



Orphanet Report Series

Orphan Drugs collection

Avril 2024

Médicaments indiqués dans les maladies rares en Europe*

** Autorisations de mise sur le marché par procédure centralisée de la Communauté Européenne*

www.orpha.net

www.orphadata.org



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union

Médicaments indiqués dans les maladies rares en Europe*



Sommaire général

<i>Méthodologie</i>	3
PARTIE 1	5
Médicaments orphelins en Europe avec désignation orpheline et Autorisation de Mise sur le Marché* européennes	5
<i>Nombre de médicaments</i>	6
<i>Description des médicaments</i>	6
<i>Répartition par classe ATC</i>	7
<i>Classification par titulaire d'AMM</i>	8
<i>Indications thérapeutiques</i>	9
PARTIE 2	12
Médicaments avec au moins une indication dans une maladie rare en Europe avec Autorisation de Mise sur le Marché européenne* sans désignation orpheline	12
<i>Nombre de médicaments</i>	13
<i>Description des médicaments</i>	13
<i>Répartition par classe ATC</i>	14
<i>Classification par titulaire d'AMM</i>	15
<i>Indications thérapeutiques</i>	16

Pour tout commentaire ou question, s'adresser à : contact.orphanet@inserm.fr

* Autorisations de mise sur le marché par procédure centralisée de la Communauté Européenne

Médicaments indiqués dans les maladies rares en Europe*

Méthodologie

Ce cahier a pour objectif d'illustrer des caractéristiques clés concernant les produits de santé bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par procédure centralisée européenne (AMM octroyée par l'Agence Européenne du Médicament – EMA) dans les maladies rares, avec ou sans désignation orpheline, à la date indiquée dans le document.

La définition de médicament orphelin en Europe repose sur les produits de santé ayant obtenu une désignation orpheline européenne suivie d'une AMM et, le cas échéant, d'une appréciation positive du service médical rendu.

La désignation orpheline est une procédure réglementaire établie selon une loi introduite par l'Union Européenne visant à inciter l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologie à développer des médicaments destinés à diagnostiquer, prévenir ou traiter une maladie rare : c'est l'objet du Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins¹. Il a notamment pour objectif d'établir une procédure communautaire de désignation des médicaments orphelins et d'encourager leur recherche, leur développement et leur mise sur le marché par différentes mesures d'incitation^{1,2}.

Il s'agit ainsi d'une procédure réglementaire permettant la désignation d'un produit de santé ayant un potentiel thérapeutique pour le traitement d'une maladie rare, avant sa première administration chez l'homme ou au cours de son développement clinique.

Les produits de santé bénéficiant d'une désignation orpheline sans AMM ne sont pas encore approuvés et disponibles à la commercialisation.

Par ailleurs, l'obtention d'une AMM européenne ne signifie pas non plus que le médicament est disponible dans l'ensemble des Etats membres. Ils peuvent ne pas être encore accessibles en Europe ou n'être accessibles que dans certains pays européens à la date de ce document. En effet, l'accessibilité dans les pays peut dépendre de la

stratégie du laboratoire, des délais administratifs/réglementaires nationaux, et de la décision de remboursement prise par les autorités de santé nationales.

Les maladies rares concernées par les produits de santé décrits dans ce cahier sont définies en accord avec la législation européenne définissant un seuil de prévalence inférieur à 5 patients pour 10 000 personnes dans la population générale européenne¹ et se basent sur la nomenclature d'Orphanet.

Partie 1

Dans ce cahier, nous proposons une analyse quantitative et qualitative des médicaments orphelins en Europe enregistrés dans la base de données Orphanet. La liste des médicaments orphelins en Europe enregistrés dans la base de données Orphanet (avec désignation orpheline et Autorisation de Mise sur le Marché européennes) est établie par croisement du registre des produits de santé ayant obtenu une désignation orpheline ([Community Register of orphan medicinal products](#)) avec le registre des médicaments ayant obtenu une AMM ([Union Register of medicinal products for human use](#)). Le registre de l'EMA liste tous les médicaments avec AMM, pas uniquement les médicaments orphelins. Ces deux registres sont disponibles sur le site Internet de la Direction Générale santé et sécurité alimentaire (DG SANTE) de la Commission Européenne. L'analyse présentée dans ce cahier repose sur les informations présentées sur ces registres, complétées et enregistrées dans la base de données Orphanet.

Partie 2

Nous proposons également dans ce cahier une analyse quantitative et qualitative des médicaments enregistrés dans la base de données Orphanet ayant une AMM européenne centralisée approuvée pour une ou plusieurs indication(s) de maladie rare mais n'ayant pas eu de désignation orpheline européenne ou pour

lesquels la désignation orpheline a expiré ou a été retirée. Ces médicaments peuvent avoir fait l'objet ou non d'une désignation orpheline dans une autre région du monde. La liste des médicaments ayant obtenu une AMM européenne centralisée pour une ou plusieurs indication(s) de maladie rare sans désignation orpheline est établie par croisement entre la liste des produits ayant obtenu une AMM de la DG SANTE ([Union Register of medicinal products for human use](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/UnionRegister)) et la liste des maladies rares Orphanet. L'analyse présentée dans ce cahier repose sur les informations présentées sur ce registre, complétées et enregistrées dans la base de données Orphanet.

