



Santé meilleure, avenir prometteur

Stratégie pour les Maladies Rares : rapport sur les perspective internationales

Decembre 2021



Table des matières

Introduction	3
Méthodologie	4
Principales conclusions	6
1. Formuler une définition objective et harmonisée de « maladie rare ».....	6
2. Incorporer les MMR dans une stratégie globale de maladies rares.....	7
3. Refléter la rareté de la maladie dans l'exclusivité commerciale et le soutien aux investissements	8
4. Créer des voies accélérées réglementaires et d'accès rapide.....	9
5. Maximiser la valeur partagée par l'évaluation des technologies de la santé (HTA), la fixation des prix & le remboursement	10
6. Optimiser les bienfaits de la collecte de données disponibles, du dépistage diagnostique et des registres de patients.....	11
7. Améliorer et accroître les réseaux des patients, des chercheurs et des cliniciens.....	12
Conclusion	13
References	14
Annexe	15
Tendances et exemples par pays.....	15
Annexe de références	25
Addendum : Soumission de Takeda Canada dans le cadre des consultations sur une stratégie nationale pour les maladies rares	27
À propos de Takeda Canada.....	27
Résumé des recommandations	27
Le développement et l'incorporation des médicaments pour le traitement des maladies rares (MMR) dans une stratégie globale en matière de maladies rares	28
Une définition objective et harmonisée d'une « maladie rare »	29
Créer des voies d'accès rapide	29
Refléter la rareté de la maladie dans l'exclusivité commerciale et le soutien aux investissements	30
Maximiser la valeur partagée par l'évaluation des technologies de la santé (HTA), la fixation des prix et le remboursement.....	30
Optimiser les bienfaits de la collecte de données disponibles, du dépistage diagnostique et des registres de patients.....	31

Introduction

Notre perspective unique sur le développement des médicaments pour traiter les maladies rares (MMR)

Takeda est l'une des plus anciennes compagnies pharmaceutiques, et l'une qui croient le plus rapidement. Fondée au Japon en 1781, Takeda opère maintenant dans plus de 80 pays à travers le monde, incluant le Canada. Il y a plus d'une décennie, Takeda a pris la décision stratégique de devenir une compagnie de médicaments de spécialité, et maintenant, elle est devenue une chef de file mondiale en médicaments pour le traitement des maladies rares (MMR). 40 % de nos produits commercialisés sont des MMR, et plus de 50 % des produits de notre portfolio ont une attestation de médicaments orphelins (selon les définitions de la FDA américaine et de l'EMA européenne). Ensemble, notre engagement de longue date envers les MMR et notre vaste empreinte mondiale fournissent à Takeda une occasion unique de résumer la façon dont les différents pays ont développé leurs propres approches personnalisées à accélérer et à accroître l'accès aux nouveaux traitements des maladies rares.

En prévision de la consultation de Santé Canada sur les MMR, Takeda Canada a impliqué un large éventail d'experts du réseau de filiales internationales de Takeda pour nous donner une compréhension fondamentale de multiples approches stratégiques. Les recherches et les entrevues que nous avons menées ont généré de nombreuses informations et un ensemble de thèmes clés qui donnent de la perspective à notre soumission officielle à la consultation de Santé Canada sur les médicaments très coûteux pour les maladies rares.

À mesure que nos travaux avançaient, nous avons rapidement réalisé que les informations amassées à travers le monde pourraient avoir une valeur en soi qui va au-delà de notre soumission officielle. Ce document est un effort de Takeda Canada pour cerner les expériences de stratégies en matière de maladies rares de plus de 20 collègues à travers le monde. Par conséquent, il se veut un document **descriptif**, et qui, nous l'espérons, complètera la propre analyse indépendante de Santé Canada. Nous sommes heureux de partager ce rapport en complément à notre soumission, et c'est avec intérêt que nous suivrons les questions, les commentaires ou la rétroaction qu'il suscitera.

Méthodologie

Takeda Canada a adopté un plan en trois volets pour compiler ce rapport. Premièrement, nous avons analysé les membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) basée à Paris et nous avons identifié 16 pays que l'on croit être des juridictions de comparaison au Canada (et, lorsqu'approprié, l'Union européenne (UE) comme 17^e comparateur) :

EUROPE	ASIE	AMÉRIQUE DU NORD
Autriche	Australie	États-Unis
Belgique	Japon	
Danemark	Corée du Sud	
Royaume-Uni/Angleterre*		
Union européenne		
France		
Allemagne		
Irlande		
Italie		
Royaume-Uni/Écosse*		
Espagne/Péninsule ibérique		
Suisse		
Pays-Bas		

**L'Angleterre et l'Écosse sont des pays faisant partie du Royaume-Uni de la Grande-Bretagne et de l'Irlande du Nord, et sont chacun responsables de l'évaluation, de l'accès et du remboursement des médicaments de leur population respective.*

Deuxièmement, nous avons mené une recherche secondaire sur les cadres réglementaires et de remboursement en matière de maladies rares. De cette recherche fondamentale, nous avons développé un guide d'entrevue détaillé structurant nos discussions subséquentes. Troisièmement, nous avons identifié et interviewé des collègues d'expérience avec la connaissance ou l'expérience directe de ces juridictions de comparaison. Deux questions importantes ont éclairé nos discussions :

1. *Selon votre expertise locale ou régionale, y a-t-il des politiques ou des voies favorisant l'accès aux médicaments pour le traitement des maladies rares que le Canada devrait envisager?*
2. *À l'opposé, y a-t-il des politiques ou des voies en matière de maladies rares qui nuisent par inadvertance ou involontairement à un meilleur accès aux médicaments pour le traitement des maladies rares? Si oui, quels étaient les impératifs derrière elles?*

En impliquant nos collègues à travers le monde, nous avons également gardé à l'esprit les trois objectifs sur lesquels Santé Canada base ses consultations :

1. *Comment améliorer l'accès des patients aux médicaments onéreux pour le traitement des maladies rares et garantir un accès cohérent partout au pays?*
2. *Comment faire en sorte que les décisions relatives à la couverture des médicaments onéreux pour le traitement des maladies rares soient fondées sur les meilleures preuves disponibles?*
3. *Comment faire en sorte que les dépenses en médicaments onéreux pour le traitement des maladies rares ne mettent pas de pression sur la viabilité du système de santé canadien?*

En combinant l'information des recherches primaires et secondaires, Takeda Canada a identifié les informations importantes décrites dans les prochaines pages (et documentées en détail dans l'Annexe A). Bien que ce rapport soit intrinsèquement écrit du point de vue de l'entreprise, des efforts considérables ont été faits pour assurer que les résultats soient centrés sur une analyse objective des politiques plutôt que des recommandations subjectives de politiques.

Principales conclusions

Nos recherches ont identifié les éléments suivants qui ont façonné la mise en œuvre réussie des approches en matière de maladies rares à travers les 17 juridictions de comparaison.

1. Formuler une définition objective et harmonisée de « maladie rare »;
2. Incorporer les MMR dans une stratégie globale de maladies rares;
3. Refléter la rareté de la maladie dans l'exclusivité commerciale et le soutien aux investissements;
4. Créer des voies accélérées réglementaires et d'accès rapide;
5. Maximiser la valeur partagée par l'évaluation des technologies de la santé (HTA), la fixation des prix et le remboursement;
6. Optimiser les bienfaits de la collecte de données disponibles, du dépistage diagnostique et des registres de patients;
7. Améliorer et accroître les réseaux de chercheurs, de cliniciens et de patients.

1. Formuler une définition objective et harmonisée de « maladie rare »

S'entendre sur une définition de maladie rare est essentiel au développement d'une stratégie

De nos entrevues, un consensus clair s'est dégagé sur l'importance d'établir une seule définition objective de ce qui constitue une « maladie rare ». Dans plusieurs pays, on a observé que l'accès aux MMR fut ralenti en raison des différentes définitions utilisées par les différents partenaires ou l'application inégale d'une définition dans les différentes analyses de MMR.

L'élaboration d'une définition normalisée et transparente pour attribuer le statut de maladie rare alignée avec les partenaires et les juridictions internationales est essentielle. La définition doit éviter de faire en sorte d'exclure des populations pertinentes de patients atteints de maladies rares. Sans cet alignement, la probabilité que des maladies rares données et leurs MMR liés « tombe entre les mailles du filet » augmente de façon significative.

Bien que NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) ait une évaluation des technologies de la santé qui a été adaptée aux maladies très rares, les critères pour avoir accès à cette évaluation sont ouverts à interprétation, ce qui peut mener à des différences sur la façon dont les différents MMR sont choisis. Par exemple, une condition pour prendre la voie de l'évaluation des technologies de la santé des maladies rares de NICE est que « la maladie soit chronique et gravement incapacitante », un critère hautement subjectif qui peut ainsi varier d'une évaluation à l'autre selon plusieurs facteursⁱ.

À l'opposé, on a démontré que l'Allemagne est une juridiction qui applique une approche plus uniforme et objective pour évaluer les MMRⁱⁱ. Si un MMR a reçu une attestation d'orphelin de l'EMA (*European Medicines Agency*), un cadre légal spécial entre automatiquement en vigueur, et le médicament est évalué selon une voie distincte des non-MMR. De plus, l'Allemagne applique un test objectif de revenus à ces produits : suite à l'autorisation de mise en marché, si les ventes annuelles d'un MMR dépassent un seuil prédéfini (50 M€), le médicament est réévalué selon l'évaluation des technologies de la santé des non-MMR.

2. Incorporer les MMR dans une stratégie globale de maladies rares

Les MMR devraient faire partie d'une stratégie globale en matière de maladies rares qui aborde toutes les facettes du parcours en matière de maladies rares

Dans plusieurs cas, les maladies rares sont mortelles, invalidantes et transmises génétiquement. Comme les maladies rares sont plus fréquentes chez les enfants, leurs répercussions sont ressenties bien au-delà du patient et nécessitent fréquemment l'attention et les soins des familles et des aidants. Par définition, chaque maladie rare représente une petite population qui est souvent sous-étudiée. Cela contribue considérablement à l'incertitude clinique des soins et des résultats médicaux des patients atteints de maladies rares. De plus, peu de maladies rares ont des médicaments pour les traiter. Cette réalité représente les juridictions dont les politiques, l'examen réglementaire et l'évaluation des technologies de la santé font la distinction entre les MMR et les autres médicaments pour augmenter les options thérapeutiques pour les patients atteints de maladies rares.

