



# MEDICAMENTS ORPHELINS

## CBU Objectif 3

VIGIER Caroline

CH Cannes

Avril 2014

## DEFINITIONS : MALADIES RARES (MR)

- Maladies affectant un faible % de la pop
- 7000 MR dont 80% origine génétique
- 3 MR sur 4 sont des maladies pédiatriques générant des incapacités sévères
- Maladies graves, chroniques, évolutives avec absence de connaissances médicales et scientifiques et absence de moyens diagnostic et traitements appropriés
- Traitement par médicaments orphelins ou médicaments sans désignation orpheline



## PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2004-2014

- Mieux connaître les MR
- Reconnaître la spécificité des MR
- Développer l'information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public sur les MR
- Former les professionnels à mieux identifier ces maladies
- Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques
- Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades
- Poursuivre l'effort en faveur des Médicaments Orphelins
- Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de MR et développer le soutien aux associations de malades
- Promouvoir la recherche et l'innovation sur les MR et les traitements
- Développer des partenariats nationaux et européens pour les MR



# PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2010-2014

- 47 mesures regroupés en 3 axes :
  - Axe A : renforcer la qualité de la prise en charge des patients
    - Prise en charge des produits de santé non remboursables : exemple :remboursement des achats (sur facture + prescription de 150 €/an) fait en pharmacie officine, pour les spécialités contenant exclusivement des sels de magnésium (per os) pour les patients présentant une carence en magnésium, secondaires à une entéropathie sévère ou associées à une tubulopathie ou un sd néphrotique
  - Axe B : développer la recherche sur les maladies rares
  - Axe C : amplifier la coopération européenne et internationale, afin de partager l'expertise, les expériences et les ressources disponibles sur les 7000 MR recensées



## DEFINITIONS : MÉDICAMENTS ORPHELINS

- Médicaments indiqués pour le diagnostic, la prévention ou le traitement d'une maladie répondant à la définition de MR
- dont le développement est difficile, onéreux, aléatoire avec un potentiel commercial limité, n'entraînant pas toujours un recouvrement du capital investi



# RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE

- Règlement 141/2000/CE (16/12/1999) et règlement d'application 847/2000/CE
- Objectifs :
  - Inciter au développement en assurant les mêmes critères de qualité, sécurité et efficacité que pour un médicament « usuel »
- Désignation (inscription au registre des Médicaments Orphelins) :
  - Critère démographique : prévalence peu fréquente (<5/10000 dans la CE)
  - Critère économique : notion de non-rentabilité
  - Notion exclusivité : pas de traitement existant ou bénéfice notable apporté



# MESURES EUROPEENNES D'INCITATIONS



- Création d'un statut réglementaire particulier :
  - Incitations gouvernementales (crédits impôts)
  - Assistance à l'élaboration de protocoles
  - Essais cliniques en plus petit nbre et plus court (5.4 ans pour non Med.orp/ 3.9 ans )
  - Recherche et développement en partie financée par UE
  - Exonération partielle ou totale des redevances d'enregistrement, inspections, renouvellements
  - Protection spécifique : Exclusivité commerciale de 10 ans à compter AMM (+2 ans si Plan investigation pédiatrique)
  - AMM Procédure centralisée(+ rapide et communautaire)



# DEMANDE DE DESIGNATION DU STATUT ORPHELIN



- Information à fournir à L'EMA avant la demande d'AMM :
  - Nom du promoteur
  - Nom de la Substance Active
  - Indication thérapeutique
  - Justification des critères de désignation : calculs de prévalence de l'affection dans l'UE, documentation prouvant l'impossibilité de retour sur investissement, absence d'autres méthodes de traitement ou efficacité clinique supérieure à prouver, ou plus grande innocuité
  - Description du développement dans l'indication thérapeutique proposée
  - Autres indications envisagées



# COMITEE OF ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS (COMP)

- Siège à EMA
- 1 membre de chaque pays (européen) et 3 membres d'association de patients
- Elu pour 3 ans, renouvelable
- Missions :
  - Avis sur demandes de désignations (avant AMM)
  - Conseils scientifiques et assistance à l'élaboration de protocole
  - Aide la commission pour la réglementation
  - Collaboration OMS et Associations Patients



# VALIDATION ET DISPENSATION DES PRESCRIPTIONS

Circulaire DSS/1C/DGS/PP2/DHOS/E2 no 2010-24 du 25 JANVIER 2010

## ○ En sus + Existence d'un centre de référence

### Pour 5 médicaments orphelins inscrits sur la circulaire

Carbaglu®(Acide Carglumique)

Elaprase® (Idursulfase)

Naglazyme® (N-acetylgalactosamine)

Soliris® (Eculizumab)

(Zavesca® (Miglustat)) ?