Pour obtenir la liste détaillée des médicaments orphelins ou des médicaments sans désignation orpheline ayant au moins une indication dans une maladie rare, en Europe, nous vous invitons à vous rendre sur le site internet <https://www.orphadata.com/> qui propose notamment un [catalogue de ressources expertes](#) incluant les données collectées et

enregistrées dans la base Orphanet concernant les médicaments pour les maladies rares.

Vous pouvez également obtenir des informations complémentaires sur chaque médicament telles que la description de la substance active, les statuts réglementaires en Europe, les intitulés des indications, les OPRHAcodes/noms des maladies rares concernées, les dates d'octroi, les numéros d'identification des désignations orphelines et AMM, ou encore les titulaires dans l'onglet « Médicaments orphelins » du site <https://www.orpha.net/>, depuis le catalogue de ressources expertes du site précédemment cité <https://www.orphadata.com/> ou sur le site de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) <http://www.ema.europa.eu>.

Des données sont également disponibles sur les médicaments orphelins désignés aux Etats-Unis d'Amérique sur www.orphanet.fr et <https://www.orphadata.com/>.



L'information officielle et actualisée sur les médicaments orphelins est disponible sur le site du Registre Communautaire des médicaments orphelins à usage humain : [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/UnionRegister)

¹EUR-Lex. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. [EUR-Lex - 32000R0141 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/1999/141/oj). Consulté en mai 2024.

²Ministère de la Santé et de la Prévention. Les médicaments orphelins. [Les médicaments orphelins \(sante.gouv.fr\)](https://sante.gouv.fr/les-medicaments-orphelins). Consulté en mai 2024.

* Autorisations de mise sur le marché par procédure centralisée de la Communauté Européenne

PARTIE 1

Médicaments orphelins en Europe avec désignation orpheline et Autorisation de Mise sur le Marché* européennes

Nombre de médicaments

Le nombre total de médicaments orphelins (médicaments ayant une AMM avec désignation orpheline) à fin avril 2024 est de **184** (figure 1). La figure 1 ci-dessous présente l'évolution de l'octroi des AMM avec désignation orpheline en fonction du temps (en années).

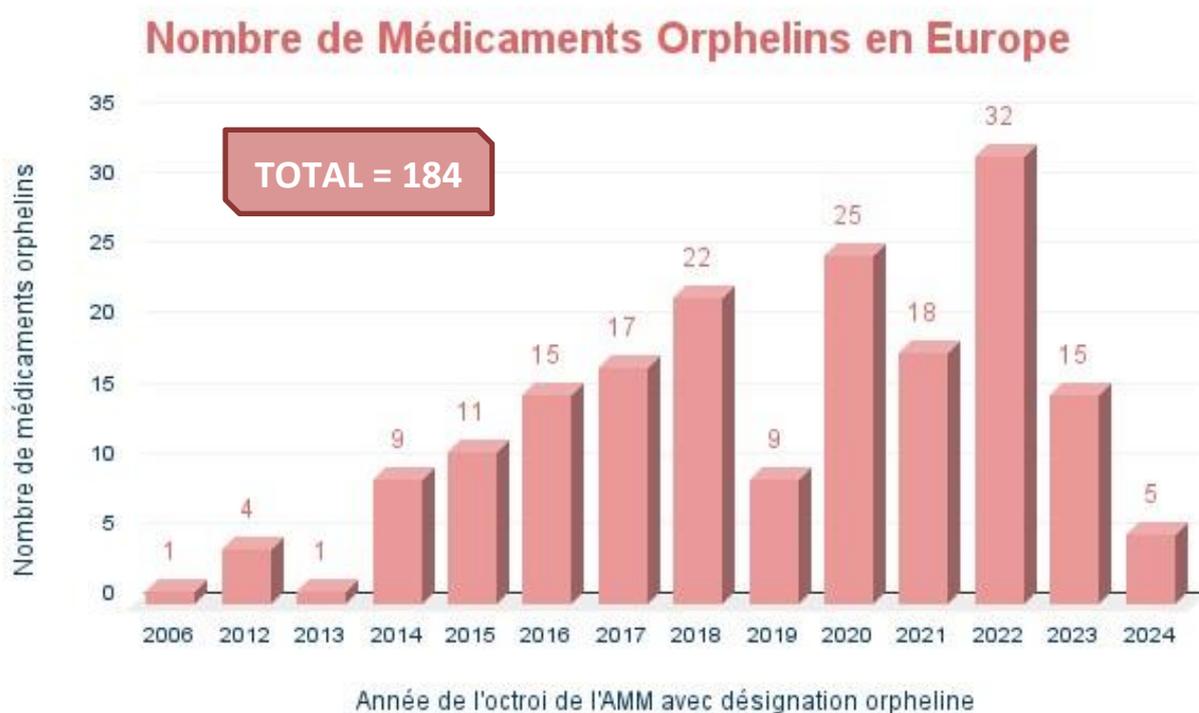


Figure 1 : Nombre de Médicaments Orphelins en Europe

Description des médicaments

Type de production



47,8% issus des biotechnologies



52,2% issus de la chimie

Type de produit de santé



10,3%
Thérapie génique



1,6%
Thérapie cellulaire



88,1% Autres*

*Autres types de thérapie : médicaments immunologiques, biologiques, thérapies ciblées, médicaments chimiques, dérivés du sang, etc...



