

---

L'engagement  
du Leem pour  
**les maladies  
rares**



## ÉDITO

---

La France a joué un rôle pionnier dans le domaine des maladies rares et plus spécifiquement dans la recherche et l'accompagnement des personnes malades et de leurs familles : elle est le premier pays en Europe à avoir élaboré et mis en œuvre un plan national maladies rares (PNMR1), lancé en 2005 suivi de deux autres plans (PNMR2 et PNMR3)

Ces plans successifs ont ainsi permis de créer une dynamique favorable dans la structuration des actions de recherche, de diagnostic et de soins sur le territoire ainsi que dans le renforcement de la coopération entre les acteurs, notamment au travers des centres de référence et de compétence. La qualité du partenariat entre industriels et équipes académiques, la proximité des laboratoires de recherche avec les équipes cliniques, ou l'excellence de l'expertise clinique sont ainsi autant d'atouts, qui placent la France parmi les pays européens moteurs dans la recherche sur les maladies rares.

Le Comité Maladies Rares du Leem composé des entreprises du médicament engagées dans la lutte contre les maladies rares est l'un des acteurs de cette dynamique partenariale puisqu'il associe à ses travaux des chercheurs, des associations de malades, des cliniciens, des experts et la Fondation Maladies Rares ainsi que d'autres fondations autour d'un objectif commun : améliorer le quotidien des malades et de leurs proches.

Dans le champ sans cesse renouvelé et toujours plus personnalisé du progrès thérapeutique, les maladies rares s'affirment comme un des axes majeurs de l'innovation de demain. Agnès Buzyn alors ministre des Solidarités et de la Santé et Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, en lançant officiellement le 3<sup>ème</sup> plan national 2018-22, l'ont rappelé : la France a une ambition forte - partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun.

Aussi, les défis restent nombreux et doivent être relevés pour encourager l'innovation, accélérer l'accès des malades aux nouveaux traitements et préserver la qualité du modèle français en matière de recherche, de diagnostic et de soins.

Fort de ces constats et dans une volonté de partage, d'engagement et de transparence vis-à-vis de ses partenaires, le Comité Maladies Rares du Leem a élaboré un document d'information, de sensibilisation et de propositions construites autour d'enjeux prioritaires : la recherche, le diagnostic, le développement et la mise à disposition de médicaments innovants, l'accès à l'innovation, l'accompagnement des malades et la coopération entre les acteurs impliqués dans la prise en charge des maladies rares.

Les maladies rares, enjeu de santé publique majeur, touchent près de trois millions de personnes en France, elles affectent fortement la vie des patients et restent le plus souvent sans réponse thérapeutique. La France a eu un rôle mobilisateur et doit le conserver.

Sa force est avant tout celle d'une communauté engagée et passionnée qui n'a de cesse de poursuivre ce combat et faire qu'il devienne celui de tous.



**Catherine Raynaud,**  
*présidente du Comité  
maladies rares du Leem*

# Sommaire

## 1. Une désignation pour 7000 maladies et 3 millions de malades en France

FICHE 1 \_\_\_\_\_ p.8-9  
**Maladies rares : une définition commune pour une réalité complexe**

FICHE 2 \_\_\_\_\_ p.10-11  
**Les acteurs dans les maladies rares : une collaboration renforcée indispensable**

## 2. Du diagnostic aux soins : le parcours du combattant des malades

FICHE 3 \_\_\_\_\_ p.14-15  
**L'errance diagnostique : première épreuve du malade atteint d'une maladie rare**

FICHE 4 \_\_\_\_\_ p.16-17  
**Les répercussions quotidiennes des maladies rares : un fardeau pour les patients**

FICHE 5 \_\_\_\_\_ p.18-19  
**La structure de soins des maladies rares : sa spécificité nécessite une organisation spécialisée**