Plusieurs juridictions que nous avons analysées ont adopté une approche globale au traitement des maladies rares; une qui intègre un ensemble de protocoles et de processus spécifiques centrés sur les MMR qui incorporent de multiples mesures de soutien aux patients atteints de maladies raresⁱⁱⁱ. Lors de nos entrevues, cela est devenu clair qu'un nombre de facteurs communs ont été essentiels au succès de stratégies nationales exhaustives ciblant les politiques en matière de maladies rares.

- **Portée suffisante** : Les stratégies globales les plus efficaces incluent des mesures et des programmes pour identifier, traiter et soutenir les patients atteints de maladies rares et leurs

aidants. On a noté qu'un plan de mise en œuvre accompagnant la stratégie était essentiel à l'action et à l'imputabilité;

- **Défenseur politique sénior** : Le soutien politique solide et les subventions d'un ministre du gouvernement furent soulignés comme étant essentiels à la stratégie en matière de maladies rares au Royaume-Uni;
- **Engagement soutenu des partenaires** : Une fois que la portée de la stratégie en matière de maladies rares a été définie, le Royaume-Uni et le Danemark ont été identifiés comme des exemples majeurs de pays qui ont établi un groupe de travail structuré et dédié pour superviser le développement de la stratégie en matière de maladies rares. Accorder une représentation significative et soutenue de tous les partenaires, particulièrement des patients, sur tout groupe de travail est le mécanisme qui est le plus susceptible d'assurer que la stratégie qui sera ultimement développée soit vue comme crédible et légitime;
- **Financement dédié** : La disponibilité d'un financement dédié ne garantira pas le succès d'une stratégie spécifique nationale en matière de maladies rares, mais l'absence de financement dédié rend le succès presque impossible;
- **Évaluation et mise à jour continues** : Les stratégies efficaces en matière de maladies rares doivent être évaluées régulièrement de façon systématique et transparente, en incorporant les résultats aux modifications éventuelles de la stratégie. Pour nommer un exemple notable, la France met régulièrement à jour sa stratégie nationale en matière de maladies rares après quelques années.

3. Refléter la rareté de la maladie dans l'exclusivité commerciale et le soutien aux investissements

Des incitatifs peuvent être un outil efficace pour promouvoir la recherche et le développement des MMR

Plusieurs juridictions utilisent la prolongation de l'exclusivité de marché pour donner un incitatif et récompenser le développement des MMR. Une période de 10 ans d'exclusivité de marché est décrétée aux États-Unis^{iv}, et cette période générale est fréquente dans les pays que nous avons analysés. La Corée du Sud a adopté une période de 11 ans, tandis que la France ajoute deux ans à la norme américaine pour une période d'exclusivité de 12 ans pour les médicaments orphelins utilisés en pédiatrie^v. Curieusement, les États-Unis offrent sept ans d'exclusivité aux médicaments orphelins^{vi}.

Au-delà des mesures pour protéger la propriété intellectuelle des MMR, plusieurs pays, incluant les États-Unis^{vii}, la Belgique^{viii}, le Japon^{ix}, la Suisse^x et l'Australie^{xi}, offrent aussi des incitatifs aux fabricants pharmaceutiques, soit par des crédits de taxes, des subventions à la recherche ou des

dispenses de frais réglementaires (p. ex., pour encourager les activités locales en recherche et développement des médicaments orphelins). L'approche de la France face au financement des coûts de recherche et développement associés au développement des MMR a contribué à un nombre critique d'études cliniques en maladies rares qui ont lieu à travers le pays, qui à leur tour ont fourni une expérience précoce de MMR aux médecins et un accès rapide aux patients^{xii}.

4. Créer des voies accélérées réglementaires et d'accès rapide

Des voies accélérées réglementaires et d'accès rapide peuvent fournir plus rapidement aux patients les traitements requis et résorber le risque des payeurs

Dans le cadre de leur processus d'autorisation de commercialisation, plusieurs économies développées ont accéléré les processus réglementaires pour les médicaments selon la gravité de la maladie ou des besoins non comblés. Ces processus accélérés prennent généralement deux formes non mutuellement exclusives; une période d'analyse concentrée (p. ex., l'UE) ou des exemptions d'exigences habituelles du dossier technique (p. ex., Japon, Allemagne).

Une approche commune d'accès accéléré aux MMR est les programmes EAP (*Early Access Programs*), aussi connus sous « *Expanded Access Programs* » aux États-Unis^{xiii}. Les EAP offrent aux patients un mécanisme d'accès aux médicaments pendant la phase précédant l'approbation réglementaire par l'intermédiaire de leur médecin traitant lorsque des critères spécifiques sont rencontrés. En tant que bienfait supplémentaire, les EAP offrent non seulement aux médecins une expérience précoce d'utilisation de nouveaux médicaments, ils offrent également aux payeurs une occasion d'évaluer ces médicaments en contexte réel. Dans certains pays, des systèmes de remboursement suite à l'approbation d'accès rapide sont utilisés pour réduire le délai entre l'approbation et l'accès.

Lors d'une entrevue, on a souligné que les autorités françaises voient les recherches cliniques sur les maladies rares en termes de « validation de principe », et les données concrètes locales sont nécessaires pour réduire l'incertitude clinique et informer le processus d'évaluation des technologies de la santé du pays après l'approbation réglementaire de l'EMA (*European Medicines Agency*)^{xiv}. Connu sous le nom de « autorisation temporaire d'utilisation » (ATU), le programme français permet un accès aux MMR au cas par cas (ATU nominative) ou pour un groupe de patients qui sont traités et suivis selon un algorithme de prise en charge défini (ATU de cohorte). Dans les deux modèles, le MMR approuvé est remboursé par le payeur pour une durée spécifique.

Malgré que l'ATU rembourse initialement le coût d'un MMR à son prix de liste, une fois que le programme spécifique au médicament est terminé et que le médicament est ajouté à la liste des

médicaments, un nouveau prix est négocié, et le fabricant doit rembourser rétroactivement au payeur public la différence entre le prix de liste et le prix négocié.

La plupart des juridictions ayant des programmes EAP les ont conçus pour être expressément délimités dans le temps, avec des étapes claires et détaillées menant soit au retrait du médicament et/ou à une clause grand-père pour le patient. Cette approche minimise le risque des patients atteints d'une maladie rare de perdre l'accès à un traitement prescrit par l'intermédiaire d'un programme EAP si les négociations du prix et de l'accès sont ultimement infructueuses.

5. Maximiser la valeur partagée par l'évaluation des technologies de la santé (HTA), la fixation des prix & le remboursement

Les MMR nécessitent différentes approches à l'évaluation des technologies de la santé qui incluent la génération de données et des décisions basées sur les répercussions budgétaires

Bien que la plupart des pays interrogés aient un processus pour évaluer les bienfaits d'un MMR au sein des organismes d'évaluation des technologies de la santé, il n'y a pas de cadre universel accepté d'évaluation des technologies de la santé utilisé pour évaluer les MMR. À un bout du spectre de l'évaluation des technologies de la santé, certains pays, comme l'Allemagne et la France, assument un bienfait clinique inhérent aux MMR qui ont reçu une approbation réglementaire. D'autres pays, incluant l'Allemagne, la France et l'Italie, ne demandent pas d'analyse officielle coût-efficacité dans l'évaluation des MMR.

À l'autre bout du spectre de l'évaluation des technologies de la santé, certains pays ont adapté leurs cadres actuels pour tenir compte des caractéristiques des MMR. Par exemple, l'Angleterre et l'Écosse utilisent des analyses coût-efficacité (ACE) dans le cadre de ses délibérations, mais elles adaptent l'évaluation et/ou l'interprétation de l'ACE pour permettre une plus grande incertitude. De plus, plusieurs des juridictions que nous avons étudiées, comme l'Écosse et l'Angleterre, incorporent un mélange d'expertise clinique et de perspectives de patients; NICE en Angleterre inclue explicitement les patients atteints de maladies rares dans les délibérations de son comité d'experts^{xv}.

L'Écosse et les Pays-Bas utilisent l'évaluation initiale pour identifier les zones d'incertitude et travaillent avec l'industrie pour générer les informations requises pour diminuer l'incertitude en prévision de la réévaluation des technologies de la santé une fois que les données ont été amassées. Aux Pays-Bas, le mécanisme de couverture conditionnelle nécessaire à la génération d'information a des paramètres déterminés incluant la durée, le prix et le plan d'exécution pour fournir l'éclairage requis à travers le processus.

L'Autriche et l'Italie ont créé des voies au cas par cas qui remboursent l'accès aux patients aux médicaments qui ne sont pas passés par l'évaluation des technologies de la santé, mais qui répondent aux exigences spécifiques réglementaires et cliniques.

La majorité des cadres de tarification incorpore les bienfaits supplémentaires des MMR dans la négociation finale du prix, mais les pays que nous avons analysés étaient divisés entre ceux qui ont pris une approche basée sur des formules pour la négociation du prix (p. ex., France et Angleterre) et ceux qui comptent sur la fixation des prix moins basée sur des formules avec les fabricants (Espagne et Allemagne). Le Royaume-Uni crée un fonds distinct pour les médicaments avec une incertitude considérable, appelé *Innovative Medicines Fund*, dans le but de financer les MMR pour une période définie pendant laquelle des données concrètes suffisantes sont amassées pour appuyer une deuxième évaluation de l'efficacité^{xvi,xvii}. La structure de financement des médicaments orphelins en Italie est unique, car le fonds national de l'AIFA est partiellement financé par l'industrie selon une formule basée sur le coût annuel des activités promotionnelles de l'entreprise.

Les juridictions ont également instauré un nombre de mécanismes pour limiter le risque financier du payeur, incluant le plafonnement des volumes prescrits (France et au niveau du *Sickness Funds* en Allemagne). Comme outil qui favorise le partage de risques entre les fabricants et les payeurs, les ententes confidentielles flexibles et les modèles de remboursement basés sur les résultats ont été décrits comme étant particulièrement utiles pour les MMR.