Répartition par classe ATC

La figure 2 représente la répartition des médicaments orphelins en fonction du système de classification ATC. Il s'agit du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (en anglais : *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System*) qui permet la classification des médicaments en fonction de l'organe ou du système sur lequel il agit et de son mode d'action. Ce système de classification est maintenu à jour par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)³.

D'après l'analyse des données de la base Orphanet, les 3 classes pharmacothérapeutiques de médicaments orphelins les plus représentées sont (pourcentage par rapport à l'ensemble des médicaments orphelins) :

1. Médicaments antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (42,9%).
2. Médicaments du système digestif et métabolisme (16,3%).
3. Médicaments du système nerveux (7,6%).

Les moins représentées étant : médicaments de dermatologie (1,1%), médicaments du système cardio-vasculaire (1,1%), médicaments antiparasitaires, insecticides et répulsifs (0,5%), médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles (0%).

Répartition des médicaments orphelins en fonction de la classe ATC

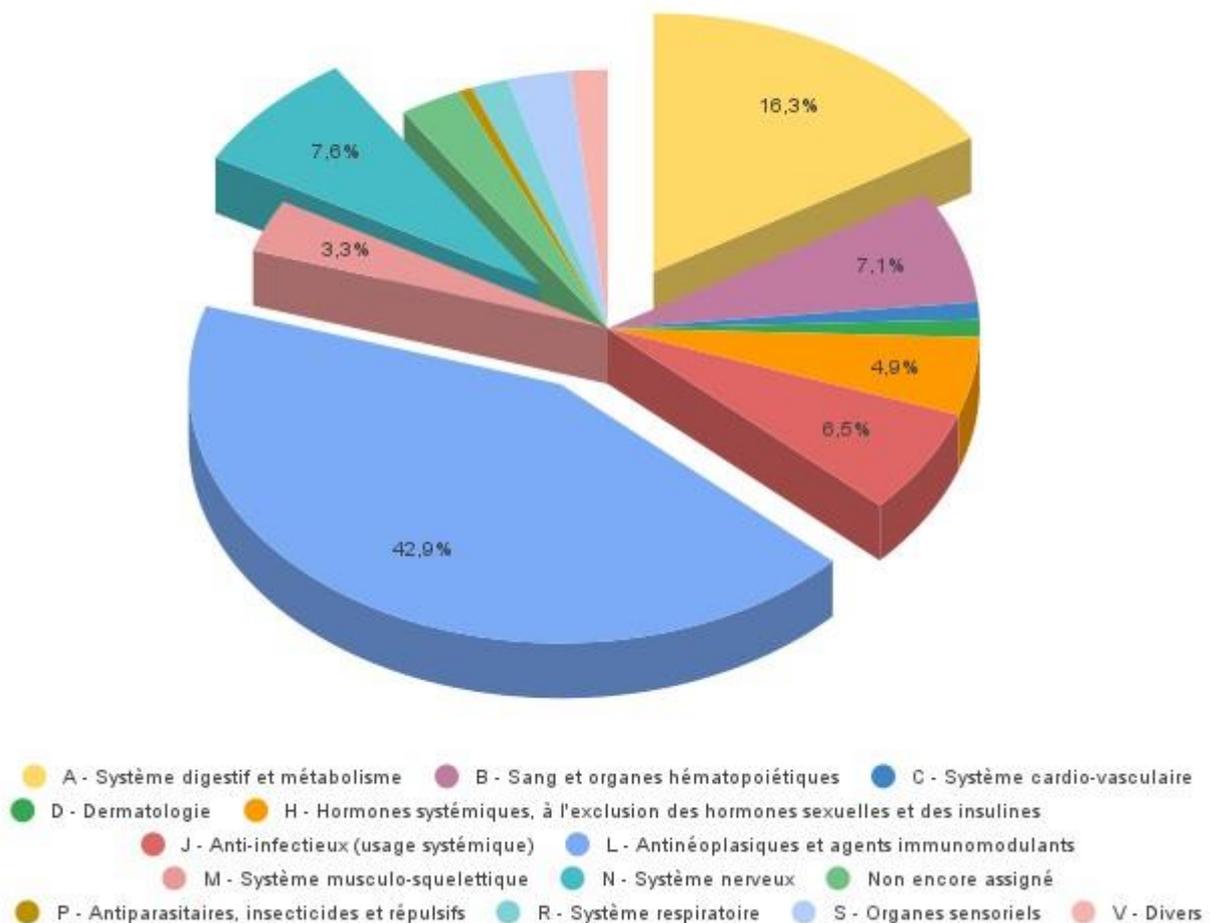


Figure 2 : Répartition des médicaments orphelins en fonction de la classe ATC

³European Medicines Agency. ATC code. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/atc-code>. Consulté en mai 2024.

Classification par titulaire d'AMM

Nombre de titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché avec désignation orpheline = **94 industries pharmaceutiques**.

La figure 3 décrit les titulaires d'AMM d'au moins 5 médicaments orphelins.

