'extensions d'indication par des laboratoires pharmaceutiques internationaux. Etc. Cette démarche est très proche des classifications utilisées dans les systèmes de fixation de prix qui utilisent un prix de référence, comme il en existe dans plusieurs pays européens (BAK en Allemagne, Tarif Forfaitaire de Responsabilité et Groupes Génériques en France, ...)
- Sur la base de l'analyse du chiffre d'affaires des produits de ce groupe, corrigé du montant estimé des phases cliniques 2 et 3, par une méthode qui reste à définir, un seuil de « suffisance » de chiffre d'affaires serait défini.
- La comparaison s'effectuerait entre le chiffre d'affaires du médicament orphelin concerné, corrigé du montant estimé de ses phases cliniques 2 et 3, et le seuil de suffisance préalablement défini.

Cette approche pourrait être menée soit sur le cumul de chiffre d'affaires pendant les 5 premières années, soit sur le chiffre d'affaires atteint la cinquième année.

La justesse et l'acceptation de cette approche reposeront sur la pertinence du choix des critères de comparabilité et l'arborescence des comparables en résultant, et sur le niveau de concertation mise en œuvre pour en établir les règles.

Les avantages de cette approche sont multiples :

- facilité d'accès aux données nécessaires (par exemple par le biais d'IMS)
- pas de considération compliquée d'allocation des coûts
- prise en compte malgré tout des principaux facteurs de coût puisque les comparateurs sont choisis selon des critères qui correspondent à ces facteurs de coût
- prise en compte de la taille de l'entreprise
- possibilité de travailler à l'échelle européenne, voire à l'échelle d'un pays

L'approche présente néanmoins les inconvénients suivant :

- la détermination du seuil de suffisance des revenus, via l'analyse de médicaments choisis comme étant comparables, nécessite un travail conséquent, qui devra vraisemblablement être remis à jour régulièrement.
- l'approche est plus globale par rapport à une notion comptable de profitabilité d'un produit.

II.3.2 Approche « **revenus** » large.

L'objectif de cette approche est de s'affranchir de la principale difficulté évoquée ci-dessus : le choix des comparateurs. Elle consiste à effectuer le même raisonnement sans chercher à établir de groupe, mais en comparant le chiffre d'affaires du Médicament Orphelin à un seuil global à partir duquel on juge que la profitabilité est suffisante. Ce raisonnement repose sur le fait qu'il peut être communément admis qu'un « blockbuster » est toujours profitable à l'entreprise. Ceci correspondrait à un chiffre d'affaires de 500 millions à 1 milliard d'euros par an au niveau mondial. Grâce à une démarche par seuils décroissants et en se référant au chiffre d'affaires dégagé

par un panel de médicaments non orphelins, il serait envisageable de statuer sur le chiffre d'affaires « suffisant ».

C'est une approche qui par exemple été envisagée aux Etats-Unis comme critère de levée de l'exclusivité de marché. Le seuil avait été alors fixé à 200 millions de dollars de revenus annuels au niveau américain. Cette approche n'a cependant jamais été mise en œuvre (cf. annexe 1).

III. Données : sources, validation, évaluation des comparateurs

Dans l'ensemble des trois options proposées ci-dessus (approche « comptable » complète, approche « revenus » fine, approche « revenus » large), la robustesse de l'évaluation réalisée tient à la fois à la méthode en elle-même, mais aussi à la fiabilité des données utilisées.

Ces données sont de deux types :

- celles utilisées pour calculer l'indicateur de profitabilité du produit analysé
- celles utilisées pour calculer la valeur du comparateur

Pour le calcul de l'indicateur de profitabilité, afin de s'assurer de la fiabilité des données, il est préférable de les récolter sous une forme la plus détaillée possible. A titre d'exemple :

- pour les trois approches, les données de revenus devront être collectées par pays, sous la forme de données de volumes de vente (nombre d'unités vendues) et de prix de vente unitaire. Les données devront être collectées séparément pour les différentes présentations existantes pour le produit.
- pour l'approche « comptable » complète, les données sur les coûts de revient industriel devront être collectées accompagnées des détails sur le mode de calcul utilisé (prix des matières, amortissements des investissements industriels, éventuelle marge incluse, ...).
- pour l'approche « comptable » complète, les données sur les essais cliniques devront être accompagnées d'un détail et d'une évaluation du coût moyen par patient justifié.
- etc.

