

2018-2019

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Les médicaments orphelins en  
France : état des lieux  
réglementaire et analyse de  
l'impact du statut d'orphelin  
dans leur évaluation**

**Tardu Jean**

**Né le 19 décembre 1992**

**Sous la direction de M. Riou Jérémie**

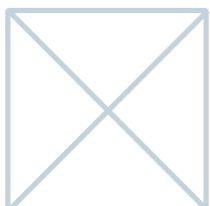
Membres du jury

M. le professeur Frédéric LAGARCE | Président

M. Jérémie RIOU | Directeur

Mme Marie-Pierre PY | Membre

M. Pierre LEVY | Membre



Soutenu publiquement le :  
mardi 10 décembre 2019

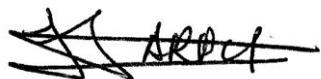


# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Jean TARDU, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse d'exercice.

Signé par l'étudiant le 11 novembre 2019

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Jean TARDU".

Jean TARDU  
Né le 19 décembre 1992, au Mans (72)



**L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :**

- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :**  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>



Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.





# REMERCIEMENTS

Je tenais à adresser de sincères remerciements à celles et ceux qui m'ont aidé et accompagné tout le temps de l'élaboration de cette thèse, et tout particulièrement :

- Mme Marie-Pierre PY, d'avoir accepté d'être membre du jury, pour son soutien et ses encouragements, ainsi que de m'avoir initier au *market access*,
- M. LAGARCE, d'avoir accepté de présider ce jury,
- M. Pierre LEVY, d'avoir accepté d'être membre du jury,
- M. RIOU, pour son aide, son encadrement, sa disponibilité et sa confiance,
- A l'entreprise PRIORITIS, de m'avoir donné l'accès à la base de données PrismAccess permettant la réalisation de ce travail,
- A ma famille, à Laure, ainsi qu'à mes amis pour leur soutien et leurs encouragements.

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>1</b>
<b>Table des figures.....</b>	<b>3</b>
<b>Table des tableaux .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>1.   Le contexte.....</b>	<b>9</b>
1.1.   Définitions .....	9
1.2.   Littérature .....	11
1.3.   Contexte sociétal.....	14
1.4.   Historique.....	15
1.5.   Les acteurs .....	17
1.6.   Cadre réglementaire .....	19
1.7.   Le marché des médicaments orphelins .....	32
<b>2.   Impact de la politique incitative.....</b>	<b>35</b>
2.1.   Efficacité de la législation européenne .....	35
2.2.   Conséquences sur le prix et les coûts de traitements .....	39
2.3.   Limites de la politique incitative .....	42
<b>3.   Méthodologie de l'analyse économétrique.....</b>	<b>43</b>
3.1.   Méthodologie de l'extraction de données .....	44
3.2.   Modification des données d'analyse .....	46
3.3.   Méthodologie pour chaque analyse .....	46
<b>4.   Résultats .....</b>	<b>53</b>
4.1.   Résultats de l'extraction .....	53
4.2.   Résultats de l'analyse qualitative.....	55
4.3.   Résultats de l'analyse quantitative .....	66
<b>5.   Discussion .....</b>	<b>74</b>
<b>6.   Limites de l'étude .....</b>	<b>81</b>
<b>7.   Résumé et conclusion.....</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>102</b>

## Liste des abréviations

AFM	Association Française de lutte contre les Myopathies
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CA	Chiffre d'Affaire
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CE	Commission Européenne
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for human use</i>
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CT	Commission de la Transparence
CCT	Calcul de Coût de Traitement
CTJ	Coût de Traitement Journalier
CTM	Coût de Traitement Mensuel
DCI	Dénomination Commune Internationale
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGE	Direction Générale des Entreprises
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGR	Direction Générale de la Recherche
DGS	Direction Générale de la Santé
DM	Dispositifs Médicaux
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
EI	Ecart Interquartile
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Err. Std	Erreur Standard
EURORDIS	<i>EUROpean Organisation for Rare DISEases</i>
FDA	Food and Drug Administration
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé

INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
JORF	Journal Officiel de la République Française
Liste COLL	Liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités
Liste hors T2A	Liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation
Liste RETRO	Liste de Rétrocession
Liste SS	Liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MCO	Méthode des Moindres Carrés Ordinaires
MERRI	Missions Enseignement, Recherche, Référence et Innovation
MNO	Médicament Non Orphelin
MO	Médicament Orphelin
MR	Maladie Rare
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NICE	<i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NR	Non Renseigné(e)
ODA	<i>Orphan Drug Act</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PC	Population Cible
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxe
PME	Petite et Moyenne Entreprise
PPTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
R&D	Recherche & Développement
RSI	Régime Social des Indépendants
SAWG	<i>Scientific Advice Working Group</i>
SEM	Service d'Evaluation des Médicaments
SMR	Service Médical Rendu
SS	Sécurité Sociale
T2A	Tarification à l'Activité
UE	Union Européenne
UNOCAM	Union Nationale des Organismes d'Assurances Maladies Complémentaires

## Table des figures

Figure 1 : <i>Flowchart</i> de la revue de la littérature .....	13
Figure 2 : Distribution des maladies rares selon la prévalence.....	14
Figure 3 : Procédure de désignation de MO .....	28
Figure 4 : État de développement des produits désignés à leur demande .....	36
Figure 5 : Distribution des désignations orphelines par aire thérapeutique, bilan jusqu'en avril 2005	36
Figure 6 : Le nombre moyen d'AMM octroyées pour les MO et MNO destinés aux MR .....	37
Figure 7 : Analyse de l'effet de la concurrence sur le prix des MO en Europe, en 2010 .....	40
Figure 8 : CA annuel par patient en fonction de la prévalence de la maladie .....	41
Figure 9 : étapes de sélection des données pour élaboration de la base d'analyse finale .....	54
Figure 10 : Moyenne des variables à expliquer $Y_i$ : les trois différents délais et le prix, par année....	58

## Table des tableaux

Tableau 1 : extrapolation des prévalences retenues comme critère de définition de MR / MO, sur la population française .....	10
Tableau 2 : Critère d'inclusion de la recherche de la littérature .....	12
Tableau 3 : Désignation des médicaments orphelins depuis la mise en place de la réglementation européenne .....	35
Tableau 4 : Comparatif du niveau ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) des MO par rapport à l'ensemble .....	38
Tableau 5 : Paramètres retenus pour les calculs des coûts de traitement.....	50
Tableau 6 : Pourcentage d'ATU en fonction du statut d'orphelin .....	59
Tableau 7 : Résultats médians des variables à expliquer ( $Y_1$ , $Y_2$ , $Y_3$ et $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin et de l'obtention éventuelle d'une ATU.....	60
Tableau 8 : Descriptions statistiques des résultats des variables à expliquer, en fonction du statut d'orphelin.....	64
Tableau 9 : Résumé des informations manquantes dans la base retenue pour les analyses.....	65
Tableau 10 : Résultats des corrélations entre les variables pour l'analyse des délais (n=181) .....	66
Tableau 11 : Résultats des corrélations entre les variables pour l'analyse du prix (n=145) .....	67
Tableau 12 : Résultats des régressions quantiles de $Y_1$ avec les variables MO et PC (n=182) .....	67
Tableau 13 : Résultats de la régression quantile de $Y_1$ avec toutes les variables, dont MO (n=182) ..	68
Tableau 14 : Résultats des régressions quantiles de $Y_4$ pour les variables MO et PC .....	72
Tableau 15 : Résumé des publications potentiellement pertinentes .....	90
Tableau 16 : Nombre de spécialités ayant été évaluées par la CT entre 2007 et 2017 et leur statut d'ATU et d'orphelin, par année .....	91
Tableau 17 : Niveau du SMR obtenu par les spécialités évaluées par la CT, par année .....	91
Tableau 18 : Qualification de l'ASMR obtenue par les spécialités évaluées par la CT, par année.....	92
Tableau 19 : Résultats moyens des variables à expliquer ( $Y_1$ , $Y_2$ , $Y_3$ et $Y_4$ ), par année.....	92
Tableau 20 : Taux de phases contradictoires en fonction du statut d'orphelin.....	93
Tableau 21 : Résultats médians des variables à expliquer ( $Y_1$ , $Y_2$ , $Y_3$ et $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin et d'une éventuelle phase contradictoire .....	93
Tableau 22 : Taux de SMR en fonction du statut d'orphelin .....	94
Tableau 23 : Résultats médians des variables à expliquer ( $Y_1$ , $Y_2$ , $Y_3$ et $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin et du niveau de SMR obtenu .....	94
Tableau 24 : Taux de qualification de l'ASMR en fonction du statut d'orphelin .....	95
Tableau 25 : Résultats médians des variables à expliquer ( $Y_1$ , $Y_2$ , $Y_3$ et $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin et de la qualification de l'ASMR obtenue.....	96
Tableau 26 : Résultats de la régression quantile de $Y_1$ avec toutes les variables, sauf MO (n=182)..	97

Tableau 27 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>1</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=141) .....	97
Tableau 28 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>1</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=41) .....	97
Tableau 29 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>2</sub> avec toutes les variables, dont MO (n=181) ..	97
Tableau 30 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>2</sub> avec toutes les variables, sauf MO (n=181)..	98
Tableau 31 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>2</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=140) .....	98
Tableau 32 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>2</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=41) .....	98
Tableau 33 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>3</sub> avec toutes les variables, dont MO (n=182) ..	98
Tableau 34 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>3</sub> avec toutes les variables, sauf MO (n=182)..	99
Tableau 35 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>3</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=141) .....	99
Tableau 36 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>3</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=41) .....	99
Tableau 37 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>4</sub> avec toutes les variables, dont MO (n=145) ..	99
Tableau 38 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>4</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=107) .....	100
Tableau 39 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>4</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=38) .....	100
Tableau 40 : Résultats détaillés de la régression quantile de Y <sub>4</sub> avec toutes les variables, dont MO (n=145) .....	100
Tableau 41 : Résultats détaillés de la régression quantile de Y <sub>4</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=107) .....	101
Tableau 42 : Résultats détaillés de la régression quantile de Y <sub>4</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=38) .....	101
Tableau 43 : Résultats de la régression quantile de Y <sub>4</sub> , pour les maladies dont la PC est inférieure à 7700 patients (n=79) .....	101



## Introduction

Aujourd’hui, une maladie rare se définit par sa faible prévalence, n’affectant en effet qu’un nombre limité de personnes. Le statut de ces maladies est instable : elles peuvent être plus ou moins présentes selon le type de population. Elles sont pour la plupart d’origine génétique, les autres étant infectieuses, auto-immunes ou cancéreuses... Outre leur grande hétérogénéité et leur diversité d’expression et d’évolution, elles présentent des points communs. En effet, ce sont des pathologies rares et invalidantes, chroniques et évolutives, responsables d’une dégradation de la qualité de vie et d’une perte d’autonomie. A l’échelle du patient, une maladie rare est un drame humain.<sup>1</sup>

L’industrie pharmaceutique s’inscrivant dans une économie libérale de marché, son activité est soumise à la rentabilité. Associée à un onéreux parcours de R&D et au long processus réglementaire d’accès au marché, l’absence de rentabilité limite l’investissement pour trouver des réponses thérapeutiques à ces maladies rares.<sup>2,3,4</sup> En effet, le nombre restreint de patients concernés par chacune de ces maladies représente donc une population cible modeste, ne permettant pas de recouvrer le capital investi pour financer les multiples étapes nécessaires - garantissant les caractéristiques essentielles du médicament : sécurité, qualité et efficacité.

Dès lors, ces maladies rares peuvent être qualifiées d’orphelines, car dépourvues de réponse thérapeutique.<sup>5</sup> Aujourd’hui, on compte plus de 8000 maladies rares,<sup>6</sup> atteignant 6% de la population française.<sup>7</sup> Le total des patients atteints pour qui de multiples besoins médicaux restent non couverts, devient de fait non négligeable.<sup>4</sup>

La réponse à ces maladies est donnée par un médicament également désigné orphelin (tout comme la pathologie pour laquelle il est développé), car dépourvu de parents industriels. Fournir un accès rapide et équitable de ces médicaments orphelins aux patients souffrant d’une maladie rare est une priorité de santé publique dans la plupart des pays membres de l’OCDE.<sup>8</sup>

Ainsi, pour permettre à l’arsenal thérapeutique d’évoluer dans ces impasses médicales, le contexte réglementaire s’est adapté en 2000 à travers une directive européenne.<sup>4,9</sup> La mise en place de cette nouvelle réglementation a eu un impact notable<sup>3,4</sup> sur le développement européen de ce marché : au total, le nombre de médicaments orphelins et non orphelins mis sur le marché annuellement pour traiter les maladies rares a été multiplié par 2,3 entre les périodes 1995-2000 et 2001-2011.

Avec le recul disponible aujourd’hui, ces nouveaux médicaments s’avèrent très onéreux du fait de la tendance des prix à augmenter au titre de l’innovation.<sup>3,6,7</sup> Répondre à ces impasses thérapeutiques représentant un enjeu de santé publique, cela implique alors d’importantes dépenses du système de

santé du fait du prix onéreux de ces médicaments, ainsi que du besoin de ces thérapies dans les plus brefs délais.<sup>4,7,8</sup> L'impact économique de ces médicaments sur les systèmes de santé en Europe semble considérable, leur mode de financement et la pérennité de ces prises en charge étant questionnés.<sup>3,4,6,7</sup> L'enveloppe de solidarité du CEPS concernant les médicaments orphelins en 2014 était de 1,3 milliard d'euros,<sup>10</sup> tandis qu'une étude évaluait en 2014 les dépenses totales annuelles au-delà de 1,5 milliard d'euros.<sup>7</sup>

Nous pouvons alors nous poser les questions suivantes :

- En quoi ce cadre réglementaire spécifique pour les médicaments orphelins :
  - Est-il différent de celui des médicaments non orphelins ?
  - A-t-il eu un impact en France ?
- Comment s'explique la différence de prix des médicaments orphelins de ceux 'classiques' ?
- Quel est alors l'impact du statut du médicament orphelin dans la fixation de son prix et son délai d'accès au marché ?

En rappelant le contexte sociétal et réglementaire, cette thèse a pour objectif de répondre à ces questions et également d'évaluer l'évolution de l'accès au marché de ces médicaments en France sur une période de 10 ans, à l'aide de plusieurs analyses statistiques.

La première de ces analyses est une analyse qualitative, décrivant les données statistiques relatives à l'accès au marché des médicaments orphelins comparé aux non orphelins.

Issue d'un raisonnement principalement économétrique, la seconde analyse est davantage quantitative. Il s'agit alors d'évaluer l'éventuelle différence d'impact des paramètres déterminant le prix et le délai d'accès au marché entre les médicaments orphelins et non orphelins. Cette analyse permettra de déterminer si les spécificités du médicament orphelin conditionnent son prix et son délai d'accès au marché de la même manière qu'un autre médicament.

Expliquer comment se définissent les différents délais d'accès au marché ainsi que le prix (à travers le coût de traitement) permettrait de mieux comprendre le processus d'évaluation des médicaments orphelins, étape indispensable pour espérer pouvoir adopter une politique de santé adaptée, garantissant l'accès à ces médicaments et pérenniser leur financement à long terme.

# 1. Le contexte

## 1.1. Définitions

Un médicament orphelin (MO) est un médicament destiné au traitement d'une maladie rare (MR)<sup>11</sup>.

Il peut également se définir comme "un médicament non développé par l'industrie pharmaceutique pour des raisons de rentabilité, mais qui répond à un besoin de santé publique".<sup>12</sup>

En réalité, les indications d'un médicament peuvent aussi être considérées comme 'orphelines' puisqu'une substance peut être utilisée dans le traitement d'une maladie fréquente, sans avoir été développée pour une autre indication plus rare.

La demande du statut d'orphelin peut s'effectuer dans 3 situations différentes<sup>12</sup> :

- Les **produits pour le traitement de maladies rares**, synonyme de faible prévalence, où ils sont alors conçus pour traiter des patients atteints de maladies graves pour lesquelles il n'existe pas de traitement satisfaisant,
- Les **produits retirés du marché pour des raisons économiques ou thérapeutiques**,
  - il peut être cité le cas de la thalidomide, utilisée comme sédatif il y a quelques dizaines d'années, puis retiré du marché en raison de la découverte d'un puissant effet tératogène. Or, cette molécule possède néanmoins des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices intéressantes dans des maladies telles que la lèpre ou le lupus érythémateux, maladies pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant,
- Les **produits non développés**, soit parce qu'ils sont issus d'un processus de recherche non brevetable ; soit parce qu'ils concernent des marchés importants mais non solvables.

En réalité, le contexte lié à la prévalence est presque le seul utilisé par les laboratoires.<sup>2</sup>

Il peut également être abordé la notion « d'ultra orphan », terme défini en majorité par les anglo-saxons, via le NICE. L'ultra-orphan est décrit comme un MO ne concernant que les pathologies ayant une prévalence inférieure à un cas sur 50000, soit 20 patients pour un million d'habitants.<sup>13</sup>

Dans une étude menée en 2015<sup>14</sup> par le CADTH pour l'ISPOR ayant pour objectif de lister les définitions disponibles de 'MR' au niveau international, près de 300 définitions différentes employées ont été

proposées par plus de 1100 organisations. Au total, 32 juridictions nationales ont été explorées dans cette étude. Les termes 'maladies rares' et 'médicaments orphelins' étaient respectivement utilisés dans 38 et 27% de ces définitions. Le seuil de prévalence retenu comme critère dans la définition était spécifié pour 88% d'entre elles. La plupart proposait une prévalence moyenne située entre 40 et 50 cas sur 100 000 personnes.

Cet intervalle moyen de prévalence, critère principal définissant une MR (traitée par un MO), est cohérent avec la définition européenne du comité européen pour les MO (COMP), qui fixe un seuil de prévalence inférieur à 5/10000.<sup>4,7,15</sup>

Il est à noter que la notion d'ultra-orphan ne semble pas abordée officiellement au niveau européen, ni spécifiquement au niveau français.

Le Tableau 1 présente les seuils de prévalence, ainsi que le nombre extrapolé de patients concernés au regard de la population française.

Tableau 1 : extrapolation des prévalences retenues comme critère de définition de MR / MO, sur la population française

	<b>Orphans</b>	<b>Ultra orphan</b>
<b>Seuil de prévalence retenu</b>	< 5/10 000	< 1/50 000
<b>Nombre de patients concernés dans la population française</b>	< 33 496	< 1340

Ainsi, extrapolée à la population française de 66 990 826 habitants au 1er janvier 2017,<sup>16</sup> le seuil de prévalence retenu par la définition concernerait les pathologies en France atteignant jusqu'à 33 500 patients.

Cette estimation, issue d'un rapide calcul à partir du seuil de prévalence officiel, semble élevée.

## 1.2. Littérature

Dans le but de disposer d'un cadre solide pour l'élaboration de cette thèse d'exercice et également d'insérer les conclusions dans le paysage académique, une revue de la littérature a été réalisée.

### a) Objectifs et méthodologie de la revue de la littérature

Cette revue non systématique n'a pas vocation à identifier l'ensemble des publications existantes sur le sujet des médicaments orphelins, mais seulement apporter du contexte et structurer la réflexion tout au long de ce travail. Elle sert également à donner du sens aux résultats au regard de la position actuelle de différents acteurs du système de santé sur le sujet.

En ce sens, il s'agit plus certainement d'une revue générale n'ayant pas pour objectif de répondre à une question précise comme l'aurait eu une revue systématique de la littérature.

Néanmoins, pour que ce travail d'identification de la littérature soit de qualité, certaines étapes issues de la méthodologie rigoureuse d'une revue systématique<sup>17</sup>, notamment vis-à-vis des recommandations EPOC (*Effective Practice and Organisation of Care*) de la collaboration Cochrane<sup>18</sup>, ont été suivies :

- La stratégie de recherche repose logiquement sur une liste de mots-clés et de synonymes, suivant le design recommandé PICOS : *Population, Intervention, Comparator(s), Outcome(s) and Study design*,
- Et dont les résultats sont illustrés par un diagramme de flux, ou *flow chart*.

De manière à identifier la littérature récente, cette recherche se restreindra à identifier les articles (en français ou en anglais) publiés ces 5 dernières années dans la base de données PubMed/Medline.

Il est à noter que la fonction [Mesh term] de PubMed a été utilisée pour cibler au mieux la recherche. Le [Mesh term] est le langage documentaire de référence dans le domaine biomédical. La NLM (U.S. National Library of Medicine) qui l'a designé et le met à jour chaque année, l'utilise pour indexer et permettre d'interroger ses bases de données, notamment MEDLINE/PubMed.<sup>19</sup>

Les mots-clés ou [Mesh term] utilisés pour la revue de la littérature sont renseignés en **gras** dans les critères d'inclusion et d'exclusion renseignés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Critère d'inclusion de la recherche de littérature

Critères	Inclusion
<b>POPULATION</b>	Patients présentant une <b>maladie rare</b>
<b>INTERVENTION/ TREATMENT/ COMPARATOR</b>	Patients traités par un <b>médicament orphelin</b>
<b>OUTCOMES</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Politique</b> de Santé</li><li><b>Economie</b></li><li><b>Remboursement &amp; pricing</b></li></ul>
<b>STUDY DESIGN</b>	Pas de restriction en matière de design d'étude, mais doit concerner des patients <b>français</b> /le système de santé en <b>France</b> .

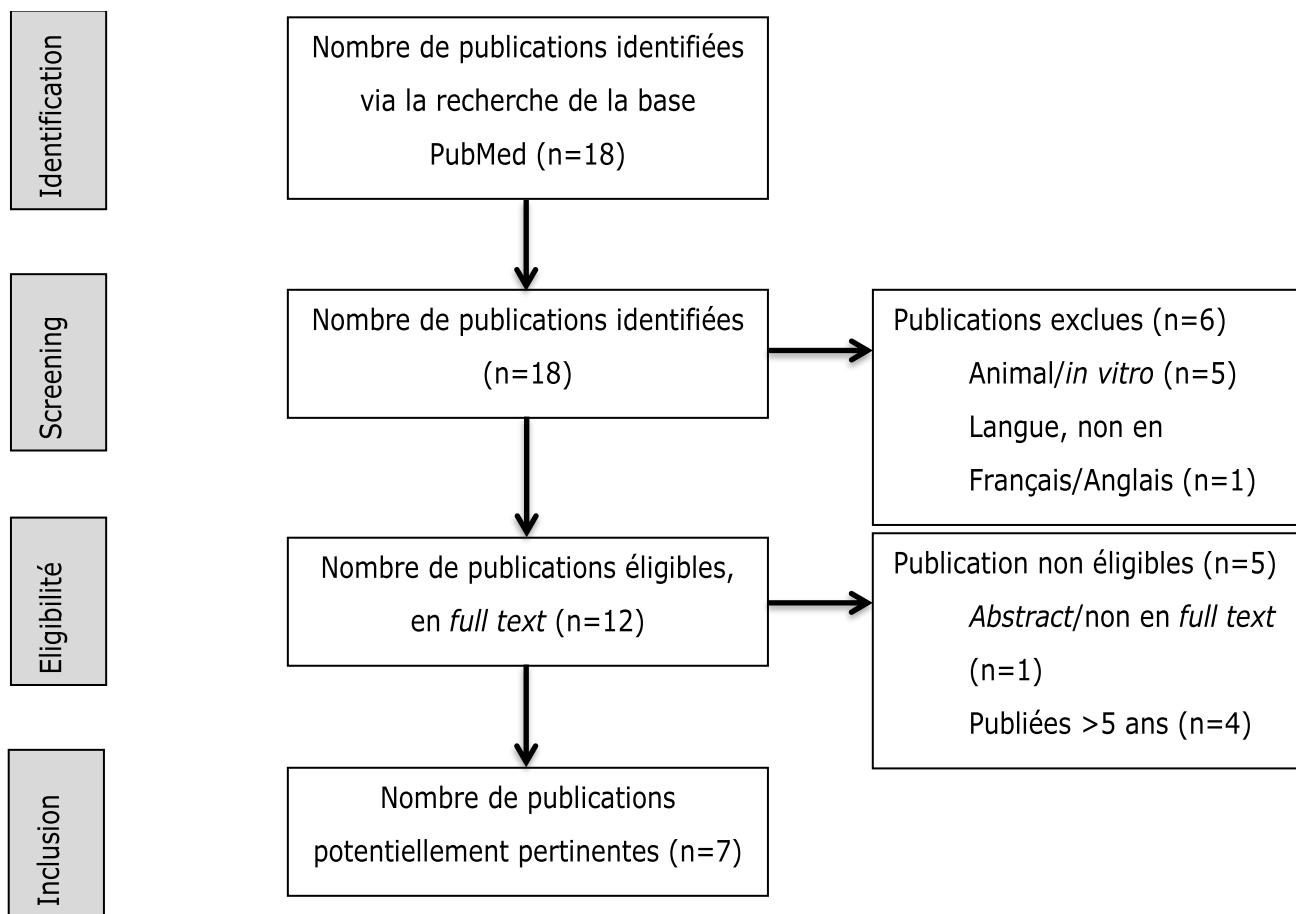
### b) Résultats de la revue de la littérature

Ainsi, l'algorithme suivant a été utilisé : (((("Orphan drug"[Title/Abstract] OR "rare disease"[Title/Abstract])) AND **orphan drug**[MeSH Terms]) AND ("policy"[MeSH Terms] OR "economics"[MeSH Terms] OR "insurance, health"[MeSH Terms])) AND ("France" OR "french").

La recherche a été menée le 05 août 2019 et a identifié 18 publications. Après application des critères restrictifs (articles en français/anglais publiés ces 5 dernières années), 7 publications étaient potentiellement pertinentes.

Les résultats sont présentés par la Figure 1.

Figure 1 : *Flowchart* de la revue de la littérature



Les 7 publications potentiellement pertinentes sont présentées dans le Tableau 15, situé en annexes.

Au total, 6 publications ont finalement été jugées pertinentes.

### 1.3. Contexte sociétal

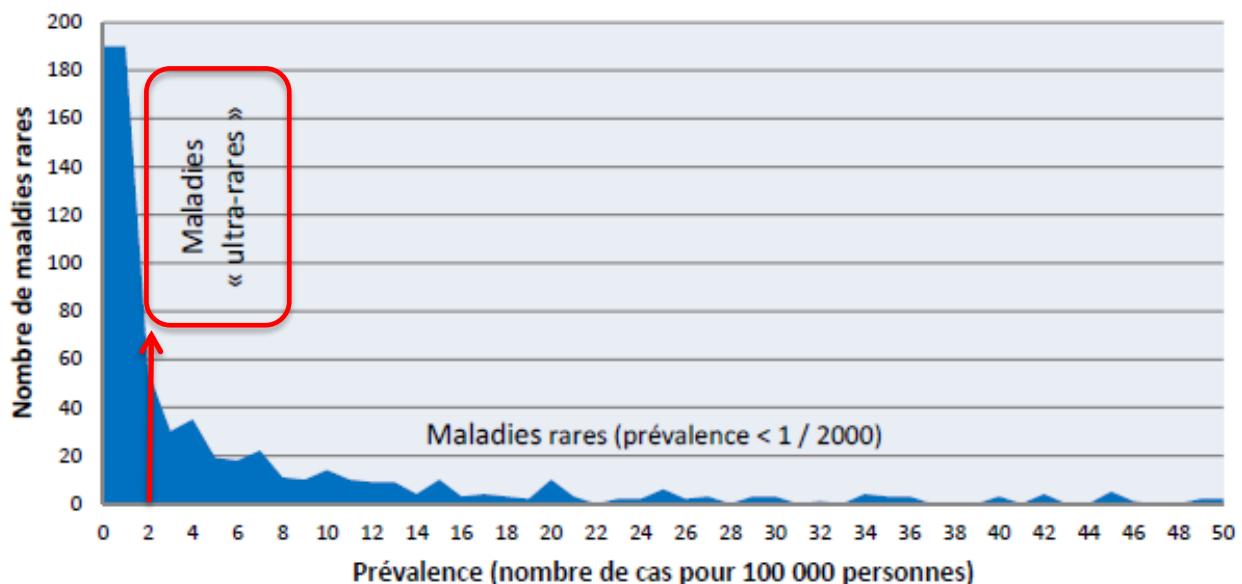
Pour rappel, il existe environ 8000 MR connues<sup>1</sup>, total augmentant au gré des découvertes et affectant en 2010 approximativement 4 millions de français et 40 millions d'euroépens.<sup>2</sup> Les MR sont répandues, chroniques, évolutives et responsables d'une baisse de la qualité de vie.