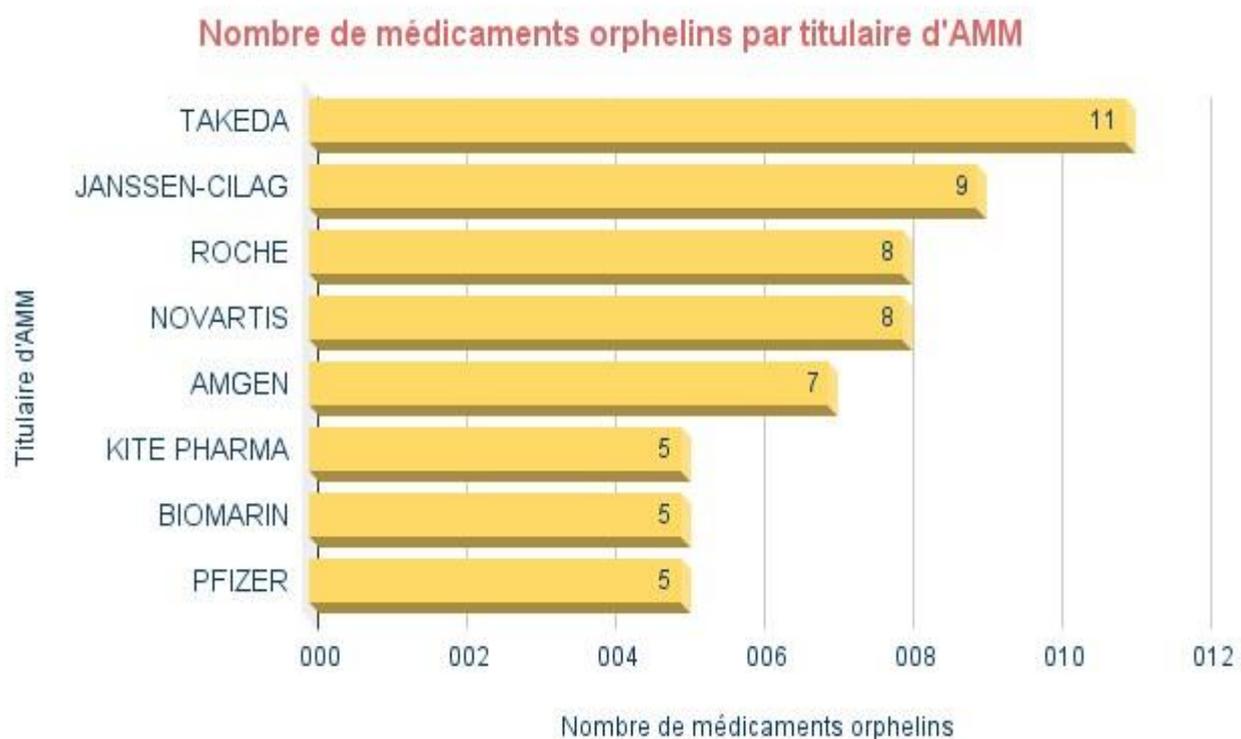


Figure 3 : Nombre de médicaments orphelins par titulaire d'AMM (d'au moins 5 médicaments orphelins)

Indications thérapeutiques

Le nombre d'indications pour l'ensemble des médicaments orphelins s'élève à 246 couvrant un total de 163 maladies rares/groupes de maladies rares soit un total de 307 maladies rares : **4,84% des maladies rares bénéficient d'un médicament orphelin en Europe** (nombre total de maladies rares dans la base Orphanet en janvier 2024 = 6346).

Tableau 1. Maladies ou groupes de maladies rares pour lesquels il existe plus d'un médicament orphelin approuvé.

Maladie ou groupe de maladies rares	Nombre de médicaments orphelins (>1)
Myélome multiple	12
Lymphome B diffus à grandes cellules	8
Leucémie aiguë myéloïde	7
Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B	7
Lymphome folliculaire	5
Lymphome de Hodgkin classique	3
Complication après transplantation d'organe	3
Complications après transplantation de cellules souches hématopoïétiques	3
Mucoviscidose	3
Infection à cytomégalovirus chez des patients à risque avec une immunodépression cellulaire	3
Amylose ATTR héréditaire	3
Myasthénie auto-immune	3
Insuffisance somatotrope non acquise isolée	3
Tuberculose	3
Acromégalie	2
Lymphome anaplasique à grandes cellules	2
Argininémie	2
Hypoparathyroïdie auto-immune	2
Polyendocrinopathie auto-immune type 1	2
Bêta-thalassémie	2
Cholangiocarcinome	2
Syndrome de Dravet	2
Dystrophie musculaire de Duchenne	2
Syndrome de Cushing endogène	2
Thrombocytémie essentielle	2
Maladie de Fabry	2
Hypoparathyroïdie isolée familiale	2
Néoplasme neuroendocrine gastroentéropancréatique	2
Tumeur stromale gastro-intestinale	2
Tumeur gliale	2
Purpura thrombotique thrombocytopénique d'origine immunitaire	2
Syndrome de Lennox-Gastaut	2
Tumeur épithéliale maligne de l'ovaire	2

Tumeur maligne des trompes	2
Hémophilie B modérée	2
Neuromyéélite optique	2
Polyglobulie de Vaquez	2
Myélofibrose primaire	2
Carcinome péritonéal primaire	2
Amyotrophie spinale proximale	2
Hypoparathyroïdie secondaire due à un défaut de sécrétion de parathormone	2
Hémophilie B sévère	2
Drépanocytose	2
Mastocytose systémique associée à une maladie hématologique	2
Sclérose tubéreuse de Bourneville	2

Les spécialités médicales présentées à la figure 4 ci-après représentent les niveaux les plus hauts de la classification Orphanet des maladies ou groupes de maladies faisant l'objet d'indications de médicaments orphelins. Il est à noter que dans la classification Orphanet, de nombreuses maladies ou groupes de maladies peuvent être rattachés à plusieurs spécialités médicales (en raison de la nature multidimensionnelle des maladies rares) mais seule la spécialité préférentielle (déterminée en fonction de la spécialité principale des médecins diagnostiquant et prenant en charge la maladie concernée conformément à la procédure Orphanet [Linearization rules for Orphanet classifications](#)) est présentée dans cette figure (un médicament n'est donc comptabilisé qu'une seule fois si l'ensemble de ses indications se trouve dans le périmètre d'une même spécialité).



