



Une publication
des économistes de l'UCLouvain

Numéro 154 • Décembre 2019

Maladies rares : des enjeux pour les économistes

2019 était l'année européenne des maladies rares. Le 16 décembre, l'Europe fête les 20 ans de la réglementation sur les médicaments orphelins qui promeut la recherche pour les maladies rares. Ce numéro de Regards économiques étudie comment l'enjeu d'encourager la recherche sur les maladies rares est aujourd'hui dépassé par ceux de la régulation du prix des médicaments orphelins et de la hausse des inégalités entre les maladies rares.

Setti Raïs Ali

Sandy Tubeuf¹

Les maladies rares sont un objet d'étude stimulant pour les économistes tant les défis rencontrés à l'ordinaire par les maladies communes sont poussés à l'extrême lorsque la pathologie considérée est rare. La prise en charge des maladies rares soulève nombre de difficultés pour les patients, pour leurs proches, ainsi que pour les professionnels de santé et les décideurs publics. Les difficultés commencent avec la définition du seuil de rareté et se poursuivent avec l'accès aux innovations médicales qui sont destinées à la prévention, au diagnostic et au traitement des maladies rares. Dans ce numéro de *Regards économiques*, nous dressons un panorama des enjeux économiques soulevés par les maladies rares à l'occasion de l'année européenne des maladies rares et du vingtième anniversaire de l'adoption de la réglementation sur les médicaments orphelins². Où en est-on ? Nous présentons les enjeux économiques de l'accès à des thérapies pour les patients atteints de maladies rares, depuis la recherche et le développement (R&D) de médicaments orphelins à leur inclusion dans le panier de soins et traitements remboursables. Nous proposons, enfin, des pistes de réflexions de nature à éclairer la décision publique dans son champ d'action en faveur des maladies rares.

1. Les maladies rares : de quoi parle-t-on ?

Dans cette section, nous présentons les principaux faits stylisés sur les maladies rares. Comment les définir et les identifier ? Comment s'organise la recherche sur les maladies rares et que savons-nous des problèmes auxquels sont confrontés les acteurs sur ces marchés ?

¹ Les auteurs remercient vivement Paul Belleflamme, Vincent Bodart, Muriel Dejempe et Séverine Henrard pour leurs commentaires avisés sur cet article.

² <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:fr:PDF>



1.1. Comment définir les maladies rares ?

Les maladies rares représentent un «large éventail de troubles et de constellations de signes et de symptômes cliniques» (Luzzatto et al., 2015, Nabarette et al., 2018). Les termes «maladies rares» sont suffisamment transparents pour faire référence à des maladies qui touchent un faible pourcentage de la population. Mais à quel point sont-elles rares ? La réponse est loin de faire consensus. Une revue de la littérature biomédicale sur la terminologie des maladies rares a révélé que 58 % des définitions de maladies rares indiquaient un seuil de prévalence qui est en moyenne de 40 personnes sur 100.000 (Richter et al., 2015). Cependant, ce qui va être considéré comme une maladie rare est une décision éminemment politique dans la mesure où cette décision détermine quelles maladies seront prises en charge par le système de soins. Au niveau européen, les maladies rares sont définies par l'*European Medicines Agency* (EMA) comme des maladies n'affectant pas plus de 5 personnes sur 10.000 (Rodwell & Aymé, 2015). Ainsi, on est face au paradoxe de la rareté des maladies rares : on dénombre 5.000 à 8.000 maladies rares (European Medicines Agency, 2013), une faible proportion de la population étant atteinte par chacune d'elles; cependant, globalement, les maladies rares touchent un total de 30 millions de patients en Europe (Nestler-Parr et al., 2018). On estime qu'il y a alors 6 à 8 % de la population européenne qui est affectée d'une maladie orpheline, ce qui est équivalent au nombre de patients atteints de diabète en Europe. Les maladies rares ont donc un impact important sur la santé publique. En Belgique, environ 700.000 personnes souffrent d'une maladie rare³.

La spécificité des maladies rares est loin d'être seulement une affaire de nombre de personnes affectées. Du fait de leur rareté, il existe peu d'information sur leurs causes et leur évolution clinique naturelle, ce qui contribue à ralentir leur diagnostic.

Le délai moyen jusqu'au diagnostic est généralement considérablement plus long dans les maladies rares que dans les autres maladies. Prenons l'exemple du déficit de alpha 1-antitrypsine⁴ (AATD). Le diagnostic final de l'AATD prend en moyenne 6 ans (Greulich et al., 2013; Stoller et al., 2005) avec un délai de diagnostic observé de 6 mois à 10 ans et demi. Quand les délais de diagnostic sont très longs, certains parlent «d'errance diagnostique» (Hantouche et al., 2003) mais l'utilisation de ce terme peut s'avérer abusive. En effet, un délai de diagnostic élevé peut s'expliquer par de nombreux facteurs non exclusifs : par exemple, l'absence de symptômes suffisamment évocateurs d'une maladie (notamment dans le cas d'une maladie évolutive), le manque de connaissance sur la pathologie ou de tests diagnostiques adaptés. Peu de travaux portent sur la notion d'errance diagnostique, qui désigne l'incapacité d'établir un diagnostic en dépit de la manifestation chez les patients des critères diagnostiques qui devraient conduire à l'identification de la pathologie. Il n'existe à notre connaissance aucune analyse permettant d'identifier et de mesurer précisément ces périodes d'errance au niveau individuel, ainsi que les conséquences de celles-ci sur le pronostic de la pathologie finalement identifiée.

Les travaux de thèse de Setti Raïs Ali⁵ ont approché la question de l'errance diagnostique en s'intéressant aux déterminants du délai de diagnostic dans les pathologies chroniques (la maladie de Crohn, la sclérose en plaques, les troubles bipolaires et le psoriasis) à partir de données individuelles collectées auprès de

³ Voir le site de l'institut belge des maladies rares <http://www.institutdesmaladiesrares.be/>

⁴ Le déficit en alpha 1-antitrypsine (AATD) est une maladie congénitale dans laquelle le corps ne produit pas en quantité suffisante une protéine qui protège les poumons et le foie. Un AATD sévère peut entraîner l'emphysème ou une maladie pulmonaire obstructive chronique chez l'adulte.

⁵ Voir le travail de thèse de Setti Raïs Ali (2019) accessible sur <http://www.theses.fr/s151859>.

... Comment définir les maladies rares ?

Carenity⁶, un réseau social de santé français sur internet destiné à des malades et à leurs proches. Cette recherche (Raïs Ali et al., 2018) a permis de mettre en évidence une grande variation des délais de diagnostic selon les caractéristiques des patients et les pathologies. Entre les premiers symptômes et la finalisation d'un diagnostic, le délai varie de 0 à 35 années, la moitié des cas ayant un délai de diagnostic de 12 années au plus. Une analyse des déterminants du délai de diagnostic met en évidence que ce délai est d'autant moins long que le patient a un large réseau social et que son point d'entrée dans le parcours de soins est un médecin généraliste et non pas un spécialiste. Il serait intéressant de répliquer cette analyse auprès des patients atteints de maladies rares afin de déterminer si les résultats sont similaires pour cette population particulière ou si le délai moyen est encore plus élevé.

