

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Accès aux médicaments orphelins en Belgique, en France et au Royaume-Uni : Analyse comparative des politiques d'enregistrement, de fixation des prix et de remboursement

Auteur : Rouag Seif
Promoteur : Séverine Henrard
Année académique 2025-2026
Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

Chapitre I : Introduction.....	1
I. Contexte et justification de l'étude.....	1
II. Définitions et concepts clés.....	1
III. Objectifs de l'étude.....	2
IV. Méthodologie de recherche	2
Chapitre II : Maladies rares et médicaments orphelins	3
I. Distinction : Maladies rares et Maladies orphelines.	4
II. Les médicaments orphelins	5
1. Origine et définition.....	5
2. Un enjeu de santé publique.....	7
3. Les barrières au développement et à la commercialisation des médicaments orphelins	8
Chapitre III : Analyse comparative entre la Belgique, la France et le Royaume-Uni.....	12
I. Comparaison des politiques d'enregistrements	13
1. Dans l'Union Européenne (Belgique et France) :.....	13
1.1 Désignation orpheline	13
1.2 Obtention de la désignation et accès au marché du MO au niveau Européen :.....	14
a. Obtention de la désignation orpheline.....	14
b. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché Européen.....	15
1.3 Mesures incitatives et aides Européennes	17
a. Assistance protocolaire et scientifique (Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, article 6)	17
b. Accès à la procédure centralisée de demande d'AMM ((Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, considérant 8)	17
c. Exclusivité commerciale (Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, article 8)	18
d. Groupe d'experts de la commission sur les maladies rares	18
e. Du projet EUROPLAN à une gouvernance européenne intégrée des maladies rares	19
f. Incitations financières	20
1.4. Mesure incitative belge	20
1.5 Mesures Incitatives françaises	21
2. AUX ROYAUME-UNIS.....	22
2.1 Désignation orpheline	22
2.2 Obtention de la désignation et accès au marché du MO	22
a. Obtention de la désignation Orpheline.....	22
b. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché	23
2.3 Mesures incitatives et aides britannique	24

a. Assistance protocolaire et scientifique.....	24
b. Exclusivité commerciale	25
c. Incitations financières	25
II. Comparaison des politiques de fixation de prix	26
1. Belgique.....	26
1.1. Fixation du prix des médicaments en général	26
1.2. Fixation du prix des médicaments orphelins.....	27
1.3. Mise à disposition des médicaments orphelins	28
2. FRANCE	28
2.1. Fixation du prix des médicaments en général	28
2.2. Fixation du prix des médicaments orphelins.....	29
2.3. Mise à disposition des médicaments orphelins	29
3. Royaume-Uni	30
3.1. Fixation du prix des médicaments en général	30
3.2. Fixation du prix des médicaments orphelins.....	31
3.3. Mise à disposition des médicaments orphelins	31
III. Comparaison des politiques de remboursement des médicaments orphelins	32
1. Belgique.....	33
1.1. Autorités et rôles.....	33
1.2. Processus et délais	33
1.3. Critères d'évaluation.....	33
1.4. Dispositifs spécifiques	34
1.5. Accès patient.....	34
1.6. Forces et faiblesses	34
2. France	34
2.1. Autorités et rôles.....	34
2.2. Processus et délais	35
2.3. Critères d'évaluation.....	35
2.4. Dispositifs spécifiques	35
2.5. Accès patient.....	36
2.6. Forces et faiblesses	36
3. Royaume-Uni	36
3.1. Autorités et rôles.....	36
3.2. Processus et délais	37
3.3. Critères d'évaluation.....	37
3.4. Dispositifs spécifiques	37
3.5. Accès patient.....	38
3.6. Forces et faiblesses	38
Chapitre IV : Discussion.....	38

I. Synthèse des résultats.....	38
II. Discussion critique des politiques de remboursement	40
III. Limites et obstacles observés	40
VI. Recherches futures	41
<i>Chapitre V: Conclusion.....</i>	42
I. Principales conclusions	42
II. Implications pour la pratique	44
III. Perspectives et recommandations	45
<i>Références.....</i>	47

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave.

Liste des abréviations :

AAP : Autorisation d'accès précoce (France)
AAC : Autorisation d'accès compassionnel (France)
AFM : Association Française contre les Myopathies
AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (Belgique)
ALD : Affection de longue durée (France)
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France)
ANSM/HAS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé / Haute Autorité de Santé (France)
ASMR : Amélioration du service médical rendu (France)
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation (France)
ATU/AAP : Autorisation temporaire d'utilisation / Autorisation d'accès précoce (France)
BMJ : British Medical Journal
CCG : Clinical Commissioning Group (Angleterre)
CCG/ICB : Clinical Commissioning Group / Integrated Care Board (Angleterre)
CE : Communauté européenne
CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique (HAS, France)
CELEX : Identifiant d'un acte juridique dans EUR-Lex
CEPS : Comité économique des produits de santé (France)
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA)
CIP : Competitiveness and Innovation Programme
COMP : Committee for Orphan Medicinal Products (EMA)
COVID-19 : Coronavirus disease 2019
CRM : Commission de remboursement des médicaments (Belgique)
CRM/CTG : Commission de remboursement des médicaments / Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (Belgique)
CT : Commission de la Transparence (HAS, France)
CTG : Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (Belgique)
CUP : Compassionate Use Program(s) / Programme(s) d'usage compassionnel
DHSC : Department of Health and Social Care (Royaume-Uni)
DLA : DLA Piper
EAMS : Early Access to Medicines Scheme (Royaume-Uni)
EC : European Commission / European Community
eCTD : electronic Common Technical Document
EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EFPIA/IQVIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations / IQVIA
EHA : European Hematology Association
EMA : European Medicines Agency
EPAR : European Public Assessment Report (EMA)

ERN : European Reference Networks
ERT : Enzyme Replacement Therapy (enzymothérapie substitutive)
EU : Union européenne
EU4Health : Programme EU4Health (Union européenne)
EUCERD : European Union Committee of Experts on Rare Diseases
EUR-Lex : Base officielle du droit de l'Union européenne
EUROPLAN : European Project for Rare Diseases National Plans Development
EURORDIS : European Organisation for Rare Diseases
ex-ATU : Ancienne ATU (France)
FP / PCRD : Framework Programme / Programme-cadre pour la recherche et le développement technologique
GOV : GOV.UK (sites officiels britanniques)
HAS : Haute Autorité de Santé (France)
HST : Highly Specialised Technologies (NICE)
HTA : Health Technology Assessment
IA : Intelligence artificielle
ICB : Integrated Care Board (Angleterre)
ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ILAP : Innovative Licensing and Access Pathway (Royaume-Uni)
IMF : Innovative Medicines Fund
INAMI : Institut national d'assurance maladie-invalidité (Belgique)
IQVIA : IQVIA
IRP : International Recognition Procedure
ISPOR : International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)
MAA : Managed Access Agreement
MEA : Managed Entry Agreement
MEAs : Managed Entry Agreements
MeSH : Medical Subject Headings
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Royaume-Uni)
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MNP : Medical Need Program(s)
MO : Médicament orphelin
MRP : Mutual Recognition Procedure
NCA : National Competent Authority
NEED : Need assessment framework (KCE)
NHS : National Health Service (Royaume-Uni)
NHS/England : NHS England (Angleterre)
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
NIHDI : National Institute for Health and Disability Insurance (Belgique)
NNT : Number Needed to Treat
NPV : Net Present Value

OA : Open access
OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
OMI : Organisme médico-invalidité / Médecin-conseil
OMP : Orphan Medicinal Product
OMs : Orphan medicines
ONDAM : Objectif national des dépenses d'assurance maladie (France)
ONG : Organisation non gouvernementale
OR : Odds Ratio
OTC : Over-the-counter (médicament en vente libre)
P/R : Prix / remboursement
PBRER : Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PFHT : Prix fabricant hors taxes (France)
PIP : Paediatric Investigation Plan / Plan d'investigation pédiatrique
PME : Petites et moyennes entreprises
PNMR : Plan national maladies rares (France)
POST : Parliamentary Office of Science and Technology (Royaume-Uni)
QALY : Quality-Adjusted Life Year
R&D : Recherche et développement
RD : Rare disease(s) / maladie(s) rare(s)
RDTF : Rare Diseases Task Force
ROI : Return on Investment
RU : Royaume-Uni
SAWP : Scientific Advice Working Party (EMA)
SMC : Scottish Medicines Consortium
SmPC : Summary of Product Characteristics / Résumé des caractéristiques du produit (RCP)
SME : Small and Medium-sized Enterprises
SMR : Service médical rendu (France)
SMR/ASMR : Service médical rendu / Amélioration du service médical rendu (France)
SPF : Service public fédéral (Belgique)
STA : Single Technology Appraisal (NICE)
T2A : Tarification à l'activité (France)
T2A-exclue : Hors tarification à l'activité (France)
TVA : Taxe sur la valeur ajoutée
UE : Union européenne
UK : United Kingdom (Royaume-Uni)
US : United States
VPAG : Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing, Access and Growth
WAIT : Waiting to Access Innovative Therapies
WHO : World Health Organization (OMS)
YHEC : York Health Economics Consortium

Chapitre I : Introduction

I. Contexte et justification de l'étude

Les maladies rares touchent un faible pourcentage de la population mondiale, cependant leur impact sur les patients et les systèmes de santé est souvent disproportionné (Richter T al. 2015). En effet, les patients atteints de maladies rares sont souvent confrontés à des défis majeurs en matière de diagnostic, de traitement et d'accès aux soins, ce qui pourrait entraîner des coûts élevés tant pour les individus que pour les systèmes de santé publics (Glaubitz et coll. 2025).

Dans ce contexte, ces médicaments orphelins ont été développés pour traiter des maladies définies comme rares, mais ces traitements sont souvent coûteux et difficiles à se procurer (Alum et coll. 2025). Les systèmes de santé des pays cherchent des façons différentes de gérer l'accès à ces médicaments parce que leur coût est élevé (Stawowczyk et coll. 2019). La Belgique, la France et le Royaume-Uni ont chacun mis en place leur propre politique pour gérer l'accès aux médicaments orphelins. En voyant ces politiques de près, on peut mieux comprendre les obstacles et les solutions possibles (Jakubowski et coll. 2024).

En ce sens, cette étude est justifiée par la nécessité d'évaluer les politiques d'accès aux médicaments orphelins dans ces trois pays, compte tenu des cadres socio-économiques et légaux (Nicod et coll. 2012). En révélant ces différences, il sera enfin possible de découvrir les voies permettant une meilleure accessibilité, plus juste et plus efficace à ces traitements (Kanavos et coll. 2017).

II. Définitions et concepts clés

- **Médicament orphelin** : Un médicament orphelin est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies rares, définies en Europe par une prévalence ne dépassant pas 5 personnes sur 10 000 (soit moins de 1 sur 2 000) (European Commission, 2024). Au-delà du critère de rareté, la désignation repose sur le principe de l'intérêt commercial limité : sans mesures incitatives, les revenus générés par la commercialisation ne couvriraient pas l'investissement nécessaire à son développement (Hovels et coll. 2025). En 2024-2025, ce concept est au cœur des débats européens avec la volonté de moduler l'exclusivité commerciale en fonction des "besoins médicaux non satisfaits" (Unmet Medical Needs) (European Parliament, 2024).

- **Accès** : Dans le cadre de cette étude, l'accès aux médicaments orphelins se réfère à plusieurs aspects :
 - La disponibilité du médicament, qui inclut l'autorisation de mise sur le marché et les délais d'approbation réglementaire.
 - L'accessibilité économique, qui se rapporte au remboursement du médicament par le système de santé ou l'assurance privée.

Ces concepts sont essentiels pour évaluer l'efficacité des politiques publiques dans chaque pays étudié.

III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer et de comparer les politiques d'accès aux médicaments orphelins en Belgique, en France et au Royaume-Uni. L'étude se concentre sur les aspects suivants :

- **Identifier les barrières** à l'accès aux médicaments orphelins dans chaque pays, y compris les obstacles réglementaires, financiers et administratifs.
- **Proposer des recommandations** visant à améliorer l'accès équitable et durable aux médicaments orphelins pour les patients atteints de maladies rares.

IV. Méthodologie de recherche

Cette étude comparative adopte une approche bibliographique, en utilisant des méthodes d'analyse d'article scientifique et de rapport des autorités de chaque pays :

- **Revue de la littérature** : Analyse approfondie des publications disponibles sur PubMed et ScienceDirect concernant les politiques de santé, l'économie des médicaments orphelins et les réglementations en Belgique, en France et au Royaume-Uni
- **Stratégie de recherche documentaire** : La recherche bibliographique s'est appuyée sur la terminologie contrôlée MeSH (Medical Subject Headings) pour assurer l'exhaustivité et la précision des résultats. Les descripteurs MeSH utilisés reflètent les thématiques centrales de l'étude : « Health Policy » (politique de santé-décisions des pouvoirs publics portant sur les objectifs présents et futurs du système de santé), « Economics, Pharmaceutical » (économie pharmaceutique-aspects économiques liés aux médicaments et à leur impact sur le coût des soins de santé), « Rare Diseases » (maladies rares-pathologies à faible prévalence dans la population, souvent associées à

des difficultés de diagnostic et de traitement), « Orphan Drug Production » (médicaments orphelins-traitements que l'industrie privée serait peu encline à développer en l'absence d'incitations spécifiques), « Health Services Accessibility » (accessibilité des services de santé-facilité d'accès des patients aux soins et aux médicaments), « Legislation, Drug » (réglementation pharmaceutique-lois encadrant la fabrication, la distribution et la commercialisation des médicaments) et « Reimbursement Mechanisms » (mécanismes de remboursement-modalités de prise en charge financière des soins de santé).

- **Sélection des études :** La recherche des publications a été effectuée principalement dans les bases de données PubMed et ScienceDirect, en appliquant des critères explicites d'inclusion et d'exclusion pour la sélection des études. La majorité des articles qui ont été retenus, ont été publiés au cours des dix dernières années (2015-2025), en français ou en anglais, comprenant des études scientifiques évaluées par des pairs ou des rapports officiels émanant d'autorités de santé (par exemple le KCE en Belgique, l'EMA-European Medicines Agency, la HAS-Haute Autorité de Santé en France, ou le NICE-National Institute for Health and Care Excellence au Royaume-Uni). En revanche, ont été écartés les documents antérieurs à 2015, les articles issus de revues non spécialisées, ainsi que toute étude sans lien direct avec les politiques relatives aux médicaments orphelins (accès, tarification ou remboursement). Le processus de tri s'est déroulé en plusieurs étapes : un filtrage initial par la lecture des titres et résumés pour évaluer la pertinence thématique (vérifier que le contenu porte sur l'accès, le prix ou le remboursement des traitements destinés aux maladies rares dans un contexte de politique de santé) et la pertinence géographique (cibler spécifiquement la Belgique, la France et le Royaume-Uni), suivi d'une analyse approfondie des textes intégraux pour les sources jugées les plus pertinentes.

L'approche comparative permettra de dégager des recommandations applicables à d'autres contextes nationaux.

Chapitre II : Maladies rares et médicaments orphelins

Les maladies rares regroupent un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par une faible prévalence au sein de la population générale. Le seuil définissant leur rareté varie peu selon les régions du monde. Dans l'Union européenne, une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche moins de 5 personnes sur 10.000, seuil également appliqué en Belgique et au

Royaume-Uni. Cette définition correspond à un maximum d'environ 35.000 personnes concernées en France, 6.000 en Belgique et 33.500 au Royaume-Uni pour une pathologie donnée (European Commission. 2023).

On estime qu'il existe entre 5.000 et 8.000 maladies rares, affectant globalement entre 3,5 et 6 % de la population mondiale. Cette charge représenterait environ 24 à 30 millions de personnes en Europe, dont près de 4 millions en France, ainsi qu'environ 500.000 à 700.000 personnes en Belgique et 4 à 4,5 millions au Royaume-Uni (Nguengang Wakap et coll. 2020 ; Orphanet 2023). La prévalence des maladies rares est cependant très variable. Certaines pathologies concernent des effectifs relativement importants et sont bien identifiées par les professionnels de santé, telles que le lupus érythémateux cutané, le purpura thrombopénique immunologique, la drépanocytose ou encore la mucoviscidose, dont la prévalence peut atteindre plusieurs dizaines de cas pour 100.000 habitants (Bousquet et coll. 2020 ; Orphanet 2023). À l'inverse, les maladies dites ultra-rares ne touchent que quelques patients par pays. En France, ce terme est généralement réservé aux affections dont la prévalence est inférieure à 1 cas pour 50.000 personnes. La maladie de Gaucher, liée à un déficit en bêta-glucocérébrosidase, en constitue un exemple emblématique, avec une prévalence estimée à environ 1 cas pour 100.000 habitants dans la population générale (Grabowski. 2012).

Enfin, la rareté d'une maladie dépend fortement du contexte géographique. Certaines pathologies sont rares dans les pays européens mais fréquentes dans d'autres régions du monde. L'alpha-thalassémie illustre cette variabilité : cette anémie génétique est rare en Europe du Nord, mais largement répandue autour du bassin méditerranéen, en Asie du Sud-Est et en Afrique équatoriale, où l'anomalie génétique confère une protection partielle contre le paludisme. Sa prévalence peut ainsi varier de moins d'un cas par million d'habitants dans les pays du Nord à près d'un cas pour 10.000 dans certaines régions du Sud. En France, le nombre de patients atteints est estimé à environ 200, soit une prévalence proche de 1 cas pour 350.000 habitants (Weatherall 2010 ; Orphanet 2023).

I. Distinction : Maladies rares et Maladies orphelines.

Le terme *orphelin* est apparu aux États-Unis au début des années 1980 pour désigner des affections rares ne disposant pas de traitements efficaces au-delà d'une prise en charge essentiellement symptomatique. Cette désignation traduit avant tout une réalité économique : le nombre restreint de patients concernés limite les perspectives de rentabilité, ce qui a longtemps freiné l'engagement de l'industrie pharmaceutique et des acteurs de la recherche

dans le développement de médicaments spécifiquement dédiés à ces pathologies (Tambuyzer et coll. 2020 ; EMA 2022).