La vérification des données pourrait être réalisée de quatre manières :

- par validation par des experts sur les données communiquées

- par vérification avec les données disponibles publiquement (source IMS pour les volumes de vente et les revenus par exemple ou publications scientifiques sur les essais cliniques)
- par réalisation d'études *ad hoc* par des cabinets spécialisés
- par des audits comptables commandités pour cela. Dans ce cas, se pose la question de la légitimité d'une instance européenne pour commander un audit de ce type.

En ce qui concerne les données utilisées pour calculer la valeur du comparateur, il convient à ce stade de préciser que les modalités exactes de calcul devront être préalablement fixées par un groupe de travail réunissant les experts *ad hoc* mandatés à cet effet. Ce groupe de travail pourra lui-même s'appuyer sur des études et analyses commanditées à cet effet.

Il est important de revenir ici sur les comparateurs susceptibles d'être utilisés. Dans les options de type « revenus moins coûts », la comparaison avec des valeurs externes se fait sur la base d'un taux de profitabilité. Or il est raisonnable de dire que cette approche est valable uniquement au-delà d'un certain niveau en valeur absolue : il est possible de réaliser une marge de 80%, mais si cela correspond à un chiffre d'affaires d'un million d'euro, peut-on raisonnablement penser que la profitabilité est suffisante ? Cette limite à l'approche « revenus moins coûts » pourrait faire pencher pour l'option « revenus », qui permet de ne raisonner qu'en valeur absolue.

IV. Procédures pour l'évaluation de la rentabilité

Selon l'option choisie quant à la nature du comparateur à 5 ans (comparateur « externe » ou comparateur « intrinsèque » au produit), la mise en œuvre de l'évaluation de la rentabilité pourra s'effectuer en une ou deux étapes.

Dans le cas d'une évaluation en une étape, l'évaluation s'effectue la cinquième année sans étape préalable. Cette approche présente un risque majeur : celui de ne permettre aucune prévention dans le sens où la sentence tomberait « brutalement » sans que l'industriel ait pu s'y préparer. Il serait sans doute nécessaire pour éviter cela d'envisager un échange entre l'instance en charge de l'évaluation et le sponsor, pour qu'il puisse éventuellement se justifier si la conclusion de l'évaluation ne lui semble pas juste.

Dans le cas d'une évaluation en deux étapes, l'évaluation s'articulerait ainsi :

- une première étape au moment de l'AMM qui consisterait à évaluer une rentabilité prévisionnelle, et à juger de sa suffisance. Cette rentabilité initialement discutée servirait de point de comparaison 5 ans après.
- une seconde étape au bout de 5 ans qui viserait à vérifier que la rentabilité à cette date là correspond bien à ce qui avait été prévu.

Ce processus en deux étapes reviendrait à convenir avec l'industriel au départ d'un niveau de rentabilité suffisant au-delà duquel l'exclusivité de marché n'est plus nécessaire.

Il ne conviendrait par définition pas pour les médicaments actuellement sur le marché. Dans le cas où l'option en deux temps serait retenue, il serait donc nécessaire de travailler au cas par cas, en collaboration étroite avec les industriels pour convenir d'une méthode spécifique d'évaluation pour les 15 médicaments orphelins déjà autorisés au niveau communautaire.

Mettre en place un processus en deux temps présente de nombreux avantages.

Il permettrait d'abord d'être préventif plutôt que de statuer « brutalement » au bout de 5 ans sur la rentabilité d'un produit orphelin.