Les conséquences pour les patients de l'allongement de la date de diagnostic sont importantes : les patients avec des délais de diagnostic plus longs présentent des symptômes avancés au moment du diagnostic (Tejwani et al. 2017). Dans le cas de l'AATD, la faible occurrence de cas cliniques (1 à 5 cas sur 10.000) rend son identification particulièrement difficile en pratique clinique de routine. Le manque d'expertise clinique a été mis en évidence par une enquête déclarative dans laquelle 64 % des médecins généralistes et des spécialistes ont déclaré n'avoir que peu ou pas de connaissances sur l'AATD (Greulich et al., 2013). Selon les résultats de l'enquête menée en 2012 par l'Observatoire français des maladies rares⁷, 90 % des professionnels de la santé estiment ne pas avoir une connaissance suffisante des maladies rares. Parmi les raisons de cette méconnaissance, on compte le nombre important de maladies rares, leur diversité et leur complexité. De plus, la découverte de nouvelles maladies rares est menée à un rythme soutenu avec cinq nouvelles maladies rares décrites chaque semaine dans la littérature médicale (Nestler-Parr et al., 2018); les médecins doivent alors acquérir une information en perpétuelle évolution.

La rareté d'une maladie apparaît donc comme un concept à apprécier dans une perspective dynamique selon laquelle le seuil de rareté peut être dépassé si le diagnostic est facilité et qu'il conduit à un plus grand nombre de cas détectés ou encore, si une innovation thérapeutique conduit à réduire la mortalité et donc à augmenter le nombre de personnes atteintes de la maladie. La R&D d'innovations médicales destinées à la prévention, au diagnostic et au traitement des maladies rares est primordiale dans ce contexte, cependant elle présente un certain nombre de particularités que nous décrivons dans la section suivante.

1.2. La R&D dans le champ des maladies rares

La rareté est un obstacle majeur pour la R&D dans les maladies rares. Le faible nombre de patients complique la compréhension de l'histoire naturelle et de l'épidémiologie de la maladie. Il rend aussi difficile le recrutement de patients pour conduire des essais cliniques (cf. Encadré 1).

Dans une publication récente (Raïs Ali & Tubeuf, 2019), nous avons utilisé les données du portail d'information européen sur les maladies rares et les médicaments orphelins *Orphanet*⁸ pour identifier, au sein de maladies rares, les caractéristiques des maladies qui semblent encourager la R&D. Les résultats suggèrent que les investissements en R&D ciblent tout particulièrement les maladies rares de trois types : celles qui sont les plus fréquentes dans la population; celles qui surviennent à l'âge adulte; celles qui sont caractérisées par un âge au décès pré-

⁶ <https://www.carenity.com/>

⁷ Rapport consultable en ligne https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Rapport_Observatoire_maladies_rares_2012.pdf.

⁸ <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>



... La R&D dans le champ des maladies rares

maturé chez les adultes. Ce sont les maladies qui touchent la petite enfance qui reçoivent les plus faibles investissements alors même qu'une maladie rare sur deux touche des enfants (Bavisetty et al., 2013). Une des explications serait que le développement de thérapies adaptées aux enfants est éminemment complexe (Joseph et al., 2015). Les traitements doivent en particulier tenir compte de l'impact qu'ils auront sur la croissance, la puberté et le système reproducteur des enfants concernés. En outre, la R&D dans les thérapies pour enfants soulève des préoccupations éthiques importantes dans la mesure où les parents doivent donner leur consentement à la place de leur enfant et peuvent être réticents à exposer leur enfant à des effets méconnus de traitements nouvellement développés. Ainsi, le développement de thérapies pour les enfants est peu attrayant pour l'industrie pharmaceutique, qui se concentrerait sur les maladies rares où les chances de recruter des patients pour la conduite des essais cliniques sont supérieures.

Compte tenu de l'ampleur des besoins non satisfaits des patients atteints de maladies rares, les pouvoirs publics ont mis en place des mesures incitatives dans le but de favoriser la R&D dans les maladies rares. Une réglementation européenne de la recherche dans les médicaments orphelins a été mise en place en 2000, faisant suite à d'autres régulations mises en place aux États-Unis (*l'Orphan Drug Act* en 1983), au Japon (en 1993) et en Australie (*l'Australian Orphan Drug Program* en 1997). Ces politiques de régulation offrent des avantages financiers et des avantages en termes de propriété intellectuelle à l'attention des industriels du médicament afin de les inciter à investir dans la R&D d'innovations destinées aux patients atteints d'une maladie rare, et notamment au développement de médicaments orphelins. Les pouvoirs publics compensent ainsi les industriels pharmaceutiques pour les risques qu'ils prennent face à un retour sur investissement potentiellement moindre en fournissant des crédits d'impôt sur la conduite des essais cliniques, des dispenses de frais de processus d'autorisation de mise sur le marché du médicament, et des subventions de la recherche.

On dénombre 503 nouveaux médicaments et produits biologiques approuvés pour le traitement de maladies rares et 1.132 médicaments qui ont obtenu une désignation orpheline⁹ aux États-Unis entre 1983 et 2016 (Hughes & Poletti-Hughes, 2016). Au niveau européen, entre 1999 et 2015, 133 médicaments orphelins ont été mis sur le marché (Giannuzzi et al., 2017). Dans un cas comme dans l'autre, ces seuls chiffres ne suffisent pas pour attribuer la hausse du nombre de médicaments orphelins approuvés à la mise en place de ces mesures incitatives.

Des travaux de recherche ont estimé l'effet causal des réglementations sur les médicaments orphelins aux États-Unis (Lichtenberg & Waldfogel, 2003; Yin, 2008) comme en Europe (Raïs Ali, 2019) à partir de méthodes robustes (cf. Encadré 2). Aux États-Unis, ils montrent que *l'Orphan Drug Act* (ODA) a conduit à une augmentation de 69 % du nombre de nouveaux essais cliniques. En 1998, on comptait alors cinq fois plus de médicaments orphelins qu'en 1979 sur le marché américain.

En Europe, l'introduction de la réglementation en 2000 a conduit à une augmentation du nombre d'essais cliniques et de publications scientifiques concernant les maladies rares jusqu'en 2009 (voir Figure 1 dans Encadré 2). Cependant, cette hausse n'a pas bénéficié équitablement à toutes les maladies rares et a conduit à accroître les inégalités dans les investissements de R&D entre les maladies rares.

S'il y a effectivement plus de médicaments orphelins sur le marché européen, il

⁹ La désignation orpheline est une appellation spécifique pour les molécules en cours de développement ciblant les maladies rares accordée par une instance réglementaire, par exemple la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'European Medicines Agency (EMA) en Europe.

... La R&D dans le champ des maladies rares

faut souligner qu'en 2018, il apparaît que 95 % des maladies rares n'ont pas encore de traitement adapté¹⁰. De plus, les prix des thérapies innovantes constituent une préoccupation majeure pour les services de santé. Ces prix élevés sont à l'origine de nombreux débats publics et d'initiatives individuelles pour lever des fonds par cagnotte de solidarité car le système de soins ne peut pas toujours les couvrir. Dans la section suivante, nous présentons les raisons qui expliquent les prix élevés des médicaments orphelins, donnons quelques pistes qui pourraient justifier qu'ils diminuent et enfin, nous discutons de l'organisation des systèmes de soins quand il s'agit de couvrir les traitements médicaux.