## 3. L'accès précoce aux traitements : la France doit retrouver sa place de pionnière

FICHE 6 \_\_\_\_\_ p.22-23

**Accès anticipé aux thérapies les plus innovantes : un enjeu crucial pour les malades**

FICHE 7 \_\_\_\_\_ p.24-25

**La prescription hors-AMM dans les maladies rares : un besoin justifié et un encadrement raisonné**

## 4. Une mobilisation mondiale, un cadre européen et des efforts à poursuivre au plan national

FICHE 8 \_\_\_\_\_ p.28-29

**PNMR : la France pionnière de l'organisation des soins dans les maladies rares**

FICHE 9 \_\_\_\_\_ p.30-32

**La coopération européenne : encourager une action coordonnée**

FICHE 10 \_\_\_\_\_ p.34-35

**Expériences internationales : des inspirations pour de nouvelles initiatives françaises**

## 5. R&D Française : des compétences reconnues mais une attractivité menacée

FICHE 11 \_\_\_\_\_ p.38-39

**La recherche dans les maladies rares : un laboratoire d'innovation au service des pathologies plus fréquentes**

FICHE 12 \_\_\_\_\_ p.40-41

**L'attractivité de la recherche clinique française dans le champ des maladies rares : encourager la coopération de l'ensemble des acteurs et la recherche collaborative public-privé**

## **6. De l'AMM à la fixation des prix : les spécificités des maladies rares à mieux prendre en compte**

FICHE 13 \_\_\_\_\_ p.44-45

**Les procédures réglementaires et incitatives européennes : un atout pour la mise sur le marché des médicaments orphelins**

FICHE 14 \_\_\_\_\_ p.46-47

**L'encadrement réglementaire européen post-AMM des médicaments orphelins : l'impact des récentes évolutions sur les médicaments orphelins**

FICHE 15 \_\_\_\_\_ p.48-49

**Le cadre réglementaire européen pour la production des médicaments : une évolution nécessaire pour la prise en compte des faibles volumes**

FICHE 16 \_\_\_\_\_ p.50-52

**L'évaluation / l'accès au remboursement du médicament orphelin en France : une adaptation nécessaire pour prendre en compte ses spécificités**

FICHE 17 \_\_\_\_\_ p.54-55

**La fixation du prix des médicaments dédiés aux maladies rares : des réformes indispensables pour les médicaments dédiés aux maladies rares**

FICHE 18 \_\_\_\_\_ p.56-57

**Dépenses de santé en France : l'impact budgétaire réel du médicament orphelin**

\_\_\_\_\_ p.58

**A l'horizon 2030, que se passera-t-il dans le champ des maladies rares ? dans les domaines de la compréhension, du diagnostic, du traitement, de l'accompagnement ?**

\_\_\_\_\_ p.59-61

**Un éclairage spécifique sur la thérapie génique**

\_\_\_\_\_ p.62-66

**Réponses aux idées fausses et aux questions qui circulent autour des médicaments dédiés aux maladies rares**



# 1.

---

**Une désignation  
pour 7000 maladies  
et 3 millions de  
malades en France<sup>(1)</sup>**

---

1. plan\_national\_  
maladies\_rares\_2018-2022.pdf [Internet].  
[cité 15 juill 2019].  
Disponible sur:  
[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2018-2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf)

## FICHE 1

# Maladies rares : une définition commune pour une réalité complexe



Une maladie est définie comme rare lorsque la proportion de malades atteints ne dépasse pas 5 pour 10 000 habitants<sup>(3)</sup>, soit moins de 30 000 malades en France par pathologie.

On appelle orpheline une maladie pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace, ce qui est le cas de la majorité des maladies rares.

1. Règlement (CE) n° 1411/2000 du Parlement européen.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf)

2. plan\_national\_maladies\_rares\_2018-2022.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gov.fr/IMG/pdf>

**3**

**millions de personnes** atteintes de maladies rares en France<sup>(1)</sup>

**75%**

des malades sont des enfants<sup>(1)</sup>

**80%**

c'est la proportion des maladies rares d'origine génétique<sup>(1)</sup>

**95%**

des maladies rares n'ont pas de traitement approuvé<sup>(1)</sup>

3. Définition et chiffres clés [Internet]. Alliance Maladies Rares. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/definition-et-chiffres-cles/>

**Prévalence des maladies rares en France : entre 4% et 6% de la population<sup>(2)</sup>.**





## ÉTAT DES LIEUX

Les maladies rares concerneraient plus de 36 millions de personnes en Europe et **près de 3 millions en France**<sup>(1)</sup>.