### Pour 4 médicaments orphelins non inscrits sur la circulaire

(non commercialisé à la date du 25 janvier 2010)

Firazyr®(Icatibant)

Myozyme®(Alpha alglucosidase)

Vpriv®(alfavelaglucerase)

Yondelis®(Trabectedin)

- ⇒ Prescription initiale avec validation obligatoire par le centre de référence ou de compétence
- ⇒ Utilisation de la fiche de liaison, à fournir à la PUI et à conserver dans dossier patient

Rq : 4 médicaments présents dans la circulaire n'ont plus la désignation de médicaments orphelins (Aldurazyme® 2013, Fabrazyme®2011, Replagal®2011, Ventavis®2013)



FICHE DE LIAISON ATTESTANT DE LA VALIDATION DE LA PRESCRIPTION INITIALE  
D'UN MÉDICAMENT ORPHELIN PAR UN CENTRE DE RÉFÉRENCE OU DE COMPÉTENCE

(6<sup>e</sup> alinéa de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale)

**Partie à remplir par le prescripteur  
(établissement émetteur de la prescription)**

1. Situation du patient :  
Nom et prénom : .....  
Date de naissance : .....  
Date de l'admission dans l'établissement de santé : .....  
NIR du patient (ou, si le patient n'est pas assuré social, NIR de l'assuré social dont le patient est  
ayant droit) : .....

2. Élément concernant le traitement :  
Médicament orphelin envisagé (nom de spécialité) : .....

3. Identification de l'établissement de santé dans lequel s'effectue la prescription initiale :  
Identification de l'établissement : .....  
Numéro FINESS de l'établissement (juridique) : .....  
Nom du médecin prescripteur : .....  
Numéro de téléphone et adresse mail du médecin prescripteur : .....  
.....

Date : ..... Cachet de l'établissement

Signature du médecin prescripteur

Établissement  
prescripteur non  
centre de  
référence

**Partie à remplir par le centre de compétence ou de référence  
(établissement validant la prescription)**

1. Identification du centre de référence/compétence (rayer la mention inutile) :  
Identification du centre : .....  
S'il s'agit d'un centre de compétence, veuillez indiquer ci-dessous le centre de référence auquel il  
est rattaché : .....  
Nom du médecin en charge de la validation : .....

2. Validation :  
Validation du traitement par ce médicament orphelin : Oui  Non   
Date de la décision : .....

Date : ..... Cachet de l'établissement

Signature du médecin en charge de la validation

Centre de  
référence ou de  
compétence



# VALIDATION ET DISPENSATION DES PRESCRIPTIONS

- Médicaments orphelins (non en sus) ayant un centre référence ou compétence :
  - Prescription initiale après avis du centre de référence ou de compétence (à conserver dans dossier patient)

## MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 18 novembre 2013 fixant le contrat type de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

*« Pour les patients atteints d'une maladie rare, la prescription initiale d'un médicament désigné comme orphelin ... ne peut s'exercer que sur avis d'un centre de référence de la maladie rare en cause, lorsqu'un tel centre existe, ou de l'un de ses centres de compétences.*

- Médicaments orphelins (en sus ou pas) ne possédant ni Centre référence ni centre compétence :  
aucune mesure particulière



A NE REMPLIR QUE SI L'ETABLISSEMENT DE SANTE UTILISE DES MOLECULES ONEREUSES et tenir à disposition de l'ARS les éléments preuves attestant du respect des engagements sauf éléments spécifiques à fournir avec le rapport d'étape et re-précisés chaque année

**OBJECTIF 3 - Respecter les règles spécifiques des médicaments pour MALADIES RARES**

L'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une maladie rare est devenu une priorité nationale depuis le Plan National Maladies Rares 2004-2008. Les maladies rares sont des maladies graves, chroniques et invalidantes nécessitant des soins spécialisés, lourds et prolongés. Les Centres de Références labellisés sont des ensembles de compétences pluridisciplinaires hospitalières et hautement spécialisées, qui ont un rôle d'expertise des maladies rares et qui assurent un rôle de recours pour les médecins, les malades et leurs familles. La prescription des médicaments onéreux de la liste en sus relatifs à ces pathologies dans le cadre des maladies rares peut se discuter au cas par cas, après avis du centre de référence/compétence labellisé.