Cette situation a conduit à une confusion fréquente entre les notions de *maladie rare* et de *maladie orpheline*. En pratique, la majorité des maladies rares sont de facto orphelines à plusieurs niveaux. Elles se caractérisent par une faible disponibilité des connaissances scientifiques, des retards diagnostiques importants, une organisation des soins souvent fragmentée, un investissement limité en recherche et développement et, surtout, une pénurie de traitements curatifs. Les maladies orphelines sont ainsi doublement marginalisées : par l'absence de solutions thérapeutiques et par leur faible attractivité économique sur le marché pharmaceutique (Tambuyzer 2010 ; Nguengang Wakap et coll. 2020).

Le champ des maladies orphelines inclut également les maladies dites négligées. Celles-ci regroupent principalement des maladies infectieuses transmissibles, souvent fréquentes à l'échelle mondiale, qui touchent majoritairement les populations des pays à faible ou moyen revenu, telles que la maladie de Chagas ou la leishmaniose. Bien que leur charge sanitaire soit élevée, ces affections ne constituent pas une priorité de santé publique dans les pays industrialisés et bénéficient dès lors d'un investissement très limité en recherche et développement, le marché solvable étant jugé peu rentable par l'industrie pharmaceutique globale (Trouiller et coll. 2002 ; WHO 2023).

Cette dynamique économique explique qu'à ce jour, seul un faible pourcentage des maladies rares identifiées dispose d'un traitement spécifique autorisé, malgré les avancées réglementaires mises en place pour encourager le développement des médicaments orphelins .

II. Les médicaments orphelins

1. Origine et définition

Un médicament est qualifié d'*orphelin* principalement en fonction de la faible prévalence de la pathologie qu'il cible. Les médicaments orphelins sont destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement des maladies rares et sont qualifiés ainsi en raison d'un déséquilibre économique structurel : le nombre limité de patients concernés rend, dans un marché classique, le développement de ces traitements peu rentable pour l'industrie pharmaceutique. Les critères précis de désignation varient toutefois selon les cadres réglementaires nationaux et supranationaux (EMA 2022 ; Tambuyzer et coll. 2020).

En Europe, la désignation orpheline est régie par le règlement (CE) n° 141/2000, qui repose sur des critères de prévalence inférieure à 5 cas pour 10.000 habitants, d'absence de rentabilité suffisante ou d'existence d'un besoin médical non couvert. L'évaluation des demandes est assurée par l'Agence européenne des médicaments, via le Comité des Médicaments Orphelins. Ce cadre réglementaire s'accompagne de mesures incitatives spécifiques, incluant une assistance scientifique, des allègements de redevances et une exclusivité commerciale de dix ans après l'autorisation de mise sur le marché (EMA 2022).

La Belgique applique pleinement ce cadre européen. Si la désignation orpheline est accordée exclusivement au niveau de l'Union européenne, l'accès effectif aux médicaments orphelins dépend de décisions nationales en matière de prix et de remboursement. Les données récentes indiquent qu'une proportion croissante des médicaments orphelins autorisés au niveau européen est remboursée en Belgique, avec des taux estimés entre 70 et 75 %, souvent via des mécanismes contractuels tels que les *managed entry agreements* (INAMI. 2023 ; Orphanet. 2023).

Au Royaume-Uni, le système de désignation a évolué après le Brexit. Depuis 2021, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency évalue le statut orphelin dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché ou de ses variations, sans procédure préalable distincte. Les médicaments concernés sont inscrits dans un registre national public, reflétant un nombre croissant de traitements orphelins autorisés sur le marché britannique (MHRA. 2023).

Il convient toutefois de souligner que le nombre de médicaments effectivement disponibles reste nettement inférieur au nombre de désignations orphelines accordées. À l'échelle européenne, plusieurs milliers de désignations actives ont été octroyées, mais seule une minorité de produits a abouti à une autorisation de mise sur le marché. Début 2023, environ 180 à 200 médicaments orphelins distincts disposaient d'une AMM dans l'Union européenne comme le montre la figure 1. Cette différence s'explique par le fait qu'un grand nombre de molécules obtiennent une désignation orpheline à un stade précoce du développement sans parvenir à démontrer un bénéfice clinique suffisant pour une autorisation finale et une mise à disposition effective des patients (EMA. 2023 ; Orphanet. 2023).

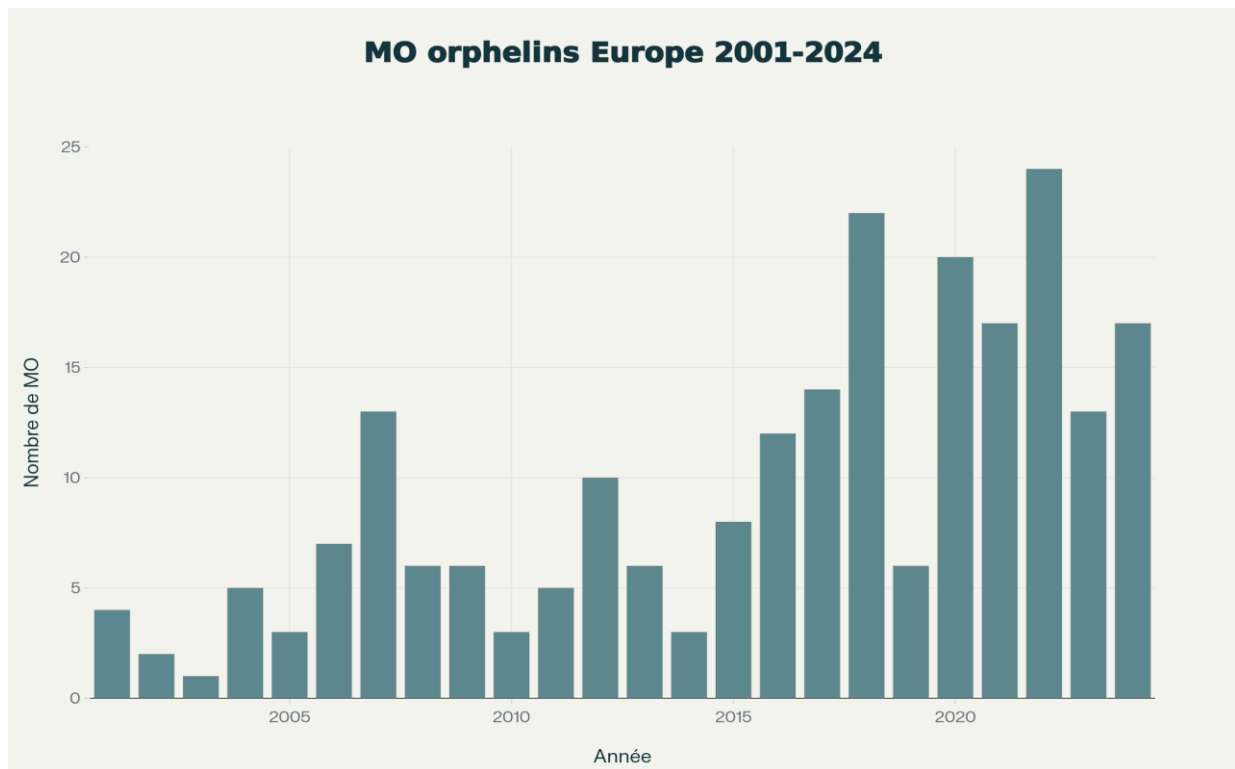


Figure 1: Nombre de médicaments orphelins en Europe avec désignation orpheline et autorisation de mise sur le marché (2001-2024) (EMA Orphan medicines 2000-2024)

2. Un enjeu de santé publique

On estime aujourd'hui qu'il existe entre 5.000 et 8.000 maladies rares. Leur recensement précis demeure toutefois complexe en raison de la grande hétérogénéité clinique, de leur faible fréquence et du manque de données épidémiologiques robustes pour de nombreuses pathologies (Nguengang Wakap et coll. 2020 ; Orphanet. 2023).

Pris dans leur ensemble, ces maladies concernent une proportion significative de la population et sont fréquemment associées à des handicaps, une perte d'autonomie et des difficultés d'insertion sociale, scolaire et professionnelle. Elles constituent ainsi un enjeu majeur de santé publique, tant sur les plans sanitaire et social qu'économique, notamment en raison du coût souvent élevé des médicaments orphelins (Tambuyzer et coll. 2020).

Afin de répondre à ces enjeux, des mesures spécifiques ont été mises en place au cours des dernières années pour soutenir la recherche, faciliter l'accès au marché et organiser le remboursement des médicaments orphelins, tant au niveau européen que national. En Europe, le règlement (CE) n° 141/2000 s'accompagne d'incitations ciblées, telles qu'une exclusivité

commerciale, des réductions de taxes et un accompagnement réglementaire renforcé, visant à stimuler le développement de traitements pour les maladies rares (EMA. 2022).

Au niveau national, plusieurs pays ont structuré des politiques dédiées. En France, les Plans nationaux maladies rares ont permis l'organisation de filières de soins spécialisées, le développement de centres de référence et la mise en place de mesures visant à réduire l'errance diagnostique et à favoriser l'accès aux thérapies innovantes (Ministère de la Santé. 2022). En Belgique, un plan d'action spécifique et des procédures de remboursement adaptées ont été instaurés, incluant des conventions particulières pour les médicaments orphelins à coût élevé (INAMI. 2023). Au Royaume-Uni, depuis l'instauration d'un cadre réglementaire autonome après le Brexit, la MHRA propose également des incitants ciblés, tels que des avantages de marché et des allègements de frais réglementaires, afin de soutenir le développement et la disponibilité des traitements destinés aux maladies rares (MHRA. 2023).

3. Les barrières au développement et à la commercialisation des médicaments orphelins

Malgré les incitants mis en place aux niveaux européen et national, de nombreux freins continuent de limiter le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins en France, en Belgique et au Royaume-Uni. Le principal obstacle demeure d'ordre économique : le faible nombre de patients concernés implique un risque élevé en matière de retour sur investissement, en particulier aux phases précoces de développement, les coûts de recherche et développement devant être amortis sur des volumes de vente très limités. Bien que les dispositifs incitatifs aient amélioré l'attractivité du secteur, l'arbitrage économique reste défavorable pour de nombreuses entreprises pharmaceutiques (Tambuyzer et coll. 2020 ; EMA. 2023). Ces contraintes économiques sont renforcées par la fragmentation du tissu de recherche et de l'expertise clinique. Le nombre de centres spécialisés demeure restreint et l'expertise est souvent concentrée dans quelques centres de référence internationaux, ce qui complique l'identification de cibles thérapeutiques, le développement de modèles précliniques pertinents et la conduite des essais cliniques. L'accès limité à des modèles cellulaires et animaux adaptés contribue également à un taux d'échec élevé lors des phases précliniques et à une augmentation des coûts de développement (Ferreira et coll. 2019 ; Austin et coll. 2022). Le recrutement des patients constitue un autre frein majeur. Pour une pathologie donnée, le nombre de patients éligibles est souvent insuffisant au niveau national, rendant nécessaires des essais cliniques multicentriques internationaux, complexes sur les plans logistique, réglementaire et

financier. Par ailleurs, les contraintes méthodologiques sont accrues : la réalisation d’essais randomisés contrôlés est souvent difficile, notamment en raison de la réticence des patients à recevoir un placebo en l’absence d’alternative thérapeutique, un problème particulièrement aigu dans le contexte des maladies rares (Cornu et coll. 2014 ; EMA. 2022). Enfin, même après l’obtention d’une autorisation de mise sur le marché, l’accès effectif aux médicaments orphelins reste souvent long et inégal. Les délais dépendent des décisions nationales de prix et de remboursement, des circuits de prescription et des négociations avec les payeurs, entraînant des disparités importantes entre pays. À cela s’ajoutent des incertitudes pharmaco-économiques majeures liées au coût global du parcours de soins et au prix élevé de certaines thérapies, qui interrogent les autorités de santé sur la soutenabilité et les modalités de prise en charge de ces traitements innovants (INAMI. 2023 ; NICE. 2023).

Rang MO	Compagnie	Ventes MO mondiales en 2024 (en billions de \$)	Part de Marché MO en 2024
1	Johnson & Johnson	28,3	13,2%
2	AstraZeneca	18,5	8,6%
3	Roche	15,2	7,1%
4	Novartis	14,6	6,8%
5	Vertex Pharmaceuticals	7,8	3,6%
6	Sanofi	6,9	3,2%
7	Amgen	6,5	3,0%
8	Merck & Co.	5,2	2,4%
9	Bristol-Myers Squibb	4,8	2,2%
10	Pfizer	4,2	2,0%
11	Eli Lilly	3,8	1,8%
12	Takeda Pharmaceutical	3,5	1,6%
13	Biogen	3,2	1,5%
14	Gilead Sciences	3,0	1,4%
15	Abbvie	2,6	1,2%
16	GlaxoSmithKline	2,4	1,1%
17	Alexion (AstraZeneca)	2,9	1,3%
18	Amicus Therapeutics	1,8	0,8%
19	BioMarin Pharmaceutical	1,9	0,9%
20	Ipsen	1,5	0,7%

Tableau 1: Top 20 mondial compagnies vendant des MO (en milliards de \$ et market share), comparé au rang global (en chiffre d'affaire) de ces compagnies, en 2024 (*Evaluate Ltd.*, 2025 Orphan Drug Report: Are Orphans That Different? 2025)

On remarque également que la phase III de développement est, en moyenne, moins coûteuse pour les médicaments orphelins que pour les médicaments non orphelins, en raison du nombre de patients beaucoup plus limité. Selon une analyse d'EvaluatePharma, la taille moyenne d'un essai de phase III est d'environ 633 patients pour un médicament orphelin, contre 3.758 pour un médicament non orphelin.

Or, la taille de l'échantillon a un impact direct sur le coût global de cette phase et donc sur le retour sur investissement (ROI) final. La même étude estime ainsi que le ROI de la phase III d'un médicament orphelin est 1,7 fois plus élevé que celui d'un médicament non orphelin. Bien que les médicaments orphelins ne représentent qu'environ 20 % des montants investis en phase III dans l'industrie pharmaceutique, ils contribuent à hauteur de 32 % à la NPV (Net Present Value), c'est-à-dire à la création de valeur globale.

Dans le domaine des médicaments orphelins, le ROI attendu (NPV/coût de la phase III) est estimé à 10,3 fois l'investissement, contre 6 fois pour les médicaments non orphelins (Figure 2).

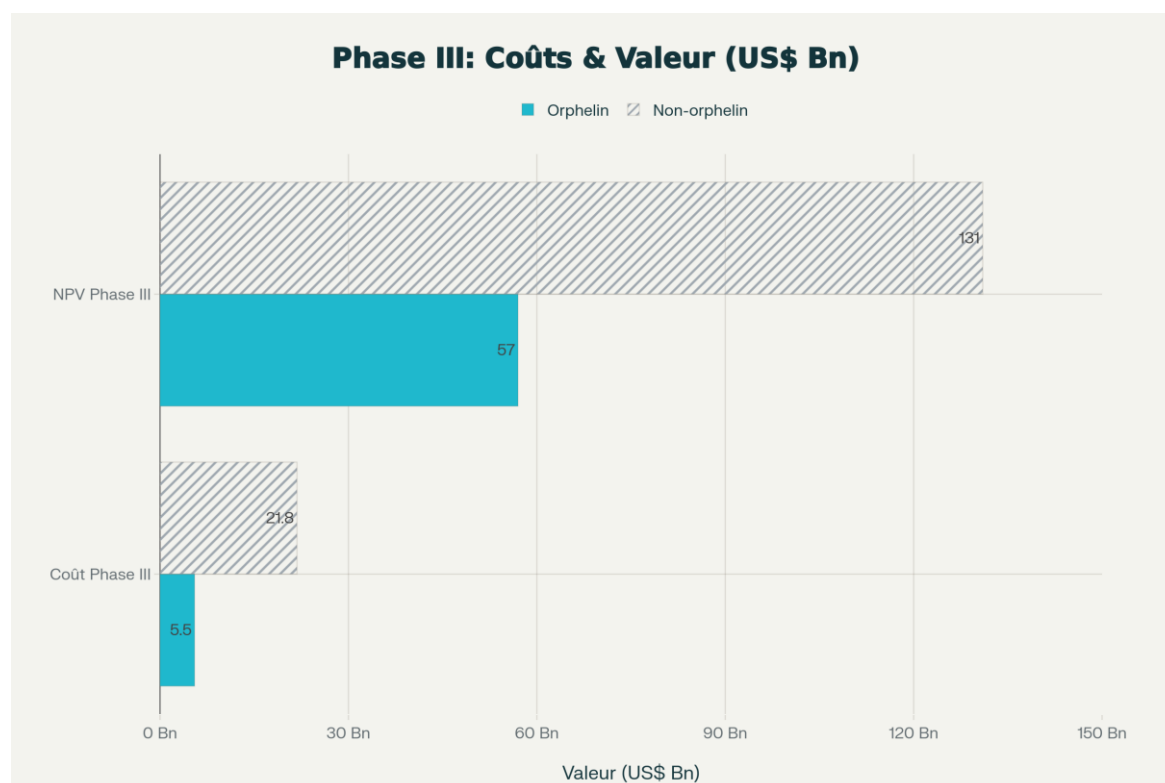


Figure 2 : Coûts et création de valeur Phase III pour médicaments orphelins vs non-orphelins (2024) Evaluate Ltd., 2024
Orphan Drug Report: Are Orphans Losing their Sparkle? (2024)

Les grands groupes pharmaceutiques manifestent un intérêt croissant pour les médicaments orphelins, notamment en raison du potentiel d'extension ultérieure de certaines molécules vers des indications plus fréquentes, susceptibles de générer des revenus importants. Dans un contexte de pression accrue liée à la concurrence des génériques sur les médicaments à fort chiffre d'affaires, ces acteurs cherchent à diversifier leurs portefeuilles en se repositionnant vers des thérapies de niche à forte valeur ajoutée, telles que les thérapies ciblées, les biotechnologies et les médicaments orphelins.

La croissance du chiffre d'affaires d'un médicament orphelin repose principalement sur des stratégies d'extension d'indication. Celles-ci peuvent consister à élargir la population cible vers une pathologie non orpheline, vers une autre maladie orpheline, ou, inversement, à introduire une indication orpheline pour un médicament initialement développé dans une pathologie fréquente, permettant ainsi un positionnement de niche associé à des conditions de prix et d'accès au marché plus favorables.