6. Optimiser les bienfaits de la collecte de données disponibles, du dépistage diagnostique et des registres de patients

La collecte nationale de données accessibles stimule le diagnostic précoce et la recherche de médicaments pour le traitement des maladies rares

Comme tellement de maladies rares se manifestent pendant l'enfance, le dépistage des nouveau-nés joue souvent un rôle crucial dans l'identification de certaines maladies à un stade suffisamment précoce pour instaurer un traitement et changer le cours naturel de la maladie^{xviii}. Plusieurs pays, incluant le Royaume-Uni et l'Autriche, financent les programmes nationaux de dépistage des nouveau-nés (sur une base obligatoire ou avec option de retrait) qui sont universellement offerts pour assurer une grande couverture de la population^{xix,xx}. Ces programmes de dépistage des nouveau-nés couvrent habituellement un grand éventail de maladies rares qui peuvent faire l'objet d'interventions précoces et de traitements. Le programme national de dépistage des nouveau-nés en Autriche semble dépister le plus grand nombre de maladies; 28 maladies et troubles^{xxi}.

Plusieurs pays européens ont développé et mis en œuvre des registres de patients nationaux pour soutenir davantage le traitement des maladies rares. Les registres permettent d'utiliser les données

pour accélérer le diagnostic, améliorer les voies thérapeutiques des patients, réduire l'incertitude et soutenir les ententes basées sur les résultats, tout en assurant la confidentialité appropriée aux patients. Étant donné leur importance, les registres ont été identifiés aux Pays-Bas et dans d'autres pays européens comme un outil important de collecte de données pour plusieurs partenaires, incluant les organismes réglementaires et d'évaluation des technologies de la santé, les cliniciens, les milieux universitaires, les groupes de patients et les fabricants^{xxii,xxiii}.

7. Améliorer et accroître les réseaux des patients, des chercheurs et des cliniciens

Les centres d'excellence qui incluent les patients, les chercheurs et les cliniciens sont des modèles importants de succès en Europe

Se concentrant sur les patients et les groupes de patients, plusieurs pays, incluant l'Italie, la France, l'Angleterre et l'Écosse, ont pris des mesures tangibles importantes pour intégrer les patients et les groupes de patients dans le développement, la mise en œuvre et l'évaluation de leur stratégie en matière de maladies rares. Une confiance substantielle a été établie entre les groupes de patients et le gouvernement, permettant aux groupes de patients d'agir en tant que « partenaire de confiance » dans la conception et la mise en œuvre continue de la stratégie en matière de maladies rares. La transparence du financement et un code de conduite gouvernant la relation entre l'industrie et les groupes de patients ont été essentiels au développement de cette confiance.

Il fut noté que les stratégies en matière de maladies rares ont incorporé différents types d'organisations de patients atteints de maladies rares, comme une organisation parapluie nationale de patients atteints de maladies rares comparativement à une organisation de patients atteints d'une maladie spécifique, dans différents aspects de la stratégie.

Se concentrant sur la promotion d'une meilleure coordination et un meilleur échange d'information entre les chercheurs et les médecins, les RER (Réseaux européens de référence) sont des réseaux virtuels formés pour regrouper et tirer profit des connaissances et des ressources requises pour remédier aux maladies complexes ou rares. Les premiers RER ont été lancés en mars 2017 et impliquent plus de 900 unités de soins très spécialisés de plus de 300 hôpitaux dans 26 pays²⁵. Le projet de RER continue de recevoir le soutien de plusieurs programmes de financement de l'UE, incluant le *Health Program*, le *Connecting Europe Facility* et *Horizon 2020*^{xxiv,xxv}. Au niveau national, des pays européens ont créé les centres de référence en matière de maladies rares qui rassemblent les équipes médicales spécialisées, appuyant la transition vers des soins plus centrés sur le patient. Les centres de référence en matière de maladies rares pour une indication particulière se trouvent facilement dans une base de données centrale^{xxvi}.

Conclusion

Tenant compte de l'information amassée dans les 17 juridictions de comparaison, trois observations importantes se dégagent et sont communes à plusieurs pays décrits ci-dessus.

Premièrement, une croyance répandue que les maladies rares nécessitent un ensemble distinct de politiques et de stratégies. Les pays que nous avons analysés partagent la conviction que le diagnostic, le traitement et la prise en charge des maladies rares ne peuvent pas être réussis en utilisant les mêmes outils et tactiques qui sont appliqués aux maladies plus répandues. Cette conviction profonde est à la base de plusieurs stratégies dédiées et globales en matière de maladies rares. Malgré que ces stratégies incluent invariablement plusieurs mesures destinées à augmenter l'accès abordable aux médicaments, leur portée et leur mandat s'étendent bien au-delà des produits pharmaceutiques pour englober l'intégralité de l'expérience patient.

Deuxièmement, il n'y a pas de modèle parfait pour le Canada parmi les juridictions analysées. Des exemples de politiques et de programmes innovateurs peuvent plutôt être trouvés partout au sein des pays de comparaison, ce qui signifie que les législateurs canadiens ont un large éventail d'exemples qu'ils peuvent adapter et modifier pour refléter la dynamique et les objectifs uniques de ce pays. On doit également noter à quel point les pays étaient prêts à évaluer leurs stratégies et à ensuite les réviser et les améliorer selon l'analyse objective et la rétroaction des partenaires. En identifiant et en intégrant les « meilleures pratiques » déterminées par les pairs, plusieurs juridictions ont progressivement fourni de meilleurs soins aux patients en évitant l'inertie politique.

Troisièmement, plus de stratégies adaptées émanent de l'engagement soutenu et déterminé des partenaires. En raison de leur faible nombre et de leurs états souvent invalidants, les patients atteints de maladies rares ont eu de la difficulté à se faire entendre par les législateurs. La création de mécanismes rigoureux et dédiés pour mobiliser une multitude de voix contribuerait grandement à aborder cet enjeu.

Grâce aux recherches étayées dans ce rapport, Takeda Canada a identifié un nombre d'éléments utilisés par 17 pays et régions à travers le monde pour réduire le fardeau des maladies rares. Alors que Santé Canada poursuit son processus de consultation, nous espérons que l'information donnée ci-dessus, et détaillée davantage dans l'annexe qui suit, offre un complément utile au travail du ministère. C'est avec plaisir que nous pouvons préciser tout élément du contenu présenté.

References

- i. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/topic-selection>
- ii. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-019-00872-8>
- iii. <http://www.euoplanproject.eu/CapacityBuilding?idCapacityBuilding=5&idCapacityBuildingChild=9>
- iv. Règlement (EC) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil. Conseil de l'Union européenne; 1999.
- v. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf
- vi. U.S. Food and Drug Administration. Orphan Drug Act - Relevant Excerpts. U.S. Food and Drug Administration. 2013 [cited 2020 Dec 14]. Disponible au : <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>.
- vii. US FDA. Orphan Drug Modernization Plan. U.S. Food and Drug Administration. 2017. Disponible au : <https://www.fda.gov/media/106012/download>
- viii. R&D incentives in Belgium. KPMG. 2017 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/be/pdf/Markets/rd-incentives-belgium-jan-2017.pdf>. Communication personnelle (courriel) le 9 février avec l'équipe belge de Takeda
- ix. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. 2009 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html; Communication personnelle (courriel) le 9 février avec l'équipe japonaise de Takeda
- x. Communication personnelle (courriel) le 11 février avec l'équipe suisse de Takeda
- xi. Australian Government Department of Health, Therapeutic Goods Administration. Orphan drug designation. Australian Government. 2018 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : <https://www.tga.gov.au/publication/orphan-drug-designation>; Communication personnelle (courriel) le 8 février avec l'équipe australienne de Takeda
- xii. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnrm2_version_anglaise.pdf; Communication avec la France
- xiii. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access#:~:text=Sometimes%20called%20%E2%80%9Ccompassionate%20use%E2%80%9D%2C,clinical%20trials%20when%20no%20comparable>
- xiv. Politiques relatives aux maladies rares et aux médicaments orphelins, KCE Reports 112 C. Bruxelles : Centre fédéral d'expertise des soins de santé 2009. Zamora B, Maignen F, O'Neill P, et al. Comparing Access to Orphan Medicinal Products (DRDs) in the United Kingdom and other European countries. Office of Health Economics. 2017 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.ohe.org/publications/comparing-access-orphan-medicinal-products-omps-united-kingdom-and-other-european> HAS. Assessment of medicinal products. Haute Autorité de Santé (HAS). 2015 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035649/en/assessment-of-medicinal-products; Communication personnelle (courriel) le 3 février avec l'équipe française de Takeda
- xv. Facey, Karen M., Helle Ploug Hansen, and Ann NV Single, eds. Patient involvement in health technology assessment. Springer Singapore, 2017.
- xvi. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>
- xvii. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Corporate-publications/Corporate-and-business-plans/business-plan-20-21.docx>
- xviii. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997877/>
- xix. <https://www.nhs.uk/conditions/baby/newborn-screening/overview/>
- xx. Czech, Marcin, et al. "A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement systems in 12 Eurasian countries." *Frontiers in public health* 7 (2020): 416.
- xxi. Medical University of Vienna. Austrian newborn screening programme: Prevention for 100 children a year. Medical University of Vienna. 2017 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.meduniwien.ac.at/web/en/about-us/news/detailsite/2018/news-im-juni-2018/austrian-newborn-screening-programme-prevention-for-100-children-a-year/>. EUCERD. 2012 Report on the State of the Art of Rare Diseases Activities in Europe. European Union Committee of Experts on Rare Diseases. 2012 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/67da4f31-41ff-4b77-a9ca-dfda08582219/language-en>. Site Web du programme autrichien de dépistage des nouveau-nés : <https://www.neugeborenencreening.at/>
- xxii. Bellgard, Matthew I., Tom Snelling, and James M. McGree. "RD-RAP: beyond rare disease patient registries, devising a comprehensive data and analytic framework." *Orphanet journal of rare diseases* 14.1 (2019): 1-7.
- xxiii. Boulanger, Vanessa, et al. "Establishing patient registries for rare diseases: rationale and challenges." *Pharmaceutical medicine* (2020): 1-6.
- xxiv. https://ec.europa.eu/health/ern_en
- xxv. Gouvernement français Maladies rares : L'excellence du modèle français de prise en charge des soins reconnu en Europe. Gouvernement français. 2017 [cited 2020 Dec 11]. Disponible au : <https://www.gouvernement.fr/en/rare-diseases-the-excellence-of-the-french-care-management-model-recognised-in-europe>.
- xxvi. <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Clinics.php>