2. Les médicaments orphelins : à quel prix ?

Dans cette section, nous présentons les arguments avancés par les industriels du médicament pour justifier des prix élevés. Nous discutons ensuite de l'existence d'effets qui tendent à accroître le prix des médicaments orphelins. Enfin, nous montrons comment les gouvernements décident le remboursement des médicaments au sein du système de soins d'une manière générale, puis plus particulièrement dans le cas des médicaments orphelins.

2.1. Les prix des médicaments orphelins : pourquoi sont-ils si élevés ?

Les médicaments développés pour le traitement des maladies rares sont comparativement beaucoup plus chers que d'autres médicaments innovants dans des maladies moins rares. Le coût médian par patient par an en 2016 était de 140.443 \$ pour un médicament orphelin alors qu'il était de 27.756 \$ pour un médicament non-orphelin¹¹. Le prix maximal pour un traitement a même été atteint récemment pour l'amyotrophie spinale avec la thérapie génique Zolgensma qui s'établit à 2,1 millions \$ (Urquhart, 2019). Pour justifier ces prix élevés, les industriels du médicament mettent en avant des spécificités du marché de la R&D dans les maladies rares.

Premièrement, le taux de succès moyen des thérapies en développement depuis l'ouverture d'un essai clinique jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament est plus faible pour les médicaments orphelins. Il est estimé en moyenne à 6,2 % alors qu'il est de 13,8 % tous médicaments confondus (Wong et al., 2019). Ce taux de succès plus faible pour les médicaments orphelins conduit, toutes choses égales par ailleurs, les industriels à accroître le prix du médicament pour compenser leur investissement dans la R&D.

Ensuite, la détermination du prix des médicaments innovants tels que les médicaments orphelins s'appuie sur le principe du «*value based pricing*». Selon cette approche du coût par la valeur, un fabricant définit le prix d'un bien qu'il produit en prenant en compte le bénéfice que tirera l'utilisateur de ce bien. Dans ce contexte, la mise sur le marché d'un traitement pour une maladie, qui jusqu'ici n'a aucune option thérapeutique disponible, constitue une innovation dont la valeur thérapeutique est majeure. Les industriels justifient un prix fort par la preuve des propriétés supérieures voire uniques du médicament. Dans le cas du Zolgensma, qui est le plus cher médicament du monde, l'industriel justifie ce prix sans précedence par le fait que la thérapie est curative en une perfusion unique¹². Il est probable aussi que le fait que le Zolgensma traite une maladie rare qui frappe des nourrissons avec une probabilité de décès en moins de deux ans, conduit à accroître la valeur thérapeutique (et donc le prix) du fait de l'âge des patients. En effet, un traitement ciblant des personnes plus jeunes est susceptible de fournir

¹⁰ Source: The National Center for Advancing Translational Sciences. Voir : <https://ncats.nih.gov/>.

¹¹ Voir <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD17.pdf>

¹² Levée de fonds pour Pia : pourquoi le Zolgensma coûte-t-il si cher ? (RTBF, 18 September 2019)

... Les prix des médicaments orphelins : pourquoi sont-ils si élevés ?

une durée de bénéfice plus longue puisque les patients plus jeunes ont comparativement plus d'années à vivre que les patients plus âgés (Mossialos & King, 1999).

Enfin, les industriels du médicament rapportent qu'ils font face à des coûts fixes élevés liés aux spécificités des maladies rares lors des essais cliniques. Par exemple, compte tenu de la faible prévalence des maladies rares dans la population, le recrutement de patients doit se répartir sur plusieurs sites et la phase de recrutement s'avère nettement plus longue que pour d'autres types de patients; certains processus de recrutement pouvant dépasser 17 ans (DiMasi et al., 2003). De fait, plus la prévalence d'une maladie rare est faible, plus le prix du médicament est élevé. Ainsi, le prix élevé s'expliquerait par des coûts fixes plus élevés que les industriels doivent répartir sur un plus petit nombre de malades.

Cependant, une étude récente (Jayasundara et al., 2019) remet en question cet argument. Leur analyse suggère que les coûts de développement moyens des médicaments orphelins pourraient en fait être inférieurs à ceux des médicaments conventionnels. Ils estiment qu'en 2013, les coûts cliniques directs seraient de 166 millions \$ pour les médicaments orphelins contre 291 millions \$ pour les médicaments non-orphelins. La différence s'explique par la spécificité des essais cliniques dans les maladies rares (cf. Encadré 1). D'une part, le nombre de patients inclus est inférieur celui des essais conventionnels. D'autre part, ces essais cliniques peuvent souvent ne pas être des essais randomisés comparant la molécule à un traitement comparateur actif ou un placebo. De fait, les maladies rares sont souvent orphelines de traitement comparateur et la non-participation des patients à un essai clinique présente des enjeux éthiques de pertes de chance car l'essai est parfois le dernier recours pour accéder à un traitement. Ajoutons à cela que l'industrie pharmaceutique n'est pas le seul acteur à entrer en jeu dans le développement des thérapies. La recherche à son stade non-clinique est principalement portée par des chercheurs en milieux académiques et par les associations de patients et autres entités à but non-lucratif : en conséquence, une partie de la R&D est donc exclusivement financée par de l'argent public et des dons. Il apparaît ainsi que des économies pourraient être réalisées sur les coûts globaux de R&D dans le cas des médicaments orphelins et se répercuter sur la détermination de leur prix.

Alors que la faiblesse du taux de succès dans le développement d'un médicament orphelin et la valeur thérapeutique ajoutée justifient une partie des prix élevés, il apparaît important de souligner plusieurs effets, qui tendent à surestimer le prix des médicaments orphelins.

2.2. Les prix des médicaments orphelins : peuvent-ils être diminués ?

Devant la faible prévalence des maladies rares et la taille restreinte du marché que chacune d'entre elles représentent, il serait naturel d'imaginer que les médicaments orphelins génèrent un chiffre d'affaire limité. Cependant, nous observons de nombreux médicaments orphelins parmi les blockbusters générant au moins 1 milliard de \$.

Selon Côté et Keating (2012), les entreprises biotechnologiques et pharmaceutiques ont rapidement adopté des stratégies leur permettant de réaliser des profits importants. Un médicament orphelin efficace pour une maladie rare initiale l'est parfois aussi pour d'autres maladies rares ou encore pour des maladies plus fréquentes. Par exemple, le traitement pour les tauopathies orphelines telles que la paralysie supranucléaire progressive peut aussi être utilisé pour les maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer, une maladie nettement plus répandue¹³. Le médicament orphelin bénéficie alors d'une extension d'indication

¹³ <http://www.alzprotect.com/fr/>



... Les prix des médicaments orphelins : peuvent-ils être diminués ?

qui permet d'accroître le nombre de patients recevant le médicament. Les industriels ont ainsi accès à un marché plus vaste que celui de la maladie rare initiale; ils récupèrent alors les coûts fixes de R&D plus facilement avec un nombre de patients plus large.