Ce processus est très proche des accords prix-volumes pratiqués dans plusieurs Etats Membres et pourrait servir de point de départ pour une réflexion européenne sur un prix de référence. Ce prix pourrait dans un premier temps être défini avec un groupe d'Etats Membre volontaires qui souhaiteraient travailler ensemble sur l'évaluation médico-économique du médicament. Plusieurs représentants d'Etats Membres ont d'ailleurs admis le principe d'une telle coopération. Disposer d'un tel prix pourrait aider les Etats Membres non participants à négocier le prix des Médicaments Orphelin pour leur pays, tout en maintenant le principe de subsidiarité puisque ce prix n'aurait pas de valeur obligatoire. Pour les pays participants, une discussion sur le prix au niveau communautaire permettrait :

- de mutualiser les expertises scientifiques sur les pathologies considérées. En effet, il n'est pas rare dans le cas des maladies rares que tous les pays ne disposent pas de l'expertise nécessaire pour évaluer un nouveau médicament. Travailler à l'échelle communautaire assurerait les Etats Membres participant à l'initiative d'avoir accès aux expertises nécessaires ;
- de donner du poids aux Etats Membres dans les négociations, puisque la taille des marchés associés serait d'autant plus importante.

Par ailleurs, les Médicaments Orphelins pourraient devenir ainsi un champ d'expérimentation pour des méthodes communes d'évaluation médico-économique du médicament.

C'est également une démarche qui satisferait l'Industrie, pour qui l'établissement d'un prix de référence accélérerait sans doute les discussions au niveau national et donc la mise sur le marché du produit.

Il a aussi été mentionné l'opportunité que pourrait représenter une évaluation initiale pour mettre en place des indicateurs permettant de mieux suivre l'accès aux médicaments orphelins pour les patients. Les notions de prix et de rentabilité sont étroitement corrélées à la notion de volumes de produit commercialisés (nombre de boîtes, par exemple) et donc au nombre de patients traités. Inclure dans les discussions initiales avec l'industrie des prévisions de volume et de nombre de patients traités, et assurer un suivi sur ces paramètres est clairement demandé par l'ensemble des acteurs. Il a été demandé que soit mis en place un suivi par pays, ce qui faciliterait l'analyse de la pénétration des traitements orphelins dans les populations européennes. Cet outil représenterait une avancée majeure pour inciter les Etats Membres à s'assurer d'une adoption maximale des médicaments orphelins par leur système de santé.

Ce suivi pourrait aussi aller de pair avec les initiatives prises en ce moment par l'industrie d'une part et par l'EMA d'autre part pour améliorer le système d'évaluation et de suivi épidémiologique sur les maladies rares et trouver des synergies avec le travail actuel d'Orphanet commandité par le COMP sur une base de données publique des médicaments orphelins.

Certains acteurs des médicaments orphelins qui ont été interrogés pour cette étude suggèrent donc qu'une instance européenne à définir pourrait dans ce cadre avoir un triple rôle :

1. Mettre en application l'article 8.2 en pilotant la rentabilité des produits orphelins avec une intervention au moment de l'AMM et une intervention après 5 ans de commercialisation
2. Définir un prix de référence européen, sans valeur obligatoire pour les Etats Membres.
3. Centraliser des évaluations prévisionnelles et un suivi sur les volumes de médicament vendus, sur le nombre de patients traités ainsi que sur l'épidémiologie des maladies rares, dans l'ensemble des pays européens.

Dans le cadre évoqué ici, se pose la question de l'instance en charge de l'évaluation de la rentabilité. Au niveau européen, trois instances peuvent être envisagées : le COMP, l'EMA, la Commission.

Dans tous les cas de figure, il convient de rappeler que le COMP et l'EMA ont à ce jour un rôle essentiellement scientifique et que l'introduction d'une réflexion économique nécessiterait d'adapter la composition et le rôle de ces instances.

La Commission dispose déjà d'un groupe dit « Comité de Transparence » qui, seul, à ce jour, possède un rôle de réflexion sur les questions économiques relatives au médicament. Ce Comité n'est cependant pas spécifique aux Médicaments Orphelins qui pourtant ne peuvent clairement pas être évalués comme d'autres produits.

La solution la plus simple serait sans doute la création d'une instance adossée au COMP et à son expertise scientifique sur les Médicaments Orphelins, dont les compétences seraient essentiellement médico-économiques et qui jouerait ce double rôle de suivi de la rentabilité et de réflexion sur le prix de référence européen.