Annexe

Tendances et exemples par pays

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
1. Processus d'élaboration de politiques en matière de maladies rares	<ul style="list-style-type: none"> Reconnaître qu'une stratégie en matière de maladies rares va au-delà des médicaments pour traiter les maladies rares et devrait inclure toutes les facettes de l'identification, du traitement et du soutien des patients atteints de maladies rares; Un soutien politique continu est essentiel à la mise en œuvre réussie; Un groupe de travail incluant tous les partenaires (patients et leurs aidants) pour discuter de façon significative du développement de la stratégie en matière de maladies rares avec une évaluation et une surveillance continues; Assurer un financement continu approprié à la stratégie en matière de maladies rares. 	<p>Allemagne Dans la stratégie en matière de maladies rares, la NAMSE (National Action League for People with Rare Diseases) fut fondée lors d'une discussion constructive avec tous les partenaires pertinents (28) incluant les organismes réglementaires, les organisations de patients, les assureurs, les hôpitaux, les professionnels de la santé, l'industrie, les universités.</p> <p>Danemark La stratégie nationale en matière de maladies rares fut développée lors d'une discussion transparente avec un groupe de travail multipartite pour offrir de l'information pour assurer que la stratégie ait une bonne base pour poser les bonnes actions. Une fois la stratégie finalisée, le financement fut bouclé pour débiter la mise en œuvre du plan, et ensuite le suivi et l'évaluation.</p> <p>Irlande S'est assuré que leur stratégie en matière de maladies rares va au-delà le cadre de négociation de médicaments, mais a également constitué une stratégie globale sur l'identification, le traitement (p. ex. trajectoires de soins) et le soutien des patients atteints de maladies rares en comprenant que les médicaments sont un seul aspect des besoins globaux des patients. De plus, non seulement les patients étaient impliqués dans la conception de la stratégie en matière de maladies rares, mais les aidants aussi.</p> <p>Espagne S'est assuré que la stratégie était basée sur les données probantes et uniformes (p. ex. une définition commune d'une maladie rare) prenant en compte l'hétérogénéité inhérente aux maladies rares.</p> <p>Royaume-Uni Un seul défenseur politique fort, avec une profonde compréhension des maladies rares, responsable de la mise en œuvre globale de la stratégie fut essentiel au succès.</p>
2. Politique et cadre réglementaire : Définition et attestation des produits médicaux orphelins	Un cadre transparent, clair et normalisé pour définir et désigner le statut de maladies rares au premier stade du développement des MMR est essentiel, car il fournit à tous les intervenants un cadre uniforme pour concevoir un plan de réalisation avec une plus faible probabilité qu'une maladie rare ou un MMR particulier « tombe entre les mailles du filet ».	<p>Union européenne Comme défini dans le cadre légal au niveau européen - CE 141/2000. « Un produit destiné au traitement d'une maladie mortelle ou chroniquement invalidante ayant une prévalence d'au plus 5 sur 10 000 » (9).</p> <ul style="list-style-type: none"> La France et l'Allemagne dépendent de l'attestation Produits orphelins UE dans la revue des médicaments pour les maladies rares.

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
	<p>Une définition uniforme d'une maladie rare se traduit en une analyse uniforme par les organismes de réglementation, d'évaluation des technologies de la santé et de fixation des prix.</p> <p>La définition officielle d'une maladie rare devrait :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avoir un critère objectif clair et une prévalence quantifiable constituant une maladie rare; • Ne pas être trop restrictive se concentrant sur des populations très petites; • Être conforme aux standards internationaux, car il y a des preuves d'efficacité. 	<p>États-Unis L'attestation de MMR permet le statut orphelin pour les produits définis comme ceux destinés aux maladies rares qui affectent moins de 200 000 personnes aux États-Unis. La FDA approuve les attestations d'orphelins (35, 36). Un cadre similaire a été adopté par la Corée du Sud.</p> <p>Écosse A une catégorie officielle « ultra orphelins » définie comme (37) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La maladie a une prévalence de 1 sur 50 000 ou moins en Écosse; • Le médicament a une attestation d'orphelin de l'EMA pour la maladie et cela est maintenu au moment de l'autorisation de mise en marché; • La maladie est chronique et gravement incapacitante; et • La maladie nécessite une prise en charge hautement spécialisée. <p>Japon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au Japon, les maladies orphelines sont définies comme des maladies ayant moins de 50 000 patients; • Les maladies intraitables sont des maladies rares qui répondent aux critères ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> - Le mécanisme pathogénique est inconnu; - Le mode thérapeutique n'est pas encore établi; - Le traitement à long terme est nécessaire. • Les maladies intraitables désignées sont des maladies intraitables qui répondent également aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Les patients comptent pour environ 0,1 % de la population nationale; - Peuvent être clairement diagnostiquées.
<p>3. Politique et cadre réglementaire : Exclusivité de marché</p>	<p>Les gouvernements devraient instaurer une période d'exclusivité de marché spécifique aux MMR qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tient compte des obstacles en recherche et développement des MMR par rapport aux autres médicaments novateurs et la plus petite population de patients; • Est conforme aux standards internationaux. 	<p>Près de 75 % des marchés développés ont prolongé l'exclusivité de marché spécifique aux médicaments orphelins.</p> <p>Union européenne : 10 ans (9)</p> <p>Corée du Sud : 10 ans maximum (11)</p> <p>Japon : 10 ans maximum pour les médicaments orphelins</p> <p>États-Unis : 7 ans (12)</p>
<p>4. Politique et cadre réglementaire : Incitatifs financiers comme les crédits de taxe et les subventions</p>	<p>Les gouvernements devraient encourager plus d'activités de recherche et développement en matière de médicaments orphelins en offrant des incitatifs sans exigence d'activité locale, mais qui encouragent la collaboration entre l'industrie et les organisations locales par</p>	<p>Les incitatifs à la recherche sont plus communément faits par des subventions nationales. Les crédits de taxe sont disponibles dans plusieurs pays.</p> <p>Belgique En 2016, le gouvernement belge a formellement annoncé une déduction pour l'innovation, comme successeur à la déduction pour les revenus de brevet. Le taux de déduction est augmenté à 85 % du revenu</p>

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
<p>5. Politique et cadre réglementaire : Approbation réglementaire accélérée</p>	<p>des subventions à la recherche ou des incitatifs de taxes, avec l'objectif de réduire les coûts de production.</p> <p>Les gouvernements devraient assurer un processus réglementaire accéléré qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Est applicable à tous les MMR qui répondent à un besoin non comblé pour les maladies rares incluant la gravité de la maladie et l'absence d'options thérapeutiques efficaces; • Permet un processus plus rapide, assure des recommandations techniques et un dialogue, et accorde des exemptions aux exigences de preuve. 	<p>de propriété intellectuelle (IP) net admissible. Cela se solde en un taux de taxation effectif de 5,10 % (13).</p> <p>États-Unis Le Bureau du développement des produits orphelins a financé plus de 500 études par le programme Orphan Products Grants Program avec environ 15,5 M\$ par année. Les fabricants peuvent demander un crédit de taxe égal à 50 % des dépenses de tests cliniques admissibles pour l'année fiscale (2).</p> <p>Japon Les médicaments orphelins sont admissibles à plusieurs subventions (38) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Par le NIBIO (National Institute of Biomedical Innovation) pour réduire le fardeau financier du développement de produit (470 millions de yen en 2019); • Le NIBIO finance jusqu'à 50 % des dépenses de recherche clinique et non clinique; • Pour les maladies rares seulement, un crédit de taxe de 20 % est offert. <p>Australie La politique de médicaments orphelins en Australie a rendu possible la dispense des frais d'application et d'évaluation des médicaments avec une attestation <i>orphelin</i> au <i>Australian Register of Therapeutic Goods</i>; et une dispense des frais d'application et d'évaluation pour la première soumission au <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> (39).</p> <p>Suisse La Suisse offre une dispense de frais pour le processus d'application de l'autorisation de mise en marché.</p> <p>La majorité des marchés développés a accéléré les processus réglementaires qui peuvent être divisés entre ceux qui ont une durée de révision écourtée et/ou ceux qui ont des exemptions d'exigences habituelles de dossier technique.</p> <p>Pays de l'Union européenne Un processus réglementaire accéléré fait passer la procédure de 210 à 150 jours (40).</p> <p>États-Unis Le statut d'approbation « fast-track » de la FDA réduit le processus de 10 à 6 mois. La FDA analyse les médicaments ayant une attestation de révision prioritaire (instaurée en 2007 pour les compagnies développant des médicaments traitant les maladies topiques) à l'intérieur de 6 mois. En outre, l'attestation de maladie rare pédiatrique fut créée en 2012 (12). Les États-Unis ont également un processus « attestation découverte », qui n'est pas limité aux MMR, mais plusieurs peuvent se qualifier étant donné que les maladies rares comblent souvent des besoins non comblés.</p> <p>Japon A un système de révision prioritaire de 9 mois (42). En 2014, le Japon a instauré Sakigake (pionnier), une revue prioritaire appliquée aux produits qui répondent à un besoin non comblé. Les requérants doivent</p>