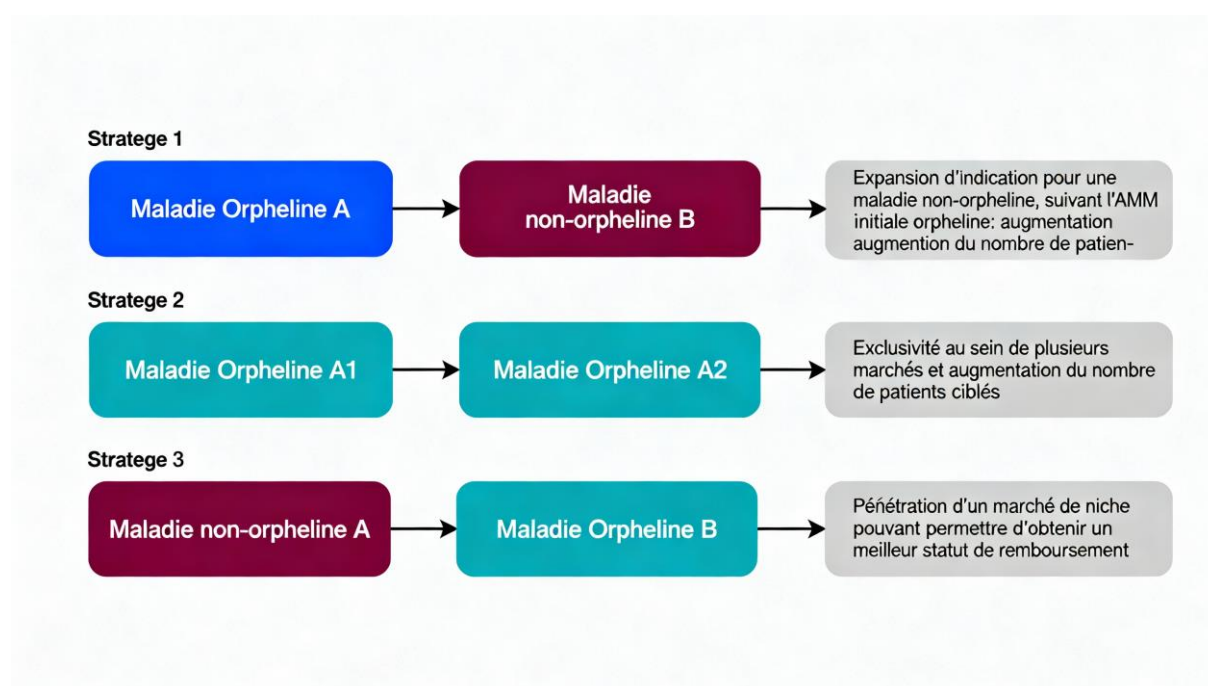


Figure 3: Potentielles stratégies pour augmenter les revenus associés à un MO (protection de marché ou augmentation

Un exemple classique de la stratégie 1 (extension d'indication vers une ou plusieurs maladies non orphelines) est celui de l'infliximab (Remicade). Ce médicament a d'abord été autorisé dans la maladie de Crohn, considérée comme une maladie rare au moment de son développement, puis son utilisation a été élargie à plusieurs indications non orphelines : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique, spondylarthrite

ankylosante, ainsi qu'à la forme pédiatrique de la maladie de Crohn. Ces extensions d'indication ont entraîné une augmentation importante des prescriptions dans les années qui ont suivi.

La stratégie 2 (extension d'indication à d'autres maladies orphelines) peut être illustrée par l'imatinib (Gleevec / Glivec dans l'UE). Initialement autorisé dans la leucémie myéloïde chronique au début des années 2000, il a progressivement obtenu d'autres indications orphelines, notamment dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, puis dans plusieurs pathologies oncologiques rares supplémentaires. Bien que ciblant exclusivement des maladies rares, ce médicament a rapidement atteint un chiffre d'affaires mondial de plusieurs milliards de dollars, montrant qu'un positionnement sur des niches thérapeutiques peut générer des revenus très importants.

La stratégie 3 (extension vers une indication orpheline pour une molécule initialement non orpheline) est bien illustrée par le tacrolimus (Prograf). À l'origine, ce médicament a été approuvé dans la prévention et le traitement du rejet de greffe d'organe solide, une indication non orpheline. Par la suite, l'obtention du statut orphelin dans certaines indications plus ciblées de prophylaxie du rejet de transplantation, notamment chez des populations spécifiques, lui a permis de se positionner également sur un marché de niche et de bénéficier des avantages associés à la désignation orpheline.

Enfin, malgré l'intérêt grandissant des grandes firmes pharmaceutiques pour ce segment, il est important de noter qu'une large majorité des demandes de désignation orpheline au niveau européen provient toujours de petites et moyennes entreprises (PME), très souvent actives dans le domaine des biotechnologies. La réglementation européenne sur les médicaments orphelins et les incitants qui y sont associés ont ainsi joué un rôle clé dans l'essor de ces sociétés spécialisées.

Chapitre III : Analyse comparative entre la Belgique, la France et le Royaume-Uni

L'analyse comparative des politiques d'accès aux médicaments orphelins en Belgique, en France et au Royaume-Uni met en évidence des différences notables dans les approches réglementaires et de remboursement, influençant directement l'accès des patients à ces traitements. Chaque pays a adopté des stratégies spécifiques pour faire face aux défis

économiques et sociaux liés à l'introduction de ces médicaments coûteux et destinés à des populations restreintes.

I. Comparaison des politiques d'enregistrements

Dans chaque région du monde, des critères spécifiques permettent de définir si un médicament peut être considéré comme orphelin. Ils reposent généralement sur la prévalence de la maladie ciblée (c'est-à-dire la fréquence de l'affection que le médicament vise à diagnostiquer, prévenir ou traiter) ainsi que sur des critères économiques liés à sa rentabilité.

Une fois ces critères remplis, une procédure particulière doit être suivie pour obtenir officiellement la désignation orpheline, puis l'autorisation de mise sur le marché. Dans la suite, nous examinerons plus en détail les critères retenus et les procédures appliquées dans chacun des pays étudiés (Belgique, France et Royaume-Unis)

1. Dans l'Union Européenne (Belgique et France) :

1.1 Désignation orpheline

Selon le règlement (CE) n° 141/2000, un médicament peut obtenir la désignation orpheline s'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie grave, chronique ou mettant en jeu le pronostic vital, dont la prévalence n'excède pas 5 cas pour 10.000 personnes dans l'Union européenne. Ce statut peut également être accordé lorsque, indépendamment de la prévalence, il est peu probable que la commercialisation du médicament soit économiquement viable sans mesures d'incitation (European Commission. 2022 ; EMA. 2023).

L'octroi de la désignation est en outre conditionné à l'absence de méthode satisfaisante déjà autorisée ou à la démonstration d'un bénéfice clinique notable par rapport aux options thérapeutiques existantes. Le règlement s'applique exclusivement aux médicaments à usage humain, à l'exclusion des médicaments vétérinaires, dispositifs médicaux, compléments alimentaires et produits diététiques, contrairement à la législation américaine (EMA. 2023).

Ainsi, la désignation orpheline repose sur une combinaison de critères épidémiologiques et économiques, la rareté de la maladie constituant le premier filtre, complété, le cas échéant, par l'absence de rentabilité suffisante.

1.2 Obtention de la désignation et accès au marché du MO au niveau Européen :

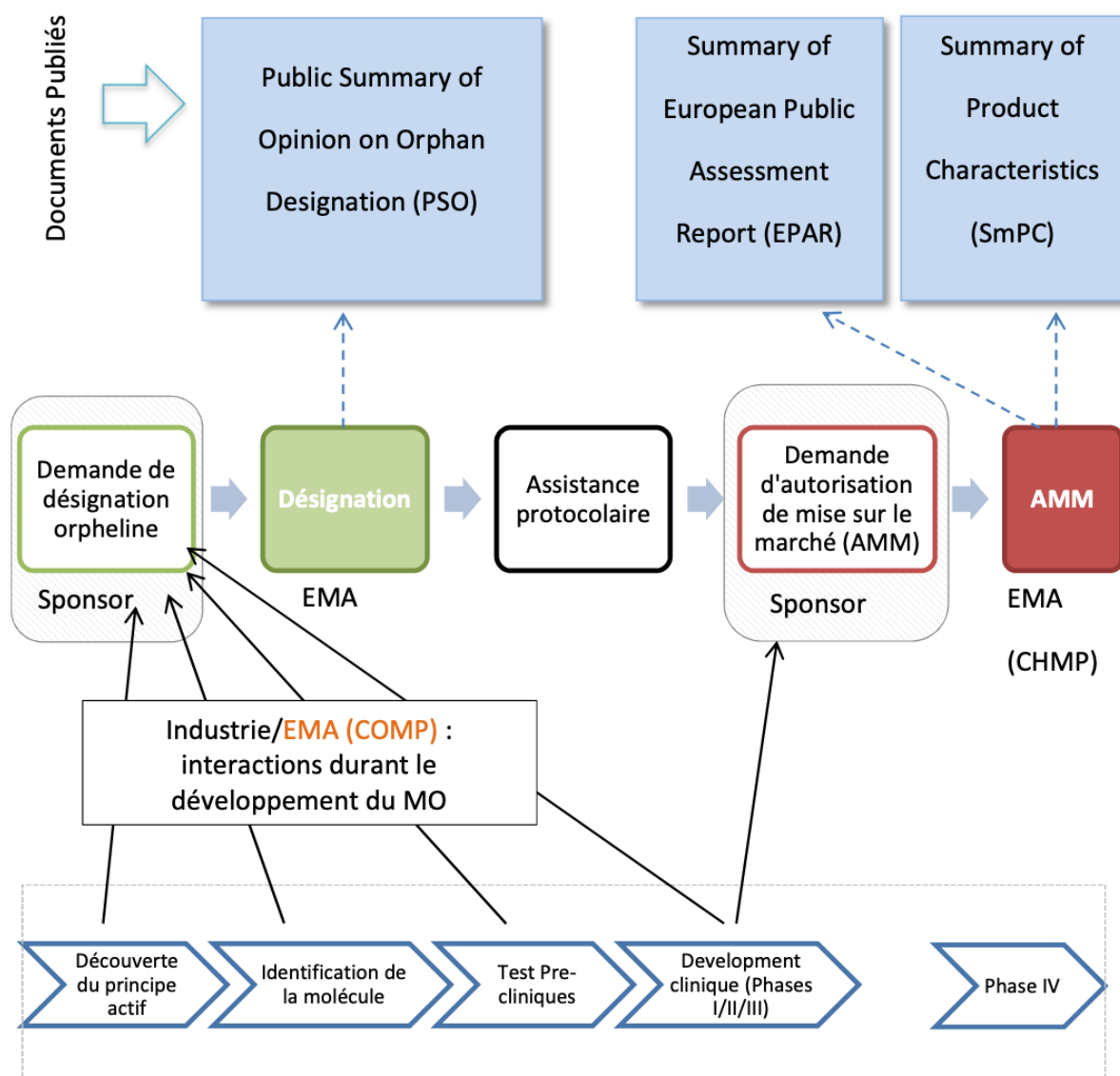


Figure 4 : Schéma général des étapes de la désignation et l'accès au marché des MO au niveau Européen, en fonction du stade de développement (Adapté de Lavery et al. (2024))

a. Obtention de la désignation orpheline

Au niveau européen, l'accès au marché d'un médicament orphelin débute par l'obtention de la désignation orpheline. Le promoteur dépose une demande auprès du Comité des Médicaments Orphelins (COMP) de l'Agence européenne des médicaments. L'évaluation s'effectue dans un délai maximal de 90 jours, sans possibilité de suspension, ce qui rend essentielle une préparation rigoureuse du dossier et la tenue d'une réunion de pré-soumission, fortement recommandée par l'EMA (EMA. 2023).

La demande peut être introduite à tout stade du développement et repose sur un ensemble cohérent de données démontrant l'intérêt du médicament pour une maladie rare, incluant des données précliniques, *in vitro* et issues de la littérature. Le dossier, rédigé en anglais, décrit notamment la maladie ciblée, sa prévalence, la prise en charge existante, le médicament proposé et l'état d'avancement du développement. À l'issue de l'évaluation par le COMP, la décision finale est prise par la Commission européenne dans un délai de 30 jours (European Commission. 2022).

Il est important de souligner que la désignation orpheline ne constitue pas une autorisation de mise sur le marché et ne préjuge pas du respect des exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elle ouvre toutefois l'accès à des incitations spécifiques, dont une assistance protocolaire gratuite permettant au sponsor de bénéficier d'avis scientifiques afin d'optimiser la stratégie de développement et de préparer une future demande d'AMM (EMA. 2023).

Après l'obtention de la désignation, le promoteur est tenu de soumettre annuellement un rapport décrivant l'état d'avancement du développement du médicament, les études cliniques réalisées ou en cours, ainsi que les mesures incitatives obtenues. Le COMP, créé en 2000 au sein de l'EMA, regroupe des représentants des États membres, de certains pays associés, de la Commission européenne et des associations de patients. Il assure l'évaluation des demandes de désignation, un rôle consultatif auprès des institutions européennes et une interface avec les parties prenantes internationales (EMA. 2023).

Parmi ces acteurs, EURORDIS, organisation non gouvernementale européenne fondée en 1997, joue un rôle central dans la représentation des patients atteints de maladies rares. Elle fédère plusieurs centaines d'associations dans de nombreux pays et participe activement aux travaux du COMP et de l'EMA, contribuant ainsi aux décisions et politiques européennes relatives aux médicaments orphelins (EURORDIS. 2023).

b. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché Européen

À l'issue des essais cliniques, le promoteur peut déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché, évaluée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Pour les médicaments orphelins, le règlement (CE) n° 726/2004 impose le recours à la procédure centralisée, sans justification préalable d'éligibilité (European Commission. 2022 ; EMA. 2023).

En parallèle, une demande de réexamen de la désignation orpheline doit être introduite afin de bénéficier de l'exclusivité de marché de dix ans. La désignation orpheline et l'AMM constituant des procédures distinctes, une discordance entre l'indication désignée et l'indication finalement autorisée peut entraîner la perte des avantages associés au statut orphelin, ce qui justifie la recommandation de réviser la désignation avant le dépôt de la demande d'AMM (EMA. 2023). Dans le cadre de l'évaluation, le CHMP désigne un rapporteur et un co-rapporteur chargés d'analyser le dossier et de formuler un avis transmis à la Commission européenne, laquelle prend la décision finale. Compte tenu de l'intérêt de santé publique des médicaments orphelins, une procédure d'évaluation accélérée peut être sollicitée, réduisant le délai d'examen à 150 jours au lieu de 210 jours pour la procédure standard (EMA. 2023)..

La mise à disposition des MO avant l'obtention d'AMM

Dans certaines situations, la mise à disposition des médicaments orphelins peut intervenir avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, via des dispositifs d'accès précoce ou d'usage compassionnel. Ces mécanismes visent à offrir un traitement à des patients atteints de maladies graves ou rares sans alternative thérapeutique satisfaisante, à condition que le médicament soit engagé dans un développement clinique ou fasse l'objet d'une demande d'AMM (EMA. 2023).

Ces dispositifs relèvent de compétences nationales et ne sont pas réservés aux seuls médicaments orphelins. En France, l'accès précoce repose historiquement sur les autorisations temporaires d'utilisation, permettant un accès soit collectif, soit nominatif, à des médicaments dans un contexte d'impasse thérapeutique, dans l'attente d'une AMM et d'une décision de remboursement (HAS. 2022).

En Belgique, des mécanismes comparables existent à travers les programmes d'usage compassionnel et les programmes médicaux d'urgence, encadrés par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Ils permettent l'utilisation temporaire de médicaments en cours de développement ou en attente d'autorisation, pour des groupes de patients définis ou, le cas échéant, à titre individuel (AFMPS. 2023).

Dans tous les cas, ces dispositifs sont strictement temporaires et encadrés, sans préjuger de l'octroi ultérieur d'une AMM ni des modalités de remboursement. Leur objectif principal est de répondre à un besoin médical non couvert et d'éviter l'absence totale d'option thérapeutique pour des patients atteints de maladies graves ou rares.

1.3 Mesures incitatives et aides Européennes

Dans l'Union européenne, le développement des médicaments orphelins est soutenu par des mesures d'incitation spécifiques prévues par le règlement (CE) n° 141/2000. Celles-ci visent à promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de ces traitements, avec une attention particulière portée au soutien des petites et moyennes entreprises, notamment via des programmes européens de recherche et d'innovation (EMA. 2023).

a. Assistance protocolaire et scientifique (Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, article 6)

Après l'obtention de la désignation orpheline, l'Agence européenne des médicaments peut fournir au promoteur un avis scientifique gratuit et facultatif visant à optimiser la stratégie de développement clinique et non clinique et à préparer la future demande d'autorisation de mise sur le marché. Cet accompagnement est assuré par le *Scientific Advice Working Party* (SAWP), un groupe d'experts multidisciplinaires chargé d'évaluer les aspects scientifiques et méthodologiques des programmes de développement, tant pour les médicaments orphelins que non orphelins (EMA. 2023).

Dans le contexte spécifique des maladies rares, marqué par des difficultés de recrutement des patients et des contraintes méthodologiques importantes, cet appui permet d'adapter les protocoles d'étude et d'augmenter les chances de succès réglementaire. Plus largement, les avis scientifiques de l'EMA constituent un levier essentiel pour faciliter l'accès rapide à des traitements innovants, tout en soutenant la recherche et l'innovation en santé.

b. Accès à la procédure centralisée de demande d'AMM ((Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, considérant 8)

Comme évoqué précédemment, les médicaments orphelins bénéficient automatiquement de la procédure centralisée pour la demande d'AMM au niveau européen. Cela permet de simplifier les démarches pour le laboratoire : un seul dossier est déposé auprès de l'EMA, et la décision prise par la Commission européenne s'applique ensuite directement dans l'ensemble des États membres de l'Union européenne.

c. Exclusivité commerciale (Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, article 8)

Indépendamment de la protection par brevet, un médicament orphelin peut bénéficier, dans l'Union européenne, d'une exclusivité commerciale pour une indication donnée. Durant cette période, aucune autre demande d'autorisation ou d'extension d'AMM pour la même indication ne peut être acceptée pour un médicament similaire, sauf en cas de mécanisme d'action différent ou de bénéfice clinique supérieur. Cette mesure vise à limiter la concurrence directe sur des marchés caractérisés par un nombre très restreint de patients (European Commission. 2022).