Figure 4 : Proportion des spécialités médicales préférentielles des maladies ou groupes de maladies rares couvertes par les médicaments orphelins (n=162 maladies ou groupes de maladies rares*)

*Une maladie a été exclue de cette analyse car non rare mais enregistrée en base comme associée à une désignation orpheline

PARTIE 2

Médicaments avec au moins une indication dans une maladie rare en Europe avec Autorisation de Mise sur le Marché européenne* sans désignation orpheline

** Autorisation de mise sur le marché de la Communauté Européenne par procédure centralisée*

Nombre de médicaments

Nombre total de médicaments ayant une AMM approuvée dans une maladie rare sans désignation orpheline à fin avril 2024 : **410** (figure 5). La figure 5 ci-dessous présente l'évolution de l'octroi des AMM en fonction du temps (en années).

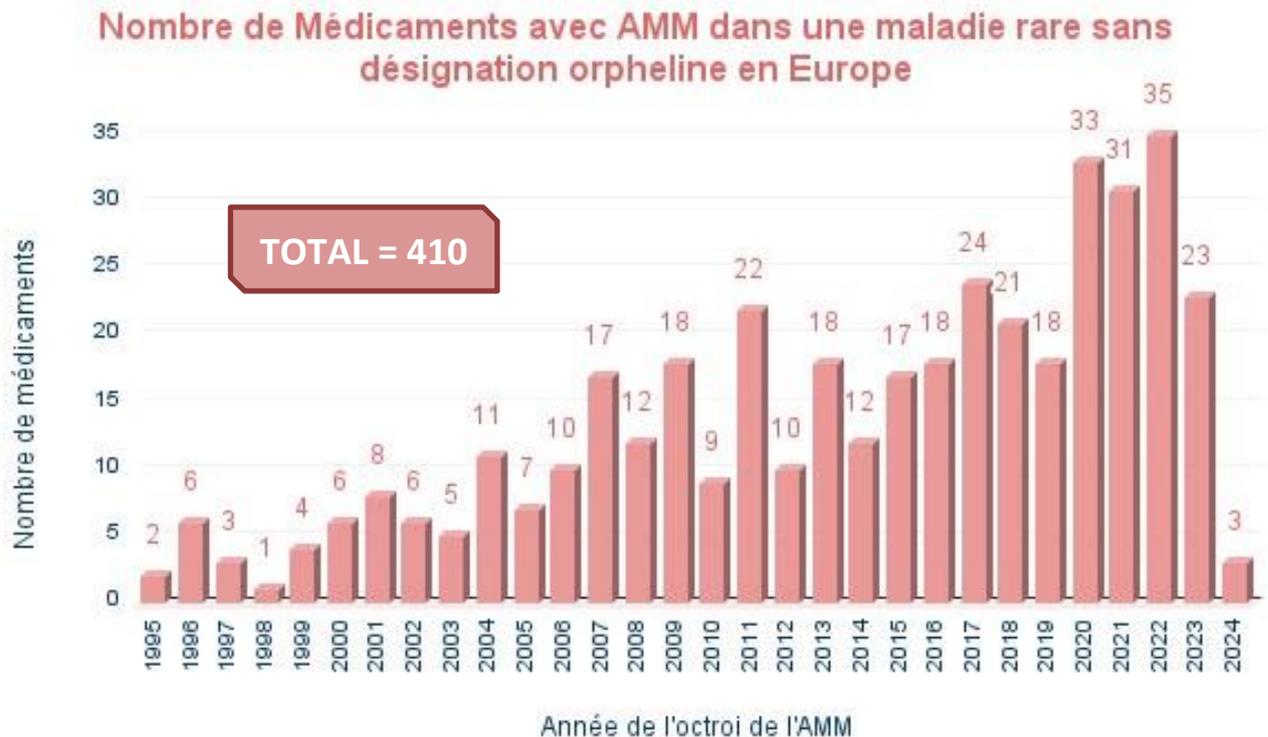


Figure 5 : Nombre de Médicaments avec une AMM dans une maladie rare sans désignation orpheline en Europe

Description des médicaments

Type de production



40,0% issus des biotechnologies



60,0% issus de la chimie

Type de produit de santé



0% Thérapie génique/cellulaire



2% Dérivés du sang



98% Autres*

*Autres types de thérapie : médicaments immunologiques, biologiques, thérapies ciblées, médicaments chimiques, etc...

Répartition par classe ATC

La figure 6 représente la répartition des médicaments avec AMM dans une maladie rare sans désignation orpheline en fonction du système de classification ATC. Il s'agit du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (en anglais : *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System*) qui permet la classification des médicaments en fonction de l'organe ou du système sur lequel il agit et de son mode d'action. Ce système de classification est maintenu à jour par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)³.