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
		<p>s'assurer que la soumission japonaise doit être faite avant ou en même temps que les soumissions d'autorisation de mise en marché faites dans les autres pays (43).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cadre Sakigake : <ul style="list-style-type: none"> - Pour les médicaments orphelins, l'intervalle d'approbation réglementaire est de 9 mois au 80e rang centile, et de 10 mois pour les appareils médicaux orphelins; - (Pour les médicaments normaux et les appareils médicaux, l'intervalle est de 12 et de 14 mois, respectivement). • Le Japon a également un système d'approbation rapide conditionnel : <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit d'un système d'approbation des médicaments, d'appareils médicaux et de produits régénératoires pour le traitement des maladies rares et graves, car il est difficile de mener des études cliniques comme des études de phase III en raison du petit nombre de patients. Ainsi, le gouvernement approuvera les médicaments/appareils/produits à la condition que l'efficacité et l'innocuité des produits soient évaluées après le lancement.
<p>6. Accès : Programmes d'accès rapide aux marchés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser les programmes d'accès rapide pour générer des données de situation réelle pour diminuer l'incertitude clinique; • Préciser que les programmes d'accès rapide sont délimités dans le temps avec des étapes claires de retrait du formulaire/droit acquis; • Attribuer et communiquer les limites de patients aux prescripteurs autorisés pour s'assurer que les médecins prescrivent aux candidats susceptibles de répondre. <p>Créer une structure qui sépare l'accès et le remboursement pour que l'accès soit donné plus tôt, et que les fonds sont remboursés au payeur une fois que le prix ait été négocié.</p>	<p>Tous les pays développés offrent un accès pré-réglementaire, mais des différences existent dans le type de programmes et le niveau de couverture. Les pays offrent un accès sur une base nominative, de cohorte et les deux.</p> <p>France Le programme ATU (autorisation temporaire d'utilisation) en France (44) offre l'accès aux médicaments qui n'ont pas encore reçu l'autorisation de commercialisation. Les produits dans le programme ATU doivent être conçus pour traiter, prévenir ou poser un diagnostic de maladies graves ou rares pour lesquelles aucun traitement approprié n'existe. Le programme ATU a un processus nominatif et un processus de cohorte, tous deux sont remboursés (15, 16).</p> <p>Italie Les lois italiennes offrent trois voies d'accès pré-réglementaire (17). Celles-ci offrent une option pour des situations particulières en ce qui concerne le niveau actuel du développement du médicament (p. ex. phase II p/r à phase III) et la responsabilité d'initiation entre le médecin et l'AIFA. Les MMR peuvent être couverts par les 3 lois, bien qu'une, c.-à-d. 326/2003 (AIFA Fondo 5 %) soit réservée aux MMR (18).</p> <p>La loi 648 permet aux médecins, aux associations de médecins et aux associations de patients de demander le remboursement des MMR, avant l'approbation de l'EMA, dans les cas où aucune alternative n'est disponible. La décision considère le degré du bienfait clinique supplémentaire, la qualité des données et le besoin non comblé.</p>

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
<p>7. Accès : Évaluation des technologies de la santé</p>	<p>Les évaluations de la valeur devraient être des processus globaux centrés sur le patient, incorporant l'expertise clinique, les meilleures données disponibles, et être transparents, objectifs et avoir pour but d'accélérer l'accès aux MMR pour les patients. Cela devrait être reflété dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'importance de la QdV en matière de maladies rares; • Les patients atteints de maladies rares devraient être inclus dans les délibérations sur le remboursement au niveau du comité; • Ne calculez pas le ratio coût-utilité, découpez-le et rapportez les bienfaits cliniques dans la revue clinique et les répercussions budgétaires dans la revue économique; • Les évaluations des technologies de la santé qui identifient des zones d'incertitude dans l'évaluation clinique et coût-efficacité, et qui permettent le remboursement conditionnel pendant que les données sont amassées pour diminuer cette incertitude, suivi par une réévaluation pour déterminer la valeur. Travailler en collaboration avec les groupes de patients, les médecins, le fabricant, et l'évaluation des technologies de la santé pour élaborer un protocole de collecte de données, financé par le fabricant; • Lignes directrices claires qui assurent une application uniforme de la méthodologie sur les revues. 	<p>Royaume-Uni L'EAMS (Early Access to Medicines Scheme) sous l'agence MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) a été fondé en 2014 pour aider les patients à avoir accès aux nouveaux médicaments qui ne sont pas encore approuvés au Royaume-Uni. En seulement un an de 2014 à 2015, plus de 500 patients ont reçu un accès rapide et 11 appellations de médicaments novateurs prometteurs ont été données (19, 30).</p> <p>Pour avoir un processus adapté pour surmonter les défis des maladies rares, les plus fréquentes dispositions n'incluent aucune analyse coût-efficacité, un seuil ICER flexible et un processus accéléré. Cependant, la majorité des pays développés continuent d'appliquer la procédure habituelle d'évaluation de la valeur aux médicaments orphelins, ce qui génère des incertitudes, et cette politique continue d'être l'un des enjeux importants.</p> <p>France L'évaluation des technologies de la santé évalue l'amélioration des bienfaits réels sur l'échelle ASMR (1-5). Les médicaments novateurs (ASMR 1-3) bénéficient d'un processus accéléré. Aussi, une analyse officielle coût-efficacité n'est pas requise pour les MMR, pour lesquels on assume une amélioration des bienfaits médicaux (score ASMR de 1 à 3), qui ont un roulement sous les 20 M€ dans la 2e année (15, 21-23);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients sont impliqués dans l'évaluation et la décision, et obtiennent un vote pour le remboursement; • Les données sur la QdV jouent un rôle important dans l'évaluation des MMR (si les données sont de qualité suffisante; amassées dans les études cliniques). <p>Allemagne Des règles particulières existent en Allemagne pour l'évaluation des technologies de la santé des médicaments orphelins. L'évaluation initiale des bienfaits de l'AMNOG (Pharmaceuticals Market Reorganisation Act) traite différemment les produits classés médicaments orphelins en considérant que les bienfaits supplémentaires sont déjà prouvés, à condition que leurs répercussions budgétaires soient moins de 50 M€ par année.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les MMR ayant des revenus annuels de moins de 50 M€ (22) passent une évaluation initiale des bienfaits raccourcie incluant : <ul style="list-style-type: none"> - Domaines d'application autorisés; - Bienfaits supplémentaires pour le nombre de patients et les groupes de patients pour qui un bienfait thérapeutique supplémentaire significatif existe; - Coûts des médicaments orphelins; - Critères pour une application de qualité.

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
		<ul style="list-style-type: none"> • Les MMR ayant des revenus annuels de plus de 50 M€ (22) passent une évaluation initiale des bienfaits complète incluant : <ul style="list-style-type: none"> - Bienfaits médicaux; - Bienfait supplémentaire médical par rapport au comparateur. • Le G-BA peut réévaluer les résultats de l'évaluation des bienfaits des MMR sur une base annuelle, utilisant les données de situation réelle (45), pour ceux ayant une approbation conditionnelle ou une approbation en circonstances exceptionnelles et s'il est impossible de fournir des données comparatives. En pratique, cela s'est appliqué seulement à un très petit nombre de produits par année. <p>Royaume-Uni En Angleterre, la plupart des MMR passent par l'évaluation habituelle de technologie simple de NICE, ayant un seuil WTP (willingness-to-pay) de 20 k£-30 k£/QALY (46). Certains MMR par le processus HST (highly specialized technologies), et bien que les critères soient obscurs, les maladies très rares sont plus susceptibles d'emprunter cette voie. Le processus HST a un seuil WTP plus élevé de 100 000 £/QALY à 300 000 £/QALY, selon le montant du gain QALY.</p> <p>Australie Dans un premier temps, le PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) évalue les MMR avec les mêmes critères que les autres médicaments incluant les comparaisons du coût et de l'efficacité. Si un médicament orphelin n'a pas un coût-efficacité acceptable pour le formulaire PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme), ET que le médicament répond aux critères du programme de médicaments vitaux, le remboursement est alors analysé par un comité d'experts des maladies rares pour être financé par un programme administratif (LDSP) (3, 47).</p> <p>Japon Pour les maladies intraitables désignées, une évaluation coût-efficacité ne s'applique pas. Cependant, l'analyse coût-efficacité peut être appliquée pour les médicaments traitant les maladies rares ou qui ont des prix exceptionnellement élevés. La décision finale d'appliquer l'analyse coût-efficacité dépend du gouvernement. Lorsque l'analyse coût-efficacité est appliquée, le ratio valeur ajoutée/profit du médicament peut être ajusté (pas la totalité du prix).</p> <p>Écosse Les évaluations des technologies de la santé en Écosse incluent des considérations spéciales pour les MMR pour qui les données requises pour une évaluation positive sont différentes des autres médicaments. Des niveaux de preuve inférieurs sont acceptés pour les études cliniques (p. ex. pour l'efficacité et l'innocuité), mais avec de possibles exigences pour des données supplémentaires dans d'autres domaines (p. ex. marqueurs de substitution et données sur la qualité de vie). Le coût supérieur par QALY est également</p>