Ces maladies sont donc très nombreuses mais restent cependant difficiles à comptabiliser avec précision, du fait de la complexité du diagnostic et des données épidémiologiques insuffisantes.

Pour environ un quart des malades atteints d'une MR, le diagnostic réalisé par élimination progressive, nécessiterait entre 5 et 30 années, entraînant une prise en charge retardée. Le nombre de patients atteints varie beaucoup en fonction de la MR concernée, allant de quelques cas à plusieurs milliers.

La Figure 2 ci-dessous présente le nombre de maladies en fonction de leur prévalence associée (nombre de cas sur 100 000). La notion de maladie ultra-rare est illustrée à gauche de la figure, jusqu'à 2 cas sur 100 000. Ainsi, il peut y avoir un rapport de 10 000 entre une MR ultra-rare comme la *progéria* (maladie du vieillissement accéléré) et une MR 'plus commune' comme la trisomie 21.<sup>2</sup>

Figure 2 : Distribution des maladies rares selon la prévalence



Ces maladies à la mortalité élevée représentent un enjeu de santé publique.<sup>4,7,8</sup> Selon un sondage TNS Sofres réalisé en 2010, pour près de 93 % des citoyens européens, « **le principe de solidarité prime sur le coût des MO** ».<sup>2</sup>

## 1.4. Historique

### 1.4.1. Les États-Unis pionniers

Les USA représentent le premier pays à avoir abordé la problématique des MO pour répondre aux maladies rares, suivi ensuite par le Japon et l'Australie quelques années plus tard.<sup>11</sup>

L'émergence du concept de MO est le fruit d'un concours de circonstances.

Initialement, la FDA imposait la seule preuve de l'innocuité d'un produit avant sa mise sur le marché. Puis dans les années 60, la législation américaine a modifié la réglementation, exigeant alors de fournir la preuve de l'efficacité d'un traitement. Etant rétroactive, cette loi a contraint à retirer l'ensemble des médicaments non conformes. Mais certains médicaments ont continué à être utilisés en dehors de tout cadre légal, ce qui amena les professionnels de santé à solliciter puis obtenir en 1968, la création d'un statut spécifique et approprié pour ces médicaments qualifiés d'abord de 'sans abris', puis d'"orphelins".<sup>2</sup>

Devant le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les MR, entraînant l'absence de thérapeutique pour les patients concernés, une prise de conscience collective a poussé à légiférer pour susciter un intérêt industriel : l'Orphan Drug Act (ODA) était né.<sup>20</sup>

Adopté dès janvier 1983, l'ODA consistait à faciliter le développement des MO. Toujours en vigueur aux États-Unis, cette loi représentait une initiative à suivre ailleurs dans le monde. Il est à noter que le projet a vu le jour grâce à la FDA et aux mouvements associatifs des patients, sans que le secteur pharmaceutique américain ne soit moteur dans le processus.<sup>2</sup>

Depuis cette nouvelle législation, plus de 350 MO ont été approuvés par la FDA.<sup>20</sup>

#### 1.4.2. En Europe

En Europe, la création des MO a été quelque peu différente de celle intervenue aux États-Unis.

A partir des années 80, la France a mis au centre du débat la question des droits des patients et de la bioéthique, les MR étant perçues comme un enjeu de santé publique.<sup>2,4,7,8</sup>

Inspirés par l'ODA, les industriels européens souhaitaient bénéficier des mêmes incitations et ont alors sollicité les pouvoirs publics français. Ainsi, est apparue l'opportunité de répondre au problème de santé publique lié aux MR.

Ce concours de circonstances européen a finalement abouti à la publication d'un rapport en 1994, posant les fondations de la future réglementation pour les états membres.

Alors que les États-Unis ont réorienté des médicaments existants vers les MR, l'Europe a quant à elle adapté la réglementation pour dynamiser la R&D des MO pour répondre aux MR.

Depuis la création de cette réglementation sous l'impulsion française, les MR restent en Europe une priorité de santé publique.<sup>2,4,7,8</sup>

## 1.5. Les acteurs

### 1.5.1. EMA

L'Agence européenne du médicament (EMA) est une agence décentralisée de l'Union européenne, actuellement située à Amsterdam. En effet, avec le contexte du *Brexit*, la procédure de retrait du Royaume-Uni de l'UE, l'EMA a été destinée à se relocaliser dans un état membre. La localisation s'est décidée parmi les 19 villes européennes ayant candidaté pour l'accueil de l'agence, la France ayant été représentée par la candidature de la ville de Lille. C'est donc finalement à Amsterdam, aux Pays-Bas, que l'EMA s'est récemment réinstallée.<sup>21</sup>

En activité depuis 1995, cette agence est responsable de l'évaluation scientifique, de la supervision et de la surveillance de la sécurité des médicaments dans l'UE. Elle travaille à protéger la santé publique et animale dans les 28 états membres de l'UE, ainsi que dans les pays de l'Espace économique européen en étant garant de la sureté, de l'efficacité et de la qualité des médicaments disponibles.<sup>22</sup>

L'EMA est également au centre de la politique européenne. Autonome financièrement, elle organise et régule au niveau communautaire l'industrie du médicament en impliquant les autorités nationales.<sup>2</sup>

A travers le COMP, l'EMA est responsable de l'examen des demandes de désignation du statut orphelin pour les médicaments. Avant le dépôt officiel du dossier, l'agence peut aider les "sponsors", personnes physiques ou morales déposant la demande de désignation, en les accompagnant à préparer cette dernière.

Elle peut également délivrer des conseils scientifiques pour le développement des MO, sous forme d'assistance à l'élaboration de protocoles.<sup>23</sup>

### 1.5.2. Orphanet

Unité de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), Orphanet est le portail de référence sur les MR et les MO, vecteur d'informations pour tout public. Son objectif depuis sa création en 2007 est de contribuer à améliorer le diagnostic, la prise en charge et le traitement des MR.<sup>1</sup>

Ainsi, Orphanet offre un accès libre à toutes données concernant les MO en développement (en matière de désignations de statut de MO et d'essais cliniques en cours), ou déjà sur le marché, par type de maladie, type de produit, nom de substance, nom de promoteur, pays.

Cette initiative française est devenue un effort européen à partir de l'an 2000 : « Orphanet s'est progressivement transformé en un consortium de 40 pays, répartis en Europe et à travers le monde ». <sup>24</sup>

### 1.5.3. COMP

Pour rappel, le COMP est une unité de l'EMA, responsable de l'examen des demandes de désignation du statut de MO, déposées par les laboratoires.

Il comprend des représentants des états membres de l'UE, des associations de patients comme *Eurordis*, ainsi que des représentants de la Commission Européenne (CE).<sup>2</sup>

C'est la CE qui décide *in fine* s'il convient d'accorder une désignation orpheline pour le médicament, en fonction de l'avis rendu par le COMP. Mais c'est bien ce dernier qui conseille et aide la CE sur les questions liées aux MO, notamment dans le cadre de l'élaboration et de l'établissement d'une politique à l'échelle de l'UE à travers des recommandations.<sup>15</sup>

### 1.5.4. EURORDIS

Créé en 1997 à l'initiative de la France, EURORDIS est une alliance non gouvernementale d'associations de malades. Constitué de plus de 760 associations, cette ONG a pour objectif de soutenir les intérêts des patients en Europe et de favoriser le développement des MO. Pour ce faire, elle est notamment représentée au COMP et à l'EMA.<sup>25</sup>

En particulier, il peut être noté la présence de la Ligue nationale contre le cancer et de l'association AIDES parmi les associations.<sup>2</sup>

Financé en partie par l'Association Française contre les Myopathies (AFM) et la CE, cet organe représente le véritable porte-parole des 40 millions de patients atteints de MR en Europe.

### 1.5.5. L'AFM

L'AFM, créée en 1958, a été reconnue d'utilité publique une vingtaine d'années plus tard. Dès 1987, le Téléthon, inspiré par son homologue américain en place depuis plus de 20 ans, médiatise et offre un soutien massif à la recherche.<sup>26</sup>

Principalement financé par les dons, l'AFM est donc une puissante association de patients. Elle participe à la lutte contre toutes les MR, en consacrant notamment plus la moitié de son budget à soutenir la recherche sur les MO via le GENETHON.<sup>2</sup>

## 1.6. Cadre réglementaire

### 1.6.1. Le parcours médico-administratif

#### a) L'Autorisation de Mise sur le Marché

Dans tous les pays européens, pour être mis à disposition des patients, un médicament doit avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée soit par la commission européenne, soit par les autorités nationales compétentes.

En France, selon l'article L.5121-9 du code de la santé publique, l'AMM doit répondre à 3 critères : sécurité, efficacité et qualité.<sup>27</sup>

Plusieurs procédures d'obtention d'une AMM<sup>28</sup> existent :

**Procédure centralisée** : pour cette procédure, le médicament ne doit pas avoir déjà été enregistré dans un état européen. Cette procédure existe depuis 1995 et est obligatoire pour 6 domaines thérapeutiques (SIDA, diabète, cancer, maladies virales, neurodégénératives, ou encore auto-immunes). Elle est également la procédure réglementaire en vigueur pour les MO, mais est optionnelle pour les nouvelles substances actives ou les innovations, ou peut encore être adoptée pour des médicaments ne relevant d'aucune catégorie.

Le dossier doit être déposé à l'EMA pour évaluation. Après analyse du Comité des Médicament à Usage Humain (*Committee for Medicinal Products for human use – CHMP*) où tous les pays européens sont représentés, quelle que soit la décision, l'avis est rendu en 210 jours.

**Procédure nationale** : cette procédure ne concerne que les médicaments visant à accéder à un seul marché national dans un premier temps, qui ne présentent pas de critère rendant obligatoire l'AMM centralisée. Moins souvent octroyée, elle ne concerne essentiellement que des principes actifs déjà connus pour des nouvelles demandes d'AMM ou des modifications.

En France, le laboratoire dépose sa demande auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui analyse les critères de qualité, d'efficacité et de sécurité du produit, pour rendre sa décision. Cette dernière peut prendre la forme :

- D'un avis favorable,
- D'une demande de complément d'information,
- D'un avis défavorable.

La décision finale revient au directeur général et en cas d'avis favorable, l'AMM est valable pendant 5 ans.

**Procédure décentralisée** : cette procédure s'applique aux médicaments n'ayant pas encore été accepté dans l'UE, et pour lesquels la demande concerne au moins deux état membres, choisis par le laboratoire.

Si la France est choisie comme état de référence, l'ANSM est responsable de la démarche. Elle mène la même analyse (évaluation) que pour une AMM nationale. Le directeur général dispose de 90 jours pour transmettre le rapport d'évaluation et le RCP aux états membres choisis par le laboratoire. Si le directeur général s'oppose à l'approbation, il fait appel à un groupe de coordination : en cas de désaccord à l'issue de ce groupe, une procédure d'arbitrage communautaire s'applique.

Si la France n'est pas choisie comme état de référence, le directeur général de l'ANSM a 90 jours pour approuver les documents fournis par l'état membre de référence.

**Procédure par reconnaissance mutuelle** : cette procédure est obligatoire dès lors que le médicament concerné par la demande dispose d'ores et déjà d'une AMM dans un autre état membre. Elle correspond à l'extension d'une AMM nationale à d'autres états membres. Elle est octroyée par les états visés par la demande, à partir de l'AMM décerné par l'état membre initialement choisi par le laboratoire.

Si la France est l'état de référence, le directeur général a 90 jours après la demande pour transmettre le rapport d'évaluation et le RCP aux états membres concernés. Lorsque la France reçoit ces informations en tant que pays reconnaissant l'AMM délivrée par un autre état membre, le directeur de l'ANSM a 90 jours pour approuver ou non les documents. Si le directeur général s'oppose à cette reconnaissance, la démarche à suivre est la même que pour la procédure décentralisée.

Il est à noter que l'obtention d'une AMM européenne pour un médicament ne signifie pas que ce médicament est alors à disposition dans tous les pays de l'Union Européenne. Le laboratoire titulaire de l'AMM doit auparavant décider de sa commercialisation dans chaque pays. Puis le médicament devra passer un certain nombre d'étapes réglementaires nationales, conditionnant sa prise en charge et dans la plupart des cas, son prix.<sup>11</sup>

Ainsi, en France après l'obtention de son AMM, chaque médicament fait l'objet de deux évaluations :

- L'une par la Commission de la Transparence (CT), visant à estimer la valeur thérapeutique absolue et relative du produit,
- L'autre, par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), destinée à fixer le prix du médicament par une négociation avec l'industriel, sur la base notamment des conclusions de l'avis de la CT.

Selon la directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988 du CE dite Transparence, il est imposé à chaque état membre de l'UE un délai maximal de fixation de prix et de remboursement de 180 jours, à partir de l'obtention de l'AMM.

En conclusion, en France, l'accès au marché d'un médicament requiert l'autorisation de mise sur le marché, et est dépendant d'évaluations pour un éventuel remboursement et la fixation de son prix. Sont ainsi développées ci-dessous ces deux évaluations par les autorités compétentes : la Commission de la Transparence (CT) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

### **b) L'évaluation de la Commission de la Transparence**

La CT est une instance scientifique de la Haute Autorité de Santé (HAS), chargée de l'évaluation des médicaments, en vue de leur inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (liste COLL). Composée de médecins, pharmaciens et de représentants de patients, elle réunit en plus de son président, 21 membres titulaires et 7 membres suppléants ayant une voix délibérative, en plus des voix consultatives concernant la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), la Direction Générale de la Santé (DGS), l'ANSM et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), nommés pour une durée de trois ans renouvelable deux fois.

La CT a 3 principales missions :

- Evaluation des médicaments visant à s'inscrire ou à renouveler leur inscription sur les différentes listes,
- Emission d'avis concernant la prise en charge à adopter par la Sécurité Sociale (SS) et/ou à l'hôpital,
- Contribution au bon usage des médicaments.

La demande d'inscription au remboursement déposée par l'industriel est examinée par la CT, qui rendra un avis évaluant le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du médicament. Le délai réglementaire prévu pour la procédure complète est de 180 jours, délai prévu par l'article R.163-9 du code de la SS.<sup>29</sup> La CT dispose de 90 jours pour rendre son avis.

- Le SMR, propre à chaque indication, tient compte de la gravité de l'affection, de l'efficacité et des effets indésirables du produit, du caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement, de la place dans la stratégie thérapeutique et de l'intérêt du médicament pour la santé publique. Le niveau de SMR rendu déterminera le taux de prise en charge par la SS. Le SMR peut être qualifié :

- Important : remboursement à hauteur de 65%,
  - Modéré : remboursement de 35%,
  - Faible : remboursement de 15%,
  - Insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale.
- L'ASMR, est la valeur relative du médicament par rapport à ces comparateurs, déjà présents sur le marché. Ce critère mesure le progrès thérapeutique, la valeur ajoutée du produit nouveau par rapport à l'arsenal thérapeutique existant. Les différents niveaux d'ASMR sont :
    - I : Progrès thérapeutique majeur,
    - II : Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables,
    - III : Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables,
    - IV : Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables,
    - V : Absence d'amélioration.

L'avis est rédigé par le service d'évaluation des médicaments (SEM) lors d'une première séance de la commission, puis est envoyé à l'industriel sous forme de projet d'avis. Le laboratoire dispose alors d'un délai de 10 jours à réception du projet d'avis, pour émettre d'éventuelles observations et/ou pour demander à être entendue par la Commission : c'est la phase contradictoire. Au terme de ces 10 jours et en l'absence d'observations de la part du laboratoire ou de demande d'audition, l'avis adopté devient définitif.

Lors d'une audition, le laboratoire peut se faire assister d'experts de son choix. Il dispose de 15 minutes pour exposer ses observations devant les membres de la CT.

A l'issue de cette éventuelle démarche supplémentaire, le projet d'avis est adopté par vote lors d'une séance de la commission.

L'avis définitif de la CT est alors transmis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) pour la fixation du taux de prise en charge sur la base du SMR, et au CEPS pour la fixation du prix sur la base notamment de l'ASMR et de la population cible (PC).

La décision finale d'inscription ou non du médicament au remboursement relève de la compétence du ministère des Solidarités et de la Santé.

### c) La négociation de prix avec le CEPS

Le CEPS est un organisme interministériel, ayant pour mission de fixer le prix des médicaments et des dispositifs médicaux (DM) pris en charge par la SS. Plus largement, le CEPS participe à l'élaboration de la politique du médicament pour respecter l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) fixé chaque année. Il assure également la mise en œuvre des orientations reçues par les ministères en matière de dépense et de régulations financières du marché. Le comité peut convenir et établir des conventions avec les laboratoires portant sur le prix des médicaments, leur évolution, les remises, et tout autant de leviers existants pour respecter l'ONDAM, dynamiser et optimiser la politique de prix des médicaments. Le CEPS est composé d'un président et de deux vice-présidents, chacun à la tête d'un service d'évaluation : l'un pour les médicaments, l'autre pour les DM. Chacune de ces sections comprend des membres représentants la DSS, la DGS, la Direction Générale de la Concurrence, la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), la Direction Générale des Entreprises (DGE), Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), les caisses de Régime Social des Indépendants (RSI)/ Mutualité Sociale Agricole (MSA), l'Union Nationale des Organismes d'Assurances Maladies Complémentaires (UNOCAM), et enfin la DGOS et la Direction Générale de la Recherche (DGR), dont les voix sont consultatives.<sup>30</sup>

Pour les médicaments ayant reçu un avis favorable de la CT pour une inscription sur la liste SS, la fixation du prix par le CEPS tient compte de :

- L'ASMR,
- Du prix des médicaments à même visée thérapeutique ; si absence de comparateurs, des résultats de l'évaluation médico-économique,
- Des volumes de vente prévus ou constatés,
- Des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

Pour les médicaments agréés à l'usage des collectivités, le prix d'achat est libre, c'est à dire librement déterminé entre hôpitaux et laboratoires via des appels d'offres.

Dans certains cas, les médicaments inscrits sur la liste COLL et disponibles uniquement dans les établissements publics de santé peuvent être :

- Rétrocédés, ils sont alors inscrits sur la liste de rétrocéSSION (Liste RETRO), dispensés à l'hôpital et pouvant être utilisés en ville,
- Facturables en sus des groupes homogènes de séjour (GHS), en raison d'un prix trop élevé pour être inclus dans un GHS. Ces médicaments sont alors inscrits sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation (liste hors-T2A).

Ces médicaments nécessitent alors une procédure de fixation de prix par le CEPS.

Il est à préciser que selon l'accord-cadre, le délai du processus de fixation de prix doit permettre de respecter les 180 jours réglementaires après obtention de l'AMM, délai fixé par la directive dite de Transparence et réparti entre la CT (90 jours) et le CEPS (90 jours).

#### d) Cas de l'ATU

A travers la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, la CE permet aux états membres d'autoriser l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne disposant alors pas d'AMM.

En France, depuis 1994, la procédure réglementaire d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permet l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique, permettant un accès au marché plus rapide pour certains médicaments concernant des pathologies graves, marquées par l'absence de réponse thérapeutique ou d'alternative (principalement sida, cancer, MO, etc.).<sup>31</sup>

Une ATU est accompagnée d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT), validé entre l'ANSM et l'exploitant. Il permet la reconnaissance de la population cible, ainsi que l'établissement des modalités de suivi et de recueil d'informations quant à la sécurité, l'efficacité ou encore les effets indésirables liés au traitement.<sup>28</sup>

L'ATU française, utilisée en milieu hospitalier, est finalement l'équivalent de l'usage compassionnel communautaire, mais en plus complet car elle se décline en deux versions :

- ATU « de cohorte » destinée à traiter un groupe de patients,
- ATU « nominative » accordée pour un seul patient, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Les ATU sont accordées pour une certaine durée ne pouvant dépasser un an, mais elles peuvent être renouvelées. Les médicaments sous ATU ne sont disponibles que dans les établissements de santé au sein desquels ils sont soit administrés aux patients hospitalisés, soit rétrocédés au public par les pharmacies hospitalières. Ils sont à prix libre et pris en charge à 100% par l'assurance maladie, et ce, pendant toute la durée de l'ATU. Si au cours de cette ATU, le médicament obtient d'une AMM, la « prise en charge par l'Assurance maladie au titre de l'ATU se poursuit jusqu'à la date de fin d'effet de l'ATU de cohorte ou la date de fin d'octroi des ATU nominatives fixées par l'ANSM ». Pour les établissements de santé prescripteurs, qu'ils soient publics ou privés, les coûts de ces médicaments peuvent donc être pris en charge par une dotation spécifique au titre des Missions Enseignement, Recherche, Référence et Innovation (MERRI).<sup>32</sup>

Lorsque le médicament bénéficiant d'une ATU reçoit son AMM, l'exploitant dispose de 30 jours pour faire la demande de prise en charge, la présente ATU prenant fin 3 mois plus tard au maximum.<sup>32</sup>

## 1.6.2. Les mesures incitatives européennes non spécifiques aux MO

### L'AMM sous circonstances exceptionnelles

Selon le règlement (CE) 726/2004<sup>33</sup>, l'AMM sous circonstances exceptionnelles, AMM facilitée et accélérée, ne peut être obtenue qu'en cas de circonstances scientifiques ou éthiques spécifiques, empêchant alors le promoteur de fournir l'information complète sur le produit lors de la demande. Cette mesure permet de générer pour le laboratoire un chiffre d'affaire (CA) précoce, avant même les essais cliniques de phase III, qui sont les plus onéreux.

Sans être spécifiquement propre aux MO, ce processus réglementaire représente bel et bien une opportunité adaptée à ces médicaments : un tiers d'entre eux ayant accédé au marché l'ont fait grâce à cette mesure.<sup>2</sup>

### L'AMM pour usage compassionnel

Toujours selon le règlement (CE) 726/2004<sup>33</sup>, cette procédure d'obtention d'autorisation temporaire révisable annuellement permet l'utilisation d'un médicament dont l'évaluation n'est pas terminée (AMM en cours) mais dont le bénéfice est jugé supérieur au risque pour des patients souffrant :

- D'une maladie invalidante (chronique ou grave) ou en danger de mort,
- Et en l'absence de traitement.

### 1.6.3. Spécificités du médicament orphelin

#### a) Règlement (CE) No 141/2000

Le 16 décembre 1999, le règlement (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins a été adopté par le parlement et le comité européens.<sup>4,11</sup>

D'après ce règlement,<sup>34</sup> seuls les médicaments destinés à l'Homme peuvent obtenir la désignation MO. Cela ne concerne donc pas les produits vétérinaires, les DM, les compléments nutritionnels ni les produits diététiques.<sup>11</sup>

A l'échelle européenne, l'adoption de ce règlement représente le principal tournant dans le domaine des MO. Celui-ci prévoit :

- La mise en place d'une procédure communautaire pour la désignation des MO,
- La création du COMP, au sein de l'EMA,
- La mise en place de mesures incitatives<sup>3</sup> pour la R&D et la mise sur le marché des MO.

#### b) Règlement (CE) n°847/2000 et accès au marché du médicament orphelin

Le statut d'un MO est soumis au même processus réglementaire d'accès au marché qu'un médicament non orphelin (MNO), à quelques différences près.

La demande de désignation de MO peut être déposée à n'importe quelle étape de l'élaboration du médicament, dès qu'une preuve scientifique suffisante est apportée. Par conséquent, la recherche concernant le MO peut encore être à l'état préclinique lors de la demande de désignation.<sup>1</sup>

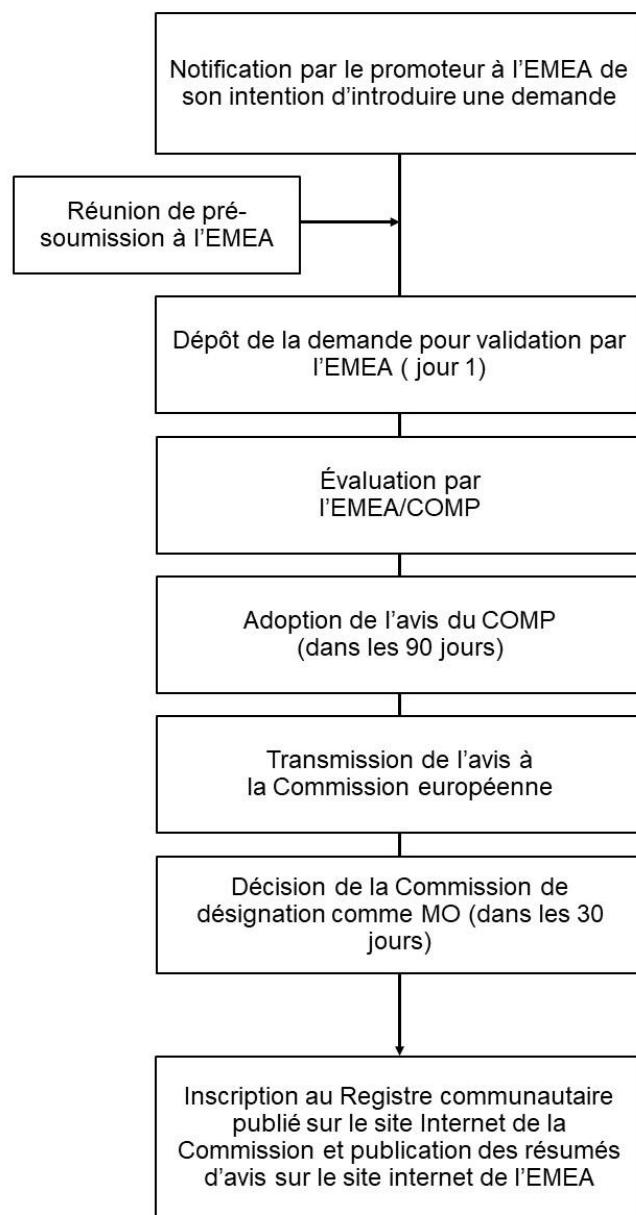
De plus, la CE a adopté « le règlement (CE) N° 847/2000 du 27 Avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation de médicament en tant que MO, et définissant les concepts de 'produit médical similaire' et de 'supériorité clinique ».<sup>11</sup>

Le statut d'orphelin est basé sur les critères suivants :

- L'indication thérapeutique ne doit concerner au maximum que 5 personnes sur 10 000 au sein de la communauté européenne,
- La maladie en question peut « constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique »,
- Absence de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de la maladie autorisée par la communauté européenne ou, si une telle méthode existe, alors le MO doit apporter un bénéfice significatif par rapport à cette méthode.<sup>35</sup>

La procédure de désignation de MO par le COMP est résumée *infra* par la Figure 3.<sup>23</sup>

Figure 3 : Procédure de désignation de MO



Les médicaments déclarés comme orphelins sont inscrits au registre des MO.<sup>11</sup> Une désignation orpheline n'équivaut en aucun cas à une autorisation d'utilisation ni à une recommandation d'utilisation, mais permet à une entreprise pharmaceutique de bénéficier d'incitations de l'UE, telles qu'une réduction des frais et une protection contre la concurrence une fois que le médicament est mis sur le marché.<sup>15</sup>

Il est cependant à noter que l'hétérogénéité des démarches d'accès au marché des médicaments entre les pays après obtention de leur AMM rend l'accès des patients aux MO encore problématique, malgré un effort commun.<sup>11</sup>

#### 1.6.4. Les mesures incitatives européennes spécifiques aux MO

Un promoteur souhaitant commercialiser un MO dans l'UE doit obtenir pour son produit une désignation orpheline puis une AMM, au niveau européen. La désignation orpheline est la condition *sine qua non* pour bénéficier des mesures incitatives.

Mais il est à noter que le médicament peut accéder au marché sans désignation orpheline, via le processus réglementaire standard des MNO, mais cela prive le promoteur des mesures incitatives, dont les principales sont présentées ci-dessous.<sup>2</sup>

##### a) L'assistance protocolaire et scientifique

Une population cible restreinte implique un faible nombre de patients inclus dans les essais cliniques, concernant les MR de manière globale. Cela pose alors question quant à leur représentativité et nécessite parfois une adaptation de la méthodologie.<sup>2</sup> En effet, cela cause souvent un manque de puissance statistique dans l'efficacité démontrée à partir de l'essai clinique, ainsi qu'une incertitude marquée.