D'après l'analyse des données de la base Orphanet, les 3 classes pharmacothérapeutiques les plus représentées dans cette catégorie de médicaments sont (pourcentage par rapport à l'ensemble des médicaments de la catégorie) :

1. Médicaments antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (54,6%).
2. Médicaments anti-infectieux (usage systémique) (9,5%)
3. Médicaments du système digestif et métabolisme (9,3%).

Les moins représentées étant (0,2% pour chacune) : médicaments antiparasitaires, insecticides et répulsifs et les médicaments de dermatologie.

Répartition des médicaments avec AMM dans une maladie rare sans désignation orpheline en fonction de la classe ATC

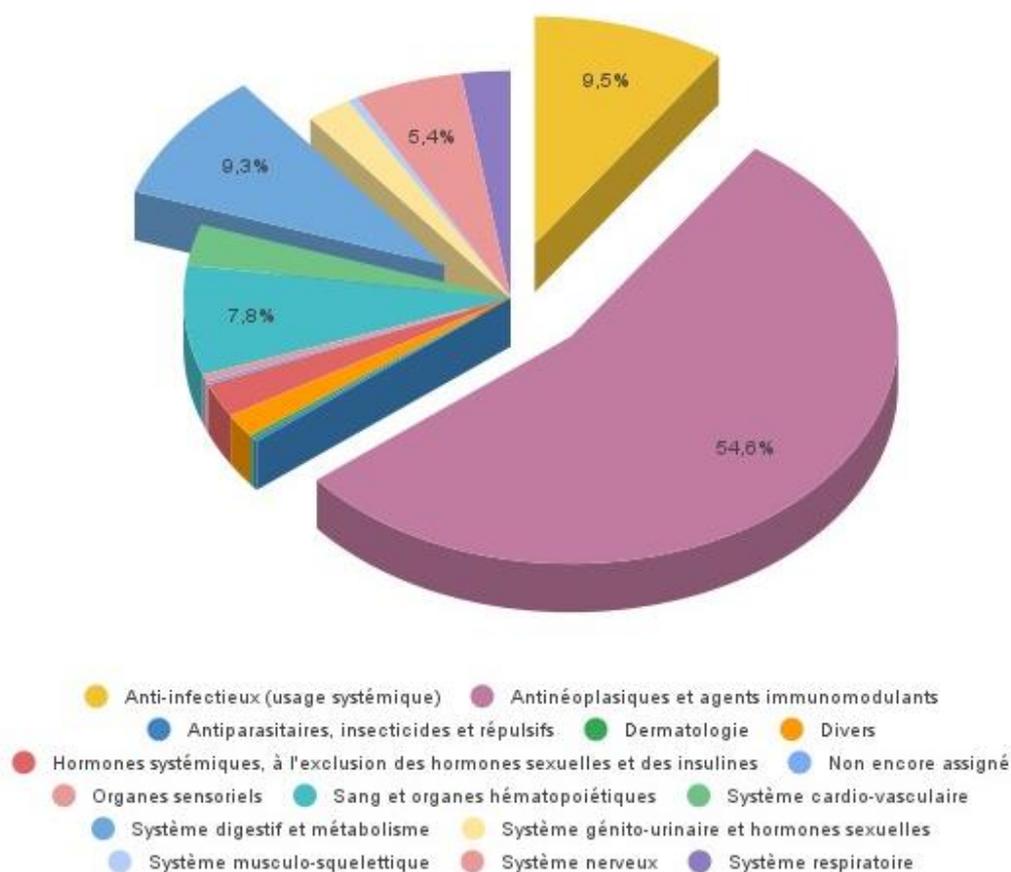


Figure 6 : Répartition des médicaments avec AMM dans une maladie rare sans désignation orpheline en fonction de la classe ATC

³European Medicines Agency. ATC code. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/atc-code>. Consulté en mai 2024.

Classification par titulaire d'AMM

Nombre de titulaires d'AMM dans une maladie rare sans désignation orpheline = **137 industries pharmaceutiques**.

La figure 7 décrit les titulaires d'AMM d'au moins 5 médicaments sans désignation orpheline dans une maladie rare.

Nombre de médicaments avec AMM dans une maladie rare sans désignation orpheline par titulaire d'AMM