De plus, les avantages financiers et de propriété intellectuelle de la réglementation orpheline s'appliquent lorsque la taille de population cible du médicament est

ENCADRÉ 1

Le développement d'un produit pharmaceutique

Le processus de développement de médicaments en Europe, de la science fondamentale au marketing, est considérablement long. Le processus spécifique à la R&D d'un produit pharmaceutique est séquentiel et chacune des étapes comporte des risques.

La première étape du processus de développement d'un médicament est appelée *phase de découverte* ou de *développement non-clinique*. Il désigne la synthèse de médicaments candidats par des chimistes et des biologistes afin de développer de nouveaux composés. Le principal objectif du développement non-clinique est d'évaluer la toxicité des nouveaux composés afin de prédire les potentiels problèmes de sécurité lors de la phase de développement clinique. Des recherches précliniques sont menées sur des animaux et, dans le cas où les résultats sont jugés prometteurs, sont suivies d'études sur des sujets humains.

Les essais cliniques comprennent généralement quatre phases distinctes (de I à IV) de tests de sécurité et d'efficacité du médicament en développement. L'objectif principal de ces phases de développement clinique est d'évaluer une relation dose-réponse, une efficacité clinique ainsi qu'une innocuité du médicament dans une indication donnée.

La phase I comprend des études de pharmacologie humaine et est réalisée sur un petit nombre de sujets humains en bonne santé afin d'obtenir des données sur les posologies sans danger et la toxicité potentielle.

La phase II comprend des études exploratoires thérapeutiques et est réalisée sur un plus grand nombre de patients atteints de l'indication correspondante.

La phase III a pour objectif de confirmer les preuves préliminaires issues des phases exploratoires en testant le médicament lors d'essais à grande échelle, en s'appuyant généralement sur des preuves provenant d'essais contrôlés randomisés. L'essai contrôlé randomisé est un protocole expérimental de recherche clinique, qui implique un groupe d'intervention et un groupe de contrôle. Le groupe d'intervention reçoit la thérapie en développement contrairement au groupe de contrôle qui reçoit le traitement standard, ou un placebo si aucun traitement n'est utilisé en pratique courante. L'affectation d'un patient à l'un ou l'autre des deux groupes est réalisée de façon aléatoire. La méthode standard prévoit que le traitement en développement ou le traitement standard soit délivré à l'insu du patient et des professionnels de santé qui interagissent avec les patients lors de l'essai clinique - la méthode dite du «double aveugle». Cette méthode de référence permet d'établir l'efficacité clinique d'une thérapie en développement en attribuant toute différence observée entre les deux groupes dans les indicateurs d'efficacité clinique retenus - par exemple, la survie, l'absence de complication, la qualité de vie, etc. - à l'action de la thérapie en phase de test. Le nombre de patients nécessaires est calculé afin de garantir la puissance statistique des tests qui seront réalisés en fin d'essai clinique pour savoir si le traitement est réellement efficace. Ce nombre cherche aussi à être représentatif de la part d'individus souffrant de la maladie à travers le monde, ainsi dans le cas de maladies rares, le nombre total de patients pour un essai clinique aura tendance à être faible. Si les résultats des essais cliniques de phase III le justifient, le promoteur du médicament peut demander son enregistrement en tant que médicament approuvé pour une mise sur le marché.

La phase IV concerne enfin un médicament commercialisé et qui est soumis à une surveillance post-commercialisation. L'objectif de cette dernière phase est de collecter des données sur les avantages, les risques et l'utilisation optimale des technologies de la santé dans la population de patients correspondant à l'autorisation de mise sur le marché.



... Les prix des médicaments orphelins : peuvent-ils être diminués ?

inférieure au seuil de prévalence des maladies rares, et non pas lorsque la maladie est *stricto sensu* rare. Par conséquent, si un essai clinique donné est mené sur une population de patients relativement restreinte et ciblée, son promoteur peut être éligible aux incitations proposées par la réglementation sur les médicaments orphelins (cf. Encadré 2). Cette politique peut donc causer des effets d'aubaine selon lesquels des projets de R&D qui auraient été menés en l'absence de la réglementation viennent à bénéficier abusivement des dispositifs d'incitation de la réglementation en se polarisant sur des sous-groupes de patients.

Par ailleurs, les améliorations technologiques du séquençage de l'ADN, qui permettent de mieux comprendre le génome humain, évoluent rapidement depuis ces dernières années (Boycott et al., 2013)¹⁴. La tendance croissante de la médecine de précision basée sur des biomarqueurs génétiques, épigénétiques et protéiques conduit de plus en plus à des raffinements diagnostiques par sous-types de maladies qui sont éligibles à la réglementation sur les médicaments orphelins. En dehors du seul avantage de pouvoir accéder aux dispositifs d'incitation de la réglementation, la subdivision des pathologies par sous-type permet d'identifier les patients dont la réponse au traitement en développement est la meilleure et donc de mesurer une efficacité clinique supérieure en moyenne. Par construction, les traitements qui sont en développement sur ces sous-segments ont donc une haute valeur thérapeutique ajoutée pour les patients ciblés, qui peut être mise en avant par les industriels en proposant un prix élevé.

À ce propos, nous pouvons aussi nous interroger sur la perpétuelle hausse observée dans le prix des médicaments orphelins¹⁴. Chaque nouveau médicament orphelin autorisé sur le marché présente-t-il une valeur ajoutée thérapeutique proportionnelle à une hausse systématique ? Il apparaît important devant cette pratique de parler des effets d'ancrage fréquemment utilisés dans l'industrie pharmaceutique (Böhler et al., 2019). En psychologie, l'effet d'ancrage est un biais cognitif selon lequel le simple fait d'évoquer une donnée initiale influence le prix qu'un consommateur est prêt à payer et permet aux vendeurs d'ancrer leur prix à des niveaux avantageux (Tversky & Kahneman, 1974). Les industriels du médicament ont généralement ancré, dès le départ, le prix d'un médicament à des niveaux élevés et par la suite, le prix d'un nouveau traitement est déterminé à partir de ces points de comparaison et a tendance à être toujours plus haut.

Ces éléments mettent en évidence que les prix revendiqués par les firmes pharmaceutiques pour les médicaments orphelins ont tendance à être surélevés. La baisse du prix des médicaments orphelins est essentielle à la soutenabilité des systèmes de santé dont le budget est restreint. Nous présentons ci-après comment le remboursement des médicaments est organisé au sein des systèmes de soins, notamment en ce qui concerne les traitements pour les maladies rares.

2.3. Du modèle de référence au cas particulier

Lorsqu'il s'agit d'allouer des ressources au sein du système de santé, les décideurs publics sont confrontés à un conflit majeur entre une demande de soins illimitée et des ressources limitées. Pour cette raison, plusieurs régions (dont l'Amérique du Nord, l'Australie, de nombreux pays européens, et plus récemment l'Amérique latine et l'Asie) ont mis en place le recours systématique à une évaluation médico-économique ou *Health Technology Assessment* (HTA) au sein de leurs autorités de santé. L'HTA se fonde sur une analyse combinée du coût pour le système de soin et de l'efficacité d'une nouvelle thérapie par rapport à une thérapie comparative actuellement utilisée.