Tout promoteur peut solliciter un avis scientifique de la part du Scientific Advice Working Group (SAWG) de l'EMA, afin de déterminer et corriger les particularités qu'il devra respecter dans le développement de son MO.

Sans être obligatoire, cette assistance gratuite pour les MO augmente le taux d'obtention de la future demande d'AMM communautaire.<sup>2</sup>

##### b) L'exclusivité commerciale conditionnelle

Selon l'article 8 du règlement (CE) 141/2000, une exclusivité commerciale de 10 ans peut être accordée à un MO, pour une indication thérapeutique, en précisant que le traitement et la prévention sont considérés de façons distinctes.<sup>34</sup>

Cette exclusivité peut être exceptionnellement restreinte à 6 ans s'il est prouvé après 5 ans que le MO est assez rentable ou ne répond plus aux critères d'éligibilité. Il est à noter que cette restriction n'a jamais été utilisée par l'EMA.<sup>2</sup>

La réglementation prévoit aussi la possibilité de déroger à l'exclusivité commerciale du titulaire de l'AMM en faveur d'un second demandeur, dans l'un des cas suivants :

- Le titulaire de l'AMM du MO initial a donné son consentement à ce second demandeur,
- Le titulaire de l'AMM du MO initial n'est pas en mesure d'assurer l'approvisionnement de ce médicament en quantité suffisante,
- Le second demandeur peut prouver dans sa demande, que son médicament, bien que similaire au MO déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

L'objectif de cette mesure d'exclusivité est d'éviter que des MO similaires (qualité globale comparable), se retrouvent en compétition sur un marché par définition très étroit.

### **c) L'exemption des frais communautaires**

Le règlement européen n°141/2000 propose également d'exempter les demandes d'AMM des frais communautaires, à hauteur de 50% pour les laboratoires et à 100% pour les petites et moyennes entreprises (PME). Depuis, les PME sont dispensées de taxe relative aux activités post-AMM pendant un an.<sup>2</sup>

Cette économie pour le promoteur est « *proportionnellement plus intéressante pour un MO générant un CA modeste lorsque la demande concerne l'amélioration d'un MO existant plutôt que le développement d'un nouveau* ».<sup>2</sup>

Cette mesure favorise donc le progrès incrémental.<sup>34</sup>

### **d) Effet de la restriction de ces mesures européennes**

Dans le cadre de la loi de financement de la SS (LFSS) de 2011, les mesures incitatives ont été resserrées. Désormais réservées aux MO générant un CA annuel inférieur à 30 millions d'euros, cette restriction a alors généré une économie d'environ 20 millions pour l'Etat français. Ce résultat peut paraître faible au regard des dépenses totales d'environ 34,4 milliards d'euros liées au médicament en 2010 (et de l'ordre de 1,05 milliard pour les MO la même année).<sup>2</sup>

### 1.6.5. Les mesures incitatives françaises spécifiques aux MO

Il est imposé par la législation européenne aux États membres d'intégrer le règlement n° 141/2000 au niveau national, les autorisant également à proposer leurs propres mesures incitatives.<sup>6</sup>

Les incitations financières françaises favorisant la R&D des MO portent sur les taxes et redevances versées à la SS. Ainsi, tout promoteur peut bénéficier :

- D'une remise de 30% du CA réalisé sur le MO, sur la « taxe liée à la promotion pharmaceutique au profit de la SS »,
- De l'exclusion du CA concernant les MO lors du calcul de :
  - La contribution du promoteur lorsque la variation de son CA global (tous médicaments remboursables) dépasse un seuil fixé annuellement par la LFSS,
  - Lors du calcul de la taxe portant sur la vente directe de médicaments remboursables aux pharmacies sans passer par un grossiste,
- D'une exemption de la taxe due à l'ANSM par les détenteurs d'une AMM.<sup>2</sup>

Il est également à noter que les grossistes sont exemptés de taxe de distribution à la SS sur les ventes de MO.

## 1.7. Le marché des médicaments orphelins

### 1.7.1. Disponibilité des médicaments orphelins en Europe

Le poids des démarches réglementaires à effectuer pour l'accès au marché, après la reconnaissance du MO en tant que tel à l'échelle européenne, est variable en fonction des pays.

Selon Orphanet-France, « l'hétérogénéité de ces démarches selon les pays rend l'accès des patients aux médicaments orphelins encore problématique malgré un effort commun ».<sup>11</sup>

Actualisée chaque mois, une liste des MO disponibles en Europe est maintenue à jour par Orphanet. Renseignant sur les projets en développement, les MO déjà sur le marché par type de maladies ou encore par pays, cette liste représente un référentiel des MO disponibles et à venir partout en Europe.

En 2018, une étude menée entre 2005 et 2014 a évalué à 125 le nombre de médicaments à destination de patients atteints de MR approuvés en Europe. Parmi eux, 71 ont obtenu le statut de MO par l'EMA. Sur cette même période, la France a semblé être un des pays offrant un des meilleurs taux européens de prise en charge des MO, étant de l'ordre de 70%. L'étude rapporte également un délai moyen européen (22 pays étaient considérés dans l'analyse) de 341 jours d'utilisation du MO après son obtention d'AMM.<sup>7</sup>

### 1.7.2. Quelques tendances du marché

Tout d'abord, le cycle de développement des MO est plus court que celui des non orphelins, notamment du fait du nombre plus faible de patients à recruter dans les essais cliniques.

De plus, les mesures incitatives européennes voire nationales, entraînent des économies et donc contribuent à rendre ce marché attractif.

Cependant, ce marché de niches est confronté à plusieurs difficultés, telles que :

- Un besoin médical parfois mal défini, demandant en tout cas la présence d'experts reconnus,
- La difficulté supplémentaire de faisabilité des études cliniques en raison de l'éventuelle dispersion géographique des patients, voire de la non-inclusion des patients non dépistés,
- Les biais méthodologiques du fait du nombre limité de patients concernés (défaut de puissance statistique, grande incertitude),
- Le coût de production ramené par patient beaucoup plus élevé, en raison des faibles volumes à fournir, etc.

Mais le modèle simpliste associant un MO à une indication unique est de moins en moins valable : les multiples indications thérapeutiques pour un même MO doivent être prises en compte. Si le produit

dispose de plusieurs indications, qu'elles soient orphelines et/ou non orphelines, la taille du marché augmente.<sup>2</sup>

En Europe, les entreprises produisent 60% des MO contre 35% aux Etats-Unis. Les entreprises américaines et britanniques sont moins nombreuses et produisent individuellement plus de MO que les autres, mais la majorité d'entre elles n'en développe qu'un seul.

Le marché des MO était initialement occupé par les PME. En 2004, seulement 20% des MO étaient produits par des laboratoires. La part de marché des laboratoires est passée de 50% en 2006 à 70% en 2009.<sup>2</sup>

Ce qui fait penser que le développement de ce secteur se fait du côté des grands laboratoires pharmaceutiques par le rachat de PME spécialisées dans une pathologie/indication. Autrement dit, l'intérêt grandissant des laboratoires, probablement lié aux mesures incitatives financières et réglementaires pour le marché des MO, se développe principalement par des acquisitions de PME. Malgré la présence de risques financiers, cet intérêt nous permet d'émettre l'hypothèse que le modèle économique des MO peut sembler rentable.

Il peut être remarqué une rupture importante entre les industriels et les payeurs concernant le prix économiquement justifiable, cette tendance est encore plus marquée dans le cas des MO.<sup>6</sup>

De manière assez marquée, les prix des MO sont nettement plus élevés que les spécialités pharmaceutiques dans les maladies plus courantes.

L'évaluation économique des MO est compliquée du fait de plusieurs raisons :

- La difficulté/impossibilité à choisir un/des comparateur(s) pertinent(s),
- Des intervalles de confiance des paramètres d'efficacité et de tolérance importants/larges, représentant l'incertitude plus marquée décrite auparavant,
- La présence d'effets indésirables parfois non négligeables,
- L'absence de paramètres cliniques adaptés dans les essais cliniques,
- L'incertitude quant au nombre de patients ciblés et aux ressources de prise en charge nécessaires par patient.<sup>6</sup>

Cependant, la France apparaît comme l'un des pays présentant l'un des meilleurs taux d'accès au marché pour les MO en Europe. Comme précisé auparavant, la France a présenté un taux de prise en charge de l'ordre de 70% des MO disponibles en Europe, dans une étude publiée en 2018.<sup>7</sup>

L'impact économique des MO dans le système de santé français semble difficile à apprécier, notamment par manque de transparence des dépenses.<sup>6</sup>

Le marché des MO représentait en 2014 en France 1,2 milliard d'euros, le CEPS disposant de la même d'une enveloppe solidarité d'un montant de 1,3 milliard d'euros.<sup>10</sup> Alors qu'une étude évaluait en 2014 les dépenses totales annuelles au-delà de 1,5 milliard d'euros.<sup>7</sup>

L'iniquité d'accès à ces médicaments en Europe et la disparité des modes de financement peut laisser penser que l'impact économique des MO est considérable sur les différents systèmes de santé européens.<sup>6</sup>

## 2. Impact de la politique incitative

### 2.1. Efficacité de la législation européenne

#### 2.1.1. Bilan en Europe

Un bilan réalisé sur les 5 premières années après la nouvelle législation a montré que plus de 500 dossiers avaient été déposés à l'EMA, parmi lesquels 315 médicaments ont obtenu une désignation orpheline, pour aboutir au final à l'octroi de 22 AMM par procédure centralisée.<sup>36</sup> Le détail des projets et de décisions rendues par année est présenté dans le Tableau 3.

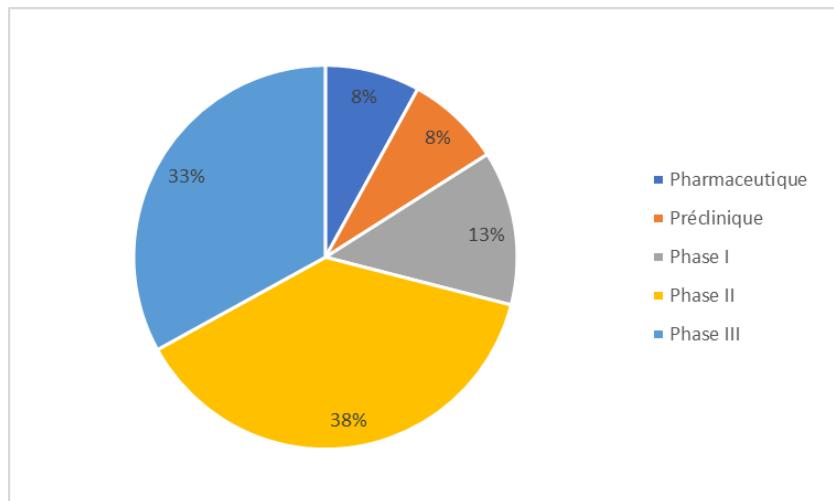
Tableau 3 : Désignation des médicaments orphelins depuis la mise en place de la réglementation européenne

Années	Projets soumis	Opinions positives du COMP	Dossiers retirés	Opinions négatives du COMP	Médicaments désignés
2000	72	26	6	0	14
2001	83	64	27	1	64
2002	80	43	30	3	49
2003	87	54	41	1	55
2004	108	75	22	4	72
2005	91	75	22	0	61
<b>TOTAL</b>	<b>521</b>	<b>337</b>	<b>148</b>	<b>9</b>	<b>315</b>

On peut noter qu'en 2005, 90% des médicaments ayant obtenu la désignation étaient caractérisés par une prévalence inférieure à 3 cas pour 10000 patients. De même, plus d'un tiers de ces désignations concernait le domaine de l'oncologie (36%), tandis que les maladies infectieuses ne représentaient que 4% des désignations.

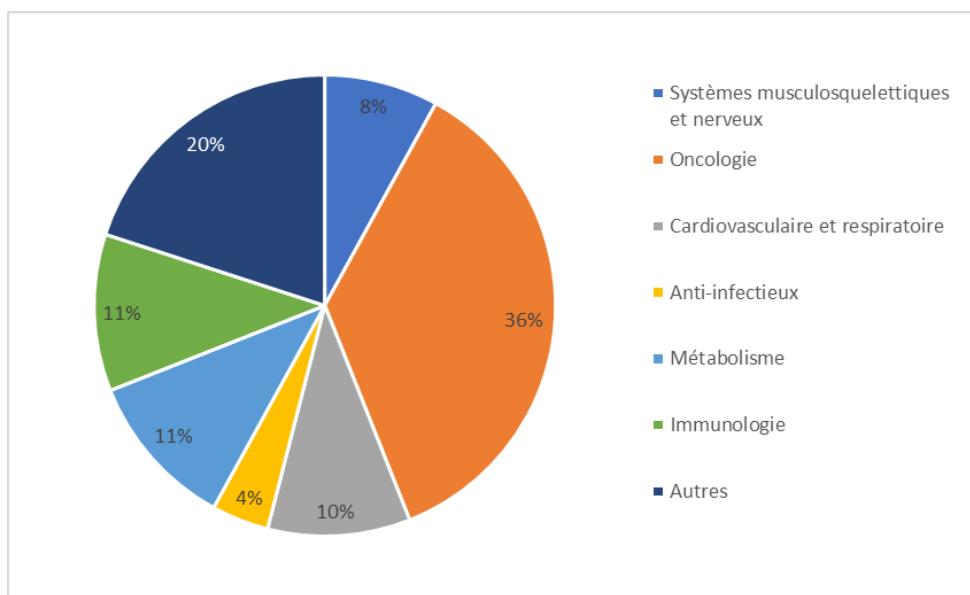
Les demandes de désignation de MO pouvant se faire à n'importe quel stade de R&D, elles sont réparties de manière non équivalente, comme le montre la Figure 4.

Figure 4 : État de développement des produits désignés à leur demande



Est également présentée dans la Figure 5 la distribution des désignations orphelines par aire thérapeutique :

Figure 5 : Distribution des désignations orphelines par aire thérapeutique, bilan jusqu'en avril 2005



Plus de la moitié des produits désignés représente des médicaments innovants et 20% sont issus des biotechnologies. En matière de contribution financière, l'UE a déboursé environ 12 millions d'euros depuis le début de la politique incitative, dont la moitié pour l'assistance aux protocoles.<sup>36</sup>

Le succès de cette politique se constate également en matière de production : l'UE produit 60% des MO, alors qu'elle ne représente que 17,5% du CA mondial du médicament. Qualitativement, la politique européenne porte également ses fruits.

En conclusion, la législation mise en place par l'Europe a été à l'évidence favorable au développement et à la commercialisation des MO. Les résultats sont d'ailleurs comparables à ceux des États-Unis, où environ 1500 MO ont été désignés pour 270 produits commercialisés, 22 ans après l'adoption de l'ODA.

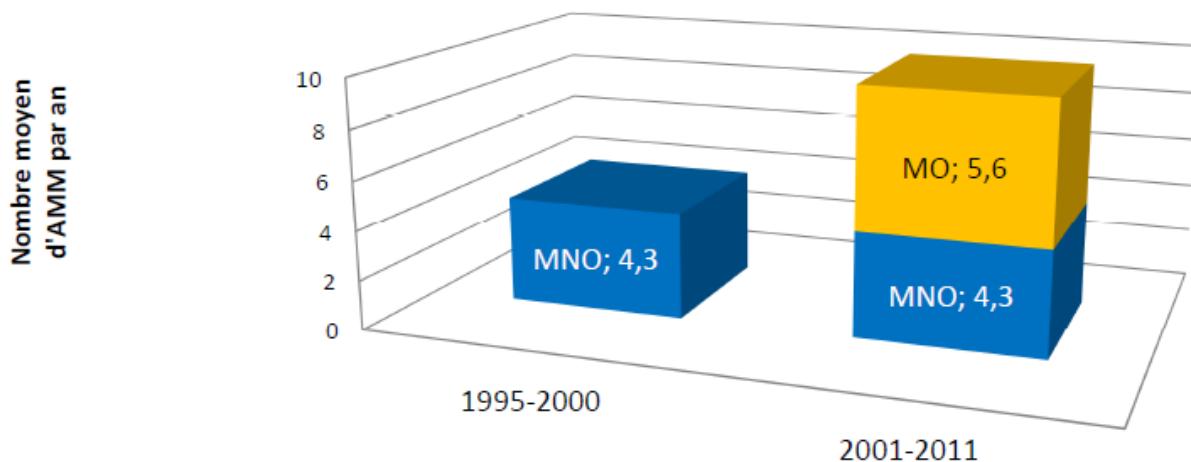
### 2.1.2. Efficacité de cette politique en France

En France, entre 2001 et 2011, 62 MO destinés aux MR ont accédé au marché, alors que 42 autres médicaments y ont accédé sans désignation. On peut alors en déduire qu'environ 40% des demandeurs se sont vus refusé le statut de MO, ou alors ont renoncé aux incitations financières et ont retiré leur demande. Ces incitations financières ne semblent donc pas excessives.<sup>2</sup>

En 2011 également, on pouvait observer que le coût des incitations financières pour le développement des MO était négligeable au regard du budget européen : le cumul des réductions de frais de procédure des MO atteignant 4,9 millions d'euros, il représente seulement 2,3% du budget de 209 millions de l'EMA.<sup>2</sup>

On peut observer dans la Figure 6 l'effet de cette politique incitative en matière d'évolution du nombre d'AMM octroyées :

Figure 6 : Le nombre moyen d'AMM octroyées pour les MO et MNO destinés aux MR



La mise en place de la réglementation a donc multiplié par 2,3 le nombre moyen d'AMM pour les MO et MNO destinés aux MR entre les périodes 1995-2000 et 2001-2011.

Ainsi, le coût raisonnable de la politique incitative européenne ne l'empêche pas d'être également efficace au niveau national.<sup>2</sup>

Cette politique associée à l'utilisation de la méthode française d'évaluation par l'ASMR, traduction relative de l'efficacité d'un médicament face à ces comparateurs, permet alors de quantifier le niveau d'innovation de ces médicaments.<sup>2</sup>

L'analyse comparée du tableau ci-dessous dans le Tableau 4, présentant le niveau d'ASMR des MO par rapport à l'ensemble des médicaments sur le marché français entre 2001 et 2009, montre que les MO obtiennent davantage d'ASMR élevées.

Tableau 4 : Comparatif du niveau ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) des MO par rapport à l'ensemble

Niveau d'ASMR	Nombre de MO et MNO innovant	Répartition de (MO+MNO) par ASMR		Répartition des MO par ASMR	
<b>I</b>	37	9 %	32 %	14 % (+55 %)	<b>52 %</b>
<b>II</b>	94	23 %		38 % (+65 %)	
<b>III</b>	141	35 %	67 %	23 % (-34 %)	48 %
<b>IV</b>	129	32 %		25 % (-22 %)	

Cette différence de niveau d'ASMR traduit un degré d'innovation significativement plus fort pour les MO que les MNO.

## 2.2. Conséquences sur le prix et les coûts de traitements

Compte tenu des différences de forme galénique et de dosage, le prix d'une boîte de médicament n'est pas un indicateur représentatif. Pour comparer des données relatives au prix, il est donc nécessaire de calculer le coût de traitement lié au médicament.

Ainsi, en 2010 au sein de l'UE, le coût de traitement annuel par patient d'un MO varie de 1251 à 40 631 €, avec un coût médian à 32242 €.<sup>2</sup>

Les principaux facteurs connus et susceptibles d'exercer une influence sur le prix / coût des MO, sont décrits *infra*.

### 2.2.1. Influence de l'exclusivité commerciale sur le prix

En Europe comme aux États-Unis, le statut de MO confère une exclusivité commerciale.

Dans le cadre de cette exclusivité, l'intérêt des industriels est de maximiser le prix des MO. De leur côté, les autorités de santé disposent d'un pouvoir de négociation plus limité qu'avec les MNO du fait de l'absence très fréquente de comparateur (et donc de prix de référence), et également en raison de l'opacité des coûts de R&D.

De plus, l'influence des associations de patients et le poids médiatique de ces associations déplacent la priorité de la négociation vers l'offre de soins : l'enjeu de santé publique soumet les autorités de santé au prix de l'industriel.

Aux États-Unis, une étude portant sur 12 MO commercialisés entre 1990 et 2000 a montré que la perte d'exclusivité du marché entraînait une baisse des prix en moyenne de -50%, et pouvant aller jusqu'à -95%.

De la même manière, une étude réalisée en Belgique en 2010 comparant les prix de 28 MO avec 16 MNO pour les mêmes indications de MR, arrive à la conclusion que le prix médian TTC des MO est environ 8 fois supérieur à celui des MNO. Quelques années plus tôt, en 2004, une étude portant sur 10 MO en France aboutissait au même résultat.<sup>2</sup>

Mais il est à noter que le principe d'exclusivité commerciale des MO n'interdit pas la concurrence. Plusieurs MO étant autorisés pour une même indication thérapeutique, il devient possible d'estimer l'impact de la concurrence sur leur prix.

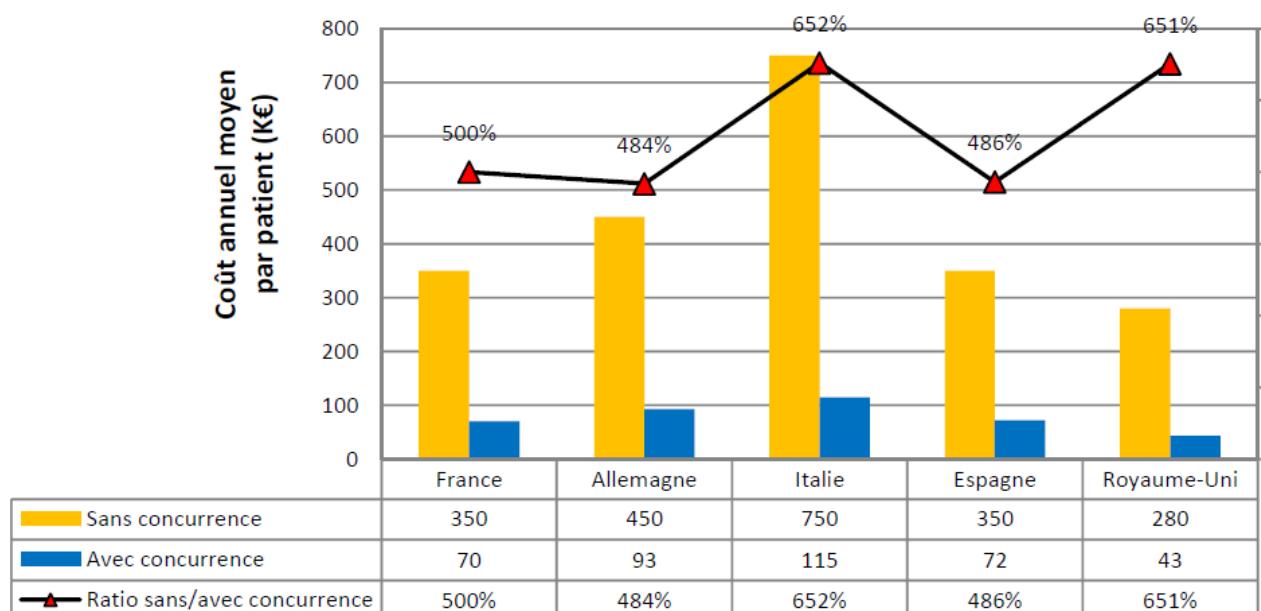
En 2009, une étude portant sur 21 MO, pour lesquels il existait ou non des alternatives, a permis de montrer que le prix des MO baisse de façon spectaculaire lorsque plusieurs MO sont en compétition pour une même MR.

Ce résultat a été confirmé en 2010 par une autre étude portant sur 43 MO dans les 5 pays européens leaders du marché pharmaceutique, qui concluait que les MO sans alternative thérapeutique sont en moyenne 5,6 fois plus chers que les MO avec alternative.<sup>2</sup>

Il est à noter que l'écart moyen relatif des prix entre pays est modéré (environ 30%) au niveau européen et est similaire pour les MO avec ou sans concurrence.<sup>2</sup>

La Figure 7 résume l'effet de la concurrence sur le prix des MO :

Figure 7 : Analyse de l'effet de la concurrence sur le prix des MO en Europe, en 2010



Ainsi, l'exclusivité commerciale accordée à un MO, qui est la plupart du temps la première et seule réponse thérapeutique à une MR, semble influencer grandement son prix.

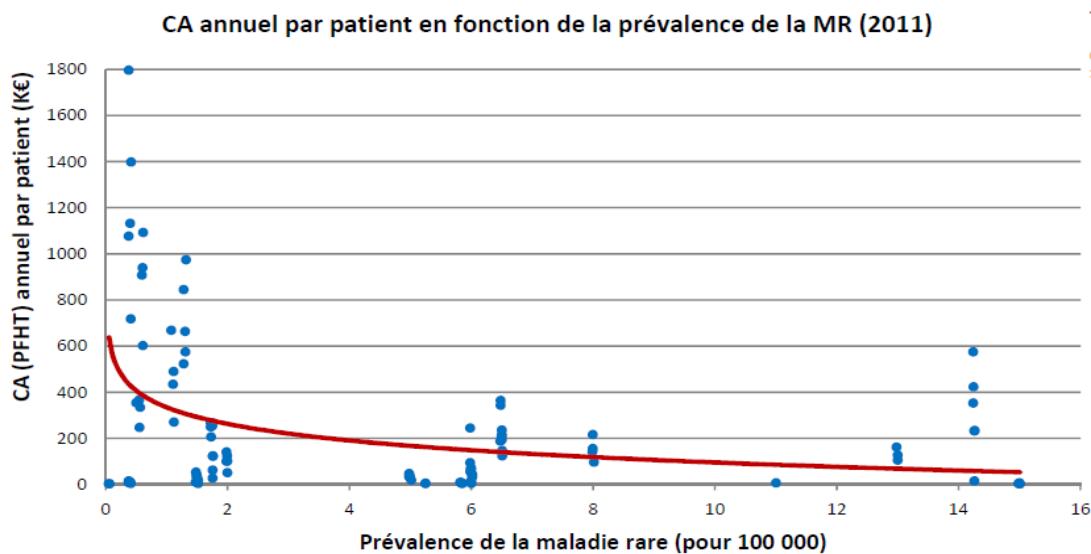
### 2.2.2. Influence de la prévalence sur le prix

Le retour sur investissement de la R&D d'un MO repose sur une population cible limitée de patients, ayant comme conséquence directe un prix élevé.

Ainsi, plusieurs études réalisées en Europe en 2004 et en 2011, et portant sur plus de 100 MO en cumulé, démontrent qu'en moyenne, le prix d'un MO augmente fortement lorsque la prévalence de la maladie diminue. Ce résultat est vérifié par ces études en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni.

La Figure 8 ci-dessous montre l'effet de la prévalence sur le prix du MO :

Figure 8 : CA annuel par patient en fonction de la prévalence de la maladie



Il est ainsi probant qu'une MR avec une très faible prévalence entraîne un coût de traitement individuel très élevé.

Mais il peut sembler normal de se demander si cette augmentation du prix du médicament, inversement proportionnelle à la prévalence de la maladie, est quant à elle due à un coût de développement plus important ou à l'absence de concurrence...

Répondre à cette question revient à analyser les coûts de développements des médicaments concernés. Or, cette information n'est jamais fournie (ou totalement fournie) par l'industriel.

## 2.3. Limites de la politique incitative

Il faut néanmoins mettre en exergue les limites de cette politique incitative européenne en faveur des MO par rapport à la politique américaine : il n'existe actuellement aucun programme ou soutien spécifique destiné à appuyer les essais cliniques pour les MO. Or, pour rappel, certaines limites d'évaluation des MO proviennent dès le *design* des essais cliniques.

Aujourd'hui, le risque est de voir augmenter le délai d'obtention de l'AMM par les MO, relatif aux potentielles plus longues phases de négociation du fait de leur prix élevé.