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
		<p>accepté pour l'évaluation des technologies de la santé (> 30 000 £) (21).</p> <p>Le SMC (Scottish Medicines Consortium) a également un processus pour les médicaments très orphelins (prévalence de 1 sur 50 000) qui permet le remboursement jusqu'à trois ans pendant que les données sont amassées pour diminuer l'incertitude, suivi par une réévaluation de la valeur clinique et du coût-efficacité (37, 48).</p> <p>Pour la fin de vie et les MMR, si la décision du comité est de « ne pas recommander », le fabricant peut demander que le SMC (Scottish Medicines Consortium) organise une réunion PACE (Patient and Clinician Engagement), ce qui donne une voix plus forte aux patients et aux cliniciens dans la prise de décision du SMC.</p> <p>Corée du Sud Normalement, une analyse coût-efficacité est menée à l'intérieur du processus d'évaluation des technologies de la santé. Cependant, si on estime que moins de 200 patients atteints d'une maladie rare utiliseront le produit et que leur espérance de vie est de moins de 2 ans, le fabricant peut alors demander une dispense pharmacoéconomique.</p> <p>Italie De nouvelles lignes directrices de l'agence pharmaceutique italienne (AIFA) sont publiées et appliquées depuis mars 2021, incluant l'analyse coût-efficacité dans le processus d'évaluation, incluant les MMR, en plus des répercussions budgétaires. L'AIFA utilise les lignes directrices ICER de la ISPOR comme référence. L'analyse coût-efficacité n'est toutefois pas obligatoire.</p>
<p>8. Accès : Financement du remboursement</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Budgets distincts pour les MMR couvrant tous les Canadiens, où l'accès est défini par la définition globale des maladies rares; • Appui aux ententes de partage de risques, optimisation des ententes avec limites de volume et basées sur la valeur, avec un nombre de patients alloués aux prescripteurs approuvés; • Mécanisme de remboursement transparent pour les MMR qui ne sont pas passés par l'évaluation des technologies de la santé, au prix le plus bas d'un groupe de pays comparables. 	<p>Allemagne L'Allemagne offre l'accès le plus rapide des marchés de l'UE5 et rembourse environ 93 % des médicaments autorisés, le plus des pays de l'UE5 [14]. Les médicaments orphelins, comme tous les produits pharmaceutiques innovateurs (c.-à-d. ceux offrant des bienfaits cliniques supplémentaires après une évaluation du G-BA) sont pleinement remboursés et ne sont pas inclus dans le système de référence des produits sans bienfaits supplémentaires (25). Des volumes sont également inclus dans les ententes, mais ne sont pas visibles. Si les volumes sont dépassés, il y a possibilité d'une nouvelle négociation.</p> <p>France Les MMR sont remboursés en France. Le type d'ententes privilégié utilise le plafonnement (c.-à-d. un budget annuel pour un médicament orphelin) (15, 23). Souvent, des ententes financières avec un prix volume sont utilisées et très peu d'ententes de partage de risques sont utilisées.</p> <p>Autriche Un accès immédiat aux médicaments après l'approbation réglementaire peut être disponible par des demandes de financement individuelles dans la catégorie « no-box »; toutefois, les approbations sont au cas par cas et sont inégales.</p>

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
		<p>Suisse La Suisse a récemment commencé à instaurer des modèles de tarification confidentiels incluant des prix nets confidentiels, des restrictions à des populations prédéfinies, des limites annuelles de coût par patient, des limites annuelles de ventes ou de volume, etc.</p> <p>Irlande L'Irlande considère le coût-efficacité et les répercussions budgétaires. Les MMR passent par le même processus d'évaluation des technologies de la santé que les autres médicaments. Dans certains cas, les MMR peuvent être référés au comité « Rare Disease Technology Review Committee » pour une révision supplémentaire suite à l'évaluation des technologies de la santé. Il y a des discussions et des recherches sur les ententes basées sur les résultats et sur les modèles alternatifs de remboursement.</p> <p>Corée du Sud Si un MMR reçoit une dispense pharmacoéconomique dans le processus d'évaluation des technologies de la santé, la fixation du prix est basée sur les prix publiés dans sept pays (États-Unis, Royaume-Uni, Allemagne, France, Italie, Japon et Suisse).</p>
<p>9. Accès : Fixation des prix</p>	<p>Le gouvernement devrait permettre des prix nets confidentiels négociés avec les payeurs.</p>	<p>Allemagne Lorsqu'un produit pharmaceutique a été autorisé, il est immédiatement admissible au remboursement du <i>National Association of Statutory Health Insurance Funds</i> (GKV-Spitzenverband). Le prix initial d'un produit peut être librement fixé par le fabricant pour une période de 12 mois après la mise en marché; ce prix initial doit être officiellement déclaré et s'applique ensuite à toutes les ventes du produit (25).</p> <p>Après une période d'évaluation des technologies de la santé de 6 mois, le prix est ensuite négocié avec le <i>Federal Joint Committee</i> (G-BA, en charge de décider de la couverture des produits et services en santé). Comme les médicaments orphelins sont souvent définis par l'absence d'alternative thérapeutique et que les bienfaits supplémentaires sont déjà considérés comme étant prouvés, le G-BA basera sa décision uniquement sur l'ampleur des bienfaits supplémentaires et utilisera ceci dans la négociation du prix, si nécessaire, de même que les prix de ce produit dans les autres pays de l'Union européenne et les prix des produits comparables en Allemagne (25).</p> <p>France Le comité de fixation des prix (CEPS) compare le prix demandé par le manufacturier avec le prix des médicaments orphelins dans les autres pays (21, 22).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pendant l'accès par ATU, les données peuvent être amassées et utilisées lors des négociations du prix. <p>Royaume-Uni En Angleterre, la plupart des MMR passent par l'évaluation habituelle par NICE; un seuil plus élevé de volonté de payer de 100 000 £/QALY à 300 000 £/QALY est utilisé (46). NICE a également instauré un mécanisme de partage de risques pour certains médicaments qui fait que si les effets thérapeutiques</p>

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
<p>10. Soins : Dépistage des nouveau-nés</p>	<p>Les gouvernements devraient instaurer des programmes nationaux bien financés de dépistage des nouveau-nés qui sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obligatoires ou avec option de retrait, et offerts à tous les nouveau-nés de tous les hôpitaux pour assurer une grande couverture; • Appliqués à un grand éventail de maladies rares qui peuvent faire l'objet d'interventions précoces et de traitements. 	<p>ne sont pas obtenus, le mécanisme inclut l'option de réduire le prix afin de garantir son coût-efficacité à un certain seuil coût/QALY [21].</p> <p>Le dépistage des nouveau-nés est largement appliqué, mais des écarts marqués existent toutefois dans le niveau de remboursement et dans l'accès à un nombre exhaustif de tests.</p> <p>Autriche L'Autriche a un programme national de dépistage des nouveau-nés bien établi depuis la fin des années 60 qui est pratiqué sur tous les nouveau-nés dans un centre opéré par l'Hôpital universitaire pour enfants de Vienne. Ce programme dépiste 28 maladies et troubles (28, 29).</p>
<p>11. Soins : Registres de patients</p>	<p>Les gouvernements devraient concevoir des registres nationaux à travers les centres d'excellence en partenariat avec les cliniciens, les milieux universitaires, les groupes de patients, les fabricants, les évaluations des technologies de la santé et les organismes réglementaires, et ils devraient permettre l'utilisation des données pour améliorer le diagnostic, améliorer les modalités thérapeutiques, réduire l'incertitude et soutenir les ententes basées sur les résultats, tout en assurant la confidentialité des patients.</p>	<p>La majorité des pays développés ont des registres nationaux pour les maladies rares, mais des différences dans leur centralisation, la couverture des maladies et la quantité de données amassées. 5 pays (Belgique, Angleterre, France, Italie, Corée du Sud) ont un registre national unique pour toutes les maladies rares.</p> <p>France Le deuxième plan national pour les maladies rares a établi un système où les centres d'excellence pourraient inscrire électroniquement les patients atteints de maladies rares. En janvier 2021, ce registre contenait les informations de 700 000 patients atteints de plus de 4 800 maladies rares (33). La France a également Orphanet, un registre de maladies rares et de médicaments orphelins pour améliorer le diagnostic, les soins et le traitement des patients. Cette initiative a débuté en Europe en 2000 avec 41 pays à travers l'Europe et à travers le monde.</p> <p>Angleterre Le ministère de la santé (Public Health England) a établi le NCARDRS (National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service). Le registre offre de l'information pour soutenir la pratique clinique, les données et le suivi épidémiologique, l'information aux patients, la recherche, la planification et la mise en service, le dépistage, etc. (39). On permet l'utilisation des données pour le suivi et les comparaisons à travers l'Union européenne.</p> <p>Corée du Sud En juillet 2009, un registre national pour les maladies rares et intraitables (Rare Diseases Registry, RDR) a été établi. La base de données RDR amasse l'information sur chaque patient ayant un diagnostic certifié par un médecin, permettant de connaître le nombre total de patients, peu importe l'usage de l'assurance-médicaments (NHI, National Health Insurance) (51).</p>

DOMAINE STRATÉGIQUE	TENDANCES EN MATIÈRE DE MEILLEURES PRATIQUES	EXEMPLES
<p>12. Soins : Centres d'excellence</p>	<p>Les gouvernements devraient travailler à mieux coordonner les centres d'excellence par le développement des réseaux de chercheurs qui facilitent l'échange d'information entre les chercheurs et les médecins, menant à de meilleurs diagnostic et traitement des maladies rares.</p>	<p>Union européenne Au niveau européen, 23 <i>European Reference Networks</i> couvrent 370 hôpitaux et 960 unités hautement hospitalisées dans 25 pays de l'Union européenne et la Norvège. En combinant l'expertise, ces réseaux facilitent un meilleur accès au diagnostic, au traitement et aux soins de grande qualité aux patients (34).</p> <p>France La France a plusieurs centres de référence de maladies rares qui rassemblent les équipes médicales spécialisées des domaines du traitement, de la recherche et de la formation. En 2017, il y avait environ 139 centres et 23 parcours de soins qui coordonnent les actions entre les centres (34). Actuellement, il y a 387 centres de référence, mais 131 centres agréés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les soins sont bien organisés et coordonnés en France. Pas de compétition entre les hôpitaux.
<p>13. Voix des patients</p>	<p>Plusieurs pays, incluant l'Italie, la France, l'Angleterre et l'Écosse, ont pris des mesures pour intégrer les patients et les groupes de patients dans la stratégie en matière de maladies rares, incluant l'évaluation et le processus de prise de décision.</p>	<p>France Les groupes de patients ont été impliqués dans tout le développement de la stratégie en matière de maladies rares et sont impliqués dans le processus d'évaluation.</p> <p>Italie Les groupes de patients sont impliqués dans le processus d'évaluation des MMR.</p> <p>Angleterre Les groupes de patients sont impliqués dans le processus d'évaluation des MMR.</p> <p>Écosse Pour la fin de vie et les MMR, si la décision du comité est de « ne pas recommander », le fabricant peut demander que le SMC (<i>Scottish Medicines Consortium</i>) organise une réunion PACE (<i>Patient and Clinician Engagement</i>), ce qui donne une voix plus forte aux patients et aux cliniciens dans la prise de décision du SMC.</p>