V. Conclusion

Malgré la nécessité de mettre en application jusqu'au bout le règlement européen sur les médicaments orphelins, et donc de définir une méthode d'évaluation de la rentabilité d'un produit orphelin pour mettre en application l'article 8.2, il est important de préciser ici qu'il ne s'agit sans doute pas de la mesure la plus urgente pour assurer le succès de ce règlement.

En effet, assurer aux patients un meilleur accès aux médicaments orphelins par un travail sur la prise en charge de ces traitements est considéré par beaucoup comme le chantier prioritaire. Par ailleurs, s'assurer de l'application complète du règlement, quant à la mise en place de l'ensemble des mesures incitatives, prévues mais non réalisées à ce jour dans l'ensemble des Etats Membres, paraît aussi être extrêmement important.

Il est en revanche intéressant de noter que la réflexion sur la question de l'évaluation de la rentabilité permet de mettre en avant des solutions qui peuvent avoir des implications et une utilité directe sur ces chantiers prioritaires. C'est par exemple le cas du suivi des volumes de médicaments vendus qui permettrait de suivre l'accès des patients aux traitements, et donc de disposer d'un outil de pilotage de l'accessibilité à ces traitements. De la même manière, l'évaluation commune du prix des Médicaments Orphelins, sur la base de données communes à celles requises pour l'évaluation de la rentabilité, pourrait participer à l'accélération de la mise sur le marché des produits, et donc à une meilleure accessibilité des traitements. Enfin, si l'option d'une approche « comptable » complète est retenue, l'intégration dans l'évaluation de la rentabilité de données relatives aux aides et subventions perçues permettra très clairement de piloter la mise en place plus systématique des mesures incitatives prévues dans le règlement.

Il est donc très certainement possible de mettre en place les outils, structures et procédures qui permettront de répondre aux attentes de l'ensemble des acteurs impliqués : législateur européen, Industrie, associations de patients, Etats Membres.

La comparaison des différentes approches proposées met en évidence qu'une approche de type « revenus moins coûts » est très certainement l'approche la plus complète et la plus proche de la notion de rentabilité mentionnée dans le règlement mais qu'elle risque d'être compliquée et longue à mettre en œuvre. Une approche de type « revenus » est en revanche plus simple à la fois du point de vue de la collecte et de la validation des données, mais surtout de la mise en place de la procédure en elle-même. Le nombre de paramètres rentrant en ligne de compte est en effet infiniment moins important que pour l'approche « revenus moins coûts », ce qui permettra de limiter les discussions et points de désaccord possibles. La question principale reste cependant dans ce cas celle du comparateur, qui devra être défini et négocié avec les parties concernées. En effet la robustesse d'une telle approche est essentiellement liée à celle du comparateur (ou du seuil défini).

Dans tous les cas, quelle que soit l'approche finalement retenue, il est important de rappeler ici qu'une concertation large avec l'ensemble des acteurs sera de toute façon nécessaire et demandera du temps. Or il est aussi évident qu'une méthode doit être proposée par la Commission Européenne avant août 2006, date du cinquième anniversaire des premières AMM orphelines européennes. Il serait donc judicieux d'implémenter progressivement les approches retenues. Si l'option « revenus » est choisie, pourquoi ne pas par exemple imaginer la mise en place rapide de l'approche « large », pour ensuite valider progressivement l'adjonction des variables propres à l'approche « fine » ? Cela permettrait notamment de disposer d'un délai de quelques années pour mettre au point et simuler un système qui convienne au plus grand nombre, tout en disposant malgré tout d'une méthode applicable dès 2006. Ceci semble d'autant plus nécessaire dans un contexte où les systèmes actuellement en place dans l'Europe des 25 pour l'évaluation économique des médicaments orphelins sont extrêmement hétérogènes (voir partie I du présent

rapport). Des réunions de travail et conférences de consensus annuelles regroupant l'ensemble des parties pourraient être le moyen de faire travailler ensemble des acteurs qui n'ont aujourd'hui pas de méthodes de travail communes sur ces questions.