Concernant la disponibilité des MO ayant bénéficié d'aides européennes, une étude menée en 2004 par EURORDIS sur 12 MO montrait un accès réel au marché très disparate selon les pays, un an après obtention de l'AMM : les 12 médicaments n'étant tous disponibles que dans un seul pays, le Danemark.<sup>36</sup>

Il faut également rappeler que l'exclusivité commerciale accordée à l'industriel a une grande influence sur les prix. Répondre aux MR étant un enjeu de santé publique, cela implique alors d'importantes dépenses du système de santé du fait du prix onéreux de ces médicaments, ainsi que du besoin de ces thérapies dans les plus brefs délais.<sup>4,7,8</sup> L'impact économique des MO sur les systèmes de santé en Europe semble ainsi considérable, leur mode de financement et la pérennité de ces prises en charge étant alors questionnés.<sup>3,4,6,7</sup>

### 3. Méthodologie de l'analyse économétrique

Outre l'état des lieux de la réglementation concernant l'accès au marché des MO en France, cette thèse d'exercice a également pour objectif de mettre en évidence les éventuelles différences d'impact de certains paramètres sur différents délais d'accès au marché, ainsi que sur le prix, par rapport aux médicaments non orphelins.

Mettre en exergue ces différences permettra de répondre à la question suivante, thème de cette thèse : les spécificités du MO conditionnent-elles son prix et son délai d'accès au marché en France ?

Afin de pouvoir répondre à cette question, deux analyses ont été menées :

- La première de ces analyses était **qualitative**. Il s'agissait de fournir des statistiques descriptives afin de caractériser l'accès au marché français des médicaments sur la période 2007-2017. Ainsi, il a été possible de comparer sommairement les caractéristiques des MO et des MNO ayant accédé au marché sur cette période en matière de SMR, d'ASMR, de population cible, etc.
- La seconde analyse était **quantitative**. L'objectif était d'analyser la différence d'impact de plusieurs paramètres évalués pendant le parcours d'accès au remboursement, entre MO et MNO.

Pour analyser les délais d'accès au marché ainsi que les prix des MO Vs MNO, une requête a été réalisée à l'aide de la base de données Prismaccess, développée par la société Prioritis. Cette base de données, mise à jour de manière quotidienne, regroupe l'ensemble des données d'évaluation relatives aux médicaments publiées par les autorités nationales compétentes, notamment la Commission de Transparence. Par exemple, les avis rendus par la CT sont identifiés et analysés pour en extraire les informations importantes, utiles pour la présente analyse et notamment : Nom commercial du produit et DCI, présentation, conditionnement, aire thérapeutique, date d'AMM, indication, liste concernée, SMR, niveau d'ASMR, etc.

Ainsi, à partir de cette riche base de données, une recherche a été menée pour identifier et sélectionner les données pertinentes pour mener ces analyses, en respectant des critères de recherche précis.

### 3.1. Méthodologie de l'extraction de données

La recherche a donc sélectionné les médicaments répondant aux **critères suivants** :

- Type de demande : inscription

Les avis de la CT pertinents pour nos analyses concernaient les demandes d'inscription au remboursement, quelle que soit la liste concernée (SS, COLL, RETRO ou hors-T2A). Les avis concernant les extensions d'indication thérapeutiques, les réévaluations et les renouvellements d'inscription ont été écartés, puisqu'ils n'interviennent pas dans le processus de fixation du prix initial.

- Classification : nouveau produit,

Ce critère a permis de sélectionner les nouveaux médicaments, ayant donc été évalué par la CT pour la première fois dans la période sélectionnée. Cela permettait également d'écartier les avis relatifs aux médicaments génériques et aux compléments de gamme.

- Date de début : 2007 - date de fin : 2017

Cela permettait de restreindre l'extraction de la base à la période souhaitée pour mener les analyses.

- Ayant une date d'application de prix liste SS, et/ou liste T2A, et/ou liste RETRO.

Pour ne sélectionner que les médicaments ayant obtenu un prix à l'issue du processus d'accès au marché, donc inscrits sur la liste SS, et/ou RETRO et/ou T2A, il était nécessaire que les données extraites comportent une date d'application du prix.

Ainsi, il est à noter que les médicaments évalués par la CT entre 2007 et 2017 uniquement inscrits sur la liste COLL - n'ayant donc pas de prix négocié avec le CEPS, n'ont pas été pris en compte dans ces analyses. Le travail mené à partir de cette extraction ne concerne donc pas les produits uniquement inscrits sur la liste COLL. La non-prise en compte de ces médicaments a été discutée dans la partie 6 de cette thèse : limites de l'étude.

Les différentes données extraites de la base Prismaccess par spécialité et retenues pour l'analyse étaient (de manière exhaustive) les suivantes :

- Code Identifiant de Présentation (CIP),
- Nom commercial,
- Présentation / Conditionnement (Nom, princeps, forme galénique, nombre d'unités),
- Conditionnement,
- DCI,
- Classe Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC),
- Aire thérapeutique,
- Laboratoire pharmaceutique,
- Exploitant,
- Date d'avis de la CT,
- Type de demande,
- Date d'AMM,
- Indication,
- Liste concernée,
- SMR,
- ASMR,
- Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT),
- Prix SS et/ou RETRO et/ou T2A,
- Population cible,
- Statut ATU,
- Statut phase contradictoire (oui/non),
- Délai AMM-CT (en nombre de jours),
- Date d'inscription sur liste (SS, COLL, RETRO ou hors-T2A),
- Délai(s) d'obtention du prix (prix SS, tarifs RETRO ou hors-T2A - exprimé(s) en nombre de jours),
- Date de publication du prix au JO,
- Statut MO.

Ainsi, à partir du fichier extrait de Prismaccess contenant les données sélectionnées sur la période 2007-2017, deux analyses économétriques par régression à l'aide du logiciel STATA<sub>13</sub><sup>37</sup> ont été réalisées afin d'évaluer l'impact de chaque paramètre (ou variable explicative  $X_i$ ) sur les résultats observées (ou variable à expliquer  $Y_i$ ).

## 3.2. Modification des données d'analyse

Il est à noter que lors de ce type de recherche multicritères dans Prismaccess, notamment avec une extraction de données de prix, les résultats bruts sortent par code CIP, chaque prix étant spécifique à un CIP. Chaque CIP correspond à une spécialité avec un dosage et un type de conditionnement.

Afin de ne travailler que sur les informations pertinentes, il n'a été conservé dans les données d'analyses que les données présentées dans le premier avis d'évaluation de la CT par spécialité. Ainsi, les données concernant les avis de réévaluation ou encore de réinscription ont été exclues.

## 3.3. Méthodologie pour chaque analyse

Dans le cadre de la description des données extraites, certains tests statistiques ont été menés pour apprécier dans un premier temps le comportement des variables. Il peut ainsi être noté l'utilisation des tests de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis.

Le premier de ces tests est un test non-paramétrique d'égalité des médianes entre deux échantillons : ce test renseigne la probabilité qu'un médicament provenant d'un échantillon obtienne une donnée  $Y_i$  différente d'un médicament issu d'un échantillon comparé, à partir du rang des données comparées.<sup>38,39</sup>

Le second test, celui de Kruskal-Wallis, est un test non-paramétrique équivalent à celui Wilcoxon mais pouvant être utilisé pour la comparaison de données pour plus de 2 échantillons.<sup>39</sup>

Dans un second temps, des régressions ont été menées. A l'origine, utiliser des régressions linéaires s'avérait être le choix le plus judicieux pour évaluer l'impact de chaque variable explicative sur les variables  $Y_i$ . Or, la régression linéaire est un modèle de régression paramétrique travaillant sur la moyenne, impliquant alors des conditions statistiques à vérifier pour la validation de chaque régression (distribution normale des  $Y_i$ , hypothèse d'homoscédasticité, etc.).<sup>40</sup> De plus, la moyenne étant sujette à de grandes variations par l'éventuelle présence de données extrêmes dans l'échantillon analysé, travailler sur la médiane a été jugé plus pertinent. Également, en cas de données censurées, il est indispensable alors de faire des hypothèses quant à la distribution de ces données pour estimer la moyenne.

Ainsi, pour s'affranchir des limites relatives à la moyenne, il a été décidé de travailler avec des régressions quantile, se préoccupant de la médiane et non de la moyenne.<sup>41</sup> Aussi, l'unité de dispersion considérée dans l'analyse est l'écart interquartile, différence entre le 3<sup>ème</sup> et le 1<sup>er</sup> quartile.<sup>42</sup>

Ainsi, le type d'équation suivant un modèle par régression quantile avec la variable à expliquer  $Y_i$  de fonction de répartition  $\tau$  définie par :

$$F_Y(y) = P(Y \leq y)$$

Dans la régression quantile standard, il est supposé que les quantiles de la distribution conditionnelle ont une forme linéaire :

$$Y = X'\beta_\tau + \varepsilon_\tau, \text{ avec } q_\tau = (\varepsilon_\tau | X) = 0$$

Dans cette formule,  $\beta_\tau$  est le coefficient lié à la variable explicative correspondante  $X'$ ;  $\varepsilon_\tau$  l'erreur.

Ainsi, pour l'analyse de chaque variable à expliquer  $Y_i$ , il a été réalisé :

- Une étude de corrélations entre variables explicatives, afin d'apprécier l'existence et l'intensité de la liaison pouvant exister entre deux variables,
- Une régression quantile pour toutes les variables explicatives (avec la variable MO), afin d'observer le poids de chaque variable dans l'équation de régression,
- Une régression quantile pour toutes les variables sans la variable MO cette fois, afin de connaître l'effet de l'absence de la variable MO de la régression,
- Une régression quantile pour toutes les variables en fonction du statut MO, afin d'observer les différences éventuelles d'impact des variables entre MO et MNO.

Comme vu précédemment, le MO se définit principalement par une PC faible. Ainsi, il peut être attendu que la variable MO masque l'effet de la variable PC (ou inversement) dans les équations de régression. En plus de l'étude des corrélations, il a alors été intéressant d'apprécier comment s'exprimait ces deux variables dans une même équation, puis indépendamment de l'une de l'autre.

### 3.3.1. Méthodologie pour l'analyse des délais d'accès au marché

Il a été jugé intéressant d'apprécier dans cette analyse trois différents délais.

Tout d'abord, il a semblé essentiel de déterminer si le délai d'obtention de l'avis CT était différent entre les MO et les MNO, afin d'estimer si la CT traitait de manière plus rapide les dossiers des MO.

Ce délai est représenté par le nombre de jours entre la date d'obtention d'AMM et la date de l'avis CT. Mais il est nécessaire de souligner un biais dans l'analyse de ce critère : ce délai prend également en compte l'éventuelle attente de la part de l'industriel avant de déposer un dossier à la CT, après l'obtention de l'AMM. Cependant, du fait de l'impossibilité de mesurer ce délai, ce biais est inévitable. Malgré cette limite, il a donc semblé pertinent d'évaluer si l'évaluation des MO pouvait être plus rapide ou plus lente par rapport aux MNO.

La première variable à expliquer était donc  $Y_1$  : délai d'obtention de l'avis CT, nombre de jours entre l'obtention de l'AMM et la date de l'avis de la CT.

Puis, dans un second temps, examiner le délai d'obtention du prix a été jugé pertinent pour évaluer le temps de fixation du prix par le CEPS, autrement dit la durée de négociation.

Ainsi, la seconde variable à expliquer était  $Y_2$  : délai entre la date de l'avis de la CT et la décision relative au prix.

Enfin, de manière générale, il s'est avéré logique d'analyser le délai global d'accès au marché, à partir de la date d'obtention de l'AMM jusqu'à la date d'obtention du prix.

La troisième et dernière variable de délais à expliquer est ainsi  $Y_3$  : délai total d'accès au marché français, nombre de jours entre l'obtention de l'AMM et la publication du prix au JORF.

Chacune des variables  $Y_i$ , après évaluation des corrélations éventuelles entre variables explicatives, a été expliquée en une analyse indépendante des autres, par les variables  $X_i$  suivantes :

- $X1$  : SMR : variable **polytomique ordonnée** (0, 1, 2 et 3)
  - Avec comme référence un SMR important (la référence étant 0).
- $X2$  : ASMR : variable **polytomique ordonnée** (0, 1, 2, 3 et 4),
  - Avec comme référence une ASMR V (la référence étant 0).
- $X3$  : Orphelins (non/oui) : variable **binaire**
  - Avec comme référence un MNO (la référence étant 0).
- $X4$  : Nb réel de PC : variable **continue**
- $X5$  : ATU (oui/non) : variable **binaire**
  - Avec comme référence un médicament n'ayant pas bénéficié d'une ATU (la référence étant 0).
- $X6$  : Phase contradictoire (oui/non) : variable **binaire**
  - Avec comme référence un médicament n'ayant pas eu recours à une phase contradictoire (la référence étant 0).

Il est à noter que plusieurs conditionnements et/ou dosages d'une même spécialité peuvent être inscrits en même temps. Seul un type de conditionnement ou un dosage a été pris en compte par spécialité, afin de ne pas cumuler les mêmes informations et ainsi éviter tout risque de double comptage.

### 3.3.2. Méthodologie pour l'analyse du prix

L'objectif de cette analyse était double :

- Déterminer si le statut de MO, parmi d'autres variables, avait un impact sur les prix observés,
- Evaluer l'éventuelle différence d'impact entre les variables prises en compte lors de la fixation du prix par le CEPS pour les MO et les MNO, expliquant les prix observés.

La seule donnée extraite de la base Prismaccess relative au prix était le prix du médicament par boîte, codée par un CIP13.

Comparer ces données brutes n'aurait pas eu de sens : cela revenait à comparer des prix de médicaments, sans tenir compte de la durée de traitement, de la posologie, etc.

Ainsi, pour rendre ces prix comparables, il a été nécessaire de calculer les coûts de traitements journaliers, mensuels et annuels correspondants, impliquant alors de choisir par spécialité le dosage et le conditionnement le plus adapté, compte tenu de la posologie.

Il est à noter que les Calculs de Coût de Traitement (CCT) ont été effectués pour un patient adulte moyen, présentant des caractéristiques physiques prédéfinies. Aussi, le critère de coût de traitement mensuel (CTM) a été retenu pour cette analyse.

Le Tableau 5 présente les paramètres retenus pour les calculs des coûts de traitement

Tableau 5 : Paramètres retenus pour les calculs des coûts de traitement

Type de paramètre	
Paramètres individuels	<b>Patient adulte</b> <u>Poids moyen</u> : 70 kg <u>Taille moyenne</u> : 1,70 m <u>Surface corporelle</u> : 1,70 m <sup>2</sup>
Durée du traitement	1 semaine = 7 jours 1 mois = 30 jours (un conditionnement en B/28 a été ramené à 30 jours) 1 an = 365,25 jours
Données cliniques	Posologie figurant dans l'avis CT, dans le RCP (site ANSM) <sup>43</sup>

Ainsi, à partir de l'extraction issue de Prismaccess, lorsqu'une spécialité présentait plusieurs conditionnements différents (forme galénique ou dosage différent), un certain nombre de règles a été respecté pour calculer son coût de traitement :

- Calcul du coût par mg ou par unité, de la présentation la plus économique,
- En prenant en compte le dosage et le conditionnement correspondants à la posologie standard (recommandée, ou minimale/maximale si seule renseignée, ou moyenne si intervalle de posologies donnés) pour le patient type,
- En fonction, la dose de charge, si indiquée dans la posologie, a été prise en compte dans le calcul des coûts de traitement annuel, rapportés en CTM pour l'analyse.

Aussi, selon la forme galénique du médicament, la méthode de calcul a pu être différente :

- Traitement injectable : calcul du coût de traitement théorique exact (moyenne),
- Forme orale solide : prix/unité,
- Forme orale liquide et autre : prix/mL, ou adapté à la taille du conditionnement et aux conditions de conservation.

Le critère retenu pour l'analyse étant le CTM et afin de ne conserver dans l'analyse que des CTM comparables, ont été exclus :

- Les traitements en cure de moins de 28 jours,
- Les traitements à la demande du patient (généralement de contrôle de symptômes),
- Les traitements de crise ou à utiliser en urgence,
- Les vaccins.

L'exclusion de ces spécialités a été discuté dans la partie 6 de cette thèse : limites de l'étude.

En conclusion, de la même manière que l'analyse des délais, la variable **Y<sub>4</sub>** (CTM), a été expliquée par les variables X suivantes :

- X1 : SMR : variable **polytomique ordonnée** (0, 1, 2 et 3)
  - Avec comme référence un SMR important (la référence étant 0).
- X2 : ASMR : variable **polytomique ordonnée** (0, 1, 2, 3 et 4),
  - Avec comme référence une ASMR V (la référence étant 0).
- X3 : Orphelins (non/oui) : variable **binaire**
  - Avec comme référence un MNO (la référence étant 0).
- X4 : Nb réel de PC : variable **continue**
- X5 : ATU (oui/non) : variable **binaire**
  - Avec comme référence un médicament n'ayant pas bénéficié d'une ATU (la référence étant 0).
- X6 : Phase contradictoire (oui/non) : variable **binaire**
  - Avec comme référence un médicament n'ayant pas eu recours à une phase contradictoire (la référence étant 0).

## 4. Résultats

### 4.1. Résultats de l'extraction

La recherche multicritère a été réalisée le 21 juillet 2017. Les résultats de cette recherche comprenant les nouveaux produits, sont présentés sur l'interface de Prismaccess sous cette forme :

**468 résultats de la recherche :** Date Avis CT (début): 2007 Date Avis CT (fin): 2017 Type de demande: *Inscription Classification: Nouveau produit Date d'application Prix SS: Oui Date d'application Prix T2A: Oui Date d'application Prix Rétrocession: Oui*

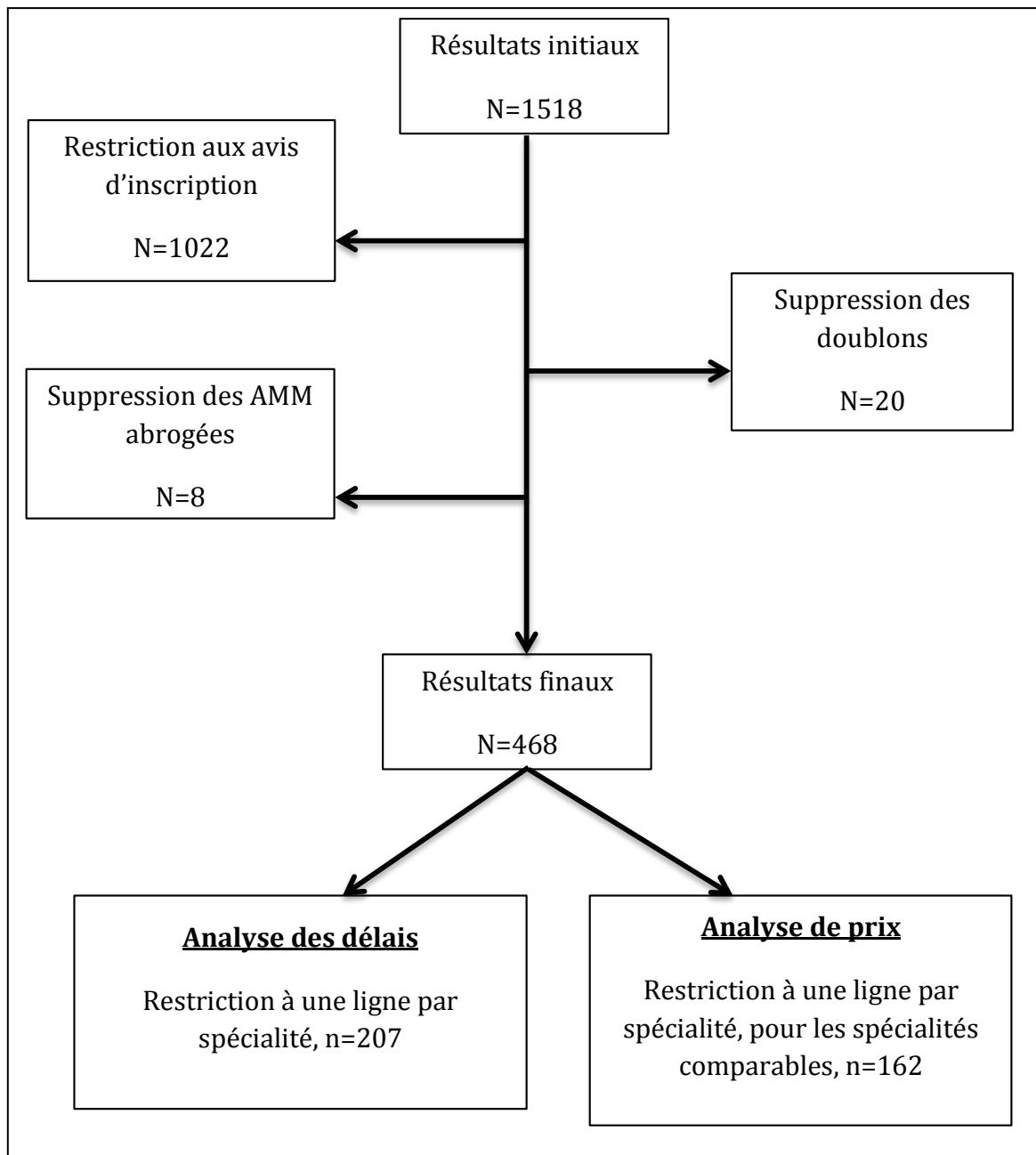
La recherche avec les mêmes critères, mais ne sélectionnant que les MO donne les résultats suivants :

**80 résultats de la recherche :** Date Avis CT (début): 2007 Date Avis CT (fin): 2017 Type de demande: *Inscription Classification: Nouveau produit Médicament orphelin: oui Date d'application Prix SS: Oui Date d'application Prix T2A: Oui Date d'application Prix Rétrocession: Oui*

Les résultats bruts extraits de la première recherche sous forme de tableau Excel sont présentés par ordre alphabétique des spécialités. Il comporte 1518 lignes initiales. Ont été extraits pour analyse les codes CIP13 liés aux premiers avis d'inscription.

Les étapes de sélection des données pour l'élaboration de la base d'analyse finale sont présentées dans la Figure 9.

Figure 9 : étapes de sélection des données pour élaboration de la base d'analyse finale



Ainsi, après restriction aux avis d'inscription, suppression des doublons et des AMM abrogées, 207 spécialités étaient à considérer pour l'analyse des délais et 162 l'étaient pour l'analyse de prix.

## 4.2. Résultats de l'analyse qualitative

### 4.2.1. Analyse globale des données

Les données analysées ont été celles retenues à partir de la recherche initiale, après application des critères de sélection propres à chaque analyse. Au total, les données concernaient ainsi 207 spécialités différentes.

L'ensemble des données extraites a tout d'abord fait l'objet de statistiques descriptives, afin de mieux appréhender la base et comprendre les analyses à réaliser des délais ainsi que les CTM calculés via les régressions.

Le Tableau 16, situé en annexes, présente le nombre de spécialités évaluées par année sur toute la période d'analyse donnée.

Le nombre moyen de spécialités évaluées par la CT par an était d'environ 19, pour un total sur la période 2007-2017 de 207 spécialités, dont 41 MO. Il a également été remarqué que 38 spécialités avaient bénéficié d'une ATU, dont 28 entre 2014 et 2016.

Toutes les spécialités évaluées appartenaient à plus de 80 laboratoires pharmaceutiques, dont pour les plus représentés :

- Novartis (n=17),
- GSK et Sanofi (n=9),
- BMS, MSD et Janssen (n=8),
- Roche (n=7),
- Pfizer, Bayer, Eisai, Pierre Fabre (n=6),
- AstraZeneca, Lilly (n=5),
- Boehringer Ingelheim, Celgene, Shire ou encore Biogen (n=4).

Il a également été constaté que 117 spécialités sur 207 étaient exploitées par 17 laboratoires seulement.

Le Tableau 17 présente la qualification du SMR obtenue par année pour l'ensemble des spécialités.

Sur les 207 spécialités, 176 avaient obtenu un SMR important et 20 un SMR modéré. Ainsi, près de 90% des médicaments retenus dans les analyses avaient obtenu un SMR important.

L'analyse n'a pas tenu pas compte de l'éventuelle multiplicité des indications par produit. Il a été jugé compliquer de modéliser cette notion sans cumuler diverses données pour une même spécialité. En conséquence, le SMR et l'ASMR conservés par spécialité concernaient la principale indication (celle reliée à son ATC ou à la plus grande PC).

Il est à noter qu'en dépit des critères de sélection, il subsistait une spécialité ayant un SMR insuffisant, mais il s'agissait d'une erreur de sélection de données. La spécialité Voncento® a en effet obtenu un SMR insuffisant pour l'indication Hémophilie A<sup>44</sup> et un SMR important pour la maladie de Willebrand. L'avis d'inscription étant le même pour les 2 indications, le reste des informations de la ligne correspondante était correct : il a donc été décidé de conserver la ligne.

De même, la ligne avec un SMR non renseigné (NR) concernait la spécialité Yttriga®. L'utilisation de ce précurseur radiopharmaceutique n'a pu être estimée en dehors de son association avec un autre médicament vecteur pour traiter une pathologie. En l'absence de données évaluant cette association et d'étude comparative, la conclusion de l'avis<sup>45</sup> a bel et bien été que le SMR et l'ASMR de ce médicament étaient non évaluables. Néanmoins, la CT a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste COLL, les délais issus de cette liste ont donc été jugés exploitables pour l'analyse : la ligne correspondante a ainsi été conservée.

Le Tableau 18 présente le niveau d'ASMR obtenu par année pour l'ensemble des spécialités.

Parmi les spécialités retenues pour les analyses, plus de la moitié avait obtenu une ASMR V. Un tiers d'entre elles avaient obtenu une ASMR IV. A noter, une seule spécialité (Orphacol®) a obtenu une ASMR I sur cette période.

Pour rappel, l'absence de certaines ASMR élevées dans la base d'analyse pouvait être due :

- Au retrait des produits dont le prix n'était pas comparable de façon pertinente (cf. partie 3.3.2), comme par exemple les vaccins (Nimenrix®, ASMR I),
- A la sélection des ASMR correspondant à l'indication principale (Sprycel® et Tasigna®, MO avec ASMR I).

Comme vu *supra*, l'ASMR NR était celle de la spécialité Yttriga®.

La moyenne globale et par année des variables à expliquer (les trois délais  $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$ , ainsi que le prix sous forme de CTM  $Y_4$ ) est présentée dans le Tableau 19, sans tenir compte du statut d'orphelin des spécialités.

Bien que le travail d'analyse porte sur les médianes des variables  $Y_i$ , il a été jugé pertinent de présenter dans un premier temps les moyennes, de manière à pouvoir apprécier la différence entre valeurs moyennes et médianes.

Il est à rappeler que le calcul du CTM moyen n'a impliqué que 162 spécialités, tandis que les calculs de moyennes/médiennes de délais comprenaient les informations de 207 spécialités.

L'année 2007 a semblé être une année où le CTM des spécialités était particulièrement élevé. En effet, la présence de certaines spécialités comme Elaprase® (Mucopolysaccharidose de type II), Soliris® (Hémoglobinurie paroxystique nocturne), Orfadin® (Tyrosinémie héréditaire de type I) ou Atriance® (leucémie à cellules T) ont très fortement augmenté le CTM moyen.