L'HTA constitue un moyen d'informer l'action publique en matière de santé, no-

¹⁴ Voir le rapport <https://www.ahip.org/the-rise-of-orphan-drugs/>



La réglementation européenne sur les médicaments orphelins a-t-elle incité la R&D dans les maladies rares ?

Cet encadré décrit le cadre juridique de la politique européenne relative aux médicaments orphelins et s'intéresse à son effet sur l'allocation des investissements de R&D dans les médicaments orphelins.

La nécessité de mettre en œuvre cette réglementation sur les médicaments orphelins est doublement soulignée dans le Journal officiel des Communautés européennes. D'abord, le texte indique que «les patients souffrant d'une maladie rare devraient avoir droit à la même qualité de traitement que les autres patients». S'ajoute à cela le constat d'un nombre limité d'actions coordonnées menées au niveau européen pour remédier au manque d'investissements de R&D consacrés aux maladies rares.

Le règlementation EU sur les médicaments orphelins comprend différents types d'incitations telles qu'un accès facilité et au rabais de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché et une exclusivité de marché pendant 10 ans.

Dans sa thèse, Setti Raïs Ali mesure l'impact de la législation sur la R&D dans les médicaments orphelins en Europe sur la période entre 1997 et 2015.

Elle utilise la méthode des doubles différences couramment utilisée en évaluation des politiques publiques. Cette méthode vise à recréer les conditions d'une étude expérimentale randomisée contrôlée telle que décrite dans l'encadré 1. Le but de la méthode est de mesurer l'effet causé par une intervention publique sur une variable de résultat (ici, par exemple le nombre d'essais cliniques) en comparant un groupe de traitement et un groupe de contrôle. Pour ce faire, il est nécessaire de définir un groupe de traitement en tous points comparable au groupe de contrôle à la seule caractéristique près que ce groupe de contrôle n'a pas reçu le traitement (i.e n'a pas été ciblé par la réglementation).

La méthode des doubles différences permet de calculer la différence moyenne entre les variables de résultat dans le cas où le traitement est introduit et dans le cas hypothétique où il ne l'est pas. Elle fait l'hypothèse que l'évolution dans le groupe de traitement et dans le groupe de contrôle aurait été la même en l'absence de la politique publique.

Pour évaluer l'impact de la réglementation visant à encourager la recherche sur maladies rares, les variables de résultat retenues par Raïs Ali (2019) sont d'une part le nombre d'essais cliniques par pathologie et par an et d'autre part, le nombre de publications universitaires par pathologie et par an. Le groupe de contrôle retenu dans l'étude est celui des maladies peu communes mais non-rares : elles offrent l'avantage d'avoir des évolutions très similaires en termes de R&D à celles des maladies rares avant l'introduction de la politique publique. Elles présentent une attractivité similaire pour les industriels du médicament et ne se distinguent que par le fait que la prévalence excède le seuil de rareté de 5 patients sur 10.000.

Les résultats suggèrent que l'introduction de la réglementation en 2000 a conduit à une augmentation du nombre d'essais cliniques et de publications scientifiques. Cependant, cette augmentation ne perdure pas sur le long terme et on observe une baisse importante du nombre d'essais cliniques dans le domaine des maladies rares à partir de 2009 (Figure 1). Cet effet observé s'explique sans doute par les rendements décroissants de la recherche pharmaceutique illustrés comme suit : «La recherche pharmaceutique est soumise comme la plupart des activités humaines, à la loi des rendements décroissants. Les molécules les plus faciles à découvrir l'ont été; les maladies les plus faciles à vaincre l'ont été. L'industrie pharmaceutique est, d'un certain point de vue, victime de ses propres succès. Plus elle innove, plus il lui sera difficile d'innover encore, et plus les molécules nouvelles seront rares et chères.» (Lemoine, 2004).

Un autre résultat issu des travaux de Raïs Ali suggère que la hausse observée du nombre d'essais cliniques et de publications académiques en Europe n'est pas

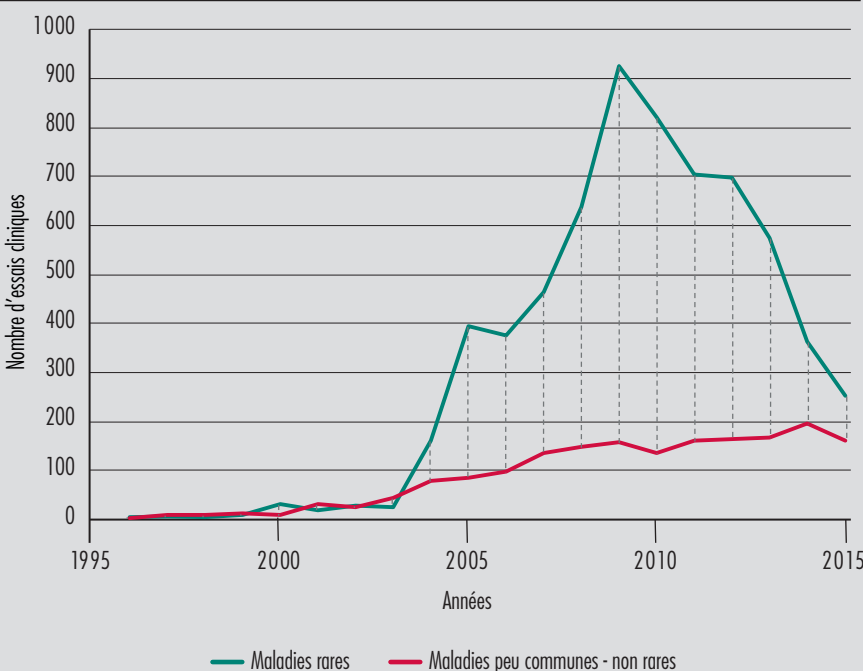
* La réglementation relative aux médicaments orphelins a été adoptée le 16 décembre 1999 sur la base du Journal officiel des Communautés européennes, publiée en 2000 sous le titre «Règlement (CE) n° 141/2000» et entrée en vigueur le jour de sa publication.

** Voir le travail de thèse de Setti Raïs Ali (2019) <http://www.theses.fr/s151859>.

répartie uniformément entre toutes les maladies rares, mais concerne davantage les maladies rares pour lesquelles des investissements de R&D étaient déjà observés avant 2000, sans doute car elles offrent les rendements espérés les plus importants. Ainsi, en voulant réduire les inégalités d'accès au traitement entre maladies rares et maladies communes, la réglementation incitative aurait finalement contribué à accroître les inégalités d'allocation des investissements de recherche entre les maladies rares.

Figure 1. Évolution du nombre d'essais cliniques par an avant et après la mise en place de la réglementation «médicament orphelin» en Europe

Source : Thèse de Setti Rais Ali, sur la base de données issues d'Orphanet et de clinicaltrials.gov. Le graphique présente le nombre d'essais cliniques par groupe (maladies rares et maladies peu communes non rares). Les maladies peu communes sont des maladies peu représentées dans la population mais qui n'ont pas été ciblées par la politique publique.