Le cas d'Elelyso (taliglucerase alfa) illustre les implications de cette exclusivité. Bien que ce traitement enzymatique substitutif pour la maladie de Gaucher ait obtenu une désignation orpheline aux États-Unis, une demande d'AMM européenne n'a pas pu être acceptée en raison de l'exclusivité de dix ans accordée à Vpriv (velaglucerase alfa), les deux produits étant considérés comme similaires. Cerezyme (imiglucérase), première enzymothérapie disponible dans cette indication, avait quant à elle été autorisée avant l'entrée en vigueur du cadre européen des médicaments orphelins (EMA. 2023).

Le règlement prévoit toutefois des mécanismes d'assouplissement. La durée de l'exclusivité peut être réduite de dix à six ans si, après cinq ans, le médicament ne répond plus aux critères justifiant la désignation orpheline, notamment en cas de rentabilité jugée suffisante. Des exceptions sont également prévues lorsque le titulaire donne son accord, en cas d'incapacité d'approvisionnement, ou si un médicament similaire démontre une supériorité clinique (European Commission. 2022).

Enfin, pour les médicaments orphelins développés à des fins pédiatriques, le règlement (CE) n° 1901/2006 prévoit une prolongation de deux années supplémentaires, portant la durée totale de l'exclusivité commerciale à douze ans (European Commission. 2021).

d. Groupe d'experts de la commission sur les maladies rares

Le groupe d'experts de la Commission européenne sur les maladies rares a été institué par la décision 2013/C 219/04 et est entré en fonction en 2014, succédant à l'EUCERD et à la *Rare Diseases Task Force*. Il avait pour mission d'accompagner la Commission dans l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques européennes relatives aux maladies rares, notamment par la formulation de recommandations et la promotion de la coopération entre États membres (European Commission. 2013).

À la fin des années 2010, ce groupe a cessé d'exister en tant que structure autonome. Les thématiques liées aux maladies rares ont été intégrées dans des groupes d'experts à champ plus large, en particulier l'Expert Group on Public Health, ainsi que dans des structures spécialisées telles que les European Reference Networks, chargées de renforcer la prise en charge clinique, la coopération transfrontalière et le partage d'expertise pour les maladies rares et complexes (European Commission. 2023a).

Parallèlement, les enjeux de recherche et d'innovation sont désormais abordés dans le cadre de programmes européens transversaux, notamment Horizon Europe, et d'initiatives collaboratives associant acteurs publics et privés. Cette évolution traduit le passage d'une gouvernance dédiée à une approche intégrée, dans laquelle les maladies rares demeurent un axe stratégique des politiques européennes de santé, sans disposer d'un organe consultatif exclusivement spécifique (European Commission 2023b).

e. Du projet EUROPLAN à une gouvernance européenne intégrée des maladies rares

À la suite du projet EUROPLAN, l'action européenne en matière de maladies rares s'est progressivement orientée vers une approche plus intégrée et pérenne. Plutôt que de reposer sur un projet spécifique dédié à l'élaboration de plans nationaux, la coordination européenne s'appuie désormais sur des structures permanentes et des politiques transversales de santé publique. Les maladies rares sont aujourd'hui intégrées dans les stratégies européennes de santé, notamment au sein de groupes d'experts à champ élargi, chargés d'accompagner les États membres dans la mise en œuvre, le suivi et l'évaluation de leurs politiques sanitaires (European Commission. 2023a).

Un rôle central est désormais joué par les European Reference Networks, qui constituent le principal instrument opérationnel de l'Union européenne pour améliorer la prise en charge des maladies rares. Ces réseaux visent à renforcer la coopération transfrontalière, à mutualiser l'expertise clinique et à réduire les inégalités d'accès aux soins spécialisés entre les États membres. En parallèle, le soutien à la recherche et à l'innovation est assuré par des programmes européens tels que Horizon Europe, qui favorisent le développement de nouvelles connaissances, de registres et d'outils de suivi des maladies rares. Cette évolution traduit le passage d'une logique de planification nationale à une gouvernance européenne intégrée, combinant politiques de santé publique, organisation des soins spécialisés et soutien à la recherche (European Commission. 2023b).

f. Incitations financières

Dans l'Union européenne, le développement des médicaments orphelins est soutenu par un ensemble cohérent de mesures financières, réglementaires et scientifiques. Le règlement (CE) n° 141/2000 prévoit notamment des réductions ou exonérations de redevances dues à l'Agence européenne des médicaments, couvrant l'assistance protocolaire, les inspections et les demandes d'autorisation de mise sur le marché, avec des avantages renforcés pour les petites et moyennes entreprises, ces pertes de recettes étant compensées par le budget communautaire (European Commission. 2022 ; EMA. 2023). En parallèle, la recherche et l'innovation dans le domaine des maladies rares sont soutenues par les programmes européens de recherche, initialement via les Programmes-cadres, puis par Horizon 2020 et désormais Horizon Europe (2021-2027), qui favorisent la recherche collaborative, les infrastructures scientifiques et la translation des innovations vers la pratique clinique. Enfin, les politiques de santé publique relatives aux maladies rares, autrefois portées par les programmes d'action communautaire et le Troisième programme Santé, sont aujourd'hui intégrées au programme EU4Health (2021-2027), qui soutient notamment le développement des Réseaux de Référence Européens et l'amélioration de l'accès à l'expertise et aux soins spécialisés pour les patients atteints de maladies rares (European Commission. 2023a ; European Commission. 2023b).

1.4. Mesure incitative belge

En Belgique, le cadre européen des médicaments orphelins est complété par un ensemble cohérent de mesures nationales visant à faciliter leur développement et surtout leur accès. À la suite des travaux menés par la Fondation Roi Baudouin, un Plan belge pour les maladies rares a été élaboré et lancé en 2013-2014, définissant des actions structurées autour du diagnostic, de l'organisation des soins, de la gestion des connaissances et de la gouvernance, avec pour objectif un accès équitable aux traitements (Fondation Roi Baudouin 2013). Dans ce contexte, la Belgique a reconnu officiellement des fonctions maladies rares et des réseaux hospitaliers spécialisés (arrêté royal du 25 avril 2014), mis en place un registre central des maladies rares et confié à Sciensano la coordination des données et la mise à jour d'Orphanet pour la Belgique, contribuant à structurer l'expertise et à améliorer l'identification des patients (Sciensano 2023). Sur le plan de l'accès économique, les médicaments orphelins font l'objet d'une évaluation par le Drug Reimbursement Committee de l'INAMI selon la procédure des médicaments de classe 1, sans exigence formelle d'analyse coût-efficacité, l'évaluation reposant principalement sur le besoin médical et l'impact budgétaire. La majorité de ces médicaments sont remboursés

intégralement, avec des conditions encadrées, et les décisions peuvent être affinées par un Collège des médecins dédié. En complément, la Belgique recourt largement aux managed entry agreements (articles 81 et 81bis), ainsi qu'aux programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence encadrés par l'AFMPS, permettant un accès précoce malgré des incertitudes cliniques ou économiques. Enfin, des mesures fiscales spécifiques, telles que la réduction de la taxe sur les médicaments et l'exemption du prélèvement subsidiaire (*claw back*), renforcent l'attractivité du marché belge pour les médicaments orphelins, tout en maintenant un contrôle des dépenses publiques (INAMI 2023 ; AFMPS 2023).

1.5 Mesures Incitatives françaises

En France, une politique volontariste en faveur des maladies rares et des médicaments orphelins s'est structurée précocement, en étroite collaboration avec les associations de patients, notamment l'Association Française contre les Myopathies. Dès la fin des années 1990, la France a joué un rôle moteur dans la structuration de l'information et de la recherche, en soutenant la création d'Orphanet et l'intégration progressive des maladies rares dans les dispositifs nationaux de recherche clinique. Ces initiatives ont contribué à positionner la France comme un acteur central dans l'émergence de la politique européenne des médicaments orphelins et dans l'adoption du règlement (CE) n° 141/2000 (Rodwell & Aymé 2015).

Remarque : plusieurs dispositifs initiaux relèvent aujourd'hui d'un cadre historique, mais ils ont servi de fondement aux politiques actuelles. La stratégie française repose désormais principalement sur les Plans nationaux maladies rares successifs, en particulier le troisième plan (2018-2022) et le quatrième plan (2025-2030), qui constituent les principaux leviers organisationnels et financiers pour structurer la prise en charge, soutenir la recherche et améliorer l'accès aux traitements innovants, y compris les médicaments orphelins (Ministère de la Santé 2018 ; Ministère de la Santé 2025).

La France a ainsi développé des incitations spécifiques, à la fois financières et organisationnelles, pour faciliter le développement et l'accès au marché des médicaments orphelins sur son territoire.

2. AUX ROYAUME-UNIS

2.1 Désignation orpheline

Au Royaume-Uni, la désignation orpheline relève désormais de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), dans un cadre national mis en place après le Brexit et largement inspiré du règlement européen (CE) n° 141/2000. Les critères restent proches de ceux de l'Union européenne : le médicament doit cibler une maladie grave, invalidante ou mettant en jeu le pronostic vital, touchant au maximum 5 personnes sur 10.000 au Royaume-Uni, ou concerner une affection pour laquelle il est peu probable que la commercialisation soit rentable sans incitations spécifiques. Comme dans le cadre européen, l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante ou la démonstration d'un bénéfice significatif par rapport aux options existantes est requise.

Depuis la fin de la période de transition du Brexit, la désignation orpheline fait l'objet d'une procédure nationale distincte de celle de l'EMA, applicable à la Grande-Bretagne (Angleterre, Écosse et Pays de Galles), tout en restant largement harmonisée sur le plan des critères. Le Windsor Framework, entré en vigueur en 2023, a réorganisé le cadre réglementaire applicable à l'Irlande du Nord. La cohérence territoriale pour les médicaments orphelins est progressivement rétablie via les mécanismes britanniques d'autorisation et d'extension du champ d'application des autorisations nationales, mais cette harmonisation reste opérationnelle de manière progressive et ne constitue pas encore un alignement strict et automatique sur l'ensemble du territoire britannique (MHRA 2023 ; UK Government 2024).

2.2 Obtention de la désignation et accès au marché du MO

a. Obtention de la désignation Orpheline

Au Royaume-Uni, la désignation orpheline ne constitue pas une étape distincte en amont comme dans l'Union européenne, mais est évaluée directement au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché, en parallèle de l'examen du dossier d'AMM par la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Le promoteur doit soumettre une UK Orphan Drug Application Form intégrée au module 1 de l'eCTD et préciser sa demande de statut orphelin dès le dépôt ; à défaut d'informations complètes, la désignation n'est pas examinée. L'évaluation repose sur des critères largement harmonisés avec le cadre européen (gravité ou caractère invalidant de la maladie, prévalence $\leq 5/10\ 000$, absence d'alternative satisfaisante ou bénéfice significatif) et peut, le cas échéant, s'appuyer sur l'avis de la

Commission on Human Medicines. La décision relative au statut orphelin est prise simultanément à celle concernant l'AMM, avec possibilité de recours avant finalisation. Remarque : dans la période post-Brexit initiale, la désignation était appréciée principalement pour la Grande-Bretagne. À la suite des ajustements réglementaires liés au Windsor Framework et à l'évolution des Human Medicines Regulations, l'objectif est désormais de permettre une application UK-wide des autorisations répondant aux critères orphelins britanniques, indépendamment du statut du produit vis-à-vis de l'EMA ; cette harmonisation, engagée depuis 2023, s'opérationnalise progressivement dans la pratique réglementaire (MHRA 2023 ; UK Government 2024).

b. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché

Une fois le développement clinique suffisamment avancé, le laboratoire peut déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), désormais autorité compétente pour les AMM au Royaume-Uni. Depuis la réorganisation post-Brexit et les ajustements liés au Windsor Framework, la MHRA délivre des autorisations ayant vocation à s'appliquer à l'ensemble du territoire britannique, mettant fin au système transitoire de licences distinctes entre la Grande-Bretagne et l'Irlande du Nord. Les demandes sont soumises sous format eCTD conformément aux Human Medicines Regulations et peuvent suivre plusieurs voies : une procédure nationale standard, une procédure accélérée pour certains médicaments innovants répondant à un besoin médical important, ou l'International Recognition Procedure (IRP), mise en place afin de raccourcir les délais d'évaluation en s'appuyant sur les décisions d'autorités de référence internationales. Sur le plan scientifique, la MHRA peut solliciter l'avis de la Commission on Human Medicines pour les dossiers complexes, et l'évaluation repose sur un processus structuré d'examen et d'échanges de questions-réponses comparable aux standards européens. Pour les médicaments orphelins, les critères de désignation sont examinés en parallèle de l'évaluation de l'AMM, et, lorsqu'ils sont remplis, l'autorisation est accordée avec le statut orphelin. Remarque : l'application pleinement homogène des AMM UK-wide constitue un objectif réglementaire affirmé depuis 2023, dont la mise en œuvre opérationnelle est progressive. Ainsi, bien que le Royaume-Uni ne participe plus à la procédure centralisée de l'EMA, la combinaison des procédures nationales et de l'IRP offre aujourd'hui plusieurs voies d'accès au marché britannique pour les médicaments orphelins, tout en maintenant une évaluation indépendante de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité par la MHRA (MHRA 2023 ; UK Government 2024).

2.3 Mesures incitatives et aides britannique

Au Royaume-Uni, le cadre applicable aux médicaments orphelins repose sur une combinaison de mesures visant à renforcer l'attractivité du développement tout en maintenant une évaluation rigoureuse de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité par la MHRA. Les principaux leviers incluent un accompagnement précoce des développeurs, via des conseils scientifiques et des dispositifs d'accès accéléré, ainsi qu'un régime d'exclusivité commerciale comparable à celui de l'Union européenne, complété par des incitations financières ciblées, notamment des réductions ou exonérations de redevances réglementaires pour les médicaments orphelins et pour certaines entreprises. Remarque : l'Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP), initialement central dans cette stratégie, a fait l'objet d'une révision substantielle depuis 2023 ; ses principes d'accompagnement et d'accès accéléré sont progressivement intégrés dans des cadres renouvelés de soutien à l'innovation, sans remise en cause de l'objectif global de facilitation de l'accès au marché pour les médicaments innovants et orphelins (MHRA 2023 ; UK Government 2024).

a. Assistance protocolaire et scientifique

Au Royaume-Uni, la MHRA propose, à l'instar de l'EMA, un service de conseil scientifique destiné à accompagner les promoteurs dans la conception de leurs programmes de développement, notamment en ce qui concerne la stratégie d'essais cliniques, les critères de jugement et les exigences attendues pour le dossier d'AMM. Cet accompagnement précoce revêt une importance particulière pour les médicaments destinés aux maladies rares, en raison des contraintes méthodologiques liées au faible nombre de patients. Par ailleurs, le Royaume-Uni a mis en place l'Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP) afin de faciliter la transition entre le développement clinique, l'évaluation réglementaire et l'accès au marché pour certains médicaments innovants, y compris dans le champ des maladies rares. L'obtention d'un Innovation Passport permettait un dialogue structuré entre le promoteur, la MHRA et les organismes d'évaluation des technologies de santé, notamment le NICE, autour d'un Target Development Profile, dans une logique d'anticipation des exigences réglementaires, cliniques et économiques. Remarque : depuis 2023, l'ILAP a fait l'objet d'une révision substantielle et ses principes sont progressivement intégrés dans des cadres renouvelés de soutien à l'innovation, sans remettre en cause l'objectif d'un accompagnement renforcé des produits innovants. Enfin, des incitations spécifiques sont prévues pour les petites et moyennes entreprises, notamment l'exonération des frais de conseil scientifique pour les PME

britanniques développant des médicaments orphelins, afin de réduire les barrières financières à l'innovation (MHRA 2023 ; UK Government 2024).

b. Exclusivité commerciale

Comme dans l'Union européenne, l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché avec statut orphelin au Royaume-Uni s'accompagne d'une exclusivité commerciale pour l'indication concernée. Conformément aux Human Medicines Regulations, cette exclusivité est accordée pour une durée de dix ans, durant laquelle aucun médicament similaire ne peut être autorisé pour la même indication, sauf dans des situations spécifiques, notamment en cas de bénéfice clinique significatif démontré par un second produit ou d'incapacité du titulaire initial à assurer un approvisionnement suffisant. Cette période peut être prolongée jusqu'à douze ans lorsque les obligations pédiatriques sont remplies et que les résultats d'un Paediatric Investigation Plan sont intégrés dans l'information produit, selon un schéma proche de celui appliqué au niveau européen. L'exclusivité est strictement limitée à l'indication orpheline autorisée : en cas de développement ultérieur dans une indication non orpheline, une autorisation distincte est requise ou la désignation orpheline peut être levée, mettant fin aux avantages associés. Ce mécanisme vise à encourager l'investissement dans les maladies rares tout en offrant une protection suffisante pour compenser les coûts élevés de développement sur des marchés de taille limitée (MHRA 2023 ; UK Government 2024).

c. Incitations financières

Sur le plan financier, le cadre britannique combine des incitations réglementaires, des mécanismes de remboursement et des dispositifs fiscaux généraux. La MHRA prévoit des réductions ou exonérations de redevances réglementaires pour les médicaments orphelins, incluant notamment l'exonération des frais de conseil scientifique pour les PME britanniques, ce qui constitue un allègement significatif en l'absence de taxe spécifique dédiée aux produits orphelins. L'accès effectif au marché dépend ensuite des décisions de remboursement du National Health Service (NHS), la majorité des médicaments orphelins étant évalués par le NICE dans le cadre des technology appraisals, tandis que certains produits très spécialisés relèvent de la procédure Highly Specialised Technologies (HST), caractérisée par des seuils de coût-efficacité plus élevés et une prise en compte renforcée de la rareté des populations concernées. En parallèle, des mécanismes d'accès anticipé complètent ce dispositif, notamment l'Early Access to Medicines Scheme (EAMS) et l'Innovative Medicines Fund (IMF), ce dernier ayant été mis en place pour faciliter un accès précoce et conditionnel à certains médicaments

innovants, y compris dans le champ des maladies rares, en attendant la levée d'incertitudes cliniques ou économiques. Enfin, les développeurs de médicaments orphelins peuvent bénéficier, comme les autres acteurs innovants, des incitations fiscales générales à la R&D au Royaume-Uni, telles que les crédits d'impôt recherche, qui, bien que non spécifiques aux maladies rares, renforcent l'attractivité globale de l'environnement britannique pour ces projets (MHRA 2023 ; NICE 2023 ; UK Government 2024).