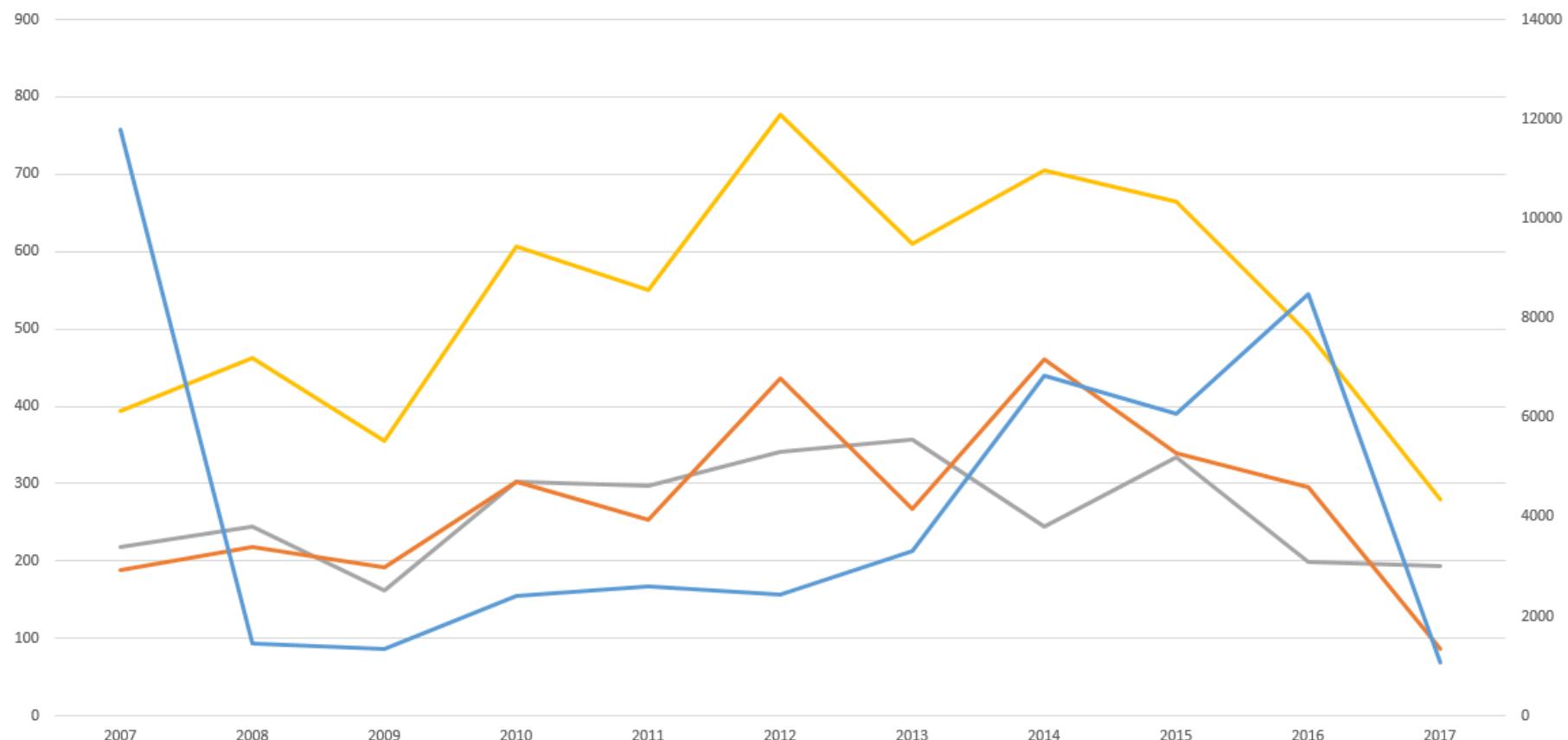
Il faut rappeler que le filtre par année a regroupé les spécialités par la date de premier avis de la CT.

L'année 2012 a semblé être une année où les délais d'accès au marché ont été particulièrement longs. L'explication est sans doute la présence de spécialités présentant des délais longs entre l'obtention de l'AMM et l'avis CT, comme Alvesco® (Asthme persistant), Betesil® (Dermatoses, eczéma/psoriasis) ou encore Osvaren® (Hyperphosphatémie).

Le délai AMM – CT comprenant l'éventuel temps de dépôt de la demande de remboursement à la CT par l'industriel, il faut être prudent quant aux conclusions à tirer à partir de ces données.

La Figure 10 présente la moyenne des trois différents délais et du prix, par année.

Figure 10 : Moyenne des variables à expliquer  $Y_i$ : les trois différents délais et le prix, par année



Valeurs
Moyenne de Délais pour prix
Moyenne de accès marché
Moyenne de Délais AMM_CT
Moyenne de CTM $\mu$

L'année 2017 ne pouvait être prise en compte, car seulement 2 médicaments avaient été inscrits au remboursement au jour de la date d'extraction.

Globalement, il peut être observé depuis 2007 un allongement des délais constatés d'accès au marché. Cet allongement est notable pour le délai AMM – CT et pour celui d'obtention du prix, ces 2 courbes évoluant de manière similaire.

A partir de 2008, il peut être remarqué une augmentation légère mais stable des CTM au fil des ans.

#### 4.2.2. Comparaison spécifique entre MO et MNO

Au total, sur la période 2007-2017, 80 lignes de MO (correspondant chacune à un code CIP13 différent) ont été extraites de la base de données Prismaccess.

En ne conservant qu'une présentation (dosage ou forme galénique) par spécialité, cela représentait réellement à 41 spécialités différentes.

Cette partie du travail d'analyse descriptive était indispensable, permettant alors de :

- Mieux connaître les données retenues,
- Prévoir les associations entre elles,
- Concevoir les bons modèles de régressions,
- Pressentir les résultats de ces régressions et ainsi pouvoir mieux les expliquer.

Le Tableau 6 présente la répartition en pourcentage des ATU, selon le statut d'orphelin et indépendamment. A titre d'exemple, le Tableau 6 est volontairement maintenu dans le corps de la thèse d'exercice, de manière à pouvoir lire plus facilement les résultats.

Tableau 6 : Pourcentage d'ATU en fonction du statut d'orphelin

Obtention d'une ATU	MNO	MO	Total
<b>Non</b>	142	27	169
%H	84	16	100
%V	86	66	82
<b>Oui</b>	24	14	38
%H	<b>63</b>	37	100
%V	<b>14</b>	<b>34</b>	<b>18</b>
<b>Nombre total de médicaments</b>	166	41	207
%H	80	20	100
%V	100	100	100

\*%H : lecture horizontale des % ; \*\*%V : lecture verticale des % ; en gras apparaissent les variables citées dans le texte

Plus d'un tiers des MO (34%) a obtenu une ATU, comparé aux 14% des MNO ( $p=0,0017$ ), ces derniers représentant pourtant presque deux tiers (63%) du total des ATU délivrées.

En moyenne, moins d'un produit sur cinq (18%) avait obtenu une ATU.

Le Tableau 7 présente les résultats médians des *outcomes* observés Y, selon le statut d'orphelin et de l'obtention d'une ATU. Comme pour le Tableau 6, à titre d'exemple, le Tableau 7 est volontairement maintenu dans le corps de la thèse d'exercice, comme clé de lecture pour les tableaux qui suivront.

Tableau 7 : Résultats médians des variables à expliquer ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et  $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin et de l'obtention éventuelle d'une ATU

Obtention d'une ATU	Variables $Y_i$ ou $X_i$	Statut d'orphelin		Total
		MNO	MO	
Non	<b>Nb de spécialités</b>	142	27	169
	$Y_1$ , nb jours (EI)	<b>207</b> (247)	<b>132</b> (195)	189 (246)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	<b>205</b> (158)	<b>223</b> (251)	211 (165)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	<b>470</b> (357)	<b>382</b> (436)	462 (359)
	$Y_4$ , euros (EI)	226 (1558)	3592 (2714)	683 (2970)
	PC, nb (EI)	36500 (282500)	340 (883)	9870 (177700)
Oui	<b>Nb de spécialités</b>	24	14	38
	$Y_1$ , nb jours (EI)	<b>146</b> (110)	<b>162</b> (87)	154 (97)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	<b>155</b> (224)	<b>336</b> (254)	224 (262)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	312 (305)	541 (315)	370 (277)
	$Y_4$ , euros (EI)	5167 (6489)	12709 (16836)	5542 (12099)
	PC, nb (EI)	4500 (29300)	265 (1560)	2700 (6800)
Total	<b>Nb de spécialités</b>	166	41	207
	$Y_1$ , nb jours (EI)	190 (239)	138 (91)	169 (210)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	203 (160)	251 (227)	210 (190)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	454 (356)	428 (380)	454 (366)
	$Y_4$ , euros (EI)	708 (3107)	4066 (13307)	1273 (4429)
	PC, nb (EI)	24000 (197700)	300 (883)	5450 (113355)

*En gras apparaissent les variables citées dans le texte ; (EI) : écart interquartile*

Pour les MO, la médiane du délai AMM-CT ( $Y_1$ ) était du même ordre indépendamment d'une ATU (respectivement 132 et 162 jours,  $p=0,39$ ). Tandis que pour les MNO, avoir obtenu une ATU réduisait significativement ce délai (207 à 146 jours,  $p =0,001$ ). Il a également été remarqué qu'après l'obtention d'une ATU, ce délai semblait comparable pour un MNO et un MO (respectivement 146 et 162 jours,  $p=0,28$ ).

En l'absence d'ATU, les délais d'obtention du prix semblaient comparables peu importe le statut de MO (respectivement 205 et 223 jours,  $p=0,64$ ), tandis que pour les MO ayant obtenu une ATU, ce délai était considérablement plus long, comparé aux MNO (respectivement 336 et 155 jours,  $p=0,02$ ).

Logiquement, le délai d'accès au marché global ( $Y_3$ ) médian sans ATU d'un MO semblait plus court que pour un MNO (respectivement 382 Vs 470 jours,  $p=0,22$ ), mais le test n'était pas significatif ; tandis que la tendance s'inversait après l'obtention d'une ATU (312 jours pour les MNO et 541 pour les MO,

$p=0,01$ ), s'expliquant par un délai d'obtention du prix plus long. Cela n'a pas semblé étonnant du fait de l'obligation de dépôt de demande de remboursement par l'industriel à la CT dans les 30 jours en cas d'ATU.

En matière de prix, le CTM augmentait en fonction de l'ATU : le CTM médian d'un MNO est passé respectivement de 226 € sans ATU à 5167 € avec ATU ( $p<0,001$ ), ainsi que de manière marquée, mais moins significative avec ATU, de 3592 € sans ATU à 12709 € ( $p=0,11$ ), dû aux faibles effectifs comparés. Qu'il soit orphelin ou non, le CTM médian d'un médicament ayant obtenu une ATU était 8 fois plus élevé : 5542 € Vs 683 € ( $p<0,001$ ).

Aussi, le CTM médian d'un MO sans ATU était plus de 15 fois supérieur à celui d'un MNO, 3592 € Vs 226 € ( $p<0,001$ ). Avec ATU, la différence était moins marquée mais relativement significative en matière de CTM - 12709 € pour les MO Vs 5167 € pour les MNO ( $p=0,12$ ).

Un médicament n'ayant pas obtenu d'ATU avait une population cible médiane de 9870 patients. Elle était seulement de 2700 patients pour un médicament ayant obtenu une ATU.

Naturellement, l'ATU a semblé avoir un impact relativement important sur les délais et le CTM des médicaments, sans pouvoir préciser un lien de causalité. Cette variable s'est donc s'avérée être intéressante à suivre dans les analyses économétriques.

Le Tableau 20, situé en annexes, présente les taux de phases contradictoires observés en fonction du statut d'orphelin.

Il a été observé qu'indépendamment du statut d'orphelin, moins d'un quart des médicaments a fait l'objet d'une phase contradictoire auprès de la CT. La variable statut d'orphelin n'a pas semblé avoir d'influence sur le recours ou non à une phase contradictoire pour l'industriel.

Le Tableau 21, situé en annexes, présente les résultats médians des *outcomes* Y, en fonction du statut d'orphelin et d'une éventuelle phase contradictoire.

Très logiquement, il a été observé que la phase contradictoire allongeait le délai AMM - CT, en médiane de plus de 100 jours ( $p=0,002$ ). Cette tendance a été vérifiée indépendamment du statut d'orphelin, quoi qu'un peu plus marquée pour les MO (+150 jours,  $p=0,01$ ).

Un effet plus léger et à première vue difficilement interprétable a pu être observé sur le délai d'obtention du prix, d'environ +30 jours en médiane ( $p=0,19$ ). Ainsi, la tendance d'allongement de délai a été quelque peu lissée sur le délai global d'accès au marché, mais est restée de +160 jours en médiane ( $p=0,01$ ), tendance d'ailleurs plus marquée chez les MO que chez les MNO : +220 jours ( $p=0,11$  - manque de puissance dû aux effectifs), Vs +130 jours ( $p=0,04$ ).

Logiquement, excepté pour les délais  $Y_1$  et  $Y_3$ , la phase contradictoire n'a pas semblé avoir d'impact important sur les variables à expliquer.

Le Tableau 22 présente le taux de niveau du SMR en fonction du statut d'orphelin.

Indépendamment du statut d'orphelin, la répartition des médicaments par niveau de SMR paraissait semblable : 85 % des médicaments avaient obtenu un SMR important, 10 % un SMR modéré, le reste un SMR faible.

Pour rappel, le seul médicament ayant un SMR insuffisant était une erreur de sélection de données : il s'agit de la spécialité Voncento®. Il faut finalement considérer son SMR comme un SMR important, mais l'impact de cet artifice sur le résultat des analyses est considéré comme nul.

Le Tableau 23 présente les résultats médians des *outcomes*  $Y$ , en fonction du statut d'orphelin et du niveau du SMR obtenu.

Au niveau global, il a été remarqué que plus le niveau de SMR était élevé, plus le délai AMM-CT semblait long (test de Kruskal-Wallis,  $\chi^2=7,30$ ,  $p=0,0628$ ) et les prix faibles ( $\chi^2=10,88$ ,  $p=0,0043$ ). L'impact du niveau de SMR était non significatif pour les autres délais (obtention du prix & délai total d'accès au marché).

Aussi, à niveau de SMR équivalent, le délai AMM – CT moyen d'un MO a semblé plus court que celui d'un MNO, tandis que la tendance inverse a pu être observé pour le délai d'obtention du prix : les négociations de prix seraient d'autant plus longues chez les MO et les MNO, que le niveau de SMR est faible, cependant sans significativité.

Étonnamment, le délai d'AMM – CT observé le plus faible chez les MO était pour le niveau de SMR modéré. De même, la tendance était similaire pour le délai d'obtention du prix pour les MNO avec un SMR modéré.

Avec respectivement 1 et 4 produits, les statistiques concernant les MO avec un SMR faible et modéré manquaient de puissance pour en tirer des conclusions.

Sans pouvoir tirer de conclusion, le SMR a semblé avoir un impact sur les délais et le prix à peu près avec les mêmes tendances chez les MO et les MNO.

Le Tableau 24 présente les taux de qualification de l'ASMR en fonction du statut d'orphelin.

On peut observer que les MO obtiennent une ASMR plus élevée que les MNO, avec des ASMR II (22% Vs 4%) et III (24% Vs 10%) plus fréquents, pour un taux similaire d'ASMR IV comparable (29% Vs 28%).

Il est à noter que la seule ASMR I conservée dans l'analyse a été obtenue par un MO.

Le Tableau 25 présente les résultats médians des *outcomes* Y, en fonction du statut d'orphelin et du niveau d'ASMR.

Globalement, le délai AMM – CT a semblé comparable mais le délai d'obtention du prix plus long chez les MO que les MNO. Indépendamment du statut de MO, plus le niveau de l'ASMR était élevé (équivalent à une évaluation de l'ASMR meilleure), plus le délai AMM – CT a semblé se réduire (test de Kruskal-Wallis,  $\chi^2=17,36$ ,  $p=0,0016$ ).

D'une manière moins marquée et non significative, le délai d'obtention du prix se réduisait quelque peu en fonction d'un niveau de l'ASMR élevé ( $\chi^2=5,96$ ,  $p=0,2021$ ).

De plus, le délai global moyen d'accès au marché a semblé d'autant plus court que le niveau d'ASMR est élevé. Indépendamment du statut de MO, plus le niveau de l'ASMR était élevé (équivalent à une évaluation de l'ASMR meilleure), plus ce délai a semblé se réduire ( $\chi^2=13,35$ ,  $p=0,0097$ ).

En matière de prix, il a été remarqué de la même manière une tendance à l'augmentation du CTM lorsque la qualification de l'ASMR s'améliore ( $\chi^2=47,83$ ,  $p=0,0001$ ).

La qualification de l'ASMR a semblé avoir un impact notable sur l'évolution des délais et du prix, indépendamment du statut d'orphelin. Il a donc été jugé intéressant de suivre cette variable dans les analyses économétriques.

A noter, aucune conclusion n'a pu être tirée pour les ASMR I, une seule spécialité ayant été conservée dans la base d'analyse.

Le Tableau 8 décrit de manière globale les résultats moyens et médians des *outcomes* Y ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et  $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin.

Tableau 8 : Descriptions statistiques des résultats des variables à expliquer, en fonction du statut d'orphelin

Statut MO	Variable	$Y_1$ : Délais AMM-CT (jours)	$Y_2$ : Délais pour prix (jours)	$Y_3$ : Accès au marché (jours)	$Y_4$ : CTM (€)	PC (n)
<b>Paramètre statistique</b>						
Global	<b>N</b>	205	206	207	162	182
	<b>Moyenne (<math>\mu</math>)</b>	312	276	584	4644	517005
	<b>Min.</b>	36	30	113	1	5
	<b>Max.</b>	3240	1862	3521	73125	13700000
	<b>Ecart-type (<math>\sigma</math>)</b>	402	235	500	9425	2015016
	<b>Médiane</b>	169	211	454	1273	5450
	<b>Ecart interquartile</b>	210	190	366	4430	113355
MNO	<b>N</b>	164	165	166	124	141
	<b>Moyenne (<math>\mu</math>)</b>	333	271	598	2728	667066
	<b>Min.</b>	36	30	113	1	20
	<b>Max.</b>	3240	1862	3521	45726	13700000
	<b>Ecart-type (<math>\sigma</math>)</b>	435	247	538	5406	2269074
	<b>Médiane</b>	190	203	454	709	24000
	<b>Ecart interquartile</b>	240	160	356	3108	197700
MO	<b>N</b>	41	41	41	38	41
	<b>Moyenne (<math>\mu</math>)</b>	229	300	528	10893	941
	<b>Min.</b>	64	69	142	273	5
	<b>Max.</b>	877	882	1278	73125	7700
	<b>Ecart-type (<math>\sigma</math>)</b>	213	182	302	15393	1541
	<b>Médiane</b>	138	251	428	4066	300
	<b>Ecart interquartile</b>	91	227	380	13307	883

Naïvement (c'est-à-dire sans l'appui d'un test statistique), quelle que soit la variable explicative considérée, les MO semble présenter en moyenne un délai AMM - CT plus court que les MNO (-100 jours ; -50 jours en médiane), mais un délai d'obtention de prix plus long (+ 30 jours ; +50 jours en médiane), pour un délai global d'accès au marché moyen plus court de 70 jours (-30 jours en médiane).

En matière de prix, le CTM moyen d'un MO est 4 à 5 fois supérieur à celui d'un MNO, pour une PC en moyenne 700 fois plus faible.

#### 4.2.3. Préambule des analyses économétriques

Le résumé des informations manquantes dans la base retenue pour les analyses économétriques est présenté dans cette section.

Le Tableau 9 résume les informations manquantes dans la base retenue.

Tableau 9 : Résumé des informations manquantes dans la base retenue pour les analyses

Variable	Information manquante	Information présente	Valeur min.	Valeur max.
<b>Y<sub>1</sub></b>	<b>2</b>	205	36	3240
<b>Y<sub>2</sub></b>	<b>1</b>	206	30	1862
<b>Y<sub>3</sub></b>	-	207	113	3521
<b>ATU</b>	-	207	0	1
<b>Phase contradictoire</b>	-	207	0	1
<b>SMR</b>	<b>1</b>	206	0	3
<b>ASMR</b>	<b>1</b>	206	0	4
<b>MO</b>	-	207	0	1
<b>PC</b>	<b>25</b>	182	5	1,37e+07
<b>Y<sub>4</sub> (CTM)</b>	<b>45</b>	162	1,2133	73125

Pour mener les analyses économétriques avec le plus d'informations possibles, une régression pour chaque variable Y<sub>i</sub> indépendante des autres variables à expliquer a été effectuée.

En effet, par exemple, si une régression pour un délai Y<sub>i</sub> avec la variable CTM dans l'équation de régression était menée, 45 lignes où manquait l'information CTM seraient non prises en compte.

Également, avant de présenter et discuter des résultats, il est convenu de préciser que chaque analyse économétrique a commencé par l'étude des corrélations des variables entre elles.

Il est impératif de bien garder en tête que les résultats de ces analyses ne permettent pas de conclure quant à la causalité de l'effet observé.

## 4.3. Résultats de l'analyse quantitative

### 4.3.1. Etudes des corrélations

Les résultats des corrélations sont compris entre -1 et 1 (valeurs de corrélations maximales), 0 étant une corrélation nulle. Ainsi, chaque variable a une corrélation de 1 avec elle-même.

En valeur absolue, lorsque le résultat d'une corrélation entre deux variables est **>0,5**, la corrélation est primaire, forte ; lorsqu'il est **>0,2**, la corrélation est secondaire.

De même, si le résultat est positif, les deux phénomènes vont dans le même sens ; s'il est négatif, les deux phénomènes s'opposent.

Le Tableau 10 présente les corrélations entre les variables pour l'analyse des délais.

Tableau 10 : Résultats des corrélations entre les variables pour l'analyse des délais (n=181)

Variables	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	ATU	Phase cont.	SMR	ASMR	MO	PC
Y <sub>1</sub>	1								
Y <sub>2</sub>	0,2424	1							
Y <sub>3</sub>	0,8851	0,6661	1						
ATU	-0,1621	0,0541	-0,0987	1					
Phase cont.	0,1445	0,0738	0,1465	0,0813	1				
SMR	0,1183	0,0724	0,1257	-0,0654	0,2017	1			
ASMR	-0,1968	-0,1402	-0,2186	0,2261	-0,1279	-0,1944	1		
MO	-0,1091	0,0596	-0,0553	0,2029	-0,0298	-0,0382	0,3887	1	
PC	-0,0152	-0,0627	-0,0418	-0,1231	-0,0724	0,1759	-0,1868	-0,1394	1

Très logiquement, les variables de délais étaient (plus ou moins) fortement corrélées entre elles. Elles ne pouvaient alors pas être conjointement appliquées dans une régression, au risque de fausser l'analyse et d'annihiler l'impact des autres variables.

Il a été remarqué que la variable MO était corrélée aux variables ATU et ASMR, tout comme le niveau de SMR et la phase contradictoire. De même, la variable ASMR était corrélée à la variable ATU.

De la même manière, le Tableau 11 présente les corrélations entre les variables pour l'analyse du prix.

Tableau 11 : Résultats des corrélations entre les variables pour l'analyse du prix (n=145)

Variables	Y <sub>4</sub>	ATU	Phase cont.	SMR	ASMR	MO	PC
Y <sub>4</sub>	1						
ATU	0,2736	1					
Phase cont.	0,0154	0,067	1				
SMR	-0,1282	-0,0815	0,1236	1			
ASMR	0,3618	0,2064	-0,1846	-0,2168	1		
MO	0,3589	0,1769	-0,0342	-0,0339	0,3449	1	
PC	-0,1117	-0,1226	-0,0827	0,2501	-0,1853	-0,1332	1

La variable ATU était corrélée à Y<sub>4</sub> (CTM), tout comme les variables ASMR et MO. Également, la variable ASMR était corrélée à l'ATU et au statut d'orphelin. Enfin, la variable PC était corrélée au niveau du SMR.

#### 4.3.2. Analyse des délais d'accès au marché

Toutes les différentes analyses de délais par régression ont été réalisées sur les 182 spécialités où aucune information n'était manquante.

Tout d'abord, il a été pertinent d'appréhender comme prévu le coefficient des variables MO et PC (séparées, puis ensemble) pour expliquer chaque analyse. L'objectif de cette étape n'est pas d'interpréter quantitativement les coefficients.

#### Analyse de Y<sub>1</sub> : le délai AMM – CT

Le Tableau 12 présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>1</sub> avec les variables MO et PC.

Tableau 12 : Résultats des régressions quantiles de Y<sub>1</sub> avec les variables MO et PC (n=182)

	Etape 1	Etape 2	Etape 3
Variable	Coefficient (écart-type)		
MO	-52 (29)	-	-59,99 (28,58)
PC	-	-0,000007 (0,000007)	-0,000009 (0,000006)

L'effet respectif de chaque variable dans la régression était peu modifié par la présence de l'autre. Ce comportement entre les 2 variables s'est vérifié pour les deux autres délais (Y<sub>2</sub> et Y<sub>3</sub>).

Le Tableau 13, conservé volontairement dans le corps de la thèse d'exercice, présente à titre d'exemple les résultats de la régression quantile de  $Y_1$  avec toutes les variables.

Tableau 13 : Résultats de la régression quantile de  $Y_1$  avec toutes les variables, dont MO (n=182)

<b><math>Y_1</math></b>	<b>Coeff.</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Borne inf. IC95%</b>	<b>Borne sup. IC95%</b>
<b>ATU</b>	-37,28	29,65	-1,26	0,21	-95,80	21,24
<b>Phase cont.</b>	97,72	27,23	3,59	<0,01	43,97	151,46
<b>SMR</b>	31,68	23,22	1,36	0,17	-14,14	77,50
<b>ASMR</b>	-18,00	12,79	-1,41	0,16	-43,24	7,24
<b>MO</b>	-19,61	29,31	-0,67	0,50	-77,45	38,23
<b>PC</b>	-0,000011	0,000006	-1,85	0,07	-0,00002	0,000001
<b>_constante</b>	187,61	18,34	10,23	<0,01	151,41	223,81

Il faut d'abord expliquer un paramètre de la régression quantile :

- Le coefficient de la variable '\_constante' correspond à la référence de l'analyse, pouvant correspondre au résultat des médicaments ayant les modalités de référence.<sup>41</sup> Par exemple, pour la régression menée dont les résultats sont présentés dans le Tableau 13, la durée d'AMM-CT serait de 188 jours pour :
  - Un médicament non orphelin,
  - Ayant obtenu un SMR important et une ASMR V,
  - N'ayant pas bénéficié d'une ATU, ni ayant eu recours à une phase contradictoire,
  - Et dont la population serait médiane par rapport à la population totale analysée.
- Les variables  $X_i$  dont la p-value est significative au seuil de 5% apparaissent en vert, celles à 10% en jaune, puis celles à 20% en orange.

Les variables 'phase contradictoire', SMR, ASMR et PC étaient les variables ayant un lien significatif avec  $Y_1$ . Logiquement, une phase contradictoire dans le processus d'évaluation de la CT augmentait le délai AMM – CT (+98 jours en médiane,  $p<0,01$ ). L'obtention d'un SMR moins bon (modéré par rapport à important, faible par rapport à modéré, etc.) semblait augmenter également ce délai (+32 jours en médiane, significativité faible –  $p=0,17$ ). Avec une significativité du même ordre, obtenir une meilleure ASMR d'un niveau diminuait ce délai (-18 jours en médiane,  $p=0,16$ ). Il est à préciser que cet effet était lissé pour tous les niveaux d'ASMR que peut prendre en valeur la variable  $X_{ASMR}$ . Enfin, une PC d'un million de patients supplémentaires a semblé diminuer le délai AMM – CT (-11 jours en médiane,  $p=0,07$ ).

Logiquement, la variable phase contradictoire avait l'effet le plus fort et le plus significatif sur le délai AMM – CT. Il a pu être observé que la variable MO était la variable la moins significative, et que la variable ATU l'était peu également.

Le Tableau 26, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_1$  avec toutes les variables, sauf MO.

Au regard de la significativité de la variable MO dans la régression précédente, il a été observé en son absence relativement les mêmes effets des autres variables. Il a été cependant noté que son absence renforçait la significativité de la variable ASMR, une amélioration d'un niveau diminuait en médiane de 23 jours le délai AMM-CT ( $p=0,07$ ).

### **Analyse en fonction du statut d'orphelin**

Le Tableau 27, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_1$  avec toutes les variables, pour les MNO.

En ne considérant que les MNO ( $n=141$ ), il a été globalement observé les mêmes effets que pour la première régression. A noter, l'impact du SMR sur  $Y_1$  a perdu sa significativité ( $p=0,34$ ), tandis que celui de la qualification de l'ASMR a été un peu plus marqué (-32 jours en médiane), tout en étant plus significatif que précédemment ( $p=0,12$ ).

Le Tableau 28, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_1$  avec toutes les variables, pour les MO.

Pour le modèle ne prenant en compte que les MO ( $n=41$ ), les variables SMR, ASMR et PC ont perdu tout semblant de significativité (respectivement,  $p=0,88$ ,  $p=0,74$  et  $p=0,63$ ). Ainsi, seule la variable phase contradictoire semblait impacter significativement et de manière marquée le délai AMM - CT : +156 jours en médiane ( $p=0,01$ ).