... Du modèle de référence au cas particulier

tamment dans les décisions de remboursement des innovations médicales. L'HTA s'établit dans le contexte d'une «prise de décision fondée sur des preuves» ou *Evidence-Based Decision-Making*. La prise de décision fondée sur des preuves a pour but d'identifier les investissements qui présentent la plus grande valeur en rendant explicite aux pouvoirs publics les bénéfices et les coûts associés à une innovation médicale par rapport aux traitements auxquels elle se comparerait. En cela, l'HTA permet de formuler des recommandations sur les médicaments, qui encouragent un meilleur usage des ressources économiques.

Dans un pays comme l'Angleterre où le système de soins est entièrement nationalisé et gratuit, les patients reçoivent seulement les traitements inclus dans le panier de soins et traitements remboursables. Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) évalue les traitements innovants à partir d'un dossier HTA introduit par la firme pharmaceutique où sont présentées les preuves d'efficacité et de coût-efficacité du nouveau traitement (Tubeuf, 2010). Notons que, dans ce processus, la firme choisit le prix auquel elle souhaite vendre le médicament sur le marché britannique et l'utilise pour mesurer le coût-efficacité du nouveau traitement. Après analyse du dossier HTA, le NICE décide alors de l'inclusion de ce nouveau traitement dans le panier de soins et traitements remboursables en utilisant un seuil d'acceptabilité des dépenses de santé prédéfini à partir du budget disponible pour la santé. Sommairement, si le coût par année de



... Du modèle de référence au cas particulier

vie en bonne santé¹⁵ gagnée par le nouveau traitement est inférieur à 30.000 £, le traitement est considéré «coût-efficace» et sera totalement couvert dans le panier de soins. Cependant, si le coût par année de vie en bonne santé gagnée est supérieur à ce seuil, alors le nouveau traitement n'est pas couvert. Les décisions dans le système de soins anglais sont donc guidées par ce seuil «couperet» qui juge si la dépense est acceptable pour le gain de santé attendu.

L'utilisation d'un seuil explicite a montré la capacité du NICE à faire obstacle aux stratégies inflationnistes de prix des industriels du médicament (Benamouzig, 2018). Néanmoins, l'utilisation du seuil est aussi critiquable puisqu'il a des effets délétères sur la détermination du prix en générant un effet d'ancrage. De plus, le NICE ne va pas jusqu'au bout de cette logique de seuil «couperet» lorsqu'il s'agit de certains traitements comme les médicaments orphelins car il utilise un seuil majoré qui s'élève à 300.000 £ par année de vie en bonne santé gagnée. Le NICE justifie cette revalorisation comme un procédé de soutien à l'innovation en faveur des catégories de patients, qui sont desservis par les options thérapeutiques, et qui pourraient connaître un accroissement de leur qualité de vie grâce au médicament orphelin (NICE, 2017). Cet écartement du cadre courant du NICE se situe dans la continuité du principe du «*value based pricing*». Cependant, un tel écartement est vivement critiqué puisqu'il conduit à valoriser plus généreusement les gains en santé s'ils concernent les patients atteints d'une maladie rare plutôt que les autres patients et crée ainsi des inégalités de traitement dans la population (Paulden, 2017).

En Belgique, l'approche HTA est aussi utilisée mais aucun seuil explicite d'acceptabilité des dépenses de santé n'est mentionné. La décision se fonde sur un dossier HTA introduit par l'industriel du médicament qui décrit la valeur thérapeutique du produit, l'estimation sommaire de son coût de revient et les prix pratiqués dans d'autres pays européens. En pratique, la décision est prise par le ministre des Affaires sociales, avec proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM). Selon le rapport de la Cour des comptes de 2013¹⁶, le prix maximum des médicaments est fixé par le ministre de l'Économie. Dans le cas des médicaments orphelins, une analyse HTA ne doit pas être menée, contrairement aux autres spécialités pharmaceutiques (Henrard & Hermans, 2015). La CRM se fonde exclusivement sur la proposition de prix de l'industriel et la décision de remboursement revient au ministre des Affaires Sociales, qui s'appuie sur les avis joints de la CRM et de l'Inspecteur des Finances, et de l'accord des ministres du Budget et de la Santé Publique. C'est l'impact budgétaire (c'est-à-dire le nombre de patients concernés multiplié par le prix par patient) qui est le critère de décision déterminant pour les médicaments orphelins. De fait, quand bien même un nombre relativement faible de patients nécessiterait l'un des médicaments orphelins, leur prix élevé aurait un impact budgétaire important, souvent trop lourd face à la nécessité de contenir les dépenses de santé. Si toutefois, la Belgique, comme l'Angleterre, utilise un cadre particulier pour le remboursement des médicaments orphelins, le prix élevé des médicaments constitue l'un des principaux obstacles à l'accès aux traitements pour les patients.

S'appuyant sur les éléments discutés jusqu'ici, nous clôturons cet article en formulant quelques propositions qui pourraient être mises en œuvre pour permettre une juste rémunération des industriels du médicament tout en assurant une capacité du système de soins à donner un accès au traitement aux patients qui en ont besoin.

¹⁵ L'année de vie en bonne santé, aussi appelée le QALY pour son nom anglais de *Quality-Adjusted Life Years*, combine à la fois la qualité de vie et la survie. Cette mesure rend compte non seulement des années de vie gagnées par un nouveau traitement mais ajuste ces années de vie par la qualité de vie que le patient connaît durant ces années supplémentaires.

¹⁶ <https://www.ccrek.be/FR/Publications/Fiche.html?id=267a5968-594e-48a2-9b41-5d97d79c5c59>

3. Quelques propositions pour les décideurs dans le champ des maladies rares

Nous présentons dans cette section trois recommandations qui pourraient éclairer les décideurs politiques. La première encourage la dynamique déjà mise en place de mise en commun de données sur les patients atteints de maladies rares. La seconde propose de poursuivre les efforts d'augmentation du pouvoir de négociation des décideurs avec les industriels. La troisième appelle une plus grande transparence sur les coûts tout au long de la chaîne de R&D jusqu'à la fixation du prix.

3.1. Encourager le big data

La plupart des pays européens ont établi des plans d'actions pour les maladies rares¹⁷ et plusieurs pays ont mis en place des registres nationaux recensant les patients avec des maladies rares (e.g. le registre central des maladies rares en Belgique¹⁸, la BNDMR¹⁹ en France, le CNMR²⁰ en Italie, le SpainRDR²¹). Au niveau européen, l'enquête EPIRARE (plateforme européenne pour les registres des maladies rares) s'intéresse aux registres de maladies rares existants dans les États membres de l'Union européenne. Elle a pour objectif d'optimiser leur contenu en analysant leur fonctionnement, les ressources dont ils bénéficient mais aussi les besoins et les attentes de ceux qui les produisent et les utilisent. L'objectif principal de ces bases de données est de collecter systématiquement l'information disponible sur chaque maladie rare et d'être en mesure de tester de nouvelles hypothèses sur la prise en charge de la maladie, le diagnostic et le traitement personnalisé. La mise en commun de données médicales anonymisées de nombreux patients atteints de maladies rares permettra de produire plus efficacement des connaissances sur les maladies rares.

L'autre avantage de tels registres pour l'évaluation économique est de permettre une estimation précise et en temps réel du nombre de patients concernés par un médicament orphelin et donc de permettre une évaluation robuste et précise de l'impact budgétaire d'une décision de remboursement de tel ou tel autre traitement sur le budget total de la santé. Ces données deviendront aussi essentielles pour favoriser la recherche et le développement de nouvelles thérapies au sein de ces maladies rares moins prévalentes, lesquelles sont actuellement moins bien dotées en termes d'investissement en R&D.