OBJECTIFS opérationnels	2013	2014	2015	2016	2017	N° indicateur	INDICATEURS (à renseigner dans le rapport d'étape annuel)	Commentaire	Élément-preuve à tenir à disposition de l'ARS
Dans le domaine des maladies rares, chaque établissement s'engage à solliciter l'accord du centre de référence et ou de compétence concerné et à respecter les protocoles initiés par le centre de référence et ou de compétence	<input checked="" type="checkbox"/>	MO10	Nombre total de patients hospitalisés ou en rétrocession mis sous traitement pour maladies rares dans l'établissement	Objectif OBLIGATOIRE PERENNE si l'établissement est concerné					
						MO10 bis	Nombre de patients traités pour maladies rares pour lesquels un accord du centre de référence ou de compétence concerné est présent dans le dossier		
						MO10 ter	%		
L'accord du centre de référence et/ou de compétence doit être présent dans le dossier patient	<input checked="" type="checkbox"/>	MO10 quatr o	Vérification organisée dans l'établissement (double à la pharmacie, autre...)	Objectif OBLIGATOIRE PERENNE si l'établissement est concerné					

les critères concernent :

-uniquement les médicaments en sus ?

- Uniquement les médicaments orphelins ?

Ou médicaments orphelins + non orphelins utilisés dans les maladies rares ?

(ex : aldurazyme®, replagal®, ammonaps®)

Liste médicaments orphelins MAJ 03/14	DCI	en sus	Centre Référence ou compétence	Liste médicaments orphelins	DCI	en sus	Centre Référence ou compétence
ADCETRIS	Brentuximab	OUI		NAGLAZYME	N-acetylgalactosamine-4-sulfatase	OUI	OUI
ARZERRA	Ofatumumab	OUI		NEXAVAR	Sorafenib		
ATRIANCE	Nelarabine	OUI		NPLATE	Romiplostim		OUI
BOSULIF	Bosutinib			ORFADIN	Nitisinone		OUI
CARBAGLU	Acide Carglumique	OUI	OUI	ORPHACOL	acide cholique		OUI
CAYSTON	Aztreonam		OUI	PEDEA	Ibuprofene		OUI
CEPLENE	Histamine			PRIALT	Ziconotide		
CYSTADANE	Betaine anhydre		OUI	REVATIO	Sildenafil		OUI
DACOGEN	Decitabine			REVLIMID	Lenalidomide		
DIACOMIT	Stiripentol		OUI	SAVENE	Dexrazoxane	OUI	
ELAPRASE	Idursulfase	OUI	OUI	SIGNIFOR	Pasireotide		OUI
ESBRIET	Pirfenidone		OUI	SIKLOS	Hydroxycarbamide		OUI
EVOLTRA	Clofarabine	OUI		SOLIRIS	Eculizumab	OUI	OUI
EXJADE	Deferasirox		OUI	SPRYCEL	Dasatinib		
FIRAZYR	Icatibant	OUI	OUI	TASIGNA	Nilotinib		
FIRDAPSE	Amifampridine		OUI	TEPADINA	Thiotepa		
GLIOLAN	acide 5-aminolevulinic		OUI	THALIDOMIDE	Thalidomide		
GLYBERA	Alipogene tiparvovec		OUI	TOBI PODHALER	Tobramycine		OUI
ICLUSIG	Ponatinib			TORISEL	Temsirolimus	OUI	
IMNOVID	Pomalidomide			TRACLEER	Bosentan		OUI
INCRELEX	Mecasernin		OUI	VIDAZA	Azacitidine	OUI	
INOVELON	Rufinamide		OUI	VOLIBRIS	Ambrisentan		OUI
JAKAVI	Ruxolitinib			VOTUBIA	Everolimus		OUI
KALYDECO	Ivacaftor		OUI	VPRIV	AlfaVelaglucerase	OUI	OUI
KUVAN	Sapropterine		OUI	VYNDAQEL	Tafamidis		OUI
LITAK	Cladribine	OUI		WILZIN	Zinc		OUI
LYSODREN	Mitotane		OUI	XAGRID	Anagrelide		
MEPACT	Mifamurtide			YONDELIS	Trabectedin	OUI	OUI
MOZOBIL	Plerixafor	OUI		ZAVESCA	Miglustat		OUI
MYOZYME	alpha alglucosidase	OUI	OUI				

## SOURCES

- [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste\\_des\\_centres\\_de\\_referance\\_labellises\\_region.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_referance_labellises_region.pdf)
- [http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/10-02/ste\\_20100002\\_0100\\_0125.pdf](http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/10-02/ste_20100002_0100_0125.pdf)
- [http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2006/doc/plan\\_national.pdf](http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2006/doc/plan_national.pdf)
- [http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan\\_national\\_maladies\\_rares.pdf](http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan_national_maladies_rares.pdf)
- [http://www.cetl.net/IMG/pdf/Dplt\\_Medic\\_orphelin\\_APH\\_P\\_OMEDIT\\_ARS.pdf](http://www.cetl.net/IMG/pdf/Dplt_Medic_orphelin_APH_P_OMEDIT_ARS.pdf)
- <http://www.ema.europa.eu>



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