Annexe de références

1. À propos des maladies rares. Orphanet : Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. 2012 [Cité le 14 déc 2020]. Disponible au : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR
2. US FDA. Orphan Drug Modernization Plan. U.S. Food and Drug Administration. 2017. Disponible au : <https://www.fda.gov/media/106012/download>.
3. Australian Government Department of Health. Procedure guidance for medicines funded through the Life Savings Drugs Program. Version 1.0. Australian Government Department of Health. 2018 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735CCA257BF0001B0ACO/\\$File/Procedure-guidance-for-medicines-funded-through-the-LSDP.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735CCA257BF0001B0ACO/$File/Procedure-guidance-for-medicines-funded-through-the-LSDP.pdf).
4. NICE. Reviewing our methods for health technology evaluation: consultation. National Institute for Health and Care Excellence. [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/chte-methods-consultation>.
5. Gouvernement du Canada. Aller de l'avant avec la mise en œuvre du programme national d'assurance-médicaments. Budget 2019 Gouvernement du Canada. [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.budget.gc.ca/2019/docs/themes/pharmacare-assurance-medicaments-fr.html>
6. Gouvernement du Canada. Énoncé économique de l'automne de 2020 : Soutenir les Canadiens et lutter contre la COVID-19. Gouvernement du Canada. 2020 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : <https://www.budget.gc.ca/fes-eea/2020/report-rapport/toc-tdm-fr.html>
7. U.S. Food and Drug Administration. Public Law 97-414-Jan 4, 1983. U.S. Food and Drug Administration. 1983 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.fda.gov/media/99546/download>.
8. García-Mochón L, Espín Balbino J, Olry de Labry Lima A, et al. HTA and decision-making processes in Central, Eastern and South Eastern Europe: Results from a survey. *Health Policy*. 2019;123(2):182-90.
9. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil. Conseil de l'Union européenne; 1999.
10. The Rare Disease and Orphan Drug Act. Taiwan Ministry of Health and Welfare. 2000 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.hpa.gov.tw/EngPages/Detail.aspx?nodeid=1058&pid=6031>.
11. Lee S, Lee JI. Rare Disease Research and Orphan Drug Development. *Korean Journal of Clinical Pharmacy*. 2013;1-13.
12. U.S. Food and Drug Administration. Orphan Drug Act - Relevant Excerpts. U.S. Food and Drug Administration. 2013 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>.
13. R&D incentives in Belgium. KPMG. 2017 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/be/pdf/Markets/rd-incentives-belgium-jan-2017.pdf>.
14. NICE highly specialised technologies guidance. National Institute for Health and Care Excellence. 2019 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance>.
15. Politiques relatives aux maladies rares et aux médicaments orphelins, KCE Reports 112 C. Bruxelles : Centre fédéral d'expertise des soins de santé 2009.
16. Zamora B, Maignen F, O'Neill P, et al. Comparing Access to Orphan Medicinal Products (OMPs) in the United Kingdom and other European countries. *Office of Health Economics*. 2017 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.ohe.org/publications/comparing-access-orphan-medicinal-products-omps-united-kingdom-and-other-european>.
17. Sperimentazione e ricerca Legge 648/96. Agenzia Italiana de Farma. Disponible au : <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>: Agenzia Italiana de Farma; 2019.
18. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno; 2015.
19. Kogushi K, Ogawa T, Ikeda S. An impact analysis of the implementation of health technology assessment for new treatment of orphan diseases in Japan. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2019;1-17.
20. Short H, Stafinski T, Menon D. A National Approach to Reimbursement Decision-Making on Drugs for Rare Diseases in Canada? *Insights from Across the Ponds*. *Health Policy*. 2015;10(4):24-46.
21. Tordrup D, Tzouma V, Kanavos P. Orphan drug considerations in health technology assessment. *Rare Diseases and Orphan Drugs*. 2014;1(3):83-97.
22. Rémuzat C, Mzoughi O, Rodrigues J, et al. HTA Assessment Comparison of Orphan Drugs in France and Germany. *Value in Health*. 2014:A236.
23. Simoens S. Pricing and reimbursement for orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6(42):1-8.
24. About the Federal Joint Committee (G-BA), in Gemeinsamer Bundesausschuss. [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : <https://www.g-ba.de/english/>.
25. Wenzl M, Paris V. Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany. OECD. 2018 [cité le 15 déc 2020]. Disponible au : [.oecd.org/health/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf](https://www.oecd.org/health/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf).
26. Takeda. Takeda Données au dossier. 2020.
27. Shire. Rapport : *Rare disease impact report: insights from patients and the medical community*. GlobalGenes.org. 2013 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf>.
28. Medical University of Vienna. Austrian newborn screening program: Prevention for 100 children a year. Medical University of Vienna. 2017 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.meduniwien.ac.at/web/en/about-us/news/detailsite/2018/news-im-juni-2018/austrian-newborn-screening-programme-prevention-for-100-children-a-year/>.

29. EUCERD. 2012 Report on the State of the Art of Rare Diseases Activities in Europe. European Union Committee of Experts on Rare Diseases. 2012 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/67da4f31-41ff-4b77-a9ca-dfda08582219/language-en>.
30. ZOOM Rare diseases: new perspectives on equal opportunities. ZOOM Fondation King Baudouin. 2015 [cité le 8 déc 2020]. Disponible au : <https://www.kbs-frb.be/en/Activities/Publications/2015/310000>. Zoom.
31. Orphanet. Rare Disease Registries in Europe. Les cahiers d'Orphanet. 2014.
32. Rare CNM. Registro Nazionale Malattie Rare. Centro Nazionale Malattie Rare. 2017.
33. Choquet R, Landais P. The French national registry for rare diseases: an integrated model from care to epidemiology and research. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014;9:O7. Disponible au : <https://doi.org/10.1186/750-72-9-S1-O7>.
34. Gouvernement français. Maladies rares : L'excellence du modèle français de prise en charge des soins reconnu en Europe. Gouvernement français. 2017 [cité le 11 déc 2020]. Disponible au : <https://www.gouvernement.fr/en/rare-diseases-the-excellence-of-the-french-care-management-model-recognised-in-europe>.
35. U.S. Food and Drug Administration. Developing Products for Rare Diseases & Conditions. U.S. Food and Drug Administration. 2018 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>.
36. Institute of Medicine (U.S.) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development; Field M.J., Boat T.F., editors. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Washington (D.C.): National Academies Press (U.S.); 2010. B, Innovation and the Orphan Drug Act, 1983-2009: Regulatory and Clinical Characteristics of Approved Orphan Drugs. Disponible au : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56187/>.
37. SMC. A guide to the ultra-orphan pathway. Scottish Medicines Consortium (SMC). [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : https://www.gov.scot/binaries/content/documents/govscot/publications/advice-and-guidance/2019/05/ultra-orphan-medicine-pathways-guidance/documents/ultra-orphan-medicines-pathway-guide/ultra-orphan-medicines-pathway-guide/govscot%3Adocument/Generic%2BGuidance%2B-%2BUltra-orphan%2Bpathway_draft%2Bguidance%2B-%2Bfinal.pdf.
38. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. 2009 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html.
39. Australian Government Department of Health, Therapeutic Goods Administration. Orphan drug designation. Australian Government. 2018 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : <https://www.tga.gov.au/publication/orphan-drug-designation>.
40. European Medicines Agency. Marketing Authorization and Market Exclusivity. European Medicines Agency. 2016. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WCOb01ac05809f843a.
41. Meir-Chyun T. Recent Trend of Pharmaceutical Regulations in Taiwan. Taiwan Food & Drug Administration, Ministry of Health and Welfare; 2013.
42. Takeda H. Incentives and Regulatory Considerations in Orphan Drug/Medical Device Development, Situation in Japan. Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Japan. 2014 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-incentives-regulatory-considerations-orphan-drug/medical-device-development-situation-japan-hiroshi-takeda_en.pdf.
43. Alberto Grignolo HvB, Bridget Heelan, Vann Parker. Accelerated pathways global opportunities and challenges for innovators. 2016.
44. HAS. Évaluation des médicaments. Haute Autorité de Santé (HAS). 2015 [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035649/en/assessment-of-medicinal-products.
45. Evidera. GSAV - A new law for more safety in the supply of Pharmaceuticals in Germany. Evidera/PPD. [cité le 17 déc 2020]. Disponible au : <https://www.evidera.com/wp-content/uploads/2019/11/201911-GSAV-FINAL.pdf>.
46. Powell T, O'Donnell M. NICE appraisals of rare diseases, in Debate Pack Number CDP-2019-0022. House of Commons Library, U.K. 2019 Mar 12 [cited 2020 Dec 17]. Disponible au : <http://researchbriefings.files.parliament.uk/documents/CDP-2019-0022/CDP-2019-0022.pdf>. 12 mars 2019.
47. Australian Government, The Department of Health. New Medicine Applications for the Life Saving Drugs Program. Australian Government. 2018 [cité 2018]. Disponible au : <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-applications>.
48. SMC. Ultra-orphan medicines pathway: guidance. Scottish Medicines Consortium (SMC). 1 mai 2019 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.gov.scot/publications/ultra-orphan-medicine-pathways-guidance/>.
49. Health Promotion Administration, Taiwan Ministry of Health and Welfare. Prevention and Healthcare of Rare Diseases. Taiwan Ministry of Health and Welfare. 2019 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.hpa.gov.tw/EngPages/Detail.aspx?nodeid=1075&pid=10528>.
50. Health Promotion Administration, Taiwan Ministry of Health and Welfare. Understanding rare diseases and deepen their medical and social support services. Taiwan Ministry of Health and Welfare. 2019 [cité le 14 déc 2020]. Disponible au : <https://www.hpa.gov.tw/EngPages/Detail.aspx?nodeid=1038&pid=10598>.
51. Korean Mutation Database for Rare Diseases. Korean Mutation Database2009.

Addendum : soumission de Takeda Canada dans le cadre des consultations sur une stratégie nationale pour les maladies rares

À propos de Takeda Canada

Fondée au Japon en 1781, Takeda opère maintenant dans plus de 80 pays à travers le monde, incluant le Canada. Il y a plus d'une décennie, Takeda a pris la décision stratégique de devenir une compagnie de médicaments de spécialité, et maintenant, elle est devenue une chef de file mondiale en médicaments pour le traitement des maladies rares (MMR).