3.2. Augmenter le pouvoir de négociation

La durabilité des systèmes de santé est remise en cause devant l'accroissement des dépenses de santé. La part de produit intérieur brut (PIB) consacrée aux dépenses de santé représente autour de 10-12 % dans les pays de l'OCDE et a tendance à croître plus rapidement que le PIB. Plusieurs déterminants ont été identifiés pour expliquer la croissance des dépenses de santé et, parmi ces déterminants, le prix des médicaments orphelins est mentionné.

Le contrôle des dépenses de santé appelle à adapter la façon d'évaluer et de financer les médicaments orphelins afin de contenir le budget de la santé tout en permettant à l'industriel de recouvrer son investissement. Dans ce contexte, plusieurs initiatives, qui doivent continuer à être encouragées, ont déjà été pratiquées.

Premièrement, des mécanismes de partage des risques peuvent être envisagés pour contrôler les dépenses de santé. Il s'agit alors pour un industriel pharmaceutique et le payeur des soins (par exemple le système de soins, l'assurance maladie, la sécurité sociale) de partager le risque que le médicament ne soit pas efficace pour certains patients. Ainsi, dans le cas où le patient ne répond pas efficacement

¹⁷ <http://www.europlanproject.eu/NationalPlans?idMap=1>

¹⁸ <https://rarediseases.sciensano.be/fr/registre>

¹⁹ <http://www.bndmr.fr/>

²⁰ <http://old.iss.it/cnmr/index.php?lang=2&anno=2017&tipo=53>

²¹ <https://spainrdr.isciii.es/en/Pages/default.aspx>

... Augmenter le pouvoir de négociation

au traitement, la firme couvre partiellement voire totalement le coût du traitement et/ou s'engage à proposer un traitement de remplacement (Cook et al., 2008).

Une autre façon de contenir le budget de la santé est de proposer des remboursements conditionnels selon lesquels les décideurs politiques s'engagent à rembourser un médicament orphelin à condition que la firme pharmaceutique s'engage à poursuivre une évaluation de l'efficacité clinique du traitement. Ce remboursement conditionnel s'accompagne souvent de l'entrée obligatoire des patients dans des registres de maladies rares destinés à collecter les données de suivi sur le long terme; ce qui conduit aux avantages suggérés ci-dessus.

Enfin, pour mieux maîtriser les prix des médicaments et accroître leur pouvoir de négociation avec les firmes pharmaceutiques, la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, l'Irlande et l'Autriche ont signé un protocole d'accord appelé la Collaboration BeNeluxA²² selon lequel les cinq pays regroupent leurs patients, accroissant ainsi l'impact budgétaire et le volume de leur demande de médicaments auprès des industriels, ce qui leur permet de réaliser des négociations de prix communes. Cette initiative favorise la mise en commun de la réflexion concernant l'HTA et permet aux industriels du médicament d'introduire une unique demande de remboursement pour les cinq marchés. Ainsi, cette initiative permet la réalisation d'économies d'échelle pour les industriels comme pour les systèmes de santé et elle accroît le pouvoir de marché par l'exclusion volontaire de concurrents pour les pays regroupés.

Néanmoins, tous les pays membres de la Collaboration BeNeluxA représentent moins qu'un marché d'un seul grand pays européen. Ainsi, le pouvoir de négociation sur les prix reste limité du fait du volume faible de patients. Si davantage de pays adhèrent à la Collaboration, le pouvoir de négociation n'en serait qu'accru.

3.3. Améliorer la transparence des marchés de médicaments

Comme nous l'avons souligné précédemment, une part des coûts de recherche et de développement revendiqués par les industriels pour justifier les prix relèvent des financements publics ou des contributions d'associations. Ces contributions peuvent être importantes et sont souvent à l'origine du développement des médicaments. Cependant, les chercheurs tout comme les décideurs publics font état de la difficulté d'obtenir de la part de l'industrie pharmaceutique des données précises sur l'ensemble des coûts de R&D, de production, de fixation des prix et de mise sur le marché²³. De même, la façon dont le niveau de progrès thérapeutique apporté est estimé et valorisé monétairement reste opaque.

Dans ce contexte, la résolution prise lors de la 72^e Assemblée mondiale de la santé en mai 2019 à Genève²⁴ et qui vise à «Améliorer la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires» prend tout son sens. Elle favorisera la réduction de l'asymétrie d'information qui règne dans la fixation du prix des médicaments et conduira vers un prix plus équitable s'il y a des opportunités d'économie qui sont identifiées. Selon cette résolution, les Etats membres s'engagent à «prendre des mesures appropriées visant à échanger publiquement des informations sur les prix nets des produits sanitaires». Cette transparence doit s'exercer à différents niveaux. Il s'agira d'obtenir des données sur les facteurs tout au long de la chaîne comme les données relatives aux essais cliniques et les informations sur les prix, y compris sur les investissements, les incitations et les subventions.

²² <http://www.beneluxa.org/>

²³ Voir <https://medicineslawandpolicy.org/2019/08/dutch-minister-of-health-writes-open-letter-to-pharma-threatens-to-name-and-shame/>

²⁴ Voir http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R8-fr.pdf



... Améliorer la transparence des marchés de médicaments

Pour assurer une telle transparence, les firmes pharmaceutiques pourraient unanimement s'engager à mettre en place une gouvernance participative au sein des conseils d'administration. Les firmes pharmaceutiques poursuivant un objectif de maximisation du profit, une façon de contenir cette tendance serait d'introduire des défenseurs du bien commun au sein des organisations comme proposé dans la théorie de contrats (Dewatripont & Tirole, 1999). Ces défenseurs ont pour objectif de défendre une cause en particulier plutôt que le bien-être global de l'organisation; ils favoriseraient alors la collecte et l'utilisation des données pharmaceutiques et en feraient usage pour promouvoir une prise de décision au service du bien commun.

Conclusion

Durant les vingt dernières années, le champ d'action en faveur des maladies rares s'est enrichi d'innovations cliniques et de nouvelles initiatives pour mieux comprendre et répondre aux besoins de soins des patients. Le but de la réglementation européenne sur les médicaments orphelins était d'encourager la R&D sur les maladies rares et d'accroître le nombre de médicaments orphelins. En 2019, on constate que cela a bien fonctionné pour les maladies rares les plus fréquentes dans la population et qui touchent les adultes. Néanmoins, il y a des inégalités au sein de la R&D dans les médicaments pour les maladies rares. De plus, s'il y a effectivement de plus en plus de médicaments orphelins qui arrivent sur le marché européen, les prix demandés par les firmes pharmaceutiques sont très élevés et sont un obstacle à l'accès des patients. Devant ce constat, nous encourageons les pays de l'Union européenne à se coordonner pour mettre en place la collecte et l'utilisation de données via les registres de patients, à exiger des industriels plus de transparence sur les coûts des médicaments tout le long de leur développement, et enfin à développer une négociation des prix commune.