II. Comparaison des politiques de fixation de prix

1. Belgique

1.1. Fixation du prix des médicaments en général

En Belgique, la fixation du prix des médicaments à usage humain relève du SPF Économie, et non de l'INAMI. Avant toute commercialisation, l'entreprise doit introduire auprès du *Service des Prix* une demande de prix ou de hausse de prix pour chaque conditionnement mis sur le marché (SPF Économie 2025; Global Legal Insights 2025).

Le ministre de l'Économie fixe un prix maximum ex-usine sur base d'un dossier détaillant la structure de coûts (production, R&D, distribution), les comptes annuels récents de la division pharmaceutique et une comparaison avec les prix pratiqués dans les autres États membres de l'UE (SPF Économie 2025; Global Legal Insights 2025). La décision est prise après avis de la Commission des prix des spécialités pharmaceutiques, organe paritaire consultatif chargé d'évaluer la pertinence économique du prix demandé.

Le prix public maximum est ensuite calculé en ajoutant au prix ex-usine des marges réglementées pour le grossiste et le pharmacien, ainsi que la TVA (6 %). Ces marges sont plafonnées par la réglementation, mais rien n'empêche l'entreprise de pratiquer un prix réel inférieur au prix maximum autorisé (SPF Économie 2025).

La procédure de fixation de prix est encadrée par le Code de droit économique et par plusieurs arrêtés d'exécution qui précisent les délais (en principe 90 jours pour une décision du ministre) et le contenu du dossier de prix (Global Legal Insights 2025). Depuis fin 2024, la réforme de la *Price Commission* a également harmonisé le traitement des spécialités remboursables et non remboursables au sein d'une même structure de conseil (Global Legal Insights 2025).

Néanmoins cette procédure de prix est distincte de la procédure de remboursement : l'entreprise doit, en parallèle, introduire un dossier de remboursement à l'INAMI, mais l'évaluation de ce dossier relève de la Commission de remboursement des médicaments (CRM) et du ministre des Affaires sociales, et non du SPF Économie (Global Legal Insights 2025).

1.2. Fixation du prix des médicaments orphelins

Sur le plan légal, les médicaments orphelins ne bénéficient pas en Belgique d'un régime de fixation de prix séparé : ils suivent les mêmes règles que les autres spécialités pharmaceutiques, avec demande de prix maximum ex-usine auprès du Service des Prix et décision du ministre de l'Économie après avis de la Commission des prix (SPF Économie 2025; Global Legal Insights 2025).

Cependant, la pratique tient compte de caractéristiques propres aux médicaments orphelins : coûts de développement élevés, petites populations de patients, incertitudes cliniques et pression sociétale pour l'accès. Les dossiers de prix doivent donc justifier, de manière argumentée, des niveaux de prix souvent très supérieurs à ceux des médicaments pour maladies fréquentes, en s'appuyant notamment sur des comparaisons internationales et sur la structure de coûts (Global Legal Insights 2025).

Une fois le prix maximum fixé, le prix net effectivement supporté par l'assurance maladie peut être significativement plus bas que le prix catalogue, via des conventions de type *managed entry agreements* (MEA) négociées dans le cadre du remboursement (Global Legal Insights 2025). Ces conventions relèvent toutefois de la politique de remboursement et non du mécanisme de fixation du prix, même si elles contribuent indirectement à la soutenabilité budgétaire du niveau de prix demandé pour les médicaments orphelins.

Une caractéristique distinctive belge est la participation à l'initiative Beneluxa de négociation conjointe des prix des médicaments avec les Pays-Bas. Depuis plusieurs années, la Belgique et les Pays-Bas mènent, dans ce cadre, des négociations de prix coordonnées pour certaines catégories de médicaments, en particulier les médicaments orphelins et anticancéreux, auxquelles se sont progressivement associés le Luxembourg, l'Autriche et l'Irlande. Cette approche multilatérale renforce considérablement le pouvoir de négociation face aux fabricants internationaux et vise à assurer une certaine parité de prix entre les pays partenaires. Cette pratique est particulièrement bénéfique pour les médicaments orphelins, où les volumes très

limités rendent le poids commercial individuel faible, tandis qu'une négociation combinée au sein de Beneluxa augmente significativement la capacité de négociation.

1.3. Mise à disposition des médicaments orphelins

L'accès effectif aux médicaments orphelins en Belgique combine plusieurs instruments qui interviennent en amont ou en parallèle de la fixation du prix et du remboursement.

Avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la fixation du prix, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) peut recourir à des programmes d'usage compassionnel (CUP) ou à des Medical Need Programs (MNP) pour permettre l'utilisation de médicaments destinés à des maladies graves ou rares sans alternative thérapeutique (KCE 2024). Ces dispositifs concernent surtout la mise à disposition clinique et ne déterminent pas le prix de vente : le médicament est en général fourni gratuitement ou dans un cadre contractuel spécifique entre le fabricant et les établissements de soins.

Après l'AMM, la Belgique a mis en place un mécanisme d'early temporary reimbursement pour les médicaments ciblant un besoin médical important ou non rencontré. Celui-ci repose sur un cadre d'évaluation des besoins (NEED framework) développé par le KCE pour aider les autorités à prioriser les pathologies justifiant un accès rapide (KCE 2024). Dans ce système, les décisions portent sur l'intervention de l'assurance maladie pendant une période limitée, avec collecte de données supplémentaires ; le prix maximum ex-usine reste, lui, fixé selon les règles générales décrites plus haut.

En résumé, la Belgique dissocie clairement la fixation réglementaire du prix (SPF Économie) et les mécanismes d'accès ou de remboursement (INAMI, AFMPS), y compris pour les médicaments orphelins.

2. FRANCE

2.1. Fixation du prix des médicaments en général

En France, la fixation du prix des médicaments remboursables repose sur un schéma en deux temps. D'abord, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le niveau de service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux comparateurs de référence (HAS 2020; CEPS 2023). Le SMR

conditionne l'inscription au remboursement et le taux de prise en charge, tandis que l'ASMR sert de base à la négociation du prix.

Ensuite, le Comité économique des produits de santé (CEPS) négocie le prix fabricant hors taxe (PFHT) avec le laboratoire, sur la base de l'ASMR, des prix observés dans les pays de comparaison, du volume prévisionnel et des conditions d'utilisation prévues (CEPS 2023). Les modalités de cette négociation sont encadrées par un accord-cadre entre l'État et l'industrie pharmaceutique, régulièrement actualisé, qui précise notamment les critères de fixation du prix, les clauses de remises et les mécanismes de régulation des dépenses (Leem 2023).

Le CEPS dispose aussi de leviers de régulation globaux, comme la clause de sauvegarde, qui impose à l'industrie des remises supplémentaires lorsque la croissance des dépenses sur certains segments dépasse un taux fixé, ce qui incite les entreprises à proposer des prix compatibles avec l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ministère de la Santé 2023).

2.2. Fixation du prix des médicaments orphelins

Les médicaments orphelins suivent en principe la même procédure que les autres médicaments : évaluation par la CT puis négociation de prix avec le CEPS. Toutefois, plusieurs dispositions de l'accord-cadre introduisent des règles spécifiques pour tenir compte des petites populations et des niveaux de prix très élevés (Leem 2023; CEPS 2023). D'une part, le CEPS reconnaît que la valeur ajoutée thérapeutique d'un médicament orphelin ne se mesure pas uniquement à l'ASMR mais aussi au gain de survie ou de qualité de vie dans des maladies sans autre option de traitement, ce qui peut justifier un prix plus élevé pour des volumes très faibles (CEPS 2023). D'autre part, pour limiter le risque budgétaire, l'accord-cadre prévoit des mécanismes de remises plafonnant le chiffre d'affaires lorsque le nombre de patients traités ou les dépenses dépassent certains seuils, en particulier pour les médicaments onéreux destinés à des maladies rares (Leem 2023). Ces remises restent confidentielles, ce qui rend difficile l'estimation du prix net effectivement payé par l'assurance maladie.

Enfin, lorsque le niveau de preuve est jugé insuffisant (données limitées, absence de comparateurs robustes), le CEPS peut conclure des accords de type "paiement à la performance" ou des conventions prévoyant une réévaluation du prix après collecte de données en vie réelle, afin de concilier accès précoce et prudence budgétaire (CEPS 2023).

2.3. Mise à disposition des médicaments orphelins

L'accès aux médicaments orphelins en France repose sur un système structuré d'accès précoce et d'accès compassionnel, réformé en 2021. Deux dispositifs principaux coexistent :

- l'accès précoce (anciennement ATU), géré par la HAS, pour des médicaments présumés innovants destinés à des maladies graves ou rares sans alternative thérapeutique pertinente ;
- l'accès compassionnel, géré par l'ANSM, pour des patients ne remplissant pas les critères de l'accès précoce mais pour lesquels le médicament peut apporter un bénéfice clinique attendu (HAS 2021; ANSM 2021).

Dans le cadre de l'accès précoce, un prix transitoire est fixé par le CEPS sur la base d'un prix demandé par l'entreprise et d'hypothèses de volume ; ce prix peut ensuite être ajusté lors de la négociation du prix définitif après obtention de l'AMM et de l'avis de la CT (HAS 2021; CEPS 2023).

Comme en Belgique, ces mécanismes concernent d'abord l'accès et le financement temporaire ; la fixation du prix définitif reste liée à l'évaluation médico-économique (SMR/ASMR) et à la négociation entre le CEPS et l'entreprise.

3. Royaume-Uni

3.1. Fixation du prix des médicaments en général

Au Royaume-Uni, le laboratoire est libre de fixer le prix catalogue (list price) de ses médicaments, mais ce prix est encadré indirectement par deux dispositifs :

1. le Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing, Access and Growth (VPAG), accord conclu entre le gouvernement britannique et l'industrie, qui limite la croissance annuelle des dépenses NHS pour les médicaments de marque en imposant des remises lorsque cette croissance dépasse un plafond déterminé (UK DHSC 2023);
2. l'évaluation médico-économique réalisée par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), qui conditionne la prise en charge par le NHS à un rapport coût-efficacité généralement compris entre 20 000 et 30 000 £ par QALY gagné pour les technologies évaluées via la procédure standard *Single Technology Appraisal* (STA) (NICE. 2022; Remap Consulting. 2025).

En pratique, même si le laboratoire peut proposer un prix initial élevé, il doit l'ajuster via des accords commerciaux confidentiels (commercial access agreements) pour respecter les seuils de coût-efficacité acceptables pour le NICE et rester compatible avec les contraintes budgétaires du NHS (Remap Consulting, 2025).

3.2. Fixation du prix des médicaments orphelins

Les médicaments orphelins et ultra-rares sont évalués soit via la procédure standard STA, soit via le programme Highly Specialised Technologies (HST) lorsque la prévalence est très faible ($\leq 1/50\ 000$, environ 300 patients éligibles en Angleterre) et que la pathologie nécessite une prise en charge hautement spécialisée (YHEC 2025; NICE 2024). Dans le cadre HST, NICE applique un seuil de coût-efficacité plus élevé, pouvant atteindre 100 000 £ par QALY (et jusqu'à 300 000 £ dans certaines circonstances), ce qui permet d'accepter des prix unitaires beaucoup plus élevés pour des médicaments orphelins ciblant de très petits groupes de patients (YHEC 2025). Là encore, le prix effectivement supporté par le NHS résulte souvent de remises et d'accords de partage de risque entre l'entreprise et NHS England.

Pour l'Écosse, le Scottish Medicines Consortium (SMC) a développé un cadre spécifique pour les *ultra-orphan medicines* destinées à des maladies extrêmement rares (prévalence $\leq 1/50\ 000$), permettant un accès conditionnel pendant trois ans avec collecte de données avant une réévaluation de la valeur et, le cas échéant, des conditions financières (SMC 2018). Ce dispositif n'édicte pas un prix réglementé, mais conditionne l'acceptation au rapport entre le coût de la technologie et le bénéfice attendu.

3.3. Mise à disposition des médicaments orphelins

Sur le plan de l'accès, le Royaume-Uni dispose du Early Access to Medicines Scheme (EAMS), géré par la MHRA. Ce dispositif permet à des patients atteints de maladies graves ou rares d'accéder, avant l'AMM ou en amont de la décision de NICE, à des médicaments considérés comme prometteurs (*Promising Innovative Medicines*, PIM) (MHRA 2024).

L'EAMS délivre un avis scientifique positif sur le rapport bénéfice-risque du médicament dans l'indication ciblée ; en revanche, il ne fixe pas de prix catalogue. Les conditions financières relèvent d'accords entre le fabricant et les NHS locaux, et le médicament peut être fourni gratuitement ou à un prix négocié pendant la phase d'accès précoce (MHRA 2024).

Après l'AMM, la mise à disposition des médicaments orphelins dépend principalement des décisions de NICE (STA ou HST) et, en Écosse, des procédures du SMC (y compris le *ultra-orphan pathway* et l'*interim acceptance option*). Ces mécanismes combinent évaluation clinique, évaluation économique et accords commerciaux pour concilier accès à l'innovation et maîtrise des dépenses (YHEC. 2025; SMC. 2018).

III. Comparaison des politiques de remboursement des médicaments orphelins

Les médicaments orphelins ciblent des maladies rares affectant moins de 5 personnes sur 10.000 dans l'Union européenne. Le règlement (CE) n° 141/2000 prévoit des incitations spécifiques, telles qu'une exclusivité commerciale de dix ans, des allègements de redevances et une assistance scientifique, afin de favoriser leur développement (European Commission 2022 ; EMA. 2023). Toutefois, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché centralisée ne garantit pas un accès rapide et homogène au remboursement au sein des États membres. Le délai médian entre l'AMM et le financement effectif au niveau national reste très variable, s'étendant d'environ 9 à 36 mois selon les pays européens (Wenzl et coll. 2022 ; EFPIA. 2023). Ce chapitre analyse les mécanismes de prise en charge financière des médicaments orphelins en Belgique, en France et au Royaume-Uni, en examinant les autorités décisionnelles, les critères d'évaluation, les étapes réglementaires, les dispositifs spécifiques d'accès et les conditions concrètes d'accès pour les patients, ainsi que les principales forces et limites de chaque système.

Décalage AMM-remboursement

Le règlement (CE) n°141/2000 constitue le texte fondateur du cadre européen des médicaments orphelins : il définit les critères de désignation, institue le Comité des médicaments orphelins (COMP) et prévoit une série d'avantages réglementaires et financiers destinés à compenser la faible rentabilité liée à des volumes de vente limités (Commission européenne 2000 ; Orphanet s.d. ; EMA s.d.). Toutefois, malgré cette base commune, chaque État membre conserve ses propres règles de fixation des prix et de remboursement, ce qui se traduit par d'importants décalages entre l'autorisation de mise sur le marché et l'accès effectif au traitement : en moyenne, seuls 46 % des médicaments orphelins autorisés au niveau européen sont simultanément remboursés dans les trois pays étudiés, les autres accusant un retard moyen de 14 mois en Belgique, 17 mois en France et 9 mois en Angleterre (Morel et coll. 2023).

1. Belgique

1.1. Autorités et rôles

- INAMI/NIHDI : reçoit le dossier de remboursement et préside le processus (*KCE 2021*).
- Commission de remboursement des médicaments (CRM/CTG) : évalue les cinq critères légaux et remet un avis (*KCE 2021*).
- Ministre des Affaires sociales : prend la décision finale par arrêté ministériel et signe les conventions (*Service public fédéral Santé publique 2020*).

1.2. Processus et délais

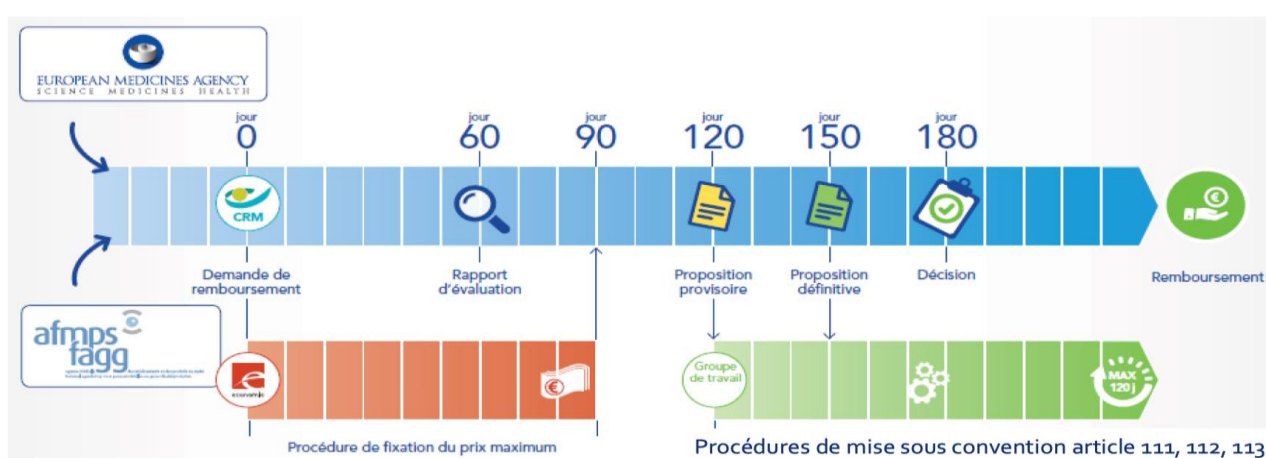


Figure 5: :Processus et délais de remboursement des médicaments en Belgique (*KCE 2017*)

1.3. Critères d'évaluation

Critère	Application aux OMP	Exemption ?
Valeur thérapeutique	Oui	Non
Budget impact	Oui	Non
Importance clinique	Oui	Non
Prix proposé	Oui	Non
Coût-efficacité	Exempté	Oui

1.4. Dispositifs spécifiques

- MEA confidentiels : plus de 80 % des médicaments orphelins (OMP) commercialisés en 2024 font l'objet d'un Managed Entry Agreement, principalement sous forme de *rebates* et de *budget caps* (ISPOR 2022 ; KCE 2021).
- Accord de la mutuelle (Chapter IV) : l'OMI (médecin-conseil) de la caisse d'assurance maladie doit approuver chaque prescription ; le Collège d'experts peut être consulté (*Service public fédéral Santé publique 2020*).