## **Analyse de Y<sub>2</sub> : le délai d'obtention du prix**

Le Tableau 29, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>2</sub> avec toutes les variables, dont MO.

Avec une significativité différente, les variables phase contradictoire, ASMR et MO semblaient expliquer le délai d'obtention du prix (respectivement p=0,09, p=0,12 et p=0,01). La variable avec l'effet le plus fort était le statut MO, qui allongeait ce délai +90 jours en médiane. A noter l'impact de la phase contradictoire non négligeable (+51 jours en médiane, p=0,09 pour rappel). Cela pouvait paraître étonnant, la phase contradictoire étant l'allongement d'un délai en dehors de la phase de négociation du prix entre l'industriel et le CEPS. Puis, de manière moins forte, la variables ASMR a semblé diminuer ce délai, respectivement -22 jours en médiane (p=0,12).

Le Tableau 30, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>2</sub> avec toutes les variables, sauf MO.

En l'absence de la variable MO dans l'équation, seule la variable ASMR conservait un impact significatif (-23 jours en médiane, p=0,09).

## **Analyse en fonction du statut d'orphelin**

Le Tableau 31, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>2</sub> avec toutes les variables, pour les MNO.

Considérant uniquement les MNO, aucune variable n'a conservé un impact significatif sur Y<sub>2</sub>.

Le Tableau 32, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>2</sub> avec toutes les variables, pour les MO.

Le même phénomène était observé chez les MO que pour les MNO : aucune variable n'a conservé un impact significatif sur le délai d'obtention du prix. La variable MO devrait alors expliquer à elle seule la différence de délai en matière de durée de négociation de fixation du prix.

## **Analyse de Y<sub>3</sub> : le délai total d'accès au marché**

Le Tableau 33, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>3</sub> avec toutes les variables, dont MO.

Logiquement, le délai global d'accès au marché était fortement dépendant des variables phase contradictoire et ASMR : une phase contradictoire augmentait ce délai de +145 jours en médiane (p=0,01), tandis que l'amélioration d'une unité de la qualification de l'ASMR le réduisait de 70 jours (p<0,01). A noter, l'impact non négligeable de la variable MO (+64 jours), mais non significatif (p=0,25).

Le Tableau 34, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>3</sub> avec toutes les variables, sauf MO.

Sans la variable MO, étant non significative dans la régression précédente, il a été observé un impact de même ordre et de même significativité sur le délai global d'accès au marché de la part des variables phase contradictoire et ASMR.

## **Analyse en fonction du statut d'orphelin**

Le Tableau 35, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>3</sub> avec toutes les variables, pour les MNO.

En ne considérant que les MNO, il a été observé une explication similaire du délai global d'accès au marché que pour les régressions précédentes. A noter cependant que l'impact de la variable phase contradictoire perdait de sa puissance (+96 jours en médiane versus +145 jours) et en significativité (p=0,14 versus p=0,01 précédemment). Quant à la variable ASMR, elle gagnait en puissance (-96 jours en médiane, toujours de manière significative – p<0,01).

Le Tableau 36 situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de Y<sub>3</sub> avec toutes les variables, pour les MO.

Pour les MO, contrairement aux MNO, l'ensemble des variables a perdu toute significativité dans l'explication du délai global d'accès au marché, soit la même tendance que pour le délai d'obtention du prix. La variable MO devrait alors expliquer à elle seule la différence de délai global d'accès au marché.

#### 4.3.3. Analyse du prix

Le Tableau 14 présente les résultats de la régression quantile de  $Y_4$  pour les variables MO et PC.

Tableau 14 : Résultats des régressions quantiles de  $Y_4$  pour les variables MO et PC

	Etape 1	Etape 2	Etape 3
Variable	Coefficient (écart-type)		
MO	3452,0 (765,1)	-	3266,3 (1005,5)
PC	-	-0,00014 (0,00019)	-0,000065 (0,00022)

L'effet respectif de chaque variable dans la régression était relativement peu modifié par la présence de l'autre. Chaque variable devrait appliquer son effet sur  $Y_4$  de manière indépendante de l'autre.

Le Tableau 37 situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, dont MO.

Le CTM d'un médicament semblait dépendre des variables ATU, MO et ASMR. En effet, l'impact de l'obtention d'une ATU était considérable : le CTM augmentait en médiane de 3971€ ( $p<0,01$ ). De la même manière, obtenir une qualification d'ASMR meilleure d'une unité semblait augmenter le CTM de 736€ ( $p=0,16$ ). Également, le statut de médicament orphelin augmentait le CTM de 2667€, mais à un niveau de significativité moindre ( $p=0,16$ ).

#### Analyse en fonction du statut d'orphelin

Le Tableau 38 situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, pour les MNO.

Logiquement, considérant seulement les MNO, le CTM a semblé être lié aux variables ATU et ASMR. En effet, avoir une ATU augmentait le CTM de +3500€ en médiane ( $p<0,01$ ) et obtenir une qualification d'ASMR meilleure d'une unité semblait augmenter le CTM de 736€ ( $p=0,02$ ).

Il a été remarqué que le coefficient de l'ATU était moins fort pour les MNO que celui observé dans l'analyse générale (3500€ versus 3971€).

Le Tableau 39, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, pour les MO.

En ne prenant en compte que les MO, la seule variable significative au seuil de 5% était l'ATU : obtenir une ATU augmentait le CTM en médiane de 8708€ ( $p=0,02$ ). Avec moins de significativité ( $p=0,15$ ), l'effet de l'ATU était toutefois considérable : pour une population plus importante de 1000 patients, le CTM en médiane était diminué de 2200€...

Il a alors semblé pertinent d'apprécier le résultat global, selon l'effet propre de chaque valeur possible pour les variables polytomiques : le SMR et l'ASMR.

Le Tableau 40, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, dont MO.

En exigeant dans l'analyse le détail des coefficients de régression du SMR et de l'ASMR, les variables ATU et MO se démarquaient par leur significativité, ainsi que les ASMR II et ASMR I (toutes les quatre avec une p-value inférieure à 0,01),, respectivement par rapport aux ASMR III et II. Obtenir une ATU augmentait le CTM de 4373€ en médiane, lorsque le statut de médicament orphelin représentait une augmentation de 2656€. Concernant les ASMR II et ASMR I, seul le coefficient concernant l'ASMR II apportait de l'information (un seul médicament ayant obtenu une ASMR I, 15 pour l'ASMR II) : +10316€ par rapport à une ASMR III.

### **Analyse en fonction du statut d'orphelin, avec les variables SMR & ASMR détaillées**

Le Tableau 41, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, pour les MNO.

Considérant seulement les MNO, il a été observé le même phénomène que la régression précédente : seules les variables ATU et ASMR II étaient significatives au seuil de 5%, augmentant le CTM respectivement de 3971€ et 7848€.

Le Tableau 42, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, pour les MO.

Concernant les MO, cela confortait les observations de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, pour les MO : seule l'ATU impactait le CTM : +11478€ (p=0,07).

Afin d'apprécier un éventuel effet de la variable MO sur  $Y_4$  pour des maladies dont la PC était limitée, il a été mené une analyse lorsque la PC est inférieure à 7700 patients, PC maximale observée chez les MO.

Le Tableau 43, situé en annexes, présente les résultats de la régression quantile de  $Y_4$  pour les maladies dont la PC est inférieure à 7700 patients.

Cette régression a impliqué les 38 MO ainsi que 41 MNO répondant au critère de la PC.

Aucune variable n'expliquait alors significativement le prix. Le même phénomène était observé en considérant la variable PC en plus.

## 5. Discussion

Les données analysées concernaient ainsi 207 spécialités différentes sur la période 2007-2017, dont 41 MO. Le nombre de spécialités évaluées par an par la CT dans le cadre d'une première indication était d'environ 19 en moyenne. Il a également été constaté que près de 60% des spécialités étaient exploitées par seulement 20% des laboratoires représentés.

Parmi ces 207 spécialités, il a été remarqué que 38 spécialités avaient bénéficié d'une **ATU** (soit près de 20%). Plus d'un tiers des MO avait obtenu une ATU, comparé aux 14% des MNO. Un médicament n'ayant pas obtenu d'ATU avait une population cible médiane de 9870 patients. Elle était seulement de 2700 patients pour un médicament ayant obtenu une ATU.

Il a été observé qu'indépendamment du statut d'orphelin, moins d'un quart des médicaments a fait l'objet d'une **phase contradictoire** auprès de la CT. La variable statut d'orphelin n'a pas semblé avoir d'influence sur le recours ou non à une phase contradictoire pour l'industriel, signe fort que la méthode d'évaluation des MO sur la période 2007-2017 n'a pas suscité un recours particulier à une phase contradictoire.

La répartition des médicaments par **niveau de SMR**, indépendamment du statut d'orphelin, paraissait comparable : 85% des médicaments avaient obtenu un SMR important, 10% un SMR modéré, le reste un SMR faible. D'un point de vue qualitatif, le SMR a semblé avoir un impact sur les délais et le prix à peu près avec les mêmes tendances chez les MO et les MNO.

Parmi les spécialités retenues pour les analyses, plus de la moitié avait obtenu une **ASMR V**. Un tiers d'entre elles avaient obtenu une ASMR IV. A noter, une seule spécialité (Orphacol®) retenue dans l'analyse a obtenu une ASMR I sur cette période. Pour rappel, l'absence de certaines ASMR élevées dans la base d'analyse était due à la sélection de données comparables dans l'analyse.

On peut observer que les MO obtiennent une ASMR plus élevée que les MNO, avec des ASMR II (22% Vs 4%) et III (24% Vs 10%) plus fréquents, pour un taux similaire d'ASMR IV comparable (29% Vs 28%).

Concernant le **délai AMM-CT**, l'analyse **descriptive** de l'obtention d'une ATU n'a semblé avoir un effet significatif sur la médiane que pour les MNO (207 à 146 jours,  $p = 0,001$ ). La variable MO n'a alors pas semblé expliquer une différence notable sur ce délai, ni même l'obtention d'une ATU chez les MO (132 et 162 jours,  $p=0,39$ ). Très logiquement, il a été observé que la phase contradictoire allongeait le délai AMM - CT, en médiane de plus de 100 jours ( $p=0,002$ ). Cette tendance a été vérifiée indépendamment du statut d'orphelin, quoi qu'un peu plus marquée pour les MO (+150 jours,  $p=0,01$ ). Ainsi, le recours à une phase contradictoire de la part de l'industriel a potentiellement un impact plus important sur le délai AMM - CT pour un MO que pour un MNO.

**Qualitativement**, le délai AMM – CT a semblé comparable chez les MO et les MNO. Indépendamment du statut de MO, plus le niveau de l'ASMR était élevé (équivalent à une évaluation de l'ASMR meilleure), plus le délai AMM – CT a semblé se réduire (test de Kruskal-Wallis,  $\chi^2=17,36$ ,  $p=0,0016$ ).

Avec les **analyses en régression**, les variables 'phase contradictoire', SMR, ASMR et PC étaient les variables ayant un impact significatif avec  $Y_1$ . Logiquement, une phase contradictoire dans le processus d'évaluation de la CT augmentait le délai AMM – CT (+98 jours en médiane,  $p<0,01$ ). Les variables SMR, ASMR et PC avaient un impact limité et relativement peu significatif.

La variable MO était la variable la moins significative. En son absence dans la régression, les effets des autres variables sont restés similaires ou ont été légèrement accentués (cela est probablement dû à un effet de la régression). Aucune différence importante n'était à noter lorsque ces analyses étaient menées uniquement chez les MNO, puis les MO. Chez ces derniers, seule la variable phase contradictoire semblait impacter significativement et de manière marquée le délai AMM – CT : +156 jours en médiane ( $p=0,01$ ).

Ainsi, le message à retenir ici est que logiquement, la variable phase contradictoire avait l'impact le plus fort et le plus significatif sur le délai AMM – CT, de manière notamment plus marquée chez les MO. Les MO semblent également moins sensibles à une variation d'un autre paramètre (SMR, ASMR, etc.) que les MNO. Globalement, le délai AMM-CT était comparable entre les MO et les MNO.

Concernant les délais d'obtention du prix, **qualitativement**, l'obtention d'une ATU a semblé avoir chez les MO un impact considérable comparés aux MNO (respectivement 336 et 155 jours,  $p=0,02$ ). Logiquement, le recours à une phase contradictoire n'a pas semblé avoir un impact significatif sur le délai d'obtention du prix. Qualitativement toujours, l'impact du niveau de SMR a semblé non significatif pour le délai d'obtention du prix.

Globalement, le délai d'obtention du prix a semblé plus long chez les MO que les MNO.

Avec les **analyses en régression**, les variables phase contradictoire, ASMR et MO semblaient expliquer le délai d'obtention du prix (respectivement  $p=0,09$ ,  $p=0,12$  et  $p=0,01$ ). La variable avec l'effet le plus fort était le statut MO, qui allongeait ce délai +90 jours en médiane. A noter l'impact de la phase contradictoire non négligeable (+51 jours en médiane). Cela pouvait paraître étonnant, la phase contradictoire étant l'allongement d'un délai en dehors de la phase de négociation du prix entre l'industriel et le CEPS. Puis, de manière moins forte, la variables ASMR a semblé diminuer ce délai, respectivement -22 jours en médiane.

Considérant uniquement les MNO, aucune variable n'a conservé un impact significatif sur  $Y_2$ .

En l'absence de la variable MO dans l'équation, seule la variable ASMR conservait un impact relativement significatif (-23 jours en médiane,  $p=0,09$ ). Ainsi, la variable MO explique le plus grandement et significativement la différence de délai d'obtention du prix, malgré un effet notable et logique du niveau d'ASMR (potentiellement avec un prix de référence européen pour une ASMR  $\leq 3$ ).

Il pouvait être attendu un impact de l'obtention d'une ATU : le médicament bénéficiant alors d'un prix libre, ce premier prix est souvent surestimé. Or, ce prix servant de référence pour les négociations avec le CEPS, il est logique que l'ATU paraisse responsable d'un allongement des négociations. De la même manière, un dossier ayant eu recours à une phase contradictoire pouvait sembler cohérent avec une demande de prix excessive par rapport au comparateur de la part de l'industriel. Cela aurait pu expliquer de plus longues négociations. Or, il s'est avéré qu'il était probable que seule la variable MO soit réellement responsable de la différence de délai en matière de durée de négociation de fixation du prix avec les MNO.

Concernant le **délai d'accès au marché global médian, qualitativement**, l'obtention d'une ATU a semblé avoir chez les MO un impact considérable comparés aux MNO (312 jours pour les MNO et 541 pour les MO,  $p=0,01$ ), s'expliquant alors par un délai d'obtention du prix plus long. Cela n'a pas semblé étonnant du fait de l'obligation de dépôt de demande de remboursement par l'industriel à la CT dans les 30 jours en cas d'ATU, peu importe le statut MO du médicament considéré. Alors, l'ATU a semblé avoir un impact plus fort sur le délai d'accès au marché global médian chez les MO que les MNO, et que potentiellement, le statut de MO (plus souvent sujet à une ATU au regard du besoin médical prononcé) implique un délai d'accès au marché plus long, bien que les patients puissent y avoir déjà accès grâce à l'ATU. A noter, l'impact du niveau de SMR a semblé non significatif pour le délai total d'accès au marché.

Les **statistiques descriptives** n'ont pas montré un potentiel allongement du délai d'accès au marché global médian plus marquée chez les MO que chez les MNO. De plus, qualitativement, le délai global moyen d'accès au marché a semblé d'autant plus court que le niveau d'ASMR est élevé. Indépendamment du statut de MO, plus le niveau de l'ASMR était élevé (équivalent à une évaluation de l'ASMR meilleure), plus ce délai a semblé se réduire ( $\chi^2=13,35$ ,  $p=0,0097$ ).

Avec les **analyses en régression**, le délai global d'accès au marché était fortement dépendant des variables phase contradictoire et ASMR : une phase contradictoire augmentait ce délai de +145 jours en médiane ( $p=0,01$ ), tandis que l'amélioration d'une unité de la qualification de l'ASMR le réduisait de 70 jours ( $p<0,01$ ). A noter, l'impact non négligeable de la variable MO (+64 jours), mais non significatif ( $p=0,25$ ).

Sans considérer la variable MO, les mêmes impacts étaient observés. En ne considérant que les MNO, il a été observé une explication similaire du délai global d'accès au marché que pour les régressions précédentes. A noter cependant que l'impact de la variable phase contradictoire perdait de sa puissance (+96 jours en médiane versus +145 jours) et en significativité ( $p=0,14$  versus  $p=0,01$  précédemment). Quant à la variable ASMR, elle gagnait en puissance (-96 jours en médiane, toujours de manière significative –  $p<0,01$ ).

Pour les MO, contrairement aux MNO, l'ensemble des variables perdait toute significativité dans l'explication du délai global d'accès au marché, soit la même tendance que pour le délai d'obtention du prix. Ainsi, le délai global d'accès au marché a semblé dépendant de la phase contradictoire et de la qualification de l'ASMR. L'impact d'une phase contradictoire sur le délai global d'accès au marché a l'air plus prononcé chez les MO que chez les MNO. En dehors de la phase contradictoire, les MO semblent moins sensibles aux autres variables que les MNO en matière de délais. Cela pourrait s'expliquer par le besoin médical important du fait de l'absence d'option thérapeutique sur le marché pour une MR, entraînant alors un processus de demande de l'industriel plus rapide et/ou un traitement administratif plus rapide par la CT.

Le délai AMM-CT sensiblement plus court pour les MO que les MNO semble compenser celui plus long d'obtention du prix : le besoin médical ou les données cliniques plus pauvres d'un MO semble impliquer une évaluation clinique autant rapide, que le prix élevé demandé par l'industriel demande une négociation longue.

Finalement, le délai global d'accès au marché confirme les phénomènes observés avec les deux premiers délais. Ce délai est soumis à une grande augmentation en cas de phase contradictoire pendant l'évaluation de la CT, ou de meilleure ASMR.

Le délai d'accès au marché **moyen** de notre analyse est de 584 jours. Mis au regard d'une étude<sup>7</sup> discutée dans la thèse rapportant un délai moyen européen (22 pays étaient considérés dans l'analyse) de 341 jours d'utilisation du MO après son obtention d'AMM, il semble que la France observe des procédures d'accès au marché plus longues que ses voisins européens...

En matière de **prix, qualitativement**, le CTM augmentait considérablement en fonction de l'ATU : le CTM médian d'un MNO est passé respectivement de 226 € sans ATU à 5167 € avec ATU ( $p<0,001$ ), soit près de 23 fois son prix. Si l'ATU est le signe d'un besoin médical important, il semble impliquer une augmentation potentielle du prix/coût de traitement considérable.

Aussi, le CTM médian d'un MO sans ATU était plus de 15 fois supérieur à celui d'un MNO, 3592 € Vs 226 € ( $p<0,001$ ). Bien que l'on parle ici de médiane et dans un cadre sans ATU, cette tendance semble plus élevée que le rapport moyen de 8 décrit dans une étude menée en 2010 en Belgique.<sup>2</sup> Globalement, le CTM moyen d'un MO a semblé être 4 à 5 fois supérieur à celui d'un MNO, pour une PC en moyenne 700 fois plus faible. Il peut alors être suspecté une augmentation notable des CTM. Avec ATU, la différence était moins marquée (en rapport, la différence absolue reste considérable) mais relativement significative en matière de CTM - 12709 € pour les MO Vs 5167 € pour les MNO ( $p=0,12$ ).

Ainsi, qu'il soit orphelin ou non, le CTM médian d'un médicament ayant obtenu une ATU était 8 fois plus élevé : 5542 € Vs 683 € ( $p<0,001$ ). Cela montre alors que l'ATU a un impact plus important chez les MNO que les MO sur le prix/coût de traitement, alors que l'on observe des CTM médians moindres chez les MNO que le MO. Alors, le statut de MO doit expliquer une grande partie du prix élevé des MO.

Toujours **qualitativement**, il a été remarqué que plus le niveau de SMR était élevé, plus le CTM semblait faible ( $\chi^2=10,88$ ,  $p=0,0043$ ). De la même manière, il a été remarqué une tendance à l'augmentation du CTM lorsque le niveau d'ASMR s'améliore ( $\chi^2=47,83$ ,  $p=0,0001$ ).

Avec les **analyses en régression**, le CTM d'un médicament semblait dépendre des variables ATU, MO et ASMR. En effet, l'impact de l'obtention d'une ATU était considérable : le CTM augmentait en médiane de 3971€ ( $p<0,01$ ). De manière moins significative mais non négligeable, obtenir une qualification d'ASMR meilleure d'une unité semblait augmenter le CTM de 736€ ( $p=0,16$ ) ; le statut de médicament orphelin augmentait le CTM de 2667€ ( $p=0,16$ ). Cela confirme les premières observations issues de l'étude des corrélations. Il faut donc rappeler que le niveau d'ASMR, l'ATU et le statut d'orphelin sont étroitement liés.

Logiquement, considérant seulement les MNO, le CTM a semblé être lié aux variables ATU et ASMR. En effet, avoir une ATU augmentait le CTM de +3500€ en médiane ( $p<0,01$ ) et obtenir une qualification d'ASMR meilleure d'une unité semblait augmenter le CTM de 736€ ( $p=0,02$ ). Il a été remarqué que le coefficient de l'ATU était moins fort pour les MNO que celui observé dans l'analyse générale (3500€ versus 3971€).

En ne prenant en compte que les MO, la seule variable significative au seuil de 5% était l'ATU : obtenir une ATU augmentait le CTM en médiane de 8708€ ( $p=0,02$ ). Avec moins de significativité ( $p=0,15$ ), l'effet de la PC était toutefois considérable : pour une population plus importante de 1000 patients, le CTM en médiane était diminué de 2200€...

Il a alors semblé pertinent d'apprécier les résultats, selon l'effet propre de chaque valeur possible, pour les variables SMR et ASMR.

En exigeant dans l'analyse le détail des coefficients de régression du SMR et de l'ASMR, les variables ATU et MO se démarquaient par leur significativité, ainsi que les ASMR II et ASMR I (toutes les quatre avec une p-value inférieure à 0,01),, respectivement par rapport aux ASMR III et II. Obtenir une ATU augmentait le CTM de 4373€ en médiane, lorsque le statut de médicament orphelin représentait une augmentation de 2656€. Concernant les ASMR II et ASMR I, seul le coefficient concernant l'ASMR II apportait de l'information (un seul médicament ayant obtenu une ASMR I, 15 pour l'ASMR II) : +10316€ par rapport à une ASMR III.

Ces résultats avec le détail des coefficients pour les variables SMR et ASMR pour tous les médicaments permettent de :

- Démontrer que la variable MO a l'impact le plus important (avec les niveaux d'ASMR II et I), tout en étant très significatif ( $p<0,01$ ),
- Mettre en exergue l'effet considérable de la PC sur le CTM des MO : pour une population plus importante de 1000 patients, le CTM en médiane était diminué de 2200€...
- Confirmer l'absence de significativité de la variable SMR sur le prix,
- Mettre en exergue la significativité des ASMR plus élevées, en particulier II et I ( $p<0,01$ ). Le défaut de significativité pour les ASMR III et IV peut s'expliquer par deux raisons :
  - La première est qu'on ne considère pas les prix par domaines thérapeutiques, ce qui aurait permis d'avoir des références de prix propres à chaque domaine. Avec ce modèle, nous comparons des prix d'anticancéreux excessivement onéreux à ceux par exemple d'antiépileptiques, au CTM très modeste. Cette comparaison doit alors masquer l'effet de l'ASMR IV, qui a une  $p=0,45$ . En d'autres termes, tous les ASMR IV reliés à un CTM faible ou élevé sont comparés à l'ensemble des ASMR V. Cette comparaison « brute » doit masquer l'effet de l'ASMR IV. L'ASMR III subit le même effet avec une  $p=0,57$ .
  - La seconde raison est un défaut de puissance du test, par manque d'information. C'est le cas également pour la variable ASMR I ( $n=1$ ), qui a pourtant une  $p<0,01$  – mais dont il ne faut tenir compte.

Considérant seulement les MNO avec le détail des variables SMR et ASMR, il a été observé le même phénomène que la régression précédente : seules les variables ATU et ASMR II étaient significatives au seuil de 5%, augmentant le CTM respectivement de 3971€ et 7848€. Enfin, une ASMR plus élevée témoigne d'une innovation thérapeutique, pouvant amener à un prix plus élevé.

Concernant les MO, cela confortait les observations de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, pour les MO : seule l'ATU impactait le CTM : +11478€ ( $p=0,07$ ). Cela peut être dû à un manque de puissance du fait du faible échantillon des MO.

Pour des maladies dont la PC était limitée (<7700 patients - PC maximale observée chez les MO), une régression impliquant 38 MO ainsi que 41 MNO a été menée afin d'apprécier un éventuel effet de la variable MO sur le CTM. Malheureusement, aucune variable n'expliquait alors significativement le prix.

Ainsi, le statut de MO semble être la première variable expliquant un prix très élevé. De plus, le prix d'un MO a l'air très sensible à la taille de PC et à l'obtention d'une ATU. L'obtention d'une ATU, tout comme le statut de MO, peut alors être le reflet d'un besoin médical très important, le fait qu'il n'existe

potentiellement pas de réponse à cette MR sur le marché, justifiant alors l'ATU. De plus, définir de manière optimale la PC du MO semble alors être une priorité, étant alors le reflet du CA potentiel du médicament : une PC potentiellement sous-évaluée pourrait expliquer considérablement un prix plus élevé.

Aussi, il faut rappeler qu'en 2010 au sein de l'UE, le coût de traitement annuel par patient d'un MO varie de 1251 à 40631 €, avec un coût médian à 32242 €.<sup>2</sup> En 2017, une autre étude (analyse effectuée en 2015) renseignait un coût de traitement annuel médian par patient pour un MO à 35644 €. Tandis que pour la présente analyse, le coût de traitement annuel médian par patient sous MO a été estimé à 48792 €, soit une augmentation de +51% sur la période 2007-2017 (par rapport à la première étude), de +37% par rapport à l'évaluation de la seconde étude. Il peut alors être notifié une potentielle hausse considérable du prix des MO.

De la même manière, l'étude belge réalisée en 2010 comparant les prix de 28 MO avec 16 MNO pour les mêmes indications de MR, arrive à la conclusion que le prix médian TTC des MO est environ 8 fois supérieur à celui des MNO. Quelques années plus tôt, en 2004, une étude portant sur 10 MO en France aboutissait au même résultat.<sup>2</sup> Ce rapport de prix aujourd'hui ne doit plus être le même, car en matière de coût de traitement, la présente analyse (toutefois sans comparer les mêmes indications de MR) est globalement près de 6, ce qui semble déjà considérable.

Il faut noter l'absence de significativité de la variable PC dans l'ensemble des régressions (sauf chez les MO), alors qu'on pouvait s'attendre à observer un impact de la taille de la population sur le CTM. Une des explications probables pourrait être que l'effet de la PC est masqué par la variable MO. Or, cette hypothèse est écartée par le test de variation d'effet lorsque ces deux seules variables sont présentes dans la régression. Une explication plus probable est peut-être que l'effet des faibles PC sur  $Y_4$  est masqué du fait de la grande distribution de cette variable : le minimum est de 5 patients, le maximum de 13,7 millions. C'est-à-dire que l'effet qui aurait pu être observé comme impact significatif entre prix élevé et PC faible, ne doit pas se vérifier « en dehors » du cadre des MR, donc pour des maladies à PC plus élevée.

Mais dans la régression concernant les maladies dont la PC est inférieure à 7700 patients, la variable MO ne maintenait pas un effet significatif sur le prix. Cela peut sous-entendre que le CTM des MR est d'abord définie par sa PC limitée. La variable MO ayant un impact significatif sur le prix, elle doit donc représenter d'autres paramètres pris en compte lors de l'évaluation qu'une PC limitée, comme l'absence d'option thérapeutique face à cette maladie, des coûts de développement plus élevés du médicament, ou encore l'exclusivité commerciale qui lui est offerte.

## 6. Limites de l'étude

Tout d'abord, travailler sur la période 2007-2017 a permis de travailler sur un nombre relativement conséquent de spécialités au total. Mais il faut remarquer que l'échantillon des MO est toutefois limité (n=41).