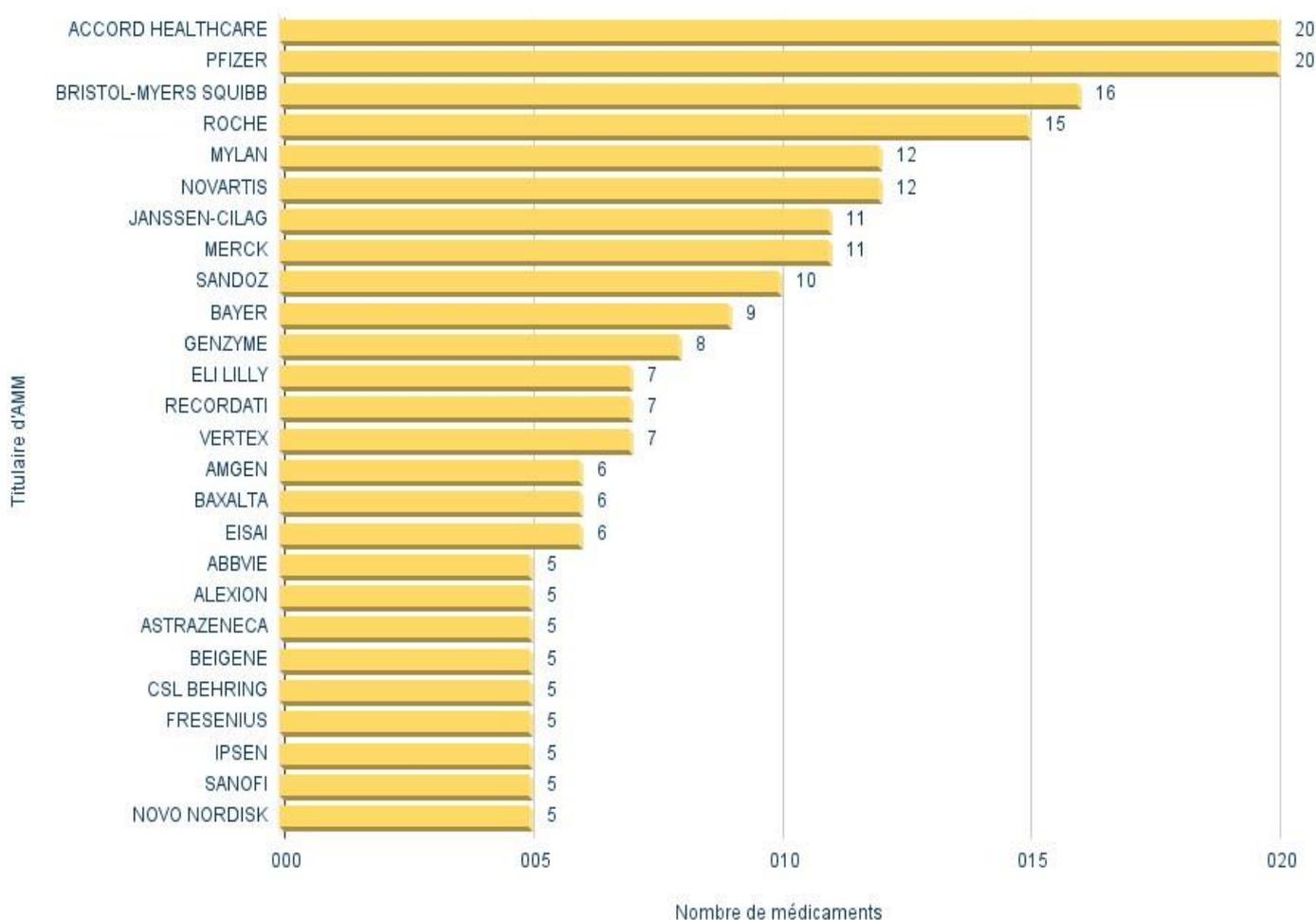


Figure 7 : Nombre de médicaments avec AMM dans une maladie rare sans désignation orpheline par titulaire d'AMM commercialisant ≥ 5 médicaments répondant à ces critères

Indications thérapeutiques

Le nombre d'indications pour l'ensemble des médicaments approuvés dans une maladie rare sans désignation orpheline s'élève à 861 couvrant 295 maladies rares/groupes de maladies rares soit un total de 588 maladies rares : **9,27 % des maladies rares bénéficient d'un médicament approuvé sans désignation orpheline en Europe** (nombre total de maladies rares dans la base Orphanet en janvier 2024 = 6346).

Tableau 2. Maladies ou groupes de maladies rares pour lesquels il existe plus de 5 médicaments approuvés sans désignation orpheline.

Maladie ou groupe de maladies rares	Nombre de médicaments approuvés sans désignation orpheline (>5)
Myélome multiple	29
Carcinome rénal	18
Lymphome folliculaire	17
Leucémie lymphoblastique aiguë	15
Arthrite juvénile idiopathique associée aux enthésopathies	14
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	13
Leucémie lymphocytaire chronique à cellules B	13
Mucoviscidose	13
Leucémie myéloïde chronique	12
Lymphome à cellules du manteau	12
Mésothéliome pleural	11
Hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite	10
Carcinome hépatocellulaire de l'adulte	9
Tumeur maligne des trompes	9
Epilepsie myoclonique juvénile	8
Hémophilie A modérée	8
Hémophilie A sévère	8
Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique/familiale	8
Leucémie aiguë myéloïde	8
Lymphome B diffus à grandes cellules	8
Uvéite postérieure non infectieuse	8
Cancer de l'ovaire	7
Complications après transplantation de cellules souches hématopoïétiques	7
Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada	7
Maladie hémorragique des porteurs d'hémophilie A	7
Maladies systémiques avec panuvéite	7
Neutropénie congénitale sévère	7
Neutropénie cyclique	7
Neutropénie idiopathique de l'adulte	7
Panuvéite idiopathique	7
Syndrome d'effusion uvéale idiopathique	7
Uvéite antérieure non infectieuse	7
Uvéite intermédiaire	7

Carcinome épidermoïde de l'oropharynx	6
Carcinome épidermoïde du larynx	6
Granulomatose avec polyangéite	6
Hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie cardiaque congénitale	6
Maladie de Gaucher type 1	6
Thrombopénie immune	6

Les spécialités médicales présentées à la figure 8 ci-après représentent les niveaux les plus hauts de la classification Orphanet des maladies ou groupes de maladies faisant l'objet d'une AMM sans désignation orpheline. Il est à noter que dans la classification Orphanet, de nombreuses maladies ou groupes de maladies peuvent être rattachés à plusieurs spécialités médicales (en raison de la nature multidimensionnelle des maladies rares) mais seule la spécialité préférentielle (déterminée en fonction de la spécialité principale des médecins diagnostiquant et prenant en charge la maladie concernée conformément à la procédure Orphanet [Linearization rules for Orphanet classifications](#)) est présentée dans cette figure (un médicament n'est donc comptabilisé qu'une seule fois).