1.5. Accès patient

Le patient paie un ticket modérateur nul pour les médicaments orphelins (OMP) classés A ; la délivrance est conditionnée à l'accord préalable de la mutuelle, généralement obtenu dans un délai d'environ 15 jours (KCE 2021 ; Service public fédéral Santé publique 2020).

1.6. Forces et faiblesses

- Forces : rapidité relative du processus d'accès (≤ 180 jours) (*Commission européenne 2013*) ; flexibilité des Managed Entry Agreements (MEA) permettant de limiter le risque budgétaire (ISPOR 2022).
- Faiblesses : opacité du prix net réellement payé (DLA Pipe.r 2024) ; absence d'analyse coût-efficacité systématique, compliquant les comparaisons internationales (Drummond et coll. 2014) ; lourdeur administrative liée aux demandes individuelles de remboursement (KCE. 2021).

2. France

2.1. Autorités et rôles

- **Haute Autorité de Santé (HAS) :**
 - Commission de la Transparence (CT) : attribue le SMR et l'ASMR (Haute Autorité de Santé 2020).
 - CEESP : évalue le coût-efficacité lorsque l'ASMR est I à III ou lorsque le budget prévisionnel dépasse 20 millions d'euros (Haute Autorité de Santé 2020).

- Comité économique des produits de santé (CEPS) : négocie le prix (Haute Autorité de Santé 2020).
- Ministères de la Santé et du Budget : homologuent la décision (Haute Autorité de Santé 2020).

2.2. Processus et délais

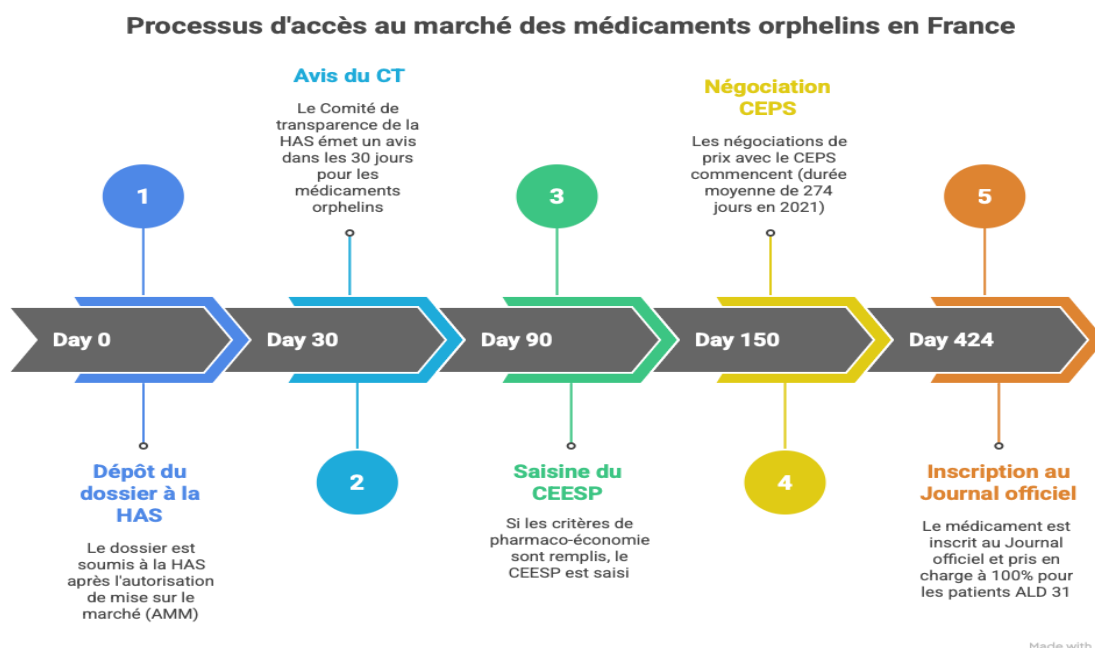


Figure 6 : Processus et délais de remboursement des médicaments en France (Delcroix-Lopes et coll. 2025, Guillevin 2016, Raimond et coll. 2021,,

2.3. Critères d'évaluation

Critère	Seuil / règle	Source
SMR	Détermine le taux de remboursement (65 % ou 100 %)	(Drummond et coll. 2020)
ASMR	Guide le prix par rapport au comparateur	(EURORDIS s.d.)
Analyse coût-efficacité	Obligatoire si ASMR I-III ou si l'impact budgétaire dépasse 20 millions d'euros la 2 ^e année	(Haute Autorité de Santé 2020 ; CEPS 2022)

2.4. Dispositifs spécifiques

- Accès précoce : dispositifs AAP/AAC (ex-ATU) permettant un financement intégral avant l'AMM, avec prix libre puis régularisation a posteriori (Ministère des Solidarités et de la Santé. 2014).

- Fast-track (15 jours) : applicable aux médicaments avec ASMR I-III assortie d'une analyse médico-économique favorable ; les médicaments ASMR V sont soumis à un prix aligné sur le comparateur (Pharmaceutical Technology. 2020).
- Claw-backs (« *evil deals* ») : mécanismes de reversement financier activés lorsque les dépenses dépassent les objectifs de l'ONDAM (Comité économique des produits de santé. 2019).

2.5. Accès patient

Les médicaments orphelins (OMP) sont délivrés à l'hôpital (liste T2A-exclue) ou en officine hospitalière. Le patient ne supporte aucun reste à charge grâce au dispositif des affections de longue durée (ALD) (Haute Autorité de Santé. 2012 ; Simon-Kucher. 2021).

2.6. Forces et faiblesses

- Forces : évaluation clinique rigoureuse reposant sur le SMR/ASMR (*Haute Autorité de Santé 2011*) ; dispositifs ATU/AAP garantissant un accès avant l'AMM (Haute Autorité de Santé. 2012).
- Faiblesses : durée totale de négociation avec le CEPS ≥ 274 jours (*Haute Autorité de Santé 2020*) ; exigences pharmaco-économiques parfois disproportionnées pour des cohortes très restreintes (Morel et coll. 2022) ; multiplicité des clauses de remises confidentielles (APMnews. 2022).

3. Royaume-Uni

3.1. Autorités et rôles

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) :
 - Single Technology Appraisal (STA) : seuil d'ICER compris entre £20 000 et £30 000 par QALY (The King's Fund 2022).
 - Highly Specialised Technology (HST) : seuil ajusté pouvant atteindre £100 000 à £300 000 par QALY (McCabe et coll. 2005.).
- NHS England : obligation de financer sous 90 jours toute recommandation positive émise par le NICE (NICE 2021).

- Department of Health & Social Care : supervision du cadre VPAG (Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access) plafonnant la croissance annuelle des dépenses de médicaments de marque à 2 % (NHS England 2023).

3.2. Processus et délais

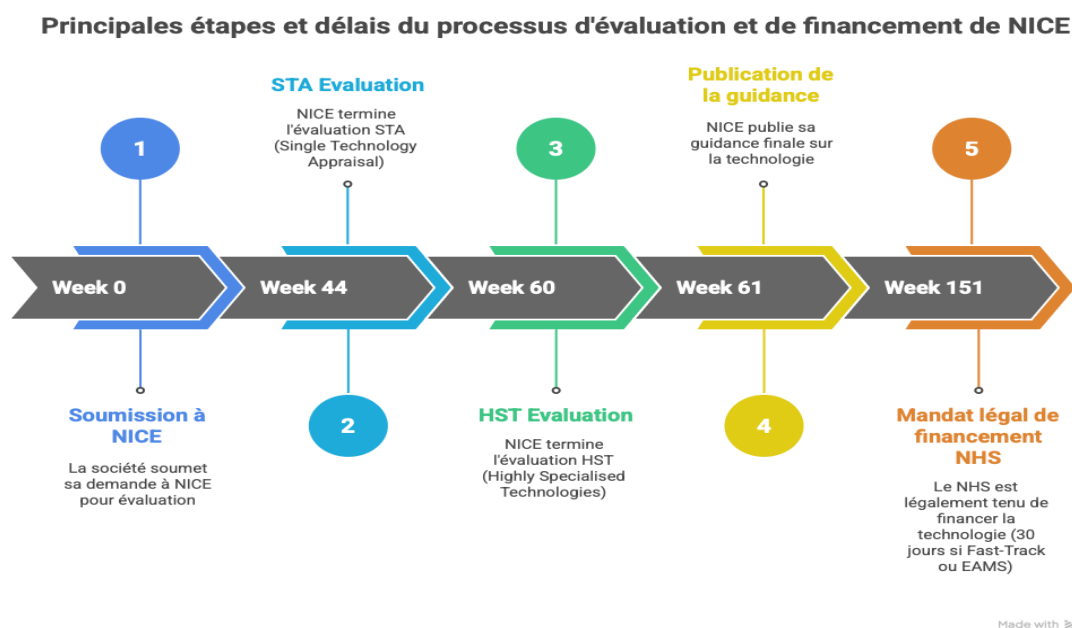


Figure 7: Processus et délais de remboursement des médicaments en Royaume-Unis.(Anzola et coll. 2025, Boysen et coll. 2016, NICE 2018)

3.3. Critères d'évaluation

Critère	STA	HST
ICER seuil	£20 000-30 000 / QALY	£100 000-300 000 / QALY
Gravité / pondération	Modificateur de sévérité : +1,7× pour des pertes > 12 QALY (Morel et coll. 2023)	Non
Budget impact	Test à £40 millions/an entraînant une négociation commerciale (NHS England 2023)	Identique
Incertitude	Managed Access Agreement (MAA) via le Cancer Drugs Fund ou l'Innovative Medicines Fund (NICE 2022)	Probation de 5 ans(NICE 2022)

3.4. Dispositifs spécifiques

- Early Access to Medicines Scheme (EAMS) : dispositif d'accès pré-AMM sous l'égide de la MHRA, avec un financement assuré dans les 30 jours suivant une *guidance* positive (NICE. 2021).

- Commercial Access Agreements : accords commerciaux comprenant des rebates confidentiels, des mises à disposition gratuites (free stock) et des plafonds de coûts (cost caps) (NHS England. 2023).
- Budget Impact Test : mécanisme mis en œuvre en 2017 permettant un lissage des dépenses lorsque l'impact budgétaire dépasse £40 millions par an (NICE 2017).

3.5. Accès patient

Après une recommandation favorable, le traitement doit être disponible sans restriction locale ; les CCG/ICB sont tenus de l'inscrire au formulaire dans un délai de 90 jours (NHS England 2021).

3.6. Forces et faiblesses

- Forces : mandat légal de 90 jours garantissant une mise à disposition rapide après recommandation positive (NICE 2021).
- Prévisibilité : transparence des seuils d'ICER et cadre VPAG contribuant à la stabilisation budgétaire (NHS England 2023).
- Faiblesses : seuls 33 % des médicaments orphelins (OMP) bénéficient de la voie HST ; les autres relèvent de la STA, associée à un taux de refus plus élevé (Morel et coll. 2023) ; seuil de £30 000/QALY jugé trop restrictif pour certains ultra-orphelins (UK Parliament POST 2022).

Chapitre IV : Discussion

Dans ce chapitre, nous allons examiner les résultats obtenus à travers la revue de littérature et proposer des recommandations pour améliorer l'accès aux médicaments orphelins en Belgique, en France et au Royaume-Uni. L'objectif est de tirer des conclusions générales sur les pratiques observées dans ces pays et d'explorer les moyens d'optimiser les politiques d'accès aux médicaments orphelins, tout en prenant en compte les contraintes économiques et les besoins des patients atteints de maladies rares.

I. Synthèse des résultats

L'analyse met en évidence des délais d'accès différents aux médicaments orphelins dans les trois pays. En Belgique, malgré une amélioration récente de la disponibilité, les délais restent relativement longs : d'après l'indicateur WAIT 2024, le délai entre l'autorisation européenne

et l'accès au remboursement est de 476 jours en médiane, pour une moyenne de 645 jours entre l'AMM EMA et la disponibilité pour les patients, en amélioration par rapport à 2019 (EFPIA/IQVIA, 2024). La décomposition des délais indique qu'environ 150 jours s'écoulent en moyenne entre l'approbation EMA et la soumission du dossier de remboursement en Belgique, tandis que la procédure d'inscription est encadrée par un délai réglementaire maximal de 180 jours ; en pratique, la durée effective, intégrant suspensions et négociations, est plutôt estimée à 450-500 jours (INAMI, 2024). En France, les délais sont également élevés en comparaison européenne : selon WAIT 2024, le délai médian entre l'autorisation EMA et la disponibilité remboursée atteint 573 jours, avec une moyenne de 597 jours ; toutefois, en excluant les médicaments bénéficiant d'un accès précoce, ces délais diminuent à 445 jours en médiane et 420 jours en moyenne (EFPIA/IQVIA, 2024). Sur le plan procédural, la Commission de la Transparence dispose d'un délai standard d'évaluation de 90 jours, pouvant être réduit à 30 jours via une procédure accélérée, tandis que l'accès précoce comprend un délai d'instruction d'environ 60 jours (HAS, 2023 ; ANSM/HAS, 2021). Enfin, au Royaume-Uni, les délais sont globalement plus courts mais variables selon la nation : WAIT 2024 rapporte une moyenne située entre 365 et 420 jours entre l'AMM EMA et l'accès effectif au remboursement, avec une moyenne de 420 jours et une médiane de 338 jours en Angleterre (taux de disponibilité 61 %), et une moyenne de 365 jours et une médiane de 306 jours en Écosse (taux de disponibilité 54 %) (EFPIA/IQVIA, 2024).

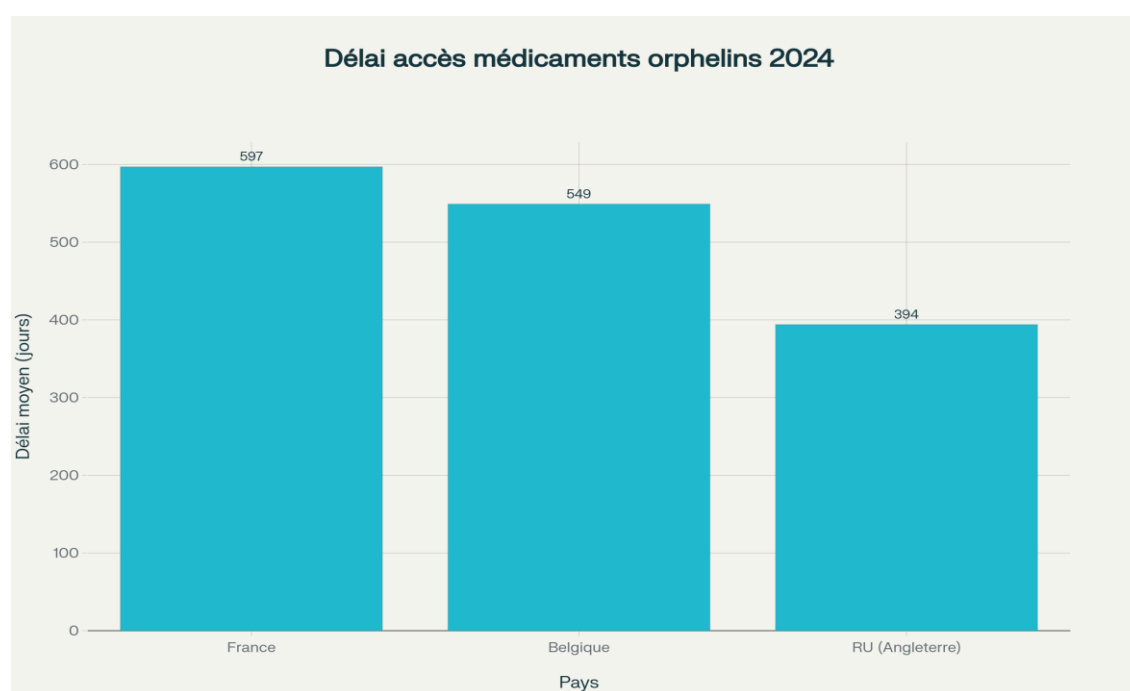


Figure 8: Comparaison du délai moyen d'accès aux médicaments orphelins entre la France, la Belgique et le Royaume-Uni.

II. Discussion critique des politiques de remboursement

L'analyse comparative met en évidence des arbitrages contrastés entre rapidité d'accès, rigueur d'évaluation et soutenabilité budgétaire dans les trois pays étudiés. En Belgique, l'articulation entre la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) et le recours fréquent aux *Managed Entry Agreements* (MEA) peut favoriser une prise en charge plus rapide, mais la confidentialité des remises négociées limite la transparence, empêche une évaluation externe robuste de la soutenabilité et réduit la comparabilité entre pays européens (Bouvy et coll. 2018 ; Thanimalai et coll. 2021). En France, le processus s'appuie sur une évaluation clinique structurée autour du SMR/ASMR, avec une possible expertise médico-économique par la CEESP, ce qui renforce la hiérarchisation scientifique des innovations, mais peut contribuer à allonger les délais entre l'AMM et l'accès remboursé dans un enchaînement institutionnel séquentiel (Blonda et coll. 2021). Au Royaume-Uni, la prédictibilité budgétaire est encadrée par le *Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing, Access and Growth* (VPAG), qui fixe un mécanisme de plafonnement/cadrage de la croissance des ventes de médicaments de marque au NHS, mais les exigences de coût-efficacité appliquées dans la voie *Single Technology Appraisal* (STA) restent difficiles à satisfaire pour de nombreux traitements de maladies rares, ce qui explique que la majorité des technologies de maladies rares ne relève pas de la voie *Highly Specialised Technologies* (HST), dont les critères de routage incluent notamment une population éligible très restreinte en Angleterre (Department of Health and Social Care, 2023 ; Hale et coll. 2023 ; NICE, 2024).