De plus, il faut souligner qu'en France, les prix négociés à l'hôpital ne sont pas rendus publics. En effet, les achats pour le milieu hospitalier se réalisent via des appels d'offres. Ainsi, il n'y a pas d'arbitrage à proprement parlé de ces prix. Pourtant, dès lors qu'un médicament est inscrit sur une liste donnant lieu à une négociation de prix (liste SS, RETRO ou hors-T2A), un prix de référence négocié était disponible. Ainsi, les seuls produits réellement écartés de l'analyse sont seulement ceux n'ayant qu'un accès restreint au milieu hospitalier. Ce biais a été jugé comme ayant un impact limité sur les résultats d'analyse.

De la même manière, les spécificités des traitements de crise (par définition utilisés seulement en cas d'urgence), à la demande du patient (contrôle de symptômes - difficulté d'apprécier le temps d'utilisation du produit) ou encore des vaccins, impliquaient un biais : d'une part dans le calcul du CTM, d'autre part dans la comparabilité avec les CTM considérés dans l'analyse. Il n'a donc pas semblé pertinent de considérer ces médicaments dans l'analyse.

Il faut souligner que l'analyse du délai AMM - CT prend en compte l'éventuelle attente de la part de l'industriel pour déposer la demande d'évaluation auprès de la CT. En effet, les politiques de fixation de prix entre pays européens diffèrent. Cela peut motiver l'industriel à établir une stratégie d'accès au marché, de façon à obtenir un premier prix favorable, ce prix pouvant servir de référence lors d'accès au marché dans d'autres pays.

Il faut rappeler que l'analyse dans sa globalité ne tient pas compte du fait qu'un avis de transparence puisse traiter plusieurs indications et que le prix fixé par le CEPS est dépendant de ces autres indications. Il a été considéré qu'il était difficile de modéliser cette nuance, sans cumuler des informations pour une même spécialité. En conséquence, le SMR et l'ASMR conservés concernaient la principale indication reliée à son ATC. De plus, il a été décidé de se focaliser sur le premier prix fixé par spécialité, et non les évolutions de prix, de manière à évaluer la procédure initiale de fixation du prix par le CEPS.

Il est à noter qu'en dépit des critères de sélection, il subsiste une spécialité ayant un SMR insuffisant. En réalité, il s'agit d'une erreur. La spécialité VONCENTO® a en effet obtenu un SMR insuffisant pour l'indication Hémophilie A mais bien un SMR important pour la maladie de Willebrand. Le reste des informations de la ligne correspondante étant correct, il a été décidé de la conserver.

Il faut également noter le défaut de lecture des variables polytomiques ordonnées. Lorsqu'il n'est pas demandé de coefficient pour chaque possibilité de valeurs d'une variable polytomique, l'unique coefficient obtenu est alors lissé pour traduire l'ensemble des différentes valeurs que peut prendre cette variable. Lorsqu'il est souhaité un coefficient attribué à chacune des valeurs de la variable, l'effet est propre à chacune des valeurs possibles. Mais il faut noter que cette finesse/précision d'analyse peut perdre de sa puissance pour les MO, car cela réduit grandement l'information pour chaque valeur de la variable. Ainsi, le résultat de la quantité d'effet est plus fin, au risque de perdre la significativité. On a notamment observé ce phénomène pour les différents niveaux d'ASMR.

Néanmoins, le fait de travailler sur les médianes est la meilleure stratégie pour travailler sur des échantillons limités, car globalement, elle optimise la puissance globale de l'analyse.

Cette analyse n'aurait pas été possible en considérant l'effet sur le prix ou les délais des domaines thérapeutiques. Par exemple, concernant le prix, on aurait pu évaluer et prendre en compte l'effet des anticancéreux, qui présentent un prix particulièrement élevé. Mais prendre en compte ce paramètre dans l'analyse impliquait beaucoup de perte d'informations pour comparer les MO aux MNO par classe de médicament, puisque par définition les MO sont des produits de marché de niche.

## 7. Résumé et conclusion

La politique européenne en faveur des MO semble être un succès sociétal et commercial, pour les raisons suivantes :

- Le nombre moyen d'AMM pour les MO et MNO destinés aux MR entre les périodes 1995-2000 et 2001-2011 a considérablement augmenté,
- Le coût de la politique incitative européenne est raisonnable au regard du budget de l'EMA.

Cependant, le succès de cette politique doit également être relativisé. D'une part, le taux de commercialisation des MO ne couvre en moyenne que 77% de la population de l'UE et stagne. D'autre part, le portefeuille de MO ne couvre que 11,3% du marché de prévalence en 2012, ce qui signifie qu'environ 9 européens sur 10 souffrant de MR ne disposent pas de réponse thérapeutique.<sup>2</sup>

Le modèle économique des MO repose en partie sur des incitations financières, octroyées d'abord par la législation européenne, puis éventuellement étouffées au niveau national. Il s'appuie également sur les indications thérapeutiques multiples pour un même MO, susceptibles d'augmenter la taille de sa PC. D'autre part, l'accès au marché des MO est facilité : il est plus rapide et moins coûteux que pour les médicaments communs. Enfin, il est à souligner que les MO représentent un vivier d'innovation dont les découvertes accélèrent l'émergence d'autres technologies de santé, y compris de MNO.

L'accès au marché facilité pour les MO peut expliquer les délais globaux médians d'accès au marché comparables des MNO aux MO (respectivement 454 jours et 428 jours).

En effet, en France, le statut d'orphelin ne semble donc avoir qu'un impact léger sur le délai global d'accès au marché. Il a cependant tendance à justifier de plus longues négociations de prix avec le CEPS, visant à diminuer les prix élevés revendiqués par l'industriel. Les MO semblent également moins susceptibles que les MNO de voir leur délai global d'accès au marché modifié par une de leurs caractéristiques.

En matière de prix, les variables ATU, ASMR et MO semblent les principales pour justifier d'un prix important. Si par définition, une PC limitée tend à augmenter le prix d'un médicament, cet effet est globalement masqué dans les analyses par la grande distribution de la variable PC, allant de 5 à 13,7 millions de patients. En d'autres mots, l'effet propre de la PC pour des MR ne doit pas s'observer pour l'ensemble des médicaments.

Or, pour les MO, l'effet de la PC sur le CTM est considérable. La variable MO, qui pouvait sembler principalement définie par une PC limitée, pourrait donc être définie par d'autres critères pour expliquer le prix élevé par rapport aux MNO dans les maladies à la PC limitée. Cela pourrait être :

- Le besoin médical non ou partiellement couvert de ces maladies orphelines, justifiant d'un prix plus élevé accordé aux MO,
- L'exclusivité commerciale offerte aux MO,
- Les coûts de développement particulièrement élevés de ces médicaments.

Si le délai global d'accès au marché un peu plus court des MO peut notamment être expliqué par la nécessité de répondre à un besoin médical non couvert, le prix onéreux de ces médicaments ne peut s'expliquer uniquement par la PC limitée.

Dans ce sens, on peut rappeler que les MO pour lesquels il n'existe aucune alternative sont plus chers que ceux ayant des concurrents.<sup>2</sup> De la même manière, les CTM moyens des MO destinés aux maladies ultra-rares semblent plus élevés, mais cette association entre rareté et prix ne se caractérise pas statistiquement.

**En conclusion, les spécificités du MO, au-delà de la simple définition de sa PC limitée, semblent conditionner son prix, mais pas son délai d'accès au marché.**

Pour rappel, en matière de délais d'accès au marché, il semble que la France observe des procédures d'accès au marché plus longues que ces voisins européens.

Cette analyse s'intéressant aux délais d'accès au marché et au prix des MO en France, elle insère ses résultats dans un contexte de littérature très limité.<sup>3</sup>

Il pourrait donc s'avérer utile de mieux caractériser cet écart de prix, pour un meilleur contrôle des dépenses par les autorités de santé. Cette analyse pourrait être affinée avec plus de recul, et notamment un plus grand échantillon de MO à analyser. Il est donc crucial de comprendre les décisions des payeurs pour appréhender des solutions pour le financement à long terme des MO.<sup>3</sup>

L'intérêt marqué et croissant des firmes ayant investi dans le marché des MO confirme indirectement que ce marché est rentable, notamment dans le domaine de l'oncologie, ou les paramètres pour un CTM élevé s'accumulent. La part croissante des MO dans les dépenses publiques inquiète les autorités de santé. Il est alors dans l'intérêt d'optimiser le développement des MO via des indications multiples en instaurant une politique de prix dynamique, dans le but de favoriser l'accès au marché de ces médicaments et de maintenir en équilibre ces marchés de niches.

Une approche européenne d'évaluation des MO permettrait d'améliorer la procédure d'accès au marché : avec une population de patients suivis à l'échelle européenne et l'aide d'experts reconnus, la mesure du besoin médical et de la réponse du traitement seraient plus finement évalués.<sup>4</sup>

De grands principes de procédures d'évaluation permettant une méthodologie multidisciplinaire (meilleure définition du besoin médical, collections systématiques de données à l'échelle européenne, collaboration de l'ensemble des parties prenantes [patients, comités nationaux d'évaluation, payeurs, experts, etc.], améliorer l'accès aux patients, utilisation d'outils médico-économiques revus et adaptés, etc.) sont notamment décrits afin de mieux appréhender ce challenge de santé publique et permettre de pérenniser le financement de ces médicaments à long terme.<sup>4</sup> La collaboration future des *Joint Actions* de l'EUNetHTA doit faire du challenge des MO une priorité, sujet en cours d'analyse jusqu'en 2020.<sup>46</sup>

Ainsi, dans le cadre exceptionnel des MO, l'industriel pourrait-il coopérer plus amplement avec les pouvoirs publics dans la procédure d'accès au marché ? Plusieurs auteurs suggèrent de considérer les coûts de R&D dans le processus d'évaluation des MO.<sup>3</sup> Plus de transparence de la part de l'industriel aiderait à mieux comprendre et encadrer le financement des MO.

Cela pourrait assurer un accès au marché des MO mieux défini, dans de meilleurs délais et dans un prix mieux encadré.



**Background.** Aujourd’hui, une maladie touchant un nombre limité de patients est qualifiée de maladie rare (MR). Outre leur grande hétérogénéité et leur diversité d’expression et d’évolution, ces MR présentent des points communs : ce sont des pathologies rares et invalidantes, chroniques et évolutives, responsables d’une dégradation de la qualité de vie et d’une perte d’autonomie. Aujourd’hui, on compte plus de 8000 maladies rares, atteignant au total 6% de la population française. A l’échelle du patient, une MR est un *drame humain*. Le nombre restreint de patients concernés par chacune de ces MR représente donc une population cible très modeste, permettant difficilement de recouvrer le capital investi en R&D par l’industriel pour apporter une réponse thérapeutique. Ainsi, la majorité des MR peut également être qualifiée de maladies orphelines, car dépourvues de réponse thérapeutique. Lorsque qu’un médicament est alors développé pour traiter une MR, il peut lui aussi être qualifié de médicament orphelin (MO), car dépourvu de parents industriels. Ainsi, pour permettre à l’arsenal thérapeutique d’évoluer dans ces impasses médicales, le contexte réglementaire s’est adapté en 2000 à travers une directive européenne. Avec le recul disponible aujourd’hui, ces nouveaux MO s’avèrent très onéreux. Répondre à ces impasses thérapeutiques représentant un enjeu de santé publique, cela implique alors d’importantes dépenses du système de santé du fait de leur prix très élevé, ainsi que du besoin de ces thérapies dans les plus brefs délais. L’impact économique de ces médicaments sur les systèmes de santé en Europe semble considérable, leur mode de prise en charge et la pérennité du financement à long terme étant questionnés. Cette thèse a pour objectif de présenter le contexte sociétal et réglementaire spécifique aux MO, et également évaluer l’évolution de l’accès au marché (AM), en matière de délais et de prix, des médicaments en France, notamment des MO vis-à-vis des médicaments non orphelins (MNO) sur une période de 10 ans, à l’aide de la littérature pertinente et de plusieurs analyses statistiques.

**Méthodes.** Pour analyser les délais d’AM ainsi que les prix des MO Vs MNO, une revue de la littérature a été menée, ainsi qu’une requête sur la période 2007-2017 à l’aide de la base de données Prismaccess, développée par la société Prioritis. Dès lors, deux analyses ont été menées : la première de ces analyses était une analyse qualitative, décrivant les données statistiques relatives à l’AM des MO comparé aux MNO. Issue d’un raisonnement principalement économétrique, la seconde analyse était davantage quantitative. Il s’agissait alors d’évaluer l’éventuelle différence d’impact des paramètres déterminant le prix et les délais d’AM entre MO et MNO. Cette analyse visait donc à déterminer si les spécificités du MO conditionnent son prix et son délai d’AM.

**Résultats.** La politique européenne en faveur des MO semble être un succès, pour les raisons suivantes : le nombre moyen d’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les MO et MNO destinés aux MR entre les périodes 1995-2000 et 2001-2011 a considérablement augmenté ; le coût de la politique incitative européenne est raisonnable au regard du budget de l’EMA. Cependant, le succès de cette politique doit être relativisé. D’une part, le taux de commercialisation des MO ne couvre en moyenne que 77% de la population de l’UE correspondante et stagne. D’autre part, le portefeuille de MO ne couvre que 11,3% du marché de prévalence en 2012, ce qui signifie qu’environ 9 européens sur 10 souffrant de MR ne disposent pas de réponse thérapeutique... En France, l’AM facilité pour les MO peut expliquer les délais globaux médians d’AM comparables des MNO aux MO (respectivement 454 jours et 428 jours). Le statut d’orphelin ne semble donc avoir qu’un impact léger sur le délai global d’AM. Il a cependant tendance à justifier de plus longues négociations de prix avec le Comité économique des Produits de Santé, visant à diminuer les prix élevés revendiqués par l’industriel. Les MO semblent également moins susceptibles que les MNO de voir leur délai global d’AM modifié par une de leurs caractéristiques (Service Médical Rendu, Amélioration du Service Médical Rendu - ASMR, etc.). En matière de prix, les variables Autorisation Temporaire d’Utilisation, ASMR et MO semblent les principales pour justifier d’un prix important. Si par définition, une Population Cible (PC) limitée tend à augmenter le prix d’un médicament, cet effet est globalement masqué dans les analyses par la grande distribution de la variable PC - allant de 5 à 13,7 millions de patients. En d’autres mots, l’effet propre de la PC pour des MR ne s’observe pas pour l’ensemble des médicaments. Or, pour les MO, l’effet de la PC sur le Coût de Traitement Mensuel (CTM) est considérable. La variable MO, qui pouvait sembler principalement définie par une PC limitée, pourrait donc être définie par d’autres critères pour expliquer le prix élevé par rapport aux MNO dans les maladies à la PC limitée. De la même manière, les CTM moyens des MO destinés aux maladies ultra-rares semblent plus élevés, mais cette corrélation entre rareté et prix ne se caractérise pas statistiquement.

**Conclusion.** La variable MO pourrait ainsi être associé au besoin médical non/partiellement couvert de ces MR, justifiant d’un prix plus élevé accordé aux MO ; l’exclusivité commerciale offerte aux MO ; les coûts de développement particulièrement élevés de ces médicaments. Si le délai global d’AM un peu plus court des MO peut notamment être expliqué par la nécessité de répondre à un besoin médical non couvert, le prix onéreux de ces médicaments ne peut s’expliquer uniquement par la PC limitée. En conclusion, les spécificités du MO, au-delà de la simple définition de sa PC limitée, semblent conditionner son prix, mais pas son délai d’AM. Cette analyse s’intéressant aux délais d’AM et au prix des MO en France, elle insère ses résultats dans un contexte littéraire très limité. Il pourrait donc s’avérer utile d’approfondir la caractérisation et comprendre cet écart de prix, pour un meilleur contrôle des dépenses par les autorités de santé. Une approche européenne d’évaluation des MO permettrait d’améliorer leur procédure d’AM. Ainsi, dans le cadre exceptionnel des MO, l’industriel pourrait-il coopérer plus amplement avec les pouvoirs publics dans la procédure d’accès au marché ?

**Mots-clés :** Médicament orphelin, maladie rare, accès au marché, évaluation de technologies de santé, fixation du prix, analyse statistique.

**Background.** Nowadays, a disease which affects a limited number of patients is qualified as rare disease (RD). In addition to their important heterogeneity and their expression and evolution diversity, these diseases show similar characteristics: they are rare and disabling pathologies, chronic and evolutive, responsible for quality of life and autonomy loss. Today, there are over 8000 rare diseases, affecting 6% of the French population in total. On a patient scale, a RD is a *human drama*. The limited number of patients affected by those RD then represents quite a low target population (TP), which makes it difficult for the industrialist to recover the capital invested in R&D to come up with a therapeutic answer. Then, most of the RD can be qualified as orphan diseases, since they have no therapeutic answer. When a drug is being developed for a RD treatment, it can also be qualified as an orphan drug (OD), because it has no industrial parent. Then, in order to make the armamentarium able to evolve in such medical impasses, the regulatory environment adapted itself in 2000 through a European directive. Today, with the benefit of hindsight, those new OD happen to be very expensive. To overcome these therapeutic impasses which represent an important public health stake, important spending from the health system must be done, because of their very high cost, but also because of the urgency of those treatment needs. The economic effect of these drugs on health systems in Europe seems very significant, their coverage type and long-term financing continuity being questioned. This thesis is aimed at presenting the OD-specific societal and regulatory environment, but also at evaluating the market access evolution, in terms of deadlines and prices, of drugs in France, including OD towards Non-Orphan Drugs (NOD) over a period of ten years, through the use of the identification of relevant literature and statistical analyses.

**Methods.** To analyse the MA access and OD vs NOD prices, a literary review was carried out, along with a request over the period of 2000-2017 through the use of Prismaccess database, developed by Prioritis company. From then on, two analyses were carried out: the first one being qualitative, describing the statistical data about OD MA compared with NOD. Stemming from a mainly econometric reasoning, the second analysis was rather quantitative. It was then all about evaluating the potential impact difference of parameters which set prices and Market Access deadlines between OD and NOD. This analysis then aimed to set whether OD specificities determine its price and Market Access deadline.

**Results.** The pro-OD European policy seems to be a societal and commercial success, because of the following reasons: the average number of market access for OD and NOD dedicated to RD over the periods of 1995-2000 and 2001-2011 has significantly increased; the European incentive policy cost is reasonable considering the Committee for Proprietary Medicinal Products budget. However, this policy success must be put into perspective. On the one hand, the OD commercialization rate covers an average of 77% of the corresponding EU population and stand still. On the other hand, the OD portfolio only covers 11,3% of the prevalence market in 2012, which means that about 9 Europeans out of 10 affected with RD have no therapeutic answer...

In France, the OD-facilitated Market Access can explain the median overall delay to Market Access quite similar for NOD and OD (respectively 454 and 428 days). The orphan status then seems to have very little impact on the Market Access overall delay. However, it tends to justify longer price negotiations with the Economic Committee for Health Products, aiming at reducing the high prices demanded by the industrialist. OD also seem less likely than NOD to see their overall delay to market access modified by one of their features (actual clinical benefit, Clinical Added Value (CAV), etc.). Regarding the price, the temporary use authorization rates, the CAV and OD seem to be the main ones to justify some high cost. If, by definition, a limited Target population (TP) tends to increase a drug price, this effect is generally concealed in analyses by the TP rate of the large distribution, ranging from 5 to 13 million patients. In other words, the own effect of PC on RD must not be observed for the whole of drugs. Yet, for the OD, the TP impact on the Monthly Treatment Cost (MTC) is significant. The OD rate, which may seem mainly defined by a limited TP, could then be defined by other criteria to explain the high price in comparison with the NOD among limited TP diseases. In the same way, the OD average MTC dedicated to ultra-rare diseases seem bigger, but this rarity and price correlation cannot be statistically characterized.

**Conclusions.** The OD rate could then be related to the non/partly covered medical need of these rare diseases, justifying a price given higher to OD, the commercial exclusiveness granted to OD, development costs of these drugs, particularly high. If the quite shorter OD overall delay to market access can also be justified by the need to answer some non-covered medical need, the expensive price of these drugs cannot be explained only by the limited TP. In conclusion, the OD features, beyond the simple definition of its limited TP, seem to determine its price, but not its Market Access. This analysis taking an interest into the Market Access delays and the OD prices in France, fits its results into a very limited literary context. It could then be useful to go further into the characterization and to understand this price gap, for a better expenditure control by health authorities. A European approach of OD evaluation would allow to improve their market access procedures. Then, within the exceptional framework of OD, could the industrialist cooperate wider with the authorities within the market access procedure?

**keywords :** Orphan drug, rare disease, market access, health technology assessment, pricing, statistic analysis.



## Annexes

Tableau 15 : Résumé des publications potentiellement pertinentes

N° publication	Titre Publication	Premier auteur	Année	Statut	Critère d'exclusion
1	The European challenges of funding orphan medicinal products. <sup>6</sup>	Szegedi M	2018	Pertinent	-
2	Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. <sup>7</sup>	Detiček A	2018	Pertinent	-
3	Pharmacology and drug development in rare diseases: the attractiveness and expertise of the French medical pharmacology.	Micallef J	2017	A exclure	Hors scope
4	Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis.	Korchagina D	2017	Pertinent	-
5	Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL).	Annemans L	2017	Pertinent	-
6	Scientific and social value judgments for orphan drugs in health technology assessment.	Nicod E	2016	A exclure	Hors scope
7	Why do health technology assessment coverage recommendations for the same drugs differ across settings? Applying a mixed methods framework to systematically compare orphan drug decisions in four European countries.	Nicod E	2017	Pertinent	-

Tableau 16 : Nombre de spécialités ayant été évaluées par la CT entre 2007 et 2017 et leur statut d'ATU et d'orphelin, par année

Année	Nombre total de spécialités évaluées	Nombre de spécialités ayant bénéficié d'une ATU	Nombre de spécialités ayant obtenu le statut de MO
2007	16	0	6
2008	15	1	4
2009	19	0	4
2010	15	1	2
2011	17	2	0
2012	27	3	6
2013	19	3	1
2014	28	11	7
2015	32	11	7
2016	17	6	4
2017	2	0	0
<b>Total général</b>	<b>207</b>	<b>38</b>	<b>41</b>

Tableau 17 : Niveau du SMR obtenu par les spécialités évaluées par la CT, par année

Année	SMR				NR	Total
	Important	Modéré	Faible	Insuffisant		
2007	16	-	-	-	-	16
2008	14	1	-	-	-	15
2009	17	2	-	-	-	19
2010	11	4	-	-	-	15
2011	15	2	-	-	-	17
2012	23	1	3	-	-	27
2013	15	3	1	-	-	19
2014	23	2	1	1	1	28
2015	24	5	3	-	-	32
2016	16	-	1	-	-	17
2017	2	-	-	-	-	2
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>207</b>

Tableau 18 : Qualification de l'ASMR obtenue par les spécialités évaluées par la CT, par année

Année	Niveau d'ASMR					NR	Total
	V	IV	III	II	I		
2007	5	3	3	5	-	-	16
2008	7	4	2	2	-	-	15
2009	8	6	3	2	-	-	19
2010	10	3	1	1	-	-	15
2011	9	8	-	-	-	-	17
2012	14	8	3	2	-	-	27
2013	10	3	6	-	-	-	19
2014	12	8	3	3	1	1	28
2015	20	9	3		-	-	32
2016	9	5	3	-	-	-	17
2017	1	1	-	-	-	-	2
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>58</b>	<b>27</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>207</b>

Tableau 19 : Résultats moyens des variables à expliquer ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et  $Y_4$ ), par année

Année	Variables $Y_i$			
	$Y_1$ : délai AMM-CT, nb jours ( $\sigma$ )	$Y_2$ : délai CT-prix, nb jours ( $\sigma$ )	$Y_3$ : délai d'accès au marché, nb jours ( $\sigma$ )	$Y_4$ : CTM, Euros ( $\sigma$ )
2007	189 (181,5)	218 (106,9)	393 (165,6)	11795 (20168,6)
2008	217 (273,9)	245 (207,4)	463 (314,3)	1444 (1332,0)
2009	192 (161,2)	163 (76,6)	355 (210,0)	1350 (2347,3)
2010	303 (284,6)	303 (279,7)	606 (412,7)	2401 (4422,8)
2011	254 (260,1)	297 (196,5)	551 (301,0)	2595 (5383,7)
2012	436 (498,6)	341 (363,5)	778 (704,5)	2447 (4284,7)
2013	267 (252,9)	357 (354,0)	610 (501,3)	3307 (3032,4)
2014	461 (768,2)	244 (146,7)	706 (800,8)	6836 (10254,1)
2015	340 (264,6)	335 (201,9)	664 (406,8)	6076 (10317,7)
2016	296 (203,0)	198 (118,5)	494 (213,6)	8485 (12116,3)
2017	86 (31,0)	194 (109,0)	280 (140,0)	1064 (1064)
<b>Moyenne</b>	<b>312 (402,1)</b>	<b>276 (235,4)</b>	<b>584 (499,9)</b>	<b>4644 (9424,6)</b>

$\sigma$  : écart-type

Tableau 20 : Taux de phases contradictoires en fonction du statut d'orphelin

Phase contradictoire	MNO	MO	Total
<b>Non</b>	126	32	158
%H	80	20	100
%V	76	78	76
<b>Oui</b>	40	9	49
%H	82	18	100
%V	24	22	24
<b>Total</b>	166	41	207
%H	80	20	100
%V	100	100	100

\*%H : lecture horizontale des % ; \*\*%V : lecture verticale des %

Tableau 21 : Résultats médians des variables à expliquer ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et  $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin et d'une éventuelle phase contradictoire

Recours à une phase contradictoire	Variables $Y_i$ ou $X_i$	Statut d'orphelin		Total
		MNO	MO	
<b>Non</b>	<b>Nb de spécialités</b>	126	32	158
	$Y_1$ , nb jours (EI)	167 (208)	126 (47)	159 (183)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	195 (158)	238 (261)	204 (161)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	415 (319)	379 (394)	412 (332)
	$Y_4$ , euros (EI)	506 (3645)	4163 (12073)	1651 (5018)
	PC, nb (EI)	31900 (198000)	320 (897)	5400 (119400)
<b>Oui</b>	<b>Nb de spécialités</b>	40	9	49
	$Y_1$ , nb jours (EI)	258 (277)	275 (141)	261 (261)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	234 (229)	370 (185)	238 (251)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	542 (519)	596 (131)	569 (407)
	$Y_4$ , euros (EI)	965 (2949)	3300 (15525)	1181 (3625)
	PC, nb (EI)	12250 (277300)	230 (575)	6425 (69350)
<b>Total</b>	<b>Nb de spécialités</b>	166	41	207
	$Y_1$ , nb jours (EI)	190 (240)	138 (91)	169 (210)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	203 (160)	251 (227)	211 (190)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	454 (356)	428 (380)	454 (366)
	$Y_4$ , euros (EI)	709 (3108)	4066 (13307)	1273 (4430)
	PC, nb (EI)	24000 (197700)	300 (883)	5450 (113355)

Tableau 22 : Taux de SMR en fonction du statut d'orphelin

Niveau de SMR	MNO	MO	Total
<b>Important (n)</b>	140	36	176
%H	80	20	100
%V	85	88	85
<b>Modéré (n)</b>	16	4	20
%H	80	20	100
%V	10	10	10
<b>Faible (n)</b>	8	1	9
%H	89	11	100
%V	5	2	4
<b>Insuffisant (n)</b>	1	0	1
%H	100	0	100
%V	1	0	1
<b>Total (n)</b>	165	41	206
%H	80	20	100
%V	100	100	100

\*%H : lecture horizontale des % ; \*\*%V : lecture verticale des %

Tableau 23 : Résultats médians des variables à expliquer ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et  $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin et du niveau de SMR obtenu