Setti Raïs Ali est post-doctorante à Hospinnomics (Paris School of Economics – AP-HP) en économie de la santé et attachée temporaire d'enseignement à l'Université Paris 1 - Panthéon Sorbonne.

Sandy Tubeuf est professeur d'économie de la santé à l'Université catholique de Louvain et chercheuse à l'Institut de Recherche Santé et Société (IRSS) et à l'Institut de Recherches Economiques et Sociales (IRES).

Setti Raïs Ali et Sandy Tubeuf,
setti.rais@psemail.eu
sandy.tubeuf@uclouvain.be



Références

- Bavisetty, S., Grody, W. W., & Yazdani, S. (2013). Emergence of pediatric rare diseases. *Rare Diseases, 1*.
- Benamouzig, D. (2018). NICE et les interférences pharmaceutiques. La négociation de prix exorbitants. *Revue française des affaires sociales*, 181-201.
- Boehler, Y-B., Lamping, C., & Wichardt, P. (2019). Pharmaceutical Prices: The Impact of the Launch Strategy. An Analysis of German Data. Kiel Working Paper No. 2141, September 2019.
- Boycott, K. M., Vanstone, M. R., Bulman, D. E., & MacKenzie, A. E. (2013). Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: Discovery to translation. *Nature Reviews Genetics, 14*(10), 681.
- Cook, J. P., Vernon, J. A., & Manning, R. (2008). Pharmaceutical risk-sharing agreements. *Pharmacoeconomics, 26*(7), 551-556.
- Côté, A., & Keating, B. (2012). What is wrong with orphan drug policies? *Value in Health, 15*(8), 1185-1191.
- Dewatripont, M. & Tirole, J. (1999). Advocates, *Journal of Political Economy, 107*, 1-39.
- DiMasi, J. A., Hansen, R. W., & Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: New estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics, 22*(2), 151-185.
- European Medicines Agency, (EMA). (2013). *European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report: Procedure no. EMEA/H/C/000471/II/0082: Aripiprazole.*
- Giannuzzi, V., Conte, R., Landi, A., Ottomano, S. A., Bonifazi, D., Baiardi, P., ... Ceci, A. (2017). Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: An increased common effort is to be foreseen. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 12*(1), 64.
- Greulich, T., Ottaviani, S., Bals, R., Lepper, P. M., Vogelmeier, C., Luisetti, M., & Ferrarotti, I. (2013). Alpha1-antitrypsin deficiency—diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy. *Respiratory Medicine, 107*(9), 1400-1408.
- Hantouche, E. G., Azorin, J.-M., Châtenet-Duchêne, L., Lancrenon, S., Allilaire, J.-F., & Akiskal, H. S. (2003). Caractérisation de la manie dans la cohorte nationale de 1 090 patients de l'étude « EPIMAN-II-Mille » : Fréquence des sous-types cliniques, début et errances diagnostiques. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique, 161*(5), 359-366.
- Henrard, S., & Hermans, C. (2015). Rare diseases and orphan drugs in Belgium and in the European Union: What is the current situation? *Louvain Medical, 134*(10), 527-534.
- Hughes, D. A., & Poletti-Hughes, J. (2016). Profitability and market value of orphan drug companies: A retrospective, propensity-matched case-control study. *PLOS One, 11*(10), e0164681.
- Jayasundara, K., Hollis, A., Krahn, M., Mamdani, M., Hoch, J. S., & Grootendorst, P. (2019). Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 14*(1), 12.
- Joseph, P. D., Craig, J. C., & Caldwell, P. H. Y. (2015). Clinical trials in children. *British Journal of Clinical Pharmacology, 79*(3), 357-369.
- Lemoine, B. (2004). La genèse d'un médicament : complexité et coûts croissants pour une innovation sans prix. *Les Tribunes de la santé, 2*(1), 47-57.
- Lichtenberg, F. R., & Waldfoegel, J. (2003). *Does misery love company? Evidence from pharmaceutical markets before and after the Orphan Drug Act.* National Bureau of Economic Research.
- Mossialos, E., & King, D. (1999). Citizens and rationing: Analysis of a European survey. *Health Policy, 49*(1-2), 75-135.
- Nabarette, H., Peterka, J., Urtizberea, J. A., & Brignol, T. N. (2018). Médicaments orphelins: Un nouveau concept à l'épreuve du temps. *Les Cahiers de Myologie, 17*(1), 5-10.



- Nestler-Parr, S., Korchagina, D., Toumi, M., Pashos, C. L., Blanchette, C., Molsen, E., ... others. (2018). Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*, 21(5), 493–500.
- NICE. (2017). Changes to NICE drug appraisals: What you need to know. Accessible ici : <https://www.nice.org.uk/news/feature/changes-to-nice-drug-appraisals-what-you-need-to-know>
- Paulden, M. (2017). Recent amendments to NICE's value-based assessment of health technologies: Implicitly inequitable? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 17(3), 239–242.
- Raïs Ali, S. (2019) Diagnostic and Therapeutic Odyssey: Essays in Health Economics. Thèse de doctorat en Sciences Economiques soutenue le 03/07/2019. Accessible ici : <https://www.theses.fr/s151859>
- Raïs Ali, S., Dourgnon, P., & Rochaix, L. (2018). *Social Capital or Education: What Matters Most to Cut Time to Diagnosis?* Paris School of Economics Working Paper N°2018-01. Accessible ici: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01703170v2/document>
- Raïs Ali, S., & Tubeuf, S. (2019). (In-)Equality in the Allocation of R&R Resources for Rare Diseases. *Social Justice Research*, 1–41.
- Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E., & Hughes, D. A. (2015). Rare disease terminology and definitions—A systematic global review: Report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value in Health*, 18(6), 906–914.
- Rodwell, C., & Aymé, S. (2015). Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, 1852(10), 2329–2335.
- Simoens, S. (2011). Pricing and reimbursement of orphan drugs: The need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 42.
- Tejwani, V., Sanders, C., Fye, E., Nowacki, A., & Stoller, J. (2017). Symptom and Airflow Correlates of Delayed Diagnosis in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chest*, 152(4), A817.
- Tubeuf, S. (2010). Évaluation économique des technologies de santé du NICE: Un regard expert. *Les Tribunes de La Santé*, (2), 79–90.
- Tversky, A. & Kahneman, D. (1974). Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. *Science*, 185(4157): 1124-1131.
- Urquhart, L. (2019). FDA new drug approvals in Q2 2019. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(8), 575–575.
- Wong, C. H., Siah, K. W., & Lo, A. W. (2019). Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*, 20(2), 273–286.
- Yin, W. (2008). Market incentives and pharmaceutical innovation. *Journal of Health Economics*, 27(4), 1060–1077.

REGARDS ÉCONOMIQUES

Place Montesquieu, 3
B1348 Louvain-la-Neuve
regard-ires@uclouvain.be
tél. 010 47 34 26
www.regards-economiques.be



Directeur de la publication :
Vincent Bodart
Rédactrice en chef :
Muriel Dejemeppe
Secrétariat & logistique :
Virginie Leblanc
Graphiste :
Dominique Snyers

Comité de rédaction :
Paul Belleflamme
Vincent Bodart
Muriel Dejemeppe
Gilles Grandjean
Jean Hindriks
William Parienté
Sandy Tubeuf
Frédéric Vrins