En prévision de la consultation de Santé Canada sur les MMR, Takeda Canada a impliqué un large éventail d'experts du réseau de filiales internationales de Takeda pour acquérir des connaissances sur leurs stratégies de MMR. Les détails se retrouvent dans la section « documents justificatifs » et ont servi de base aux recommandations de Takeda contenues dans ce rapport.

Takeda Canada est membre de Médicaments novateurs Canada et de BIOTECanada, et soumet ses recommandations en plus de celles faites par les associations de son industrie.

Takeda Canada croit qu'une stratégie efficace canadienne en matière de maladies rares doit inclure les recommandations suivantes :

Résumé des recommandations

Recommandation 1 : Étendre la portée de la consultation pour inclure le développement d'une stratégie en matière de maladies rares et un plan de mise en application.

Recommandation 2 : Établir une définition objective et reproductible de maladie rare utilisée par tous les intervenants tout au long du parcours du MMR.

Recommandation 3 : Améliorer l'utilisation des voies d'accès rapide pour générer des données empiriques avant l'avis de conformité pour réduire l'incertitude clinique des révisions réglementaires et des évaluations des technologies de la santé.

Recommandation 4 : Encourager la recherche clinique et l'expérience précoce du patient en prolongeant la protection des données pour les MMR qui ont opéré des sites d'études cliniques au Canada.

Recommandation 5 : Réaligner les politiques fédérales pour promouvoir l'accès aux médicaments pour le traitement des maladies rares.

Recommandation 6 : Faciliter un groupe de travail multidisciplinaire dédié à recommander un cadre canadien pour l'évaluation des technologies de la santé des MMR.

Recommandation 7 : Améliorer l'infrastructure requise pour implanter une stratégie globale en matière de maladies rares incluant formation médicale, diagnostic précoce et collecte de données.

Le développement et l'incorporation des médicaments pour le traitement des maladies rares (MMR) dans une stratégie globale en matière de maladies rares

Recommandation 1 : Étendre la portée de la consultation pour inclure le développement d'une stratégie en matière de maladies rares et un plan de mise en application.

Dans les pays ayant des stratégies efficaces abordant les médicaments pour le traitement des maladies rares, les gouvernements ont incorporé les stratégies d'accès et de remboursement dans une stratégie globale de maladies rares. Ces pays reconnaissent que les MMR ne sont qu'une partie essentielle d'une stratégie rigoureuse en matière de maladies rares. La stratégie doit également aborder le dépistage amélioré, le diagnostic opportun, la collecte de données et le soutien aux patients et aux aidants.

Incorporant les principaux apprentissages de juridictions internationales, la stratégie de MMR du Canada nécessite :

- **Défenseurs gouvernementaux :** Défense d'intérêts et soutien permanents par de hauts fonctionnaires;
- **Engagement soutenu des partenaires :** Établir un comité directeur structuré et dédié pour superviser le plan de développement et de mise en œuvre de la stratégie en matière de maladies rares. Donner une représentativité significative et soutenue à tous les partenaires, particulièrement les patients, garantira que la stratégie sera exhaustive et crédible. Un plan de mise en œuvre accompagnant la stratégie sera essentiel à l'action et à l'imputabilité;
- **Portée suffisante :** Inclure des mesures et des programmes pour identifier, traiter et soutenir les patients atteints de maladies rares et leurs aidants;
- **Financement dédié :** Un financement dédié ne garantira pas le succès d'une stratégie nationale en matière de maladies rares, mais l'absence de financement dédié rend le succès presque impossible;
- **Évaluation et mise à jour continues :** Évaluation régulière et transparente du processus de mise en œuvre avec l'incorporation des résultats aux modifications éventuelles de la stratégie.

Une définition objective et harmonisée d'une « maladie rare »

Recommandation 2 : Établir une définition objective et reproductible de *maladie rare* utilisée par tous les intervenants tout au long du parcours du MMR.

Pour déterminer la portée d'une stratégie en matière de maladies rares, une définition objective de « maladie rare » est nécessaire. En outre, désigner un médicament MMR au début de son cycle de vie alignera les actions et les attentes des partenaires pour éviter que le MMR « tombe entre les mailles du filet ». Les définitions qualitatives peuvent être interprétées subjectivement et peuvent engendrer une application irrégulière. Takeda Canada suggère une définition similaire à la définition des maladies rares de l'Union européenne (UE) de 1 cas sur 2 000.

Créer des voies d'accès rapide

Recommandation 3 : Améliorer l'utilisation des voies d'accès rapide pour générer des données empiriques avant l'avis de conformité pour réduire l'incertitude clinique des révisions réglementaires et des évaluations des technologies de la santé.

L'efficacité clinique incertaine soulignée dans les processus réglementaires et d'évaluation des technologies de la santé est un défi bien documenté des MMR. Globalement, l'incertitude clinique provient de lacunes dans nos connaissances de l'évolution naturelle de la maladie rare, du bassin de patients insuffisant pour mener des études cliniques à répartition aléatoire statistiquement significatives et un manque d'outils spécifiques à la maladie reconnus pour mesurer l'efficacité clinique. Effectuées en parallèle aux études cliniques, les voies d'accès rapide offrent une occasion unique de générer des données concrètes locales pour répondre à ce défi. Adopter un mécanisme similaire au programme ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de la France faciliterait la production de données concrètes canadiennes pour les évaluations réglementaires et des technologies de la santé.

La plupart des programmes internationaux d'accès rapide sont expressément délimités dans le temps, avec des étapes claires menant soit au remboursement ou à l'abandon du médicament. Cette approche minimise le risque que les patients atteints d'une maladie rare perdent l'accès au traitement si les négociations du prix et de l'accès sont ultimement infructueuses. En outre, une voie d'accès rapide financée encourage les négociations opportunes tout en minimisant le risque financier des payeurs et des fabricants.

Refléter la rareté de la maladie dans l'exclusivité commerciale et le soutien aux investissements

Recommandation 4 : Encourager la recherche clinique et l'expérience précoce du patient en prolongeant la protection des données pour les MMR qui ont opéré des sites d'études cliniques au Canada.

Étant donné les populations de clients réduites, certains MMR ont de la difficulté à récupérer les investissements en recherche et développement. En prolongeant la protection des données pour les maladies rares, le gouvernement fédéral peut créer un environnement qui favorise l'arrivée de MMR novateurs au Canada.

Prolonger la protection des données des MMR qui ont mené des études cliniques au Canada encourage la recherche locale et fournit un accès rapide aux MMR aux patients canadiens. Aussi, plus d'études cliniques canadiennes amélioreront l'expérience des médecins à traiter les maladies rares et renforceront l'infrastructure de recherche.

Comme noté de notre rapport, des incitatifs pour les MMR se sont avérés efficaces dans d'autres juridictions. Par exemple, dans l'UE, la politique en matière de médicaments orphelins a dramatiquement augmenté la recherche clinique, et le nombre de MMR approuvés par l'EMA (European Medicines Agency), avec plus du tiers de ces produits en pédiatrie.

Maximiser la valeur partagée par l'évaluation des technologies de la santé (HTA), la fixation des prix et le remboursement

Recommandation 5 : Réaligner les politiques fédérales pour promouvoir l'accès aux MMR.

Le gouvernement du Canada a exprimé le désir d'aborder la capacité de payer les MMR. Takeda Canada croit que tout régime de tarification doit être viable pour les payeurs, les fabricants et les Canadiens. Le défi auquel fait face le gouvernement est la création et la mise en œuvre d'un cadre qui balance la capacité de payer et l'accès aux nouveaux médicaments.

Il y a actuellement plusieurs activités qui façonnent la politique des MMR au Canada, particulièrement cette consultation et le nouveau cadre de tarification du CEPMB (Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés). Takeda Canada continue d'être préoccupé par le nouveau cadre de fixation des prix. Nous recommandons que le gouvernement fédéral retarde l'entrée en

vigueur du cadre de tarification, particulièrement ce qui s'applique aux MMR, et de reconsidérer son application après qu'une stratégie en matière de maladies rares ait été développée pour s'assurer que les deux politiques soient harmonisées.

Takeda Canada suggère également que le gouvernement fédéral considère, au minimum, d'amender le nouveau cadre de tarification pour assumer que les MMR offrent des bienfaits cliniques et d'enlever les facteurs pharmacoéconomiques. Ces changements seraient alignés avec les comparateurs internationaux (p. ex. Allemagne et France), qui semblent façonner fortement la structure du nouveau cadre de tarification du CEPMB.

Recommandation 6 : Faciliter un groupe de travail multidisciplinaire dédié à recommander un cadre canadien pour l'évaluation des technologies de la santé des MMR.

Il y a plusieurs exemples de défis auxquels font face les MMR qui parcourent le cadre actuel d'évaluation des technologies de la santé. Comme les MMR n'ont pas le même niveau de preuve que les non-MMR, appliquer l'approche uniforme du cadre actuel d'évaluation des technologies de la santé aux MMR peut entraîner des recommandations qui ne tiennent pas compte des défis uniques inhérents aux maladies rares. Adapter les voies existantes d'évaluation des technologies de la santé aux MMR ou créer une solution adaptée devrait être envisagé pour assurer que les recommandations appropriées de remboursement soient faites.

Étant donné la nature complexe du fait d'amender un cadre d'évaluation des technologies de la santé, Takeda Canada recommande que le gouvernement forme un groupe de travail multipartite afin de déterminer la voie à suivre pour l'évaluation des technologies de la santé des MMR au Canada. Ce groupe de travail opèrerait sous la gouverne du Comité directeur sur la stratégie en matière de maladies rares.

Optimiser les bienfaits de la collecte de données disponibles, du dépistage diagnostique et des registres de patients

Recommandation 7 : Améliorer l'infrastructure requise pour implanter une stratégie globale en matière de maladies rares incluant formation médicale, diagnostic précoce et collecte de données.

À travers le document de travail de Santé Canada, le besoin de collaboration pancanadienne a été clairement établi. Le gouvernement fédéral devrait travailler avec les provinces et territoires pour

développer la capacité de formation médicale, de dépistage génétique précoce, et la collecte et le partage de données centralisés pour améliorer le traitement et les soins aux patients. La stratégie devrait établir et promouvoir un réseau national de centres d'excellence pour les maladies rares (p. ex., Orphanet en Europe).