Niveau du SMR	Variables $Y_i$ ou $X_i$	Statut d'orphelin		Total
		MNO	MO	
<b>Important</b>	<b>Nb de spécialités</b>	140	36	176
	Y1, nb jours (EI)	177 (209)	136 (130)	163 (198)
	Y2, nb jours (EI)	195 (168)	281 (239)	204 (196)
	Y3, nb jours (EI)	418 (349)	449 (361)	424 (357)
	Y4, euros (EI)	888 (3795)	4515 (13745)	1651 (5178)
	PC, nb (EI)	17425 (125000)	265 (705)	5400 (69400)
<b>Modéré</b>	<b>Nb de spécialités</b>	16	4	20
	Y1, nb jours (EI)	235 (283)	136 (33)	175 (201)
	Y2, nb jours (EI)	223 (112)	210 (409)	223 (113)
	Y3, nb jours (EI)	479 (364)	332 (406)	442 (372)
	Y4, euros (EI)	17 (299)	3075 (1576)	53 (1570)
	PC, nb (EI)	1,1e+06 (7940500)	1650 (3780)	485000 (2081020)
<b>Faible</b>	<b>Nb de spécialités</b>	8	1	9
	Y1, nb jours (EI)	331 (480)	380 (0)	356 (336)
	Y2, nb jours (EI)	259 (270)	216 (0)	259 (129)

	Y3, nb jours (EI)	590 (539)	596 (0)	596 (356)
	Y4, euros (EI)	194 (2566)	2021 (0)	1107 (2476)
	PC, nb (EI)	23050 (177700)	7700 (0)	7700 (177700)
Insuffisant	<b>Nb de spécialités</b>	1 (-)	0	1 (-)
	Y1, nb jours (EI)	289 (0)	-	289 (0)
	Y2, nb jours (EI)	174 (0)	-	174 (0)
	Y3, nb jours (EI)	463 (0)	-	463 (0)
	Y4, euros (EI)	-	-	-
	PC, nb (EI)	1150	-	1150 (0)
Total	N	165	41	206
	Y1, nb jours (EI)	190 (239)	138 (91)	169 (210)
	Y2, nb jours (EI)	201 (161)	251 (227)	210 (190)
	Y3, nb jours (EI)	454 (353)	428 (380)	450 (361)
	Y4, euros (EI)	709 (3108)	4066 (13307)	1273 (4430)
	PC, nb (EI)	24000 (197700)	300 (883)	5450 (113355)

Tableau 24 : Taux de qualification de l'ASMR en fonction du statut d'orphelin

Qualification de l'ASMR	MNO	MO	Total
<b>V (n)</b>	96	9	105
%H	91	9	100
%V	58	22	51
<b>IV (n)</b>	46	12	58
%H	79	21	100
%V	28	29	28
<b>III (n)</b>	17	10	27
%H	63	37	100
%V	10	24	13
<b>II (n)</b>	6	9	15
%H	40	60	100
%V	4	22	7
<b>I (n)</b>	0	1	1
%H	0	100	100
%V	0	2	0
<b>Total (n)</b>	165	41	206
%H	80	20	100
%V	100	100	100

\*%H : lecture horizontale des % ; \*\*%V : lecture verticale des %

Tableau 25 : Résultats médians des variables à expliquer ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et  $Y_4$ ) et de la population cible, en fonction du statut d'orphelin et de la qualification de l'ASMR obtenue

Qualification de l'ASMR	Variables $Y_i$ ou $X_i$	Statut d'orphelin		Total
		MNO	MO	
V	<b>Nb de spécialités</b>	96	9	105
	$Y_1$ , nb jours (EI)	230 (230)	153 (211)	223 (245)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	211 (169)	370 (178)	223 (181)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	511 (352)	552 (358)	511 (353)
	$Y_4$ , euros (EI)	86 (869)	3300 (2819)	156 (1799)
	PC, nb (EI)	50000 (494600)	540 (860)	40000 (297700)
IV	<b>Nb de spécialités</b>	46	12	58
	$Y_1$ , nb jours (EI)	160 (171)	175 (119)	164 (171)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	208 (203)	304 (168)	231 (199)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	479 (308)	483 (259)	479 (262)
	$Y_4$ , euros (EI)	1274 (4213)	2060 (3083)	1651 (3882)
	PC, nb (EI)	12000 (124300)	648 (2688)	5500 (113350)
III	<b>Nb de spécialités</b>	17	10	27
	$Y_1$ , nb jours (EI)	142 (60)	147 (380)	142 (87)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	146 (92)	245 (399)	183 (169)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	320 (64)	601.5 (577)	342 (276)
	$Y_4$ , euros (EI)	2970 (4976)	9563 (15417)	3911 (6947)
	PC, nb (EI)	3000 (9488)	165 (255)	754 (4170)
II	<b>Nb de spécialités</b>	6	9	15
	$Y_1$ , nb jours (EI)	114 (429)	114 (31)	114 (33)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	176 (48)	155 (147)	166 (136)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	323 (451)	274 (203)	308 (376)
	$Y_4$ , euros (EI)	8220 (4256)	10082 (20643)	8220 (11423)
	PC, nb (EI)	4000 (69400)	100 (470)	550 (2150)
I	<b>Nb de spécialités</b>	0	1	1
	$Y_1$ , nb jours (EI)	-	159 (0)	159 (0)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	-	223 (0)	223 (0)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	-	382 (0)	382 (0)
	$Y_4$ , euros (EI)	-	16680 (0)	16680 (0)
	PC, nb (EI)	-	17 (0)	17 (0)
Total	<b>Nb de spécialités</b>	165	41	206
	$Y_1$ , nb jours (EI)	190 (239)	138 (91)	169 (210)
	$Y_2$ , nb jours (EI)	201 (161)	251 (227)	210 (190)
	$Y_3$ , nb jours (EI)	454 (353)	428 (380)	450 (361)
	$Y_4$ , euros (EI)	709 (3108)	4066 (13307)	1273 (4430)
	PC, nb (EI)	24000 (197700)	300 (883)	5450 (113355)

Tableau 26 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>1</sub> avec toutes les variables, sauf MO (n=182)

Y <sub>1</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	-37,01	30,25	-1,22	0,22	-96,72	22,69
<b>Phase cont.</b>	102,02	28,02	3,64	<0,01	46,72	157,32
<b>SMR</b>	31,97	23,86	1,34	0,18	-15,11	79,05
<b>ASMR</b>	-23,02	12,40	-1,86	0,07	-47,48	1,44
<b>PC</b>	-0,000011	0,000006	-1,81	0,07	-0,00002	0,000001
<b>_constante</b>	188,06	18,73	10,04	<0,01	151,10	225,03

Tableau 27 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>1</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=141)

Y <sub>1</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	-41,67	46,77	-0,89	0,37	-134,16	50,82
<b>Phase cont.</b>	93,35	37,78	2,47	0,02	18,63	168,08
<b>SMR</b>	30,21	31,49	0,96	0,34	-32,07	92,48
<b>ASMR</b>	-32,02	20,18	-1,59	0,12	-71,93	7,90
<b>PC</b>	-0,000012	0,000007	-1,66	0,10	-0,00003	0,000002
<b>_constante</b>	206,06	24,10	8,55	<0,01	158,40	253,71

Tableau 28 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>1</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=41)

Y <sub>1</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	-25,37	42,66	-0,59	0,56	-111,97	61,22
<b>Phase cont.</b>	155,91	51,59	3,02	0,01	51,18	260,64
<b>SMR</b>	10,22	65,48	0,16	0,88	-122,70	143,15
<b>ASMR</b>	-6,55	19,37	-0,34	0,74	-45,86	32,77
<b>PC</b>	0,009	0,018	0,48	0,63	-0,03	0,05
<b>_constante</b>	142,44	46,91	3,04	0,01	47,20	237,68

Tableau 29 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>2</sub> avec toutes les variables, dont MO (n=181)

Y <sub>2</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	10,68	32,35	0,33	0,74	-53,16	74,53
<b>Phase cont.</b>	50,93	29,66	1,72	0,09	-7,61	109,47
<b>SMR</b>	2,00	25,29	0,08	0,94	-47,91	51,90
<b>ASMR</b>	-22,17	14,19	-1,56	0,12	-50,17	5,84
<b>MO</b>	90,00	32,09	2,80	0,01	26,67	153,33
<b>PC</b>	-0,000005	0,000006	-0,79	0,43	-0,00002	0,00001
<b>_constante</b>	208,50	19,98	10,44	<0,01	169,07	247,93

Tableau 30 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>2</sub> avec toutes les variables, sauf MO (n=181)

Y <sub>2</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	41,36	31,99	1,29	0,20	-21,78	104,50
<b>Phase cont.</b>	36,73	29,56	1,24	0,22	-21,61	95,07
<b>SMR</b>	2,34	25,16	0,09	0,93	-47,33	52,00
<b>ASMR</b>	-22,67	13,26	-1,71	0,09	-48,84	3,51
<b>PC</b>	-0,000006	0,000006	-0,97	0,34	-0,00002	0,00001
<b>_constante</b>	223,00	19,76	11,28	<0,01	184,00	262,00

Tableau 31 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>2</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=140)

Y <sub>2</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	-30,07	37,93	-0,79	0,43	-105,09	44,95
<b>Phase cont.</b>	26,12	30,45	0,86	0,39	-34,12	86,35
<b>SMR</b>	26,48	25,37	1,04	0,30	-23,70	76,66
<b>ASMR</b>	-13,48	16,82	-0,80	0,42	-46,76	19,79
<b>PC</b>	-0,000007	0,000006	-1,18	0,24	-0,00002	0,000005
<b>_constante</b>	210,04	19,43	10,81	<0,01	171,61	248,46

Tableau 32 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>2</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=41)

Y <sub>2</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	55,97	92,62	0,60	0,55	-132,06	243,99
<b>Phase cont.</b>	80,72	112,02	0,72	0,48	-146,68	308,12
<b>SMR</b>	-13,46	142,17	-0,09	0,93	-302,09	275,17
<b>ASMR</b>	-19,59	42,05	-0,47	0,64	-104,96	65,78
<b>PC</b>	-0,01	0,04	-0,36	0,72	-0,09	0,07
<b>_constante</b>	292,21	101,87	2,87	0,01	85,41	499,00

Tableau 33 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>3</sub> avec toutes les variables, dont MO (n=182)

Y <sub>3</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	-39,00	55,55	-0,70	0,48	-148,63	70,63
<b>Phase cont.</b>	145,49	51,01	2,85	0,01	44,80	246,17
<b>SMR</b>	-7,99	43,49	-0,18	0,86	-93,82	77,85
<b>ASMR</b>	-69,93	23,95	-2,92	<0,01	-117,21	-22,65
<b>MO</b>	63,58	54,90	1,16	0,25	-44,77	171,94
<b>PC</b>	-0,000003	0,000011	-0,30	0,76	-0,00002	0,00002
<b>_constante</b>	489,93	34,36	14,26	<0,01	422,12	557,74

Tableau 34 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>3</sub> avec toutes les variables, sauf MO (n=182)

Y <sub>3</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	12,01	59,21	0,20	0,84	-104,84	128,86
<b>Phase cont.</b>	146,34	54,84	2,67	0,01	38,11	254,57
<b>SMR</b>	14,85	46,69	0,32	0,75	-77,30	106,99
<b>ASMR</b>	-73,00	24,26	-3,01	<0,01	-120,88	-25,12
<b>PC</b>	-0,000005	0,000012	-0,44	0,66	-0,00003	0,00002
<b>_constante</b>	493,00	36,66	13,45	<0,01	420,66	565,35

Tableau 35 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>3</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=141)

Y <sub>3</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	-71,27	79,61	-0,90	0,37	-228,71	86,17
<b>Phase cont.</b>	96,26	64,32	1,50	0,14	-30,94	223,46
<b>SMR</b>	33,52	53,61	0,63	0,53	-72,49	139,54
<b>ASMR</b>	-96,00	34,36	-2,79	<0,01	-163,95	-28,05
<b>PC</b>	-0,000010	0,000012	-0,81	0,42	-0,00003	0,00001
<b>_constante</b>	540,00	41,02	13,17	<0,01	458,89	621,12

Tableau 36 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>3</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=41)

Y <sub>3</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	-38,85	143,84	-0,27	0,79	-330,86	253,16
<b>Phase cont.</b>	190,89	173,96	1,10	0,28	-162,28	544,05
<b>SMR</b>	-39,35	220,80	-0,18	0,86	-487,60	408,89
<b>ASMR</b>	-54,05	65,31	-0,83	0,41	-186,63	78,53
<b>PC</b>	-0,001	0,062	-0,02	0,98	-0,13	0,12
<b>_constante</b>	508,29	158,20	3,21	<0,01	187,13	829,45

Tableau 37 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>4</sub> avec toutes les variables, dont MO (n=145)

Y <sub>4</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	3970,71	1130,14	3,51	<0,01	1736,08	6205,35
<b>Phase cont.</b>	-283,96	1099,47	-0,26	0,80	-2457,94	1890,03
<b>SMR</b>	-131,58	991,47	-0,13	0,90	-2092,02	1828,86
<b>ASMR</b>	735,85	522,18	1,41	0,16	-296,66	1768,36
<b>MO</b>	2667,29	1141,29	2,34	0,02	410,60	4923,97
<b>PC</b>	-0,00001	0,00025	-0,06	0,96	-0,0005	0,0005
<b>_constante</b>	328,45	812,65	0,40	0,69	-1278,42	1935,31

Tableau 38 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>4</sub> avec toutes les variables, pour les MNO (n=107)

Y <sub>4</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	3499,83	672,24	5,21	<0,01	2166,29	4833,37
<b>Phase cont.</b>	-252,42	580,52	-0,43	0,67	-1404,02	899,17
<b>SMR</b>	-85,12	517,85	-0,16	0,87	-1112,39	942,16
<b>ASMR</b>	735,88	318,60	2,31	0,02	103,86	1367,90
<b>PC</b>	-0,00002	0,00012	-0,15	0,88	-0,0002	0,0002
<b>_constante</b>	328,42	408,53	0,80	0,42	-481,99	1138,82

Tableau 39 : Résultats de la régression quantile de Y<sub>4</sub> avec toutes les variables, pour les MO (n=38)

Y <sub>4</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	8707,89	3473,54	2,51	0,02	1632,52	15783,25
<b>Phase cont.</b>	-1998,95	4158,72	-0,48	0,63	-10469,99	6472,10
<b>SMR</b>	-1310,63	5277,07	-0,25	0,81	-12059,68	9438,41
<b>ASMR</b>	-3,48	1588,93	0,00	1,00	-3240,03	3233,07
<b>PC</b>	-2,20	1,47	-1,50	0,15	-5,19	0,80
<b>_constante</b>	5573,82	3866,83	1,44	0,16	-2302,66	13450,31

Tableau 40 : Résultats détaillés de la régression quantile de Y<sub>4</sub> avec toutes les variables, dont MO (n=145)

Y <sub>4</sub>	Coeff.	Err. Std	t	p	Borne inf. IC95%	Borne sup. IC95%
<b>ATU</b>	4373,21	779,69	5,61	<0,01	2831,12	5915,31
<b>Phase cont.</b>	-282,61	720,10	-0,39	0,70	-1706,83	1141,62
<b>SMR modéré</b>	1,57	1257,81	0,00	1,00	-2486,15	2489,29
<b>SMR faible</b>	-301,46	1451,70	-0,21	0,84	-3172,67	2569,76
<b>ASMR IV</b>	573,86	754,17	0,76	0,45	-917,76	2065,47
<b>ASMR III</b>	557,78	990,40	0,56	0,57	-1401,06	2516,62
<b>ASMR II</b>	7850,65	1198,50	6,55	<0,01	5480,23	10221,06
<b>ASMR I</b>	13655,42	3755,22	3,64	<0,01	6228,25	21082,58
<b>MO</b>	2655,57	757,78	3,50	<0,01	1156,81	4154,33
<b>PC</b>	0,00	0,00	-0,15	0,88	0,00	0,00
<b>_constante</b>	369,01	560,53	0,66	0,51	-739,62	1477,64

Tableau 41 : Résultats détaillés de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, pour les MNO (n=107)

<b><math>Y_4</math></b>	<b>Coeff.</b>	<b>Err. Std</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Borne inf. IC95%</b>	<b>Borne sup. IC95%</b>
<b>ATU</b>	3970,71	607,40	6,54	<0,01	2765,36	5176,07
<b>Phase cont.</b>	-312,37	508,35	-0,61	0,54	-1321,16	696,43
<b>SMR modéré</b>	35,85	1007,20	0,04	0,97	-1962,92	2034,61
<b>SMR faible</b>	-212,40	976,46	-0,22	0,83	-2150,15	1725,35
<b>ASMR IV</b>	693,25	533,35	1,30	0,20	-365,16	1751,66
<b>ASMR III</b>	438,97	750,28	0,59	0,56	-1049,95	1927,88
<b>ASMR II</b>	7848,62	1073,48	7,31	<0,01	5718,33	9978,91
<b>PC</b>	0,00	0,00	-0,24	0,81	0,00	0,00
<b>_constante</b>	371,05	375,78	0,99	0,33	-374,67	1116,76

Tableau 42 : Résultats détaillés de la régression quantile de  $Y_4$  avec toutes les variables, pour les MO (n=38)

<b><math>Y_4</math></b>	<b>Coeff.</b>	<b>Err. Std</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Borne inf. IC95%</b>	<b>Borne sup. IC95%</b>
<b>ATU</b>	11477,85	6006,97	1,91	0,07	-826,86	23782,56
<b>Phase cont.</b>	-1111,76	8197,13	-0,14	0,89	-17902,82	15679,31
<b>SMR modéré</b>	-1136,74	9864,31	-0,12	0,91	-21342,86	19069,38
<b>SMR faible</b>	19067,46	27029,42	0,71	0,49	-36299,80	74434,71
<b>ASMR IV</b>	-313,20	7455,42	-0,04	0,97	-15584,94	14958,54
<b>ASMR III</b>	-730,48	8447,90	-0,09	0,93	-18035,22	16574,27
<b>ASMR II</b>	2143,34	8533,53	0,25	0,80	-15336,82	19623,49
<b>ASMR I</b>	10839,52	16967,54	0,64	0,53	-23916,90	45595,94
<b>PC</b>	-2,79	2,83	-0,99	0,33	-8,60	3,01
<b>_constante</b>	5887,97	6996,50	0,84	0,41	-8443,71	20219,65

Tableau 43 : Résultats de la régression quantile de  $Y_4$ , pour les maladies dont la PC est inférieure à 7700 patients (n=79)

<b><math>Y_4</math></b>	<b>Coeff.</b>	<b>Err. Std</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Borne inf. IC95%</b>	<b>Borne sup. IC95%</b>
<b>ATU</b>	2244,01	1937,92	1,16	0,25	-1618,25	6106,27
<b>Phase cont.</b>	-572,53	2210,91	-0,26	0,80	-4978,87	3833,81
<b>SMR</b>	-173,00	2109,84	-0,08	0,94	-4377,90	4031,90
<b>ASMR</b>	742,00	922,97	0,80	0,42	-1097,48	2581,48
<b>MO</b>	1295,67	1835,89	0,71	0,48	-2363,26	4954,60
<b>_constante</b>	1735,33	1951,87	0,89	0,38	-2154,75	5625,40

Présidence de l'université  
40 rue de rennes – BP 73532  
49035 Angers cedex  
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00



# Bibliographie

---

<sup>1</sup> Hopital.fr au service de votre santé. Pathologies, maladies rares. Mis à jour le 07/04/2015.

<http://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Pathologies/Maladies-rares>

<sup>2</sup> Fauvelle. Les médicaments orphelins : rétrospective et perspectives du marché européen dans l'union européenne. Thèse professionnelle, soutenue en 2012.

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00752254v2/document>

<sup>3</sup> Korchagina et al. Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis - *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:75.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399414/>

<sup>4</sup> Annemans et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL) - *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:50.

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0601-9>

<sup>5</sup> Fargeot. Médicaments orphelins : de la visée éthique a la réalisation pratique. Hôpital Necker, 1994.

[http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/dea\\_fargeot\\_synthese.pdf](http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/dea_fargeot_synthese.pdf)

<sup>6</sup> Szegedi et al. The European challenges of funding orphan medicinal products - *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:184

<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0927-y>

<sup>7</sup> Deticek et al. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries – *Value in Health journal* (2018).

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.007>

<sup>8</sup> Nicod. Why do health technology assessment coverage recommendations for the same drugs differ across settings? Applying a mixed methods framework to systematically compare orphan drug decisions in four European countries - *The European Journal of Health Economics*; DOI 10.1007/s10198-016-0823-0.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-016-0823-0>

<sup>9</sup> Annemans et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL) - *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:50

[https://www.researchgate.net/publication/314653344\\_Recommendations\\_from\\_the\\_European\\_Working\\_Group\\_for\\_Value\\_Assessment\\_and\\_Funding\\_Processes\\_in\\_Rare\\_Diseases\\_ORPH-VAL](https://www.researchgate.net/publication/314653344_Recommendations_from_the_European_Working_Group_for_Value_Assessment_and_Funding_Processes_in_Rare_Diseases_ORPH-VAL)

<sup>10</sup> Med Sci (Paris). Les Rencontres Eurobiomed des Maladies Rares : L'innovation et les partenariats au service des malades, Volume 30, Avril 2014, RARE 2013 – 3e édition (Montpellier, France, 28 et 29 novembre 2013)

<https://doi.org/10.1051/medsci/201430s105>

<sup>11</sup> Orphanet France. A propos des médicaments orphelins, Mis à jour le 14 septembre 2010.

<http://www.orphanet-france.fr/national/FR-FR/index/a-propos-des-m%C3%A9dicaments-orphelins/>

<sup>12</sup> Orphanet. Pour en savoir plus sur les médicaments orphelins, Mis à jour le 22/08/2017

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR)

---

<sup>13</sup> Alexion Pharmaceuticals. Ultra-rare diseases, Mis à jour en juin 2016.

[http://news.alexionpharma.com/sites/alxn.newsHQ.businesswire.com/files/doc\\_library/file/U.S.\\_Ultra-Rare\\_Fact\\_Sheet.pdf](http://news.alexionpharma.com/sites/alxn.newsHQ.businesswire.com/files/doc_library/file/U.S._Ultra-Rare_Fact_Sheet.pdf)

<sup>14</sup> Richter et al. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group, *Value in Health* n°18 (2015), 906 – 914.

[http://www.euordis.org/sites/default/files/1.ISPOR\\_RD\\_SIG\\_WG1.pdf](http://www.euordis.org/sites/default/files/1.ISPOR_RD_SIG_WG1.pdf)

<sup>15</sup> EMA. COMP, page consultée le 08/08/2017.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2fabout\\_us%2fgeneral%2fgeneral\\_content\\_000263.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2fabout_us%2fgeneral%2fgeneral_content_000263.jsp)

<sup>16</sup> INSEE. Bilan démographique 2016, paru le 17/01/2017.

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=191292>

<sup>17</sup> Zaugg et al. Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques, *Santé Publique*, vol. 26, no. 5, 2014, pp. 655-667.

<sup>18</sup> Norwegian Satellite of the Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group [Internet]. Oslo?. Page consultée le 10/08/2019

<http://epocoslo.cochrane.org>

<sup>19</sup> INSERM. Le MeSH bilingue – Information scientifique et technique. [en ligne], page consultée le 11/08/2019

<http://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/>

<sup>20</sup> FDA. U.S. Food & Drug Administration. Developing Products for Rare Diseases & Conditions. Mis à jour le 27/10/2015.

<https://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrarediseasesconditions/ucm239698.htm>

<sup>21</sup> EMA. News, mis à jour le 11/03/2019.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-now-operating-amsterdam>

<sup>22</sup> EMA. About us, mis à jour le 05/04/2017.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf)

<sup>23</sup> Ministère des solidarités et de la Santé. La désignation des médicaments orphelins dans l'Union européenne [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Medicaments\\_Orphelins.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Medicaments_Orphelins.pdf)

<sup>24</sup> Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, Mis à jour le 28/08/2017.

<http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?Ing=FR>

<sup>25</sup> EURORDIS. A propos d'EURORDIS, page consultée le 16/08/2017.

<http://www.euordis.org/fr/a-propos-d-euordis>

<sup>26</sup> AFM-Téléthon. L'association, *Notre histoire*. Publié le 01/09/2013.

<https://www.afm-telethon.fr/association/notre-histoire-632>

<sup>27</sup> Code de la santé publique - Article L5121-9, page consultée le 19/08/2017.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689891&dateTexte=&categorieLien=cid>

---

<sup>28</sup> IRDES. Historique de la politique du médicament en France, Mis à jour en mars 2017.

<http://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf>

<sup>29</sup> HAS. Règlement intérieur de la commission de la transparence, Mis à jour le 25/01/2017.

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri\\_ct\\_version\\_07112012\\_vf\\_f.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf)

<sup>30</sup> Ministère des Solidarités et de la Santé. Composition du Comité économique des produits de santé (CEPS) et déclarations publiques d'intérêts (DPI), publié le 01/09/2017.

<http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/composition-du-comite-economique-des-produits-de-sante-ceps-et-declarations-316922>

<sup>31</sup> ANSM. Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), Septembre 2014. [en ligne] page consultée le 10/08/2019

[https://www.ansm.sante.fr/content/download/66933/855799/version/2/file/ATU\\_AVIS\\_DEMANDEURS\\_v01\\_18082014final.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/66933/855799/version/2/file/ATU_AVIS_DEMANDEURS_v01_18082014final.pdf)

<sup>32</sup> Ministère des Solidarités et de la Santé. Autorisations temporaires d'utilisation, Mis à jour le 11/08/2017.

<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>

<sup>33</sup> Journal officiel des Communautés européennes. Règlement (CE) n° 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004.

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=FR>

<sup>34</sup> Journal officiel des Communautés européennes. Règlement (CE) n° 141/2000 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 1999.

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>

<sup>35</sup> Journal officiel des Communautés européennes. Règlement (CE) n° 847/2000 de la commission du 27 avril 2000.

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0847&from=FR>

<sup>36</sup> Borensztein. Médicaments orphelins : bilan de 5 ans de législation européenne, M/S : médecine sciences. Vol. 22, n°1, janvier 2006.

<https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2006-v22-n1-ms1037/012235ar.pdf>

<sup>37</sup> STATA. Data Analysis and Statistical Software.

<https://www.stata.com/stata13/>

<sup>38</sup> Conroy. What hypotheses do “nonparametric” two-group tests actually test? *The Stata Journal* (2012) 12, Number 2, pp. 182–190.

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1536867X1201200202>

<sup>39</sup> Rakotomalala. Comparaison de populations - Tests non paramétriques. Version 1.0 - Université Lumière Lyon 2.

[http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Comp\\_Pop\\_Tests\\_Nonparametriques.pdf](http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Comp_Pop_Tests_Nonparametriques.pdf)

<sup>40</sup> Le Guen M. et al. HAL. Premiers pas en régression linéaire avec SAS. Archives-ouvertes.fr ; Ecole Doctorale Université Panthéon- Sorbonne Paris, Maison des Sciences Economiques Paris.

<https://cel.archives-ouvertes.fr/cel-00357697/document>

---

<sup>41</sup> Xavier D'Haultfoeuille et al. La régression quantile en pratique – INSEE ; ÉCONOMIE ET STATISTIQUE N° 471, 2014.

[https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/1381107/doc\\_regression\\_quantile.pdf](https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/1381107/doc_regression_quantile.pdf)

<sup>42</sup> Chatellier et al. Moyenne, médiane, et leurs indices de dispersion : quand les utiliser et comment les présenter dans un article scientifique ? Revue des Maladies Respiratoires 2003 ; 20 : 421-4

[https://www.em-consulte.com/showarticlefile/143552/pdf\\_51681.pdf](https://www.em-consulte.com/showarticlefile/143552/pdf_51681.pdf)

<sup>43</sup> ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, Mis à jour le 03/08/2017.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

<sup>44</sup> HAS. Commission de la Transparence, Avis d'inscription de la spécialité Voncento®, 28/05/2014.

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13234\\_VONCENTO\\_INS%20COLL\\_CT13234\\_Avis2\\_POST\\_Audition.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13234_VONCENTO_INS%20COLL_CT13234_Avis2_POST_Audition.pdf)

<sup>45</sup> HAS. CT, Avis d'inscription de la spécialité Yttriga®, 03/12/2014.

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13430\\_YTTRIGA\\_PIC\\_Avis1\\_CT13430.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13430_YTTRIGA_PIC_Avis1_CT13430.pdf)

<sup>46</sup> EUNetHTA. EMA and EUnetHTA finalise joint work plan for 2017-2020. Mis à jour le 13/11/2017.

<https://eunethta.eu/ema-and-eunethta-finalise-joint-work-plan-for-2017-2020/>