III. Limites et obstacles observés

Plusieurs limites et obstacles ressortent de l'analyse comparative des politiques d'accès aux médicaments orphelins en Belgique, en France et au Royaume-Uni, relevant à la fois de contraintes méthodologiques, réglementaires, économiques et structurelles propres au champ des maladies rares. Sur le plan méthodologique, l'hétérogénéité des définitions de l'« accès » constitue une limite majeure : selon les sources, il peut renvoyer à l'AMM, à la disponibilité hospitalière, au remboursement ou à l'accès effectif des patients, ce qui complique les comparaisons internationales et influence les conclusions selon le niveau d'analyse retenu (Michel 2012). Cette difficulté est renforcée par la faible transparence des décisions nationales, notamment en raison de la confidentialité des accords de type *managed entry agreements*, qui empêche une évaluation précise des prix nets et de la soutenabilité économique (Bouvy et coll. 2018).

Les obstacles réglementaires représentent une seconde limite structurante : malgré l’harmonisation européenne de la désignation orpheline et de l’AMM, l’accès effectif demeure conditionné par des procédures nationales de remboursement, générant d’importantes disparités entre pays (Michel 2012). Au Royaume-Uni, l’évaluation médico-économique constitue un filtre particulièrement déterminant, les médicaments orphelins échouant plus fréquemment à satisfaire les critères de coût-efficacité des procédures standards en raison de prix élevés et de données cliniques limitées ; les voies spécifiques existantes restent sélectives et ne concernent qu’une partie restreinte des traitements (Clarke et coll. 2021 ; Hale et coll. 2023).

Les contraintes économiques constituent un frein transversal : les prix élevés des médicaments orphelins, liés à la faible taille des populations, aux coûts de développement et à l’incertitude clinique persistante, exercent une pression croissante sur les systèmes de santé et favorisent le recours à des mécanismes de partage du risque, dont l’efficacité dépend toutefois de la production de données robustes en vie réelle (Michel 2012 ; Bouvy et coll. 2018). À ces limites s’ajoutent des obstacles structurels et organisationnels, marqués par la fragmentation de l’expertise, le nombre restreint de centres spécialisés et la variabilité territoriale de la prise en charge, particulièrement déterminants pour les maladies ultra-rares (Tambuyzer et coll. 2020). Enfin, la faible prévalence limite la qualité et la quantité des preuves cliniques disponibles, ce qui entretient une incertitude centrale lors des décisions d’évaluation et explique en partie les divergences observées entre payeurs ; le développement de registres et de bases de données constitue une réponse essentielle, mais encore inégalement structurée selon les pathologies (Tambuyzer et coll. 2020 ; Orphanet 2023).

VI. Recherches futures

Si cette étude apporte un éclairage nouveau sur l’accès aux médicaments orphelins en Belgique, en France et au Royaume-Uni, elle ouvre également plusieurs perspectives de recherche futures. En premier lieu, le développement d’études longitudinales apparaît indispensable afin d’évaluer l’impact à long terme des traitements orphelins, tant en termes d’efficacité clinique que de qualité de vie des patients. En raison du recul souvent limité au moment de l’autorisation de mise sur le marché, lié à la taille réduite et à la durée restreinte des essais cliniques, l’effet réel de ces traitements sur l’histoire naturelle des maladies demeure parfois incertain (Hulsbosch et coll. 2025). La collecte de données de vie réelle via des registres de patients constitue à cet égard un outil central pour documenter l’évolution clinique sous traitement, l’éventuelle

réduction des complications ou des hospitalisations, ainsi que les coûts indirects évités, et pour guider l'ajustement des politiques de remboursement sur des bases plus solides.

Par ailleurs, l'analyse comparative gagnerait à être étendue à d'autres pays et systèmes de santé. L'inclusion d'États européens supplémentaires, tels que les pays nordiques ou certains pays d'Europe de l'Est, permettrait de dresser un panorama plus complet des pratiques d'accès aux médicaments orphelins. De même, une comparaison avec des pays non européens, notamment le Canada, les États-Unis ou le Japon, offrirait un éclairage complémentaire sur l'influence des modèles de financement, de régulation et d'évaluation des technologies de santé sur l'accès aux traitements des maladies rares. De telles analyses internationales pourraient contribuer à identifier des bonnes pratiques et à formuler des recommandations globales en faveur d'une meilleure harmonisation des politiques, au bénéfice des patients (Zamora et coll. 2019).

Enfin, le suivi de l'émergence continue de nouvelles thérapies orphelines constitue un axe de recherche majeur. Le dynamisme actuel de la recherche et développement se traduit par une proportion croissante de médicaments nouvellement autorisés ciblant des maladies rares, témoignant d'un flux soutenu de thérapies innovantes entrant sur le marché chaque année. Cette évolution implique néanmoins une vigilance accrue de la part des décideurs, qui devront continuer à évaluer rigoureusement ces traitements sur les plans clinique et médico-économique. Des études futures centrées sur des analyses de cas d'introduction récente de médicaments orphelins, portant sur les délais d'accès, les modalités d'évaluation et les mécanismes de financement mis en œuvre, permettraient de suivre l'évolution des politiques dans le temps, d'identifier de nouveaux obstacles ou améliorations et d'ajuster les stratégies de prise en charge. Une veille scientifique et économique permanente apparaît ainsi indispensable pour accompagner l'arrivée de ces thérapies souvent révolutionnaires tout en préservant les objectifs d'équité et de soutenabilité des systèmes de santé.

Chapitre V: Conclusion

I. Principales conclusions

Cette étude comparative sur l'accès aux médicaments orphelins en Belgique, en France et au Royaume-Uni met en évidence des disparités marquées entre systèmes de santé, résultant de différences dans les cadres réglementaires, les politiques de prix et de remboursement, ainsi que dans les modalités d'évaluation médico-économique. La France et la Belgique se distinguent par l'existence de mécanismes d'accès précoce permettant une mise à disposition

anticipée de certains traitements avant l'autorisation formelle, tandis qu'en Angleterre, l'évaluation rigoureuse conduite par le NICE constitue un filtre déterminant pouvant retarder ou limiter l'accès effectif des patients. Ces divergences se traduisent par des inégalités concrètes de disponibilité, une proportion nettement plus élevée de médicaments orphelins étant accessibles en France ou en Allemagne qu'en Angleterre, ce qui souligne l'impact direct des politiques nationales sur l'accès aux thérapies innovantes (Zamora et coll. 2019).

Les contraintes économiques apparaissent comme un facteur central expliquant ces écarts. Les médicaments orphelins sont fréquemment associés à des prix très élevés, qui posent un défi majeur de soutenabilité pour les systèmes de santé. Certains traitements atteignent des coûts annuels de plusieurs centaines de milliers d'euros, comme l'illustre l'exemple du nusinersen (Spinraza), dont le prix particulièrement élevé a suscité de nombreux débats sur la viabilité du financement public à long terme (Staton, 2017). Plus largement, le niveau de prix des médicaments orphelins est identifié comme l'un des déterminants majeurs des disparités d'accès entre pays européens, conduisant plusieurs auteurs à dénoncer des pratiques tarifaires excessives et à plaider pour une coopération internationale renforcée afin de mieux maîtriser ces coûts (Luzzatto et coll. 2018).

Au-delà des considérations économiques, l'accès aux médicaments orphelins est souvent restreint par des critères d'éligibilité stricts, définis afin de cibler les patients les plus sévèrement atteints et d'optimiser le rapport coût-efficacité. Si ces critères répondent à une logique de priorisation des ressources, ils peuvent également exclure des patients à des stades plus précoces ou présentant des formes moins graves de la maladie, soulevant ainsi des enjeux d'équité et de justice sociale. Cette situation entre en tension avec les principes d'universalité, d'équité et de solidarité rappelés au niveau européen pour les maladies rares, selon lesquels tous les patients devraient pouvoir accéder à des soins de qualité indépendamment de la rareté de leur pathologie.

Enfin, l'analyse met en évidence un mécanisme explicatif commun aux trois pays : le délai d'accès résulte principalement du temps cumulé entre l'autorisation de mise sur le marché et la décision nationale de remboursement, dont le rythme dépend étroitement de l'architecture institutionnelle propre à chaque système de santé. En Belgique, la multiplicité des étapes entre fixation du prix et décision de remboursement, malgré une certaine flexibilité accordée aux médicaments orphelins, tend à allonger les délais en raison de négociations itératives et d'échanges contractuels. En France, la succession des évaluations par la HAS et des

négociations de prix renforce la robustesse de l'expertise mais prolonge mécaniquement le délai d'accès, même si les dispositifs d'accès précoce en atténuent partiellement l'impact. Au Royaume-Uni, l'évaluation par le NICE peut conduire à un accès rapide une fois la recommandation obtenue, mais cette rapidité demeure conditionnée à la capacité du médicament à satisfaire des exigences strictes d'efficacité ou à être orienté vers des voies dédiées, expliquant la coexistence de délais relativement maîtrisés avec une disponibilité plus sélective.

II. Implications pour la pratique

Les disparités et obstacles identifiés ont des implications importantes pour la pratique clinique et les politiques de santé publique relatives aux maladies rares et aux médicaments orphelins. Elles rappellent que l'accès aux traitements demeure inégal selon le contexte national, ce qui doit être intégré tant dans la prise de décision clinique, notamment l'orientation vers des programmes d'accès précoce ou des essais cliniques, que dans l'élaboration des politiques de remboursement. Les patients atteints de maladies rares restent fréquemment marginalisés au sein des systèmes de santé, historiquement qualifiés d'« orphelins » en raison d'une prise en charge insuffisante, ce qui impose une approche plus globale, proactive et cohérente afin de garantir un accès équitable aux thérapies innovantes, indépendamment de la rareté de la pathologie.

Dans cette perspective, l'assouplissement des critères d'éligibilité apparaît comme un levier majeur d'amélioration. Une réévaluation des critères d'accès aux médicaments orphelins permettrait d'éviter l'exclusion de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement, notamment ceux présentant des formes moins avancées ou moins sévères, dès lors que le rapport bénéfice-risque demeure favorable. Une personnalisation accrue des décisions, par exemple via des comités multidisciplinaires examinant les situations au cas par cas, pourrait améliorer l'équité d'accès tout en préservant la soutenabilité financière, en cohérence avec les principes européens d'égalité de prise en charge des maladies rares (Merlini et coll. 2020).

Par ailleurs, les résultats soulignent la nécessité de repenser les stratégies de prix et de remboursement afin d'éviter que le coût élevé des médicaments orphelins ne constitue un obstacle majeur. Des politiques de tarification davantage fondées sur la valeur thérapeutique réelle et le déploiement de modèles innovants de remboursement, tels que les accords de partage de risque, peuvent contribuer à concilier accès et soutenabilité. L'expérience britannique illustre

le potentiel de ces dispositifs, avec un recours étendu à des accords financiers ou conditionnés aux résultats cliniques pour faciliter l'accès aux thérapies onéreuses, y compris pour les médicaments orphelins, permettant de réduire le coût net pour le payeur public tout en maintenant la disponibilité des traitements pour les patients (Gurung, 2025).

III. Perspectives et recommandations

Au regard des conclusions précédentes, cette étude souligne la nécessité de repenser certaines politiques d'accès aux médicaments orphelins afin d'améliorer simultanément l'équité pour les patients et l'efficacité de l'allocation des ressources, tout en préservant l'incitation à l'innovation thérapeutique. La réduction des délais entre l'identification d'un médicament prometteur et son accès effectif pour les patients apparaît comme un objectif prioritaire. L'extension et l'harmonisation des dispositifs d'accès accéléré et d'accès précoce à l'échelle européenne, en s'inspirant notamment des ATU françaises ou des EAMS britanniques, pourraient constituer une réponse adaptée pour les médicaments orphelins répondant à un besoin médical non couvert. L'expérience acquise lors de la pandémie de COVID-19 a démontré qu'un raccourcissement substantiel des procédures d'évaluation et d'autorisation est possible sans compromettre la sécurité des patients, ce qui plaide en faveur de la transposition de certaines mesures d'urgence au champ des maladies rares, afin de limiter la progression de pathologies sévères et d'éviter des pertes de chance pour les patients (Merlini et coll. 2020). Parallèlement, l'étude met en évidence l'intérêt de mécanismes financiers dédiés pour faire face à l'impact budgétaire des traitements orphelins les plus coûteux. La mise en place de fonds de solidarité nationaux ou supranationaux permettrait de mutualiser les coûts de ces thérapies et d'éviter que leur financement ne repose sur un nombre restreint d'acteurs ou de structures. Des initiatives existantes, telles que le Fonds des maladies rares en Belgique, illustrent la pertinence de cette approche. À l'échelle européenne, des mécanismes de cofinancement ou de paiements échelonnés dans le temps, notamment pour les thérapies géniques à coût unique très élevé, pourraient contribuer à concilier l'accès des patients et la soutenabilité économique à long terme des systèmes de santé.

L'incertitude scientifique persistante entourant l'efficacité réelle de nombreux médicaments orphelins au moment de leur mise sur le marché justifie également une évolution vers des modèles d'évaluation continue post-AMM fondés sur les résultats en vie réelle. Le renforcement des dispositifs de suivi, via des registres de patients et une pharmacovigilance active, permettrait d'ajuster les conditions de remboursement en fonction des bénéfices

observés à long terme. Les accords de remboursement conditionnés aux résultats cliniques, ou modèles de type « pay for performance », offrent à cet égard une approche prometteuse pour aligner le prix effectif des traitements sur leur valeur thérapeutique réelle, au bénéfice à la fois des patients et des payeurs.

Enfin, le renforcement de la coopération et de l'harmonisation entre systèmes de santé apparaît comme un levier transversal indispensable. Une coordination accrue des politiques pharmaceutiques européennes, qu'il s'agisse des évaluations cliniques conjointes, des critères de remboursement ou des négociations tarifaires, pourrait réduire les duplications, accélérer l'accès aux médicaments orphelins et limiter les inégalités entre pays. Les initiatives européennes en matière d'évaluations conjointes des technologies de santé, ainsi que le rôle des réseaux de référence européens et des collaborations entre payeurs, constituent des avancées importantes dans cette direction. À terme, une approche plus solidaire et coordonnée permettrait de mieux équilibrer le rapport de force avec l'industrie pharmaceutique, d'obtenir des conditions tarifaires plus équitables et de garantir que l'innovation médicale s'accompagne d'un accès juste et soutenable pour l'ensemble des patients atteints de maladies rares.

Références

Alum EU, Ekpang Ii JE, Ekpang PO, Ainebyoona C, Nwagu KE, Nwuruku OA, Muhammad K. (2025) Toward an ethical future for orphan drugs: balancing access, affordability, and innovation. *Journal of Medical Economics* 28(1), 1869-1886

Bouvy JC, Sapede C, Garner S. (2018) Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in the Context of Adaptive Pathways in Europe. *Frontiers in Pharmacology* 9, 280.

Clarke S, Ellis M, Brownrigg J. (2021) The impact of rarity in NICE's health technology appraisals. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16, 218

Delcroix-Lopes S, Amer N, Chaignot C, Pelletan C. (2025) Early access to medicines with added therapeutic value: Measuring and comparing time to medicines access in England, France, Germany, Italy and Spain. *Health Policy* 157, 105317

Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. (2015) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, Oxford.

Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. (2007) Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 23, 36-42.

Glaubitz R, Heinrich L, Tesch F, Seifert M, Reber KC, Marschall U, Schmitt J, Müller G. (2025) The cost of the diagnostic odyssey of patients with suspected rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 20, 222

Guillevin L. (2016) L'évaluation des médicaments dans les maladies rares. *Med Sci (Paris)* 32, 19–22

Jakubowski S, Holko P, Nowak R, Warmuth M, Dooms M, Salminen O, Cortial L, Selke GW, Georgi C, Magnússon E, Crisafulli S, Strijbosch F, Mueller T, Grieve E, Danés I, Kawalec P. (2024) Clinical and non-clinical aspects of reimbursement policy for orphan drugs in selected European countries. *Frontiers in Pharmacology* 15, 1498386

Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, Costa E, Simoens S, Schaefer F, Roos JCP, Merlini G, Kääriäinen H, Garattini S, Hollak CE, Remuzzi G; Second Workshop on Orphan Drugs

participants. (2018) Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet* 392, 791-794.

McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. (2005) The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 23, 523-532.

Merlini G, Gribben J, Macintyre E, Piggin M, Doeswijk R. (2020) Access to Affordable Orphan Medicines in Europe: An EHA Position Paper. *HemaSphere* 4, e477.

Michel M. (2012) Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 12, 23-29.

Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xoxi E, Simoens S. (2013) Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8, 198.

Nicod E, Kanavos P, Upadhyaya S. (2021) Access to orphan drugs in the UK: evolving challenges and policy responses. *Health Policy* 125, 882-890.

O'Neill P, Devlin N, Appleby J. (2020) Inequalities in access to new medicines in the UK. *BMJ* 369, m1379.

Raimond VC, Feldman WB, Rome BN, Kesselheim AS. (2021) Why France spends less than the United States on drugs: a comparative study of drug pricing and pricing regulation. *Milbank Quarterly* 99, 240–272.

Rémuzat C, Toumi M, Falissard B. (2013) New drug regulations in France: what are the impacts on market access? Part 2 – impacts on market access and impacts for the pharmaceutical industry. *Journal of Market Access & Health Policy* 1, 20892

Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, Hughes DA; International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Rare Disease Special Interest Group. (2015) Rare disease terminology and definitions-a systematic global review: report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health* 18, 906-914.

Rodwell C, Aymé S. (2015) Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochimica et Biophysica Acta* 1852, 2329-2335.

Stawowczyk E, Malinowski KP, Kawalec P, Bobiński R, Siwiec J, Panteli D, Eckhardt H, Simoens S, Agusti A, Doms M, Pilc A. (2019) Reimbursement Status and Recommendations Related to Orphan Drugs in European Countries. *Frontiers in Pharmacology* 10, 1279.

Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, Valentine J, Davies K, Groft SC, Preti R, Oprea TI, Prunotto M. (2020) Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nature Reviews Drug Discovery* 19, 93-111.

Thanimalai S, Choon WY, Lee KKC. (2021) Stakeholder views of managed entry agreements: a literature review of national studies. *Health Policy OPEN* 2, 100032.

Zamora B, Maignen F, O'Neill P, Mestre-Ferrandiz J, Garau M. (2019) Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14, 95.

Sites internet :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). « Usage compassionnel - Programmes médicaux d'urgence ». AFMPS [En ligne]. (s.d.). Adresse : https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/usage_compassionnel_-_programmes_medicaux_d_urgence (Page consultée le 06 novembre 2025).

Anzola D, Gonçalves Bradley D, Brown S. « The Phantom Menace: How Appeals and Extra Consultations Prolong the HST Pathway ». STRATENYM [En ligne]. (2025, mars). Adresse : https://www.stratenym.com/wp-content/uploads/2025/03/Stratenym_HST-time-analysis-poster-appendix.pdf (Page consultée le 12 avril 2025). [Stratenym](https://www.stratenym.com/)

Boysen M, George E, Prescott J, McCracken F, Crabb N. « EAMS – procedures at NICE ». National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [En ligne]. (2016, janvier). Adresse : <https://www.nice.org.uk/media/default/about/who-we-are/policies-and-procedures/eams-process-jan-16.pdf> (Page consultée le 15 juillet 2025). [Institut NICE](https://www.nice.org.uk/)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). « Single technology appraisal (STA) timeline ». NICE [En ligne]. (s.d.). Adresse : <https://www.nice.org.uk/what-nice-does/our-guidance/about-technology-appraisal-guidance/our-methods-and-processes-health-technology-evaluation-manual/technology-appraisal-processes-and-timelines/single-technology-appraisal-timeline> (Page consultée le 12 novembre 2024). [Institut NICE](#)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). « Guide to the technology appraisal process ». NICE [En ligne]. (2018, avril). Adresse : <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/technology-appraisal-processes-guide-apr-2018.pdf> (Page consultée le 3 septembre 2024). [Institut NICE](#)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). « Réforme de l'accès précoce et compassionnel aux médicaments ». ANSM [En ligne]. (2021). Adresse : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/reforme-de-laccess-precoce-et-compassionnel-aux-medicaments> (Page consultée le 06 janvier 2024)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ; Haute Autorité de Santé (HAS). « Accès précoces : guide d'accompagnement des laboratoires ». ANSM/HAS [En ligne]. (2021). Adresse : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/08/04/acces-precoces-guide-accompagnement-des-laboratoires-1.pdf> (Page consultée le 07 janvier 2025).

APMnews. « Rapport d'activité du CEPS : décisions de prix et délais réglementaires ». APMnews [En ligne]. (2022). Adresse : https://www.apmnews.com/documents/202212270945380.ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22_1_compressed.pdf (Page consultée le 07 janvier 2024).

Comité économique des produits de santé (CEPS). « Rapport d'activité 2022 ». CEPS [En ligne]. (2023). Adresse : https://health-data-hub.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-11/ceps_ra2022.pdf (Page consultée le 07 janvier 2025).

Commission européenne. « Commission Decision 2013/C 219/04 on the setting up of the Commission expert group on rare diseases ». EUR-Lex [En ligne]. (2013).
Adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32013D0731>
(Page consultée le 07 janvier 2024).

Commission européenne. « Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products ». EUR-Lex [En ligne]. (2000).
Adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726> (Page consultée le 30 janvier 2025).

Commission européenne. « Expert Group on Public Health ». European Commission - Public Health [En ligne]. (s.d.).
Adresse : https://health.ec.europa.eu/expert-group-public-health_en (Page consultée le 30 janvier 2024).

Commission européenne. « Horizon Europe - Health research and innovation ». European Commission - Research & Innovation [En ligne]. (s.d.).
Adresse : https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health_en
(Page consultée le 31 Janvier 2025).

Commission européenne. « Modernising EU pharmaceutical legislation ». European Commission - Public Health [En ligne]. (2025).
Adresse : https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/modernising-eu-pharmaceutical-legislation_en
(Page consultée le 31 janvier 2025).

Commission européenne. « Orphan medicinal products ». European Commission - Public Health [En ligne]. (s.d.).
Adresse : https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/orphan-medicinal-products_en
(Page consultée le 07 octobre 2024).

Commission européenne. « Policies on orphan medicinal products ». European Commission [En ligne]. (s.d.).
Adresse : https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/policies_orphan_en.pdf
(Page consultée le 12 decembre 2025).

Commission européenne. « Rare diseases and European Reference Networks: rare diseases ». European Commission - Public Health [En ligne]. (s.d.). Adresse : https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en (Page consultée le 5 octobre 2024).

Department of Health and Social Care (DHSC). « Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing, Access and Growth (VPAG) ». GOV.UK [En ligne]. (2023). Adresse : https://assets.publishing.service.gov.uk/media/657b1b94a78c1a001417dfee/Voluntary_scheme_for_branded_medicines_pricing_access_and_growth_v2.pdf (Page consultée le 09 octobre 2025).

DLA Piper. « Managed entry agreements under scrutiny once more in Belgium ». DLA Piper [En ligne]. (2024). Adresse : <https://www.dlapiper.com/insights/blogs/cortex-life-sciences-insights/2024/managed-entry-agreements-under-scrutiny-once-more-in-belgium> (Page consultée le 10 octobre 2024).

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). « The Patient W.A.I.T. Indicator 2024 Survey ». EFPIA [En ligne]. (2024). Adresse : <https://efpia.eu/media/vtapbere/efpia-patient-wait-indicator-2024.pdf> (Page consultée le 12 novembre 2025). (efpia.eu)

Agence européenne des médicaments (EMA). « Orphan designation: research and development ». EMA [En ligne]. (s.d.). Adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/orphan-designation-research-development> (Page consultée le 26 octobre 2024). ([European Medicines Agency \(EMA\)](https://www.ema.europa.eu))

Agence européenne des médicaments (EMA). « Fees for human medicines ». EMA [En ligne]. (2025). Adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/fees-payable-european-medicines-agency/fees-human-medicines> (Page consultée le 19 décembre 2025). ([European Medicines Agency \(EMA\)](https://www.ema.europa.eu))

Agence européenne des médicaments (EMA). « Guidance for Applicants seeking scientific advice and protocol assistance ». EMA [En ligne]. (2025).

Adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf

(Page consultée le 15 novembre 2024). ([European Medicines Agency \(EMA\)](#))

Agence européenne des médicaments (EMA). « Orphan medicines figures 2000-2024 ». EMA [En ligne]. (2025).

Adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2024_en.pdf

(Page consultée le 2 octobre 2025). ([European Medicines Agency \(EMA\)](#))

EURORDIS. « Orphan Medicines Regulation ». EURORDIS [En ligne]. (s.d.).

Adresse : <https://www.eurordis.org/information-support/list-of-the-marketing-authorisations/orphan-medicines-regulation/>

(Page consultée le 05 novembre 2024).

Global Legal Insights. « Pricing & Reimbursement Laws and Regulations: Belgium 2025 ».

Global Legal Insights [En ligne]. (2025).

Adresse : <https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/belgium>

(Page consultée le 12 Juillet 2025).

Haute Autorité de Santé (HAS). « Commission de la transparence (CT) ». HAS [En ligne]. (2024).

Adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence-ct

(Page consultée le 17 juin 2025). ([Haute Autorité de Santé](#))

Haute Autorité de Santé (HAS). « Rapport d'activité 2022 de la Commission de la Transparence », HAS [En ligne]. (2023).

Adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3448754/fr/rapport-d-activite-2022-de-la-ct

(Page consultée le 4 decembre 2024).

Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). « Demander le remboursement d'un médicament orphelin ou d'une spécialité pharmaceutique remboursable dans le cadre d'une

maladie rare ». INAMI [En ligne]. (s.d.).
Adresse : <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/soins-de-sante-cout-et-remboursement/les-prestations-de-sante-que-vous-rembourse-votre-mutualite/medicaments/remboursement-d-un-medicament/medicaments-orphelins/demander-le-remboursement-d-un-medicament-orphelin-ou-d-une-specialite-pharmaceutique-remboursable-dans-le-cadre-d-une-maladie-rare>
(Page consultée le 12 novembre 2024). ([INAMI](#))

Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). « Délais de remboursement des médicaments innovants en Belgique : aperçu détaillé ». INAMI [En ligne]. (s.d.).
Adresse : <https://www.inami.fgov.be/fr/statistiques/statistiques-des-medicaments/delais-de-remboursement-des-medicaments-innovants-en-belgique-apercu-detaille>
(Page consultée le 29 juillet 2025). ([Orpha.net](#))

ISPOR. « Managed Entry Agreements in Belgium ». ISPOR [En ligne]. (2022).
Adresse : <https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/isor-2022belgian-meas-pdf.pdf>
(Page consultée le 3 octobre 2024).

KCE - Centre fédéral d'expertise des soins de santé. « Improve the Belgian process for managed entry agreements ». KCE [En ligne]. (2017).
Adresse : https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_288_Improve_Belgian_process_managed_entry_agreements_Report.pdf
(Page consultée le 10 novembre 2025).

KCE - Centre fédéral d'expertise des soins de santé. « NEED assessment framework: Assessing patients and societal unmet needs (KCE Report 377C1) ». KCE [En ligne]. (2024).
Adresse : https://kce.fgov.be/sites/default/files/2024-07/KCE_377C1_NEED_Framework_report.pdf (Page consultée le 13 décembre 2024). ([KCE](#))

Leem (Les Entreprises du Médicament). « La régulation économique du médicament en France : les principaux mécanismes ». Leem [En ligne]. (2022).
Adresse : https://www.leem.org/sites/default/files/2022-07/regulation_economique_medicament_france.pdf
(Page consultée le 12 mai 2025). ([leem.org](#))

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). « Early Access to Medicines Scheme (EAMS) ». GOV.UK [En ligne]. (s.d.).
Adresse : <https://www.gov.uk/guidance/early-access-to-medicines-scheme-eams>
(Page consultée le 7 octobre 2024). ([GOV.UK](#))

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). « Orphan medicine designation and incentives ». GOV.UK [En ligne]. (s.d.).
Adresse : <https://www.gov.uk/government/publications/orphan-medicines-designation-and-incentives> (Page consultée le 28 septembre 2025). ([GOV.UK](#))

National Health Service (NHS) England. « NHS commercial framework for new medicines ». NHS England [En ligne]. (2024).
Adresse : <https://www.england.nhs.uk/long-read/nhs-commercial-framework-for-new-medicines/>
(Page consultée le 12 juillet 2025). ([NHS Angleterre](#))

NICE. « NICE health technology evaluations: the manual ». NICE [En ligne]. (2022).
Adresse : <https://www.nice.org.uk/process/pmg36>
(Page consultée le 5 octobre 2024). ([NICE](#))

NICE. « Achieving and demonstrating compliance ». NICE [En ligne]. (s.d.).
Adresse : <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/achieving-and-demonstrating-compliance> (Page consultée le 19 novembre 2025). ([GOV.UK](#))

NICE. « Supporting information: Highly specialised technologies (HST) routing criteria - draft consultation document ». NICE [En ligne]. (2024).
Adresse : <https://www.nice.org.uk/process/pmg46/update/pmg46-update-1/documents/supporting-documentation> (Page consultée le 8 décembre 2025). ([NICE](#))

Orphanet. « About orphan drugs in Europe ». Orphanet [En ligne]. (s.d.).
Adresse : <https://www.orpha.net/en/other-information/about-orphan-drugs?stapage=europe>
(Page consultée le 4 novembre 2024).

Orphanet. « About rare diseases ». Orphanet [En ligne]. (s.d.).
Adresse : <https://www.orpha.net/en/about-rare-diseases>
(Page consultée le 19 juin 2025). ([Public Health](#))

OrphaData. « Epidemiology of Rare Diseases ». OrphaData [En ligne]. (2024).
Adresse : <https://www.orphadata.com/wp-content/uploads/2024/03/Epidemiology-of-Rare-Diseases.pdf> (Page consultée le 14 décembre 2024). ([rd-action.eu](#))

Remap Consulting. « HST or STA? Navigating NICE's dual pathways for market access success ». Remap Consulting [En ligne]. (2025).
Adresse : <https://remapconsulting.com/hst-or-sta-navigating-nices-dual-pathways-for-market-access-success/> Page consultée le 25 juillet 2025).

Scottish Medicines Consortium (SMC). « Ultra-orphan medicines for extremely rare conditions ». SMC [En ligne]. (2018).
Adresse : <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>
(Page consultée le 14 septembre 2024). ([Scottish Medicines Consortium](#))

Scottish Medicines Consortium (SMC). « Interim acceptance decision option ». SMC [En ligne]. (2018).
Adresse : <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/interim-acceptance-decision-option/>
(Page consultée le 12 décembre 2025). ([Scottish Medicines Consortium](#))

Sciensano. « Maladies rares ». Sciensano [En ligne]. (s.d.).
Adresse : <https://www.sciensano.be/fr/themes/maladies-rares>
(Page consultée le 27 décembre 2024). ([sciensano.be](#))

Service public fédéral Économie. « Médicaments remboursables originaux à usage humain ». SPF Économie [En ligne]. (2025).
Adresse : <https://economie.fgov.be/fr/themes/ventes/politique-des-prix/prix-reglementes/medicaments-usage-humain/medicaments-originaux/medicaments-remboursables>
(Page consultée le 14 juillet 2025). ([Economie](#))

Simon-Kucher & Partners. « France: recent developments in pricing and market access ». Simon-Kucher [En ligne]. (s.d.).

Adresse : <https://www.simon-kucher.com/en/insights/france-recent-developments-pricing-market-access>

(Page consultée le 7 décembre 2024).

Staton, T. « Biogen's \$375K Spinraza price puts a Sovaldi-style spotlight on rare disease meds ». FiercePharma [En ligne]. (2017).

Adresse : <https://www.fiercepharma.com/pharma/biogen-s-375k-spinraza-price-puts-a-sovaldi-style-spotlight-rare-disease-meds>

(Page consultée le 13 novembre 2025).

The King's Fund. « Access to new medicines in the English NHS ». The King's Fund [En ligne]. (s.d.).

Adresse : <https://www.kingsfund.org.uk/insight-and-analysis/long-reads/access-new-medicines-english-nhs>

(Page consultée le 14 septembre 2024).

UK Government. « Introducing new medicines in the NHS in the UK: pathway ». GOV.UK [En ligne]. (2025).

Adresse : <https://www.gov.uk/government/publications/introducing-new-medicines-in-the-nhs-in-the-uk/introducing-new-medicines-in-the-nhs-in-the-uk-pathway>

(Page consultée le 18 Avril 2025). ([GOV.UK](https://www.gov.uk))

UK Parliament - Parliamentary Office of Science and Technology. « Treating rare diseases: the challenge of orphan drugs ». POSTnote [En ligne]. (s.d.).

Adresse : <https://post.parliament.uk/treating-rare-diseases-the-challenge-of-orphan-drugs/>

(Page consultée le 15 octobre 2024).

York Health Economics Consortium (YHEC). « Highly Specialised Technologies (HST) ». YHEC [En ligne]. (s.d.).

Adresse : <https://www.yhec.co.uk/glossary/highly-specialised-technologies-hst/>

(Page consultée le 13 décembre 2025). ([European Medicines Agency \(EMA\)](https://www.ema.europa.eu))

Résumé

Les maladies rares ont un impact disproportionné et l'accès aux médicaments orphelins (MO) demeure complexe en raison de prix élevés, d'incertitudes cliniques et de parcours nationaux de remboursement hétérogènes. Ce mémoire compare les politiques d'accès aux MO en Belgique, en France et au Royaume-Uni, identifie les principaux freins (réglementaires, financiers, administratifs) et propose des pistes d'amélioration. La méthode repose sur une analyse comparative bibliographique (PubMed, ScienceDirect) fondée sur des descripteurs MeSH et des critères explicites d'inclusion/exclusion (principalement 2015-2025, FR/EN, articles évalués par des pairs et documents d'autorités). Les résultats, notamment issus de l'enquête WAIT 2024, montrent des délais d'accès contrastés : médiane 476 jours en Belgique, 573 jours en France (445 jours si l'on exclut les médicaments en accès précoce), et des délais plus courts mais variables au Royaume-Uni (≈ 365 -420 jours selon la nation), reflétant des arbitrages entre rapidité, exigences d'évaluation et soutenabilité budgétaire. Malgré une AMM européenne harmonisée, l'accès effectif reste inégal et plaide pour des dispositifs conciliant accès plus rapide et sécurisation médico-économique (accords conditionnels, données post-AMM). Des recherches futures devraient mobiliser des études longitudinales, des registres et des données en vie réelle, étendre la comparaison à d'autres pays et réaliser des analyses de cas afin de suivre l'évolution des politiques face à l'arrivée continue de nouvelles thérapies.

Abstract

Rare diseases have a disproportionate impact, and access to orphan medicines (OMs) remains challenging due to high prices, clinical uncertainty, and heterogeneous national reimbursement pathways. This thesis compares OM access policies in Belgium, France, and the United Kingdom, identifies key barriers (regulatory, financial, administrative), and outlines potential improvements. Methods consist of a comparative literature review (PubMed, ScienceDirect) using MeSH terms and explicit inclusion/exclusion criteria (mainly 2015-2025, French/English, peer-reviewed publications and documents from competent authorities). Findings, including evidence from the WAIT 2024 survey, highlight contrasted access timelines: a median of 476 days in Belgium, 573 days in France (445 days when early access medicines are excluded), and shorter but variable timelines in the UK (≈ 365 -420 days depending on the nation), reflecting trade-offs between speed, assessment requirements, and budget sustainability. Despite a harmonised EU marketing authorisation, effective access remains unequal, supporting the need for mechanisms that combine faster access with medico-economic safeguards (conditional agreements, post-authorisation data generation). Future research should leverage longitudinal studies, registries and real-world data, extend the comparison to other countries, and conduct case studies to track policy evolution as new therapies continue to emerge.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb