



Santé meilleure, avenir prometteur

# Définition des maladies rares au Canada : Leçons tirées des pays membres du G20

Octobre 2022



# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>3</b>
<b>Renseignements généraux.....</b>	<b>4</b>
Le fardeau invalidant des maladies rares.....	4
La nécessité de stratégies ciblées .....	4
À propos de l'engagement de Takeda envers les maladies rares.....	5
<b>Approches multiples pour définir une maladie rare.....</b>	<b>7</b>
1. Définitions quantitatives .....	7
2. Définitions qualitatives.....	8
3. Définitions normatives .....	10
<b>Avantages et inconvénients des différentes approches .....</b>	<b>11</b>
Adoption d'une définition quantitative seulement .....	11
Combinaison des définitions quantitatives et qualitatives .....	13
<b>Éléments à prendre en considération pour le Canada.....</b>	<b>14</b>
<b>Annexe 1 : Définitions des maladies rares dans les pays membres du G20..</b>	<b>16</b>
<b>Références.....</b>	<b>18</b>

## Résumé

Au moment où le Canada prend des mesures concrètes en vue d'élaborer et de déployer une stratégie nationale de lutte contre les maladies rares, il se trouve être l'un des rares pays membres du G20 à ne pas avoir de définition publique et cohérente pour les « maladies rares ».

Afin de mieux comprendre le contexte mondial de la définition des maladies rares, Takeda a analysé les différentes approches adoptées par d'autres pays membres du G20 et est arrivé à quatre conclusions importantes :

1. En raison, en partie, de leur nature peu commune, les maladies rares sont souvent plus difficiles à diagnostiquer et plus difficiles à traiter que les maladies plus communes. Pour cette raison, une maladie rare peut avoir une incidence importante sur la durée et la qualité de vie d'un patient. Définir ce qu'est une maladie rare est une première étape cruciale dans l'élaboration de politiques et de cadres de financement pour les patients atteints d'une maladie rare.
2. La majorité des autres pays membres du G20 ont adopté une définition quantitative relativement simple : une maladie touchant moins de **1 personne sur 2 000**. D'autres approches comportent des définitions qualitatives fondées sur des critères comme le « besoin médical » et des définitions normatives qui désignent des maladies ou des groupes de maladies en particulier.
3. Comme les définitions uniquement quantitatives sont susceptibles de devenir inefficaces, rigides ou statiques, certains pays ont adopté des définitions mixtes qui combinent des éléments quantitatifs et qualitatifs. Avec ce modèle, il faut principalement atténuer le risque lié aux difficultés inhérentes posées par une mesure et une comparaison objectives des « besoins médicaux » entre les populations et les intervenants concernés par la maladie.
4. Le Canada a des leçons à tirer de chaque juridiction examinée dans le présent rapport, et il peut tirer avantage, en particulier, de l'étude de l'approche adoptée par l'Union européenne (UE). En associant un seuil de prévalence à un ensemble de lignes directrices adaptables, l'UE s'appuie sur une norme quantitative mondiale, mais offre aux décideurs un ensemble de mesures conçues pour autoriser une certaine souplesse et nuance dans des délibérations complexes et dynamiques.

Il est plus que temps d'en arriver à une définition pancanadienne unique de ce qu'est une maladie rare. Grâce à ce rapport, Takeda espère apporter une contribution significative à la réalisation non seulement de cet objectif essentiel, mais aussi à l'accélération du lancement de la Stratégie nationale essentielle de lutte contre les maladies rares.

# Renseignements généraux

## Le fardeau invalidant des maladies rares

Une maladie « rare » est une maladie qui touche un très petit nombre de personnes. Elle est souvent génétique, chronique tout au long de la vie d'un patient et potentiellement mortelle.<sup>1</sup> Étant donné que les maladies rares touchent un nombre relativement restreint de patients, il est souvent impossible d'avoir accès à des traitements novateurs. En fait, seulement 5 % des maladies rares ont un traitement approuvé.<sup>1,2</sup> Cette réalité a des répercussions pénibles sur les patients et leur famille : des études indiquent qu'au moins 50 % des maladies rares touchent les enfants, dont 30 % meurent avant leur cinquième anniversaire.<sup>2,4,5,6</sup>

Le chemin menant à la prise en charge appropriée d'une maladie rare est long et semé d'embûches. En moyenne, il faut de 6 à 8 ans avant qu'un patient reçoive un diagnostic correct; pendant cette période, un patient verra en moyenne huit médecins et recevra de deux à trois diagnostics erronés.<sup>7</sup> Les retards de traitement causés par ces problèmes de diagnostic entraînent souvent une progression évitable de la maladie, ce qui ne fait qu'amplifier l'effet de la maladie sur le patient et ses soignants.<sup>8</sup>

## La nécessité de stratégies ciblées

Partout dans le monde, de nombreux pays ont reconnu que les patients atteints de maladies rares font face à un ensemble unique d'obstacles qui les empêchent d'obtenir des soins appropriés.<sup>1</sup> En conséquence, les gouvernements ont créé des stratégies holistiques de lutte contre les maladies rares afin d'éliminer ces obstacles et de veiller à ce que les intervenants collaborent et travaillent de concert à l'atteinte d'un objectif commun d'amélioration des résultats en matière de santé pour les patients vulnérables.

Il faut reconnaître que le gouvernement du Canada s'est engagé à élaborer et à financer une stratégie nationale de lutte contre les maladies rares en 2019. Cependant, le fait qu'il n'existe aucune définition internationale pour les maladies rares et que le Canada n'en a pas officiellement adopté une, complique ses efforts.

Afin d'appuyer l'élaboration d'une définition canadienne pour les « maladies rares », Takeda a créé ce rapport résumant et évaluant les approches respectives adoptées par les autres pays membres du G20 pour définir ce qui constitue une « maladie rare ».<sup>‡</sup>

---

‡ La définition des « médicaments pour les maladies rares » ou des « maladies rares » peut être différente de celle des « médicaments orphelins » ou des « maladies orphelines ». Aux États-Unis, la Orphan Drug Act de 1983 définit les médicaments orphelins comme étant ceux pour lesquels le marché est trop petit pour qu'on puisse raisonnablement s'attendre à amortir les coûts d'investissement. Ainsi, les médicaments orphelins et les maladies correspondantes peuvent comprendre à la fois des maladies rares et des affections plus courantes. Par conséquent, le présent rapport utilisera le terme maladie rare plutôt que maladie orpheline pour éviter la confusion.

Le présent rapport examine un large éventail de définitions qualitatives et quantitatives, en mettant l'accent sur les définitions utilisées par les organismes gouvernementaux et réglementaires nationaux et les organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS). On trouvera à l'annexe 1, après le corps du présent document, un aperçu complet des définitions des maladies rares pays par pays.

D'après les recherches antérieures de Takeda sur le paysage mondial des maladies rares (décrits plus en détail ci-dessous), il est clair que la première étape vers une stratégie efficace et percutante de lutte contre les maladies rares consiste à établir une définition des maladies rares. Nous espérons que ce document pourra contribuer de façon significative à accélérer l'élaboration d'une définition pancanadienne unique et inclusive de ce qui constitue une « maladie rare » – une définition qui s'harmonise non seulement avec celle d'autres pays, mais qui réduit également le risque qu'une maladie ou une population de patients « passe entre les mailles du filet ».

## À propos de l'engagement de Takeda envers les maladies rares

Takeda est un chef de file mondial dans le secteur biopharmaceutique, fondé sur des valeurs et spécialisé en recherche et développement, dont le siège social est situé au Japon. Nous sommes déterminés à découvrir et à offrir des traitements susceptibles de transformer la vie des patients. Nous sommes guidés par notre engagement envers les patients, nos employés et la planète. Takeda concentre ses efforts de recherche et développement dans quatre domaines thérapeutiques : l'oncologie, les maladies génétiques et hématologiques rares, les neurosciences et la gastroentérologie (GI). Nous effectuons aussi des investissements ciblés pour la recherche et le développement de traitements dans les thérapies à base de plasma et les vaccins. [www.takeda.com](http://www.takeda.com).

En 2021, Takeda a effectué une analyse du paysage portant sur 16 pays de comparaison afin de mieux comprendre comment d'autres pays abordaient les défis uniques du système de santé associés aux maladies rares.<sup>9</sup> Notre recherche a permis de cerner sept éléments clés qui ont contribué au succès d'une stratégie nationale complète de lutte contre les maladies rares :

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

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

### 2. Intégrer les médicaments contre les maladies rares dans une stratégie globale de lutte contre les maladies rares

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

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

Les incitatifs peuvent être un outil efficace pour promouvoir la recherche et le développement des médicaments contre les maladies rares.

### **4. Créer des voies accélérées de réglementation et d'accès rapide**

Des voies accélérées de réglementation et d'accès rapide peuvent fournir plus rapidement aux patients les traitements requis et résorber le risque pour les payeurs.

### **5. Optimiser la valeur partagée par l'intermédiaire d'évaluations des technologies de la santé, de la tarification et du remboursement**

Les médicaments contre les maladies rares nécessitent différentes approches à l'évaluation des technologies de la santé qui incluent le remboursement avec génération de données et des décisions basées sur les répercussions budgétaires, plutôt que sur des mesures traditionnelles d'évaluation des technologies de la santé.

### **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.

### **7. Améliorer et élargir les réseaux de chercheurs, de cliniciens et de patients**

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

# Approches multiples pour définir une maladie rare

Dans l'ensemble des pays membres du G20, les dirigeants des systèmes de santé utilisent une combinaison de trois approches pour définir une maladie rare : 1) les définitions quantitatives; 2) les définitions qualitatives; et 3) les définitions normatives.

## 1. Définitions quantitatives

La plupart des définitions d'une maladie rare utilisées dans les pays membres du G20 comprennent une composante quantitative. Qu'il s'agisse de faire référence à un nombre absolu de patients diagnostiqués dans une région géographique donnée ou d'utiliser une estimation de la prévalence, ces définitions reposent sur un seuil numérique pour délimiter la rareté. Par exemple :

- Loi sur les maladies rares (Rare Disease Act) des États-Unis (2002) : une maladie touchant moins de 200 000 Américains.<sup>10,11</sup>
- Règlement de l'Union européenne n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins (1999) : une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ou grave ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne.<sup>12,13</sup>
- Loi sur les produits pharmaceutiques orphelins (Pharmaceutical Orphan Drug Law) du Japon (1993) : maladies graves pour lesquelles moins de 50 000 patients au Japon sont traités et pour lesquelles il existe un besoin médical élevé.<sup>14</sup>

Bien qu'il n'existe pas de seuil quantitatif universellement accepté, de nombreux pays et intervenants ont défini une maladie rare comme une maladie touchant **1 personne sur 2 000 dans la population générale**.

Par exemple, comme les États-Unis (É.-U.) ont une population de 332 millions d'habitants, le seuil législatif des maladies rares de moins de 200 000 Américains touchés se traduit par moins de **1,2 personne sur 2 000**. De même, le seuil du Japon de moins de 50 000 patients traités dans une population de 125 millions d'habitants se traduit par moins de **0,8 personne sur 2 000**. L'UE utilise un seuil exact de **1 personne sur 2 000**.

La plupart des pays membres du G20 qui ont une définition officielle des maladies rares ont adopté la même approche quantitative :

- Neuf gouvernements et organismes de réglementation (Australie,<sup>15</sup> Argentine,<sup>16</sup> Union européenne,<sup>17</sup> France,<sup>15</sup> Allemagne,<sup>19</sup> Italie,<sup>20,21</sup> Mexique,<sup>22</sup> Arabie saoudite<sup>23</sup> et Royaume-Uni)<sup>24</sup> utilisent la définition de **1 personne sur 2 000** au maximum (ou un multiple de cette définition).

- Le Brésil est le seul pays à définir les maladies rares comme touchant jusqu'à 65 personnes sur 100 000, ce qui ne dépasse pas **1,3 personne sur 2 000**.<sup>25</sup>
- La Corée du Sud, tout comme les États-Unis et le Japon, définit les maladies rares en utilisant un nombre fixe de personnes (moins de 20 000). Étant donné que la Corée du Sud compte une population d'environ 52 millions d'habitants, cette définition correspond à moins de **0,8 personne sur 2 000** environ.<sup>26,27</sup>
- La Turquie<sup>28</sup> et la Russie<sup>29</sup> appliquent des définitions beaucoup plus strictes des maladies rares par rapport au reste des pays membres du G20 : **1 sur 100 000** et **10 sur 100 000**, respectivement.
- Bien que le Canada soit l'un des cinq pays membres du G20 n'ayant pas de définition quantitative officielle des maladies rares, tout comme la Chine, l'Inde, l'Indonésie et l'Afrique du Sud, un communiqué de Santé Canada de 2014 définit une maladie rare comme étant une « affection chronique grave, invalidante ou mettant la vie en danger, qui ne touche qu'un très petit nombre de patients (généralement moins de 5 personnes sur 10 000, soit 1 personne sur 2 000) ». <sup>30,31</sup> Récemment, une province du Canada a annoncé qu'elle avait adopté la définition de 1 sur 2 000.<sup>32</sup>

Certaines de ces définitions quantitatives ont été adoptées dans des cadres juridiques ou réglementaires, tandis que d'autres sont mentionnées dans des politiques, des documents ou d'autres déclarations officielles.

Au-delà du seuil commun de 1 personne sur 2 000, l'utilisation d'une mesure de la prévalence semble presque omniprésente dans les définitions quantitatives. Il y a toutefois des exceptions, comme l'Institut national du cancer en France et le National Cancer Institute des États-Unis, qui utilisent une mesure de l'incidence. Le premier définit un cancer rare comme ayant un seuil d'incidence de 6 personnes sur 100 000 par année ou nécessitant un traitement spécialisé en raison de l'emplacement atypique d'une tumeur ou des caractéristiques complexes de la maladie.<sup>28,33</sup> Le deuxième utilise un seuil d'incidence inférieur à 15 personnes sur 100 000 par année.<sup>34</sup> Aucune de ces mesures de l'incidence ne permet de faire une comparaison directe avec les mesures fondées sur la prévalence.

## 2. Définitions qualitatives

La plupart des intervenants (organismes gouvernementaux nationaux ou réglementaires et organisations d'ETS) définissent les maladies rares avec un élément de seuil quantitatif. Toutefois, certains intervenants intègrent également une composante qualitative à leur définition des maladies rares.

En général, les définitions qualitatives utilisées définissent les maladies rares par rapport à d'autres maladies en mettant l'accent sur les maladies à faible prévalence qui sont **progressives, dégénératives, graves ainsi que débilantes chroniques ou potentiellement mortelles**.<sup>31</sup> L'ajout



de la composante qualitative semble répondre à la préoccupation selon laquelle la rareté en soi ne se traduit pas toujours par un besoin médical élevé.<sup>35</sup>

Bien que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'ait pas publié de définition officielle des maladies rares, elle utilise des facteurs quantitatifs et qualitatifs pour désigner une maladie rare dans son document intitulé Procédures relatives aux examens en vue du remboursement pour les médicaments oncologiques, les médicaments non oncologiques et les produits à base de protéines plasmatiques. L'Agence décrit une maladie rare comme une maladie qui :

- met la vie en danger, est gravement invalidante ou est à la fois grave et chronique;
- touche un nombre relativement faible de patients (incidence inférieure à 5 personnes sur 10 000, mais généralement plus près de 1 personne sur 100 000);
- est souvent d'origine génétique, survient à la naissance ou au début de l'enfance et réduit la durée de vie;
- impose un lourd fardeau aux aidants naturels et au système de santé;
- est difficile à étudier en raison de la faible population de patients.<sup>36,37</sup>

Le communiqué de presse de Santé Canada de 2014 concernant la proposition d'une définition des maladies rares comprend aussi des éléments qualitatifs et quantitatifs, soit une affection grave, invalidante ou chronique, potentiellement mortelle qui ne touche qu'un très petit nombre de patients (généralement moins de 5 personnes sur 10 000).

De plus, les définitions des maladies graves de l'Union européenne,<sup>12</sup> de l'Agence européenne des médicaments<sup>13</sup> et du Ministry of Health, Labour and Welfare du Japon sont comparables à celle proposée par Santé Canada.<sup>14</sup>

Sur les 20 sources examinées par Takeda, seul le programme HST (Highly Specialized Technology) de l'institut NICE (National Institute for Health and Care Excellence) au Royaume-Uni a défini les maladies rares au moyen d'une définition entièrement qualitative. Le programme HST ne tient compte que des médicaments pour des conditions très rares.<sup>38</sup> La définition utilisée pour décrire les caractéristiques que doit avoir la maladie pour être admissible à ce programme comprend trois critères :

- Le groupe de patients cibles [...] est si petit que le traitement est habituellement offert dans très peu de centres des services nationaux de santé.
- Le groupe de patients cibles est distinct pour des raisons cliniques; et
- L'affection est chronique et gravement invalidante.

### 3. Définitions normatives

Enfin, certains intervenants utilisent une définition normative des maladies rares. Il s'agit de désigner explicitement des maladies ou des groupes de maladies comme étant des maladies rares.

Par exemple, l'Italie ajoute à sa définition quantitative une liste de maladies considérées comme rares. Le pays regroupe près de 546 maladies ou groupes de maladies rares dans cette liste, mais exclut les cancers rares, qui sont pris en compte dans le cadre national du cancer. La liste des maladies rares détermine quels patients ont droit aux prestations et à l'accès aux soins.<sup>21,39,40</sup>

D'autre part, la Chine a adopté une approche purement normative pour définir une maladie rare, en partie en raison du manque de données épidémiologiques locales sur la prévalence des maladies rares. Par conséquent, la Chine s'est abstenue de rédiger une définition quantitative et a plutôt publié une liste de 121 maladies qu'elle définit comme étant rares.<sup>41,42</sup>

À l'instar de la Chine, l'Inde dispose de peu de données épidémiologiques locales pour établir des seuils quantitatifs. Elle a donc choisi d'établir une liste de maladies rares définies par des critères qualitatifs. Toutefois, la Politique nationale indienne sur les maladies rares indique clairement que sa liste n'est pas exhaustive et qu'un comité technique l'examinera périodiquement. Parallèlement, l'Inde a mis en place un registre national des maladies rares afin de permettre ultimement d'élaborer une définition des maladies rares fondée sur la prévalence.<sup>43,44</sup>

# Avantages et inconvénients des différentes approches

## Adoption d'une définition quantitative seulement

Lorsque nous avons examiné les approches comparatives adoptées par les pays membres du G20, l'attrait des définitions quantitatives était clair. Notre analyse a également révélé trois défis distincts qui affaiblissent la robustesse d'un modèle uniquement quantitatif. Heureusement, l'approche de l'UE offre des leçons d'autres pays qui cherchent à atténuer ces risques.

Une définition quantitative a l'avantage d'être précise et s'appuie sur une discrétion limitée dans son interprétation. Une fois qu'une maladie est désignée comme étant rare dans une région géographique donnée, les intervenants peuvent collaborer pour réduire le risque qu'une maladie ou une population de patients « passe entre les mailles du filet ». Cette clarté peut également offrir une certaine reproductibilité en vue de déterminer si d'autres maladies sont des maladies rares, et une cohérence pour la mise en œuvre d'un processus de traitement des maladies rares.

La définition des maladies rares fondée uniquement sur la prévalence n'est ni simple ni sans risque. Par exemple, cette approche pourrait par inadvertance :

- 1. Exclure ou inclure certaines maladies rares en raison du regroupement.** Par exemple, une maladie peut être catégorisée de façon trop large, comme un cancer rare classé au sein d'un regroupement de cancers. De même, il est possible de sous-catégoriser une indication.
- 2. Exclure une maladie légèrement supérieure au seuil de prévalence.** Il peut y avoir un besoin médical important pour une maladie rare dépassant légèrement un seuil quantitatif donné.
- 3. Ne pas tenir compte de l'évolution de la prévalence de la maladie au fil du temps.** Une meilleure connaissance de la maladie et un taux de survie supérieur pourraient faire augmenter le taux de prévalence, tandis qu'un remède pourrait réduire la prévalence.

Ces exemples mettent en lumière certains des défis pouvant survenir si l'on se fie uniquement à une définition quantitative. Toutefois, un certain nombre de solutions possibles sont présentées de manière constructive dans les politiques et lignes directrices décrivant la mise en œuvre du règlement sur les médicaments orphelins n° 141/2000 (1999) de l'UE. Elles correspondent aux trois défis indiqués ci-dessus :

### 1. Exclure ou inclure certaines maladies rares en raison du regroupement.

Pour atténuer ce problème, lorsqu'une maladie donnée est évaluée par rapport au seuil des maladies rares, l'UE a des politiques et des lignes directrices pour déterminer comment regrouper les maladies. Par exemple, l'UE exige une description claire et précise de la maladie à l'aide de publications de référence<sup>45</sup>; la sous-catégorisation comprenant des sous-ensembles artificiels pour une affection non orpheline est rarement acceptée.<sup>46</sup> Cette approche réduit la probabilité qu'une population de patients appartenant à une cohorte plus vaste soit exclue de la désignation de maladie rare, et inversement, un sous-ensemble d'une maladie commune sera inclus.

### 2. Exclure une maladie légèrement supérieure au seuil de prévalence.

Le but ultime de l'utilisation d'une définition quantitative des maladies rares est d'identifier les populations ayant un besoin médical élevé à l'aide d'une méthode simple et reproductible. Toutefois, il peut y avoir des populations qui se situent légèrement au-dessus d'un seuil particulier et qui ont encore des besoins médicaux importants en raison de la nature peu fréquente d'une maladie particulière. Pour assurer une certaine souplesse, les lignes directrices de l'UE incluent la déclaration suivante : « Une prévalence de 5 personnes touchées sur 10 000 au maximum est généralement considérée comme le seuil approprié; les produits médicaux contre les affections entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ou grave devraient être admissibles même lorsque la prévalence est supérieure à 10 personnes sur 10 000. »<sup>47</sup>

En d'autres termes, une maladie peut encore être raisonnablement considérée comme étant rare même si le taux de prévalence dépasse légèrement le seuil établi par l'UE – une approche nuancée qui offre aux décideurs une souplesse utile.

### 3. Ne pas tenir compte de l'évolution de la prévalence de la maladie au fil du temps

Certaines maladies qui, au départ, étaient classées comme étant rares peuvent ne plus correspondre à cette définition. Cela se produit lorsque la maladie se propage (p. ex., maladies infectieuses), lorsque les capacités de diagnostic et les systèmes de surveillance s'améliorent et lorsque l'émergence de traitements prolongeant la vie permet à un plus grand nombre de patients de vivre plus longtemps avec leur affection. L'histoire épidémiologique du sida offre un excellent exemple de cette dynamique. Lorsque le sida est apparu pour la première fois aux États-Unis, il correspondait au seuil législatif et à la définition d'une maladie rare, car il touchait moins de 200 000 personnes. Au fil du temps, cependant, la propagation de la maladie, associée à de meilleures solutions de diagnostic, de surveillance et de traitement, a entraîné une augmentation significative du nombre total de personnes atteintes du sida. Par conséquent, en 2007, le nombre de personnes infectées par le VIH dépassait 1,1 million.<sup>48</sup>

À l'inverse, des stratégies de prévention efficaces peuvent transformer une maladie commune en maladie rare. Par exemple, les oreillons et la rougeole, des affections qui étaient autrefois

des infections infantiles courantes. Les stratégies de prévention primaire comme l'immunisation ont empêché la maladie de se manifester chez la grande majorité des enfants, réduisant ainsi la prévalence et l'incidence des deux maladies. Par exemple, en 1968, les États-Unis ont signalé 152 209 cas d'oreillons. Entre 2000 et 2022, on a compté environ 37 000 cas au total.<sup>49</sup>

Ces exemples mettent en évidence à quel point la prévalence d'une maladie change au fil du temps, tout comme sa prévention, son diagnostic et son traitement. Pour en tenir compte, les lignes directrices de l'Union européenne exigent une évaluation critique de la façon dont l'épidémiologie de la maladie peut évoluer et présentent l'hypothèse selon laquelle une augmentation de la survie du patient liée à un meilleur traitement pourrait être utilisée comme motif de suppression de la désignation de maladie rare.<sup>17</sup>

Les mesures d'atténuation intégrées dans les lignes directrices de l'Union européenne soulignent l'importance de donner aux décideurs la souplesse nécessaire pour veiller à ce que les définitions quantitatives soient robustes, mais non rigides, et évolutives plutôt qu'archaïques.

## Combinaison des définitions quantitatives et qualitatives

Les juridictions dont les définitions des maladies rares contiennent des composantes quantitatives et qualitatives combinent l'uniformité des seuils de prévalence avec l'objectif ciblé des besoins médicaux. Les décideurs doivent prendre soin de créer un processus rigoureux et respecté pour évaluer ce besoin médical.

La combinaison de définitions qualitatives et quantitatives enrichit la définition d'une maladie rare de façon constructive. Par exemple, ajouter un critère propre aux besoins médicaux importants à un seuil de prévalence accroît la spécificité vis-à-vis d'une population mal desservie.

Les définitions des maladies rares adoptées par l'Union européenne et le Japon diffèrent de celles des États-Unis à cet égard. L'Union européenne exige que la maladie soit « une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ou grave », en plus de « toucher 5 personnes sur 10 000 au maximum au sein de la communauté ».<sup>12</sup>

Veuillez noter que l'ajout d'une composante liée aux besoins médicaux n'est pas sans risque. Il est difficile de déterminer objectivement un besoin médical relatif, et en superposant cette perspective à un seuil de prévalence, on risque de créer des divergences de points de vue ou même des inégalités dans l'élaboration des politiques. Un intervenant présent tout au long du parcours d'un patient pourrait considérer qu'une maladie a un besoin médical important, tandis qu'un autre intervenant présent tout au long du parcours de ce même patient pourrait ne pas être d'accord. Pour répondre à cette préoccupation, il faut déployer des efforts considérables pour veiller à ce que le processus de délibération permettant de déterminer les besoins médicaux soit uniforme pour tous les intervenants.

# Éléments à prendre en considération pour le Canada

Au moment où les décideurs canadiens et les intervenants du système de santé posent les pierres angulaires d'une stratégie nationale de lutte contre les maladies rares, il est clair qu'une étape cruciale consistera à établir une définition unique, consensuelle et pancanadienne de ce qui constitue une maladie rare.

Pour bon nombre de pays membres du G20 en dehors du Canada, une définition quantitative simple était suffisante. Alors que Takeda examinait les approches politiques adoptées par un large éventail de comparateurs, une définition quantitative est apparue à maintes reprises : **une maladie rare est une maladie dont la prévalence ne dépasse pas 1 personne sur 2 000 au sein de la population générale**. Ce seuil de prévalence se traduirait par une maladie rare qui ne toucherait pas plus de 19 300 Canadiens, compte tenu de la population canadienne en 2022.<sup>50</sup>

Ces constatations sont corroborées par un examen systématique des définitions des maladies rares effectué en 2015 par l'ISPOR.<sup>51</sup> L'ISPOR a constaté que 88 % de tous les pays étudiés se basaient sur un seuil fondé sur la prévalence pour définir une maladie rare, la majorité d'entre eux utilisant un seuil compris entre 0,8 et 1 personne sur 2 000.

**Compte tenu de l'omniprésence de cette approche, il est clair que la communauté canadienne des maladies rares et ses partenaires gouvernementaux devront examiner attentivement un certain nombre de questions clés :**

- *Le Canada devrait-il simplement adopter le seuil de prévalence de 1 personne sur 2 000 qui existe actuellement dans de nombreux pays de comparaison?*
- *Si le Canada adopte une définition mixte qui combine des approches quantitatives et qualitatives, par quel mécanisme fiable et légitime le pays déterminera-t-il le « besoin médical » relatif et absolu?*
- *Comment les défenseurs, les chercheurs, les cliniciens et les décideurs des systèmes de santé provinciaux et territoriaux peuvent-ils se mettre d'accord sur une définition unique qui reflète leurs réalités et répond à leurs besoins?*

Répondre à ces questions ne sera ni rapide ni simple. Néanmoins, il est impératif d'établir une définition unique des maladies rares pour les Canadiens, et pas seulement une définition qui convient à une seule maladie rare, mais une définition qui convient à chacune d'entre elles. À partir de cette base, le Canada pourra élaborer et mettre en œuvre une stratégie de lutte contre les maladies rares qui se fait attendre depuis longtemps, qui permettra d'offrir aux Canadiens les plus vulnérables sur le plan médical le soutien, les outils et les traitements dont ils ont besoin.

Par l'entremise de ce rapport, Takeda aspire à créer une ressource qui accompagnera les prochaines discussions stratégiques capitales sur les définitions et qui accélérera l'achèvement et le lancement d'une Stratégie canadienne de lutte contre les maladies rares.

# Annexe 1 : Définitions des maladies rares dans les pays membres du G20

	ENTITÉ UTILISANT CETTE DÉFINITION	COMPOSANTE QUANTITATIVE DE LA DÉFINITION	COMPOSANTE QUALITATIVE DE LA DÉFINITION	AUTRES ÉLÉMENTS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION
<b>Argentine</b> <sup>16,52</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 2 000		
<b>Australie</b> <sup>53,54</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $< 1$ personne sur 2 000 ( $\leq 5$ personnes sur 10 000)	Et une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité grave	
<b>Brésil</b> <sup>25,55</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1,3$ personne sur 2 000 ( $\leq 65$ personnes sur 100 000)		
<b>Canada</b> <sup>32</sup>	Administration locale (Québec)	Prévalence $\leq 1$ personne sur 2 000		
<b>Chine</b> <sup>41,56,57</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires		Publication d'une liste de 121 maladies rares	
<b>Union européenne</b> <sup>12,13</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 2 000 ( $\leq 5$ personnes sur 10 000)	Et une maladie entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique	
<b>France</b> <sup>18</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 2 000	Et une maladie entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique	
<b>France</b> <sup>28,33</sup>	Gouvernement national	Incidence $\leq 6$ personnes sur 100 000 par an	Ou nécessitant un traitement spécialisé en raison de l'emplacement atypique ou des caractéristiques complexes de la maladie	Propre au cancer
<b>Allemagne</b> <sup>19</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 2 000	Et une maladie entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique	
<b>Inde</b>	Organismes gouvernementaux et réglementaires		Publication d'une liste de trois groupes de maladies rares	En raison du nombre limité de données épidémiologiques locales, il est impossible d'utiliser une définition quantitative. Travail sur une définition des maladies rares fondée sur la prévalence
<b>Indonésie</b>		Aucune définition		



	ENTITÉ UTILISANT CETTE DÉFINITION	COMPOSANTE QUANTITATIVE DE LA DÉFINITION	COMPOSANTE QUALITATIVE DE LA DÉFINITION	AUTRES ÉLÉMENTS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION
<b>Italie</b> <sup>21,39,40</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 2 000 ( $\leq 5$ personnes sur 10 000)	Et une maladie entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique, Publication d'une liste de 546 maladies ou groupes de maladies rares	La liste publiée exclut le cancer
<b>Japon</b> <sup>14,58</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 0,8$ personne sur 2 000 (Moins de 50 000 patients traités au Japon)	Et une maladie grave; Et un besoin médical élevé	
<b>Mexique</b> <sup>59,60</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 2 000 ( $\leq 5$ personnes sur 10 000)		
<b>Russie</b> <sup>28,29,61</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 10 000 ( $\leq 10$ sur 100 000)		
<b>Arabie saoudite</b> <sup>62</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $< 1$ personne sur 2 000		
<b>Afrique du Sud</b>		Aucune définition		
<b>Corée du Sud</b> <sup>26,27</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $< 0,8$ personne sur 2 000 (Moins de 20 000 patients en Corée du Sud)	Ou dont on ne connaît pas le nombre de personnes atteintes en raison d'un diagnostic difficile à poser	
<b>Turquie</b> <sup>28</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 100 000		
<b>Royaume-Uni</b> <sup>63,64</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1$ personne sur 2 000	Et une maladie entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique	
<b>Royaume-Uni</b> <sup>38</sup>	ETS		Le groupe de patients cibles [...] est si petit que le traitement est habituellement offert dans très peu de centres des services nationaux de santé. Et le groupe de patients cibles est distinct pour des raisons cliniques; Et l'affection est chronique et gravement invalidante.	
<b>États-Unis</b> <sup>10,11</sup>	Organismes gouvernementaux et réglementaires	Prévalence $\leq 1,2$ personne sur 2 000 (Moins de 200 000 patients aux États-Unis)		
<b>États-Unis</b> <sup>34</sup>	Gouvernement national	Incidence $< 15$ personnes sur 100 000 par an		

## Références

1. Services ontariens des soins aux malades en phase critique RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL EN MATIÈRE DE MALADIES RARES. 10 mars 2017. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL EN MATIÈRE DE MALADIES RARES (gov.on.ca)
2. National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Day. Frequently Asked Questions. [Cité le 6 avril 2022] Accessible à l'adresse : <https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2019/01/RDD-FAQ-2019.pdf>
3. Clarke, S., Ellis, M. et Brownrigg, J. The impact of rarity in NICE health technology appraisals. *Orphanet J Rare Dis*, 2021; vol. 16, article 218. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01845-x>
4. ÉDITORIAL. Spotlight on rare diseases. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. | VOLUME 7, NUMÉRO 2, p. 75, 1er février 2019. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30006-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30006-3)
5. Batshaw, M.L., S.C. Groft et J.P. Krischer. Research into rare diseases of childhood. *JAMA*. 2014; vol. 311(17), p. 1729-1730. Accessible à l'adresse : [10.1001/jama.2013.285873](https://doi.org/10.1001/jama.2013.285873)
6. The United Kingdom Department of Health & Social Welfare. The UK Rare Diseases Framework. 9 janvier 2021. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://apcp.csp.org.uk/news/2021-07-29-uk-rare-diseases-framework>
7. Shire. Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community. Avril 2013. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf>
8. Sawyer, SL et coll. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet*. Mars 2016; vol. 89(3), p. 275-284. doi: [10.1111/cge.12654](https://doi.org/10.1111/cge.12654). [Cité le 6 avril 2022] Accessible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283276/>
9. Takeda. Stratégie pour les maladies rares : rapport sur les perspectives internationales. Décembre 2020. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.takeda.com/4ae459/siteassets/fr-ca/home/newsroom/strategie-pour-les-maladies-rares/strategies-for-rare-diseases----international-landscape-report--dec-2021-fr.pdf>
10. Food & Drug Administration des É.-U. Orphan Drug Act - Relevant Excerpts. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Orphan Drug Act - Relevant Excerpts | FDA
11. Gouvernement des États-Unis. One Hundred Seventh Congress of the United States of America AT THE SECOND SESSION. 23 janvier 2002. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.govinfo.gov/content/pkg/BILLS-107hr4013enr/pdf/BILLS-107hr4013enr.pdf>
12. RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL. 16 décembre 1999. Concernant les médicaments orphelins. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins - Journal officiel des Communautés européennes (europa.eu)
13. Agence européenne des médicaments. Désignation des médicaments orphelins : Aperçu. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Désignation des médicaments orphelins : Aperçu | Agence européenne des médicaments (europa.eu)
14. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System. 2009. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmaceuticals and Medical Devices (mhlw.go.jp)
15. Australian Government Department of Health. What we're doing about rare diseases. 2022. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.health.gov.au/health-topics/chronic-conditions/what-were-doing-about-chronic-conditions/what-were-doing-about-rare-diseases#:~:text=In%20Australia%2C%20a%20disease%20is,life%20threatening%20or%20chronically%20debilitating>
16. Mayrides, M., Ruiz de Castilla, E. et Szelepski, S. A civil society view of rare disease public policy in six Latin American countries. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, vol. 15, p. 60 [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1314-z>
17. COMMISSION EUROPÉENNE. COMMUNICATION DE LA COMMISSION. Ligne directrice sur les aspects de l'application de l'article 8, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 141/2000 : Réexamen de la période d'exclusivité commerciale des médicaments orphelins. 2008. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008XC0923\(02\)&from=FR](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008XC0923(02)&from=FR)
18. Ministère des Solidarités et de la Santé; ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2018-2022. Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnrmr\\_3\\_v25-09pdf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnrmr_3_v25-09pdf.pdf)
19. National Action League for People with Rare Diseases. National Plan of Action for people with rare diseases. Action Fields, Recommendations, Proposed Actions. 2013. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/N/NAMSE/National\\_Plan\\_of\\_Action.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/NAMSE/National_Plan_of_Action.pdf)
20. Gouvernement italien. Sénat de la République. Mai 2021 [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato643123.pdf>

21. RD Action. Data and Policies for Rare Diseases. State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries Italy Report. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [Italy-Report.pdf](http://rd-action.eu) (rd-action.eu)
22. Gouvernement du Mexique. Loi générale sur la santé. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/html/wol11037.html>
23. Arabie saoudite. Ministère de la Santé. Rare Diseases. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.moh.gov.sa/en/HealthAwareness/EducationalContent/Diseases/Rarediseases/Pages/default.aspx>
24. Gouvernement du Royaume-Uni. Department of Health and Social Welfare. Policy paper. The UK Rare Diseases Framework. 9 janvier 2021. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.gov.uk/government/publications/uk-rare-diseases-framework/the-uk-rare-diseases-framework#:~:text=A%20rare%20disease%20is%20defined,being%20identified%20as%20research%20advances.>
25. BRAZILIAN HEALTH SURVEILLANCE AGENCY COLLEGIATE BOARD RESOLUTION # 205, DECEMBER 28, 201. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://abracro.org.br/pdfs/Resolucao-RDC205-de-27-12-17-ingles.pdf>
26. Ministry of Food and Drug Safety. Regulation on Designation of Orphan Drugs. 2018. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [Regulations|Ministry of Food and Drug Safety \(mfds.go.kr\)](http://www.mfds.go.kr)
27. Korea Legislation Research Institute. Korea Law Translation Centre. RARE DISEASE MANAGEMENT ACT. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [https://elaw.klri.re.kr/eng\\_service/lawView.do?hseq=43655&lang=ENG](https://elaw.klri.re.kr/eng_service/lawView.do?hseq=43655&lang=ENG)
28. Czech, Marcin, et coll. « A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement systems in 12 Eurasian countries. » *Frontiers in public health*, vol. 7 (2020), p. 416. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [Frontiers | A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries | Public Health \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org)
29. Lidings. PharmaBoardRoom. Orphan drugs and rare diseases. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [PharmaBoardroom - Orphan Drugs & Rare Diseases: Russie](http://www.pharmaboardroom.com)
30. Gouvernement du Canada. Communiqué de presse. La ministre Ambrose annonce un projet pilote de participation des patients sur les médicaments orphelins. Août 2014. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/nouvelles/archive/2014/08/ministre-ambrose-annonce-projet-pilote-participation-patients-medicaments-orphelins.html>
31. ANALYSE DE L'ENVIRONNEMENT DE L'ACMTS. Médicaments contre les maladies rares : évolution des tendances en matière de réglementation et d'évaluation des technologies de la santé Octobre 2013. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.cadth.ca/fr/medicaments-contre-les-maladies-rares-evolution-des-tendances-en-matiere-de-reglementation-et>
32. Gouvernement du Québec. POUR UNE MEILLEURE RECONNAISSANCE ET PRISE EN CHARGE DES PERSONNES ATTEINTES DE MALADIES RARES. [Cité le 6 avril 2022]. Available from : Politique québécoise pour les maladies rares (gouv.qc.ca)
33. Institut national du cancer. RÉSEAUX NATIONAUX POUR CANCERS RARES CHEZ LES ADULTES/Bilan et perspectives. Avril 2015. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.e-cancer.fr/content/download/118020/1407522/file/Resaux-nationaux-cancers-rares-adultes-2015.pdf>
34. Walker, E.V. et coll. Rare cancers in Canada, 2006–2016: A population-based surveillance report and comparison of different methods for classifying rare cancers. *Cancer Epidemiology*. Volume 67, août 2020. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782120300552>
35. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS : should we value rarity?. *BMJ*. 2005, vol. 331(7523), p. 1016-1019. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
36. ACMTS Procédures relatives aux examens en vue du remboursement de l'ACMTS. Mars 2022. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.cadth.ca/fr/procedures-relatives-aux-examens-en-vue-du-remboursement-de-lacmts>
37. ACMTS Cadre de recommandations concernant les médicaments pour maladies rares : un examen des organismes d'évaluation des technologies de la santé nationaux et internationaux et des processus de prise de décisions des payeurs publics. 26 mai 2020. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.cadth.ca/fr/cadre-de-recommandations-concernant-les-medicaments-pour-maladies-rares-un-examen-des-organismes-0>
38. National Institute for Health and Care Excellence. Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk)
39. Gouvernement italien. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2001/07/12/001G0334/sg>
40. Gouvernement italien. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [https://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie\\_generale/caricaPdf?cdimg=001G033400100010110001&dgu=2001-07-12&art.dataPubblicazioneGazzetta=2001-07-12&art.codiceRedazionale=001G0334&art.num=1&art.tiposerie=SG](https://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdimg=001G033400100010110001&dgu=2001-07-12&art.dataPubblicazioneGazzetta=2001-07-12&art.codiceRedazionale=001G0334&art.num=1&art.tiposerie=SG)
41. He J, Kang Q, Hu J, Song P, Jin C. China has officially released its first national list of rare diseases. *Intractable Rare Dis Res*. 2018, vol. 7(2), p. 145-147. doi:10.5582/irdr.2018.01056. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5982625/>
42. Forum économique mondial. China is picking up the fight against rare diseases. Juin 2019. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [China is picking up the fight against rare diseases | World Economic Forum \(weforum.org\)](https://www.weforum.org)

43. Gouvernement de l'Inde. Ministry of Health and Family Welfare. Union Health Minister approves National Policy for Rare Diseases, 2021. Communiqué de presse du 3 avril 2021. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://pib.gov.in/PressReleaselframePage.aspx?PRID=1709369>
44. Gouvernement de l'Inde. Ministry of Health and Family Welfare. National Policy for Treatment of Rare Diseases. Juillet 2017. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://main.mohfw.gov.in/sites/default/files/Final%20NPRD%2C%202021.pdf>
45. Joëlle Micallef, Olivier Blin, Orphan drug designation in Europe: A booster for the research and development of drugs in rare diseases, *Therapies*, volume 75, numéro 2, 2020, p. 133-139. [Cité le 11 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.003>.
46. Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Politiques relatives aux maladies rares et aux médicaments orphelins. Rapports T12C du KCE. 2009. [Cité le 11 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Politiques relatives aux maladies rares et aux médicaments orphelins (europa.eu)
47. Union européenne. RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins - Journal officiel des Communautés européennes (europa.eu)
48. Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development; Field MJ, Boat TF, réviseurs. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Washington (DC): National Academies Press (États-Unis); 2010. 2, Profile of Rare Diseases. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56184/>
49. Centres for Disease Control and Prevention. Mumps Cases and Outbreaks. Avril 2022. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Mumps | Cases and Outbreaks | CDC
50. Statistique Canada. Horloge démographique du Canada (modèle en temps réel). [Cité le 28 avril 2022]. Horloge démographique du Canada (modèle en temps réel) (statcan.gc.ca)
51. Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., et coll. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*. 2015, vol. 18(6), p. 906-914. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : ISPOR - Rare Disease Terminology and Definitions - A Systematic Global Review
52. Martin Mosteirín, Marval, O'Farrell et Mairal. Distribution and marketing of drugs in Argentina: overview. *Thomson Reuters Practical Law*. 2019. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Distribution and marketing of drugs in Argentina: overview | Practical Law (thomsonreuters.com)
53. Gouvernement australien. Department of Health. National Strategic Action Plan for Rare Diseases. Février 2020. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : national-strategic-action-plan-for-rare-diseases.pdf (health.gov.au)
54. Gouvernement australien. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Orphan drug designation eligibility criteria. Avril 2021. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Orphan drug designation eligibility criteria | Therapeutic Goods Administration (TGA)
55. Global Regulatory Partners. OVERVIEW OF THE REGISTRATION PROCESS OF ORPHAN DRUGS IN BRAZIL. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Orphan Drug Registration Brazil (Anvisa) (globalregulatorypartners.com)
56. Cui Y, Han J. Defining rare diseases in China. *Intractable Rare Dis Res*. 2017, vol. 6(2), p. 148-149. doi:10.5582/ir.2017.01009. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5451750/>
57. China's list of rare diseases. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : china\_raredisease\_list.ashx (morganlewis.com)
58. IFPMA. RARE DISEASES: shaping a future with no-one left behind. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : IFPMA\_Rare\_Diseases\_Brochure\_28Feb2017\_FINAL.pdf
59. Gouvernement du Mexique. Loi générale sur la santé. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/html/wo11037.html>
60. Olivares. PharmaBoardRoom. Orphan drugs and rare diseases. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : PharmaBoardroom - Orphan Drugs & Rare Diseases: Mexique
61. Gouvernement russe. On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation. Loi fédérale. 2022. [Cité le 11 avril 2022]. Accessible à l'adresse : [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/bbf814a127237db75b90e154333ef3f085f4e7f/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/bbf814a127237db75b90e154333ef3f085f4e7f/)
62. Arabie saoudite. Ministère de la Santé. Rare Diseases. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.moh.gov.sa/en/HealthAwareness/EducationalContent/Diseases/Rarediseases/Pages/default.aspx>
63. Gouvernement du Royaume-Uni. Department of Health and Social Welfare. Policy paper. The UK Rare Diseases Framework. 9 janvier 2021. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : <https://www.gov.uk/government/publications/uk-rare-diseases-framework/the-uk-rare-diseases-framework#:~:text=A%20rare%20disease%20is%20defined,being%20identified%20as%20research%20advances.>
64. Gouvernement du Royaume-Uni. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance. Orphan medicinal products. Décembre 2020. [Cité le 6 avril 2022]. Accessible à l'adresse : Orphan medicinal products - GOV.UK (www.gov.uk)