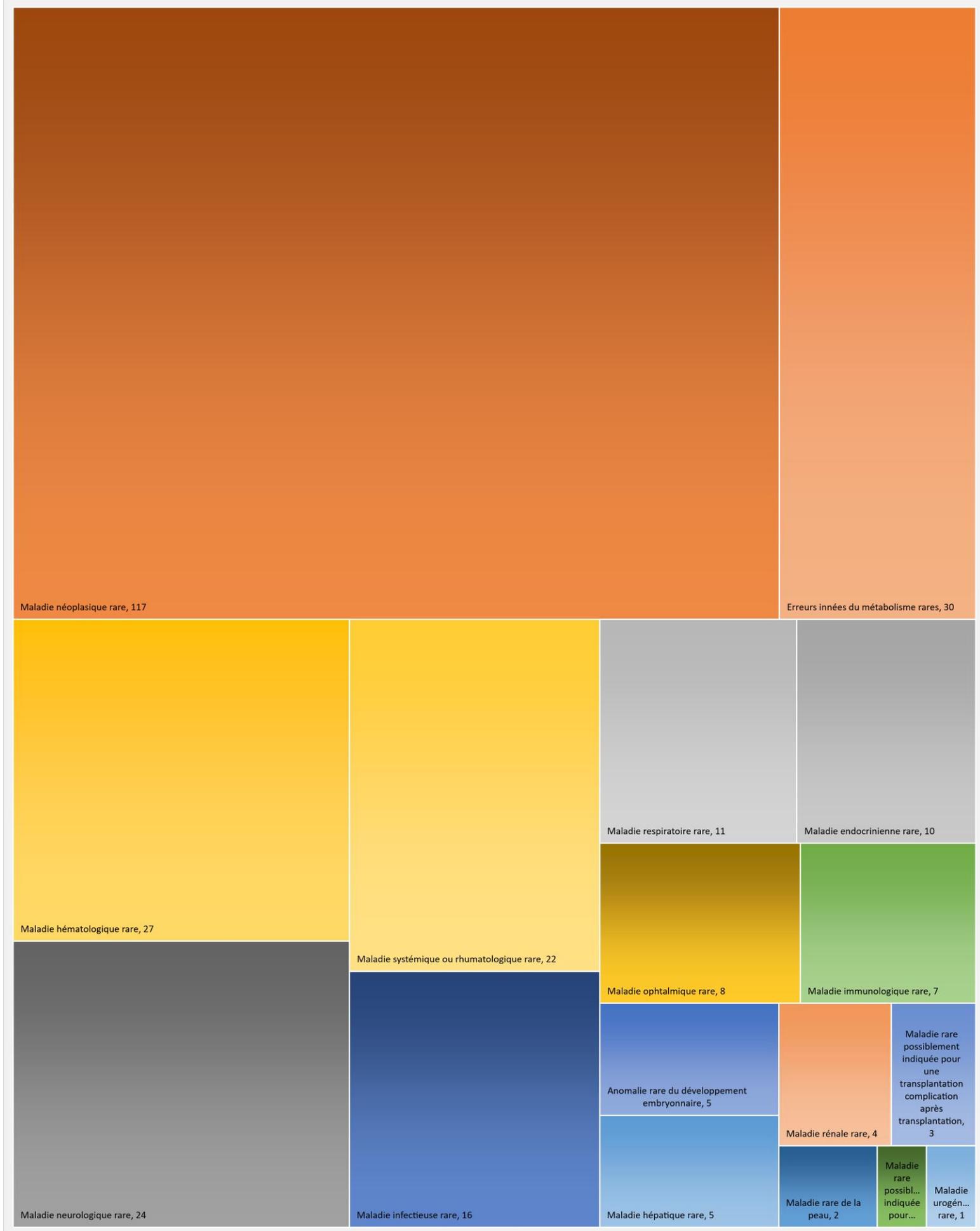


Figure 8 : Proportion des spécialités médicales préférentielles des maladies ou groupes de maladies rares couvertes par les médicaments sans désignation orpheline (n=293 maladies ou groupes de maladies rares*)

*2 maladies exclues de l'analyse car non-rare mais conservées en base car sont associées à une ancienne désignation orpheline

Rédacteurs du cahier : Ana Rath & Julie Bruyère-Zrelli ● Photographie: M. Depardieu/Inserm

Le format approprié pour citer ce document est le suivant :

« Listes des médicaments pour les maladies rares en Europe », Les Cahiers d'Orphanet, Série Médicaments Orphelins, Avril 2024
https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/FR/Medicaments_dans_les_maladies_rares_en_Europe.pdf

Le contenu de ce rapport Orphanet représente les opinions de l'auteur uniquement, et en est sa seule responsabilité. Il ne peut pas être considéré comme reflétant la position de la Commission européenne et/ou de l'Agence exécutive pour les consommateurs, la santé, l'agriculture et l'alimentation ou de tout autre organisme de l'Union européenne. La Commission européenne et l'Agence déclinent toute responsabilité pour l'usage qui pourrait être fait des informations qu'il contient.