Les maladies rares sont le plus souvent des maladies sévères, chroniques, d'évolution progressive, affectant fortement la qualité de vie des malades, pouvant conduire à la perte d'autonomie et restant le plus souvent sans solutions thérapeutiques.

- Dans 65 % des cas, les maladies rares occasionnent de réelles difficultés dans la vie quotidienne<sup>(2)</sup>.
- Dans 50 % des cas, elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel<sup>(2)</sup>.
- Dans 9 % des cas, les maladies rares sont responsables d'une perte totale d'autonomie pour le malade<sup>(2)</sup>.

Prises séparément ces pathologies touchent des populations très restreintes dont l'hétérogénéité est une difficulté supplémentaire.

- 64 % des maladies rares présentent une prévalence inférieure à 1 cas sur 10 millions et concernent entre 0 et 5 malades en France<sup>(4)</sup>
- 28 % des maladies rares concernent entre 6 et 600 malades en France<sup>(4)</sup>.

## ENJEUX

Les maladies rares ont par définition une faible prévalence, mais représentent dans leur ensemble un enjeu majeur de santé publique.

C'est face à ce constat que les entreprises du médicament ont identifié dix axes clés pour accélérer la lutte contre les maladies rares.

- **Scientifique** : la rareté des sources d'informations fiables, de qualité et adaptées, se surajoute à la difficulté d'établir des connaissances scientifiques sur un groupe de maladies très hétérogènes.
- **Diagnostic** : le parcours du combattant que représente la recherche du diagnostic pour les malades du fait de la grande diversité des manifestations, la nécessité d'une connaissance et d'une expertise précise. (Fiche 3)
- **Accès au traitement** : pour la plupart sans options thérapeutiques, la course contre la montre qui s'opère face aux maladies rares pour garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité

du médicament est souvent synonyme de dispositifs administratifs complexes. (Fiches 6 et 7)

- **Prise en charge** : d'origine génétique pour la plupart, les maladies rares sont le plus souvent des maladies sévères pour lesquelles le fardeau de la maladie est lourd à porter. (Fiche 4)
- **Organisationnel** : l'accès précoce au traitement pour le patient est souvent compliqué à mettre en œuvre de manière systémique au regard de la prévalence de ces maladies. (Fiches 2, 5, 8, 9 et 10)
- **Recherche** : un processus lent et coûteux d'acquisition des connaissances et un modèle de recherche translationnelle toujours repensé. (Fiches 11 et 12)
- **Règlementaire** : l'articulation est complexe entre l'échelle européenne et française. (Fiches 13 et 14)
- **Production** : des coûts incompressibles dus à la réglementation du médicament général impactent fortement les médicaments orphelins dont les volumes sont faibles. (Fiche 15)
- **Économique** : la commercialisation des traitements est un processus long et en décalage avec le besoin médical des patients atteints de maladies rares. (Fiches 16, 17 et 18)
- **Éthique** : des évolutions conceptuelles sont attendues par la loi de bioéthique, révisée tous les sept ans<sup>(5)</sup>.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

Des propositions spécifiques à chacun de ces enjeux sont développées dans ce document et tentent de définir des pistes de travail, tant au niveau national qu'international.

Le point commun à l'ensemble de ces propositions est la nécessité d'une collaboration étroite entre tous les patients et leurs proches, les chercheurs, les soignants, les entreprises du médicament, et les pouvoirs publics.

### Définition :

**Prévalence** : Pour une affection donnée, la prévalence est calculée en rapportant à la population totale le nombre de cas de malades présents à un moment donné dans une population. Elle est généralement donnée en pourcentage.

4. Duguet et Jouan - Atelier 5 Médicaments et thérapies pour les mala.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2014/03/atelier-5-conference-europlan-rapporteur-vf.pdf>

5. DICOM\_Jocelyne.M, DICOM\_Jocelyne.M. Loi de bioéthique : les étapes de la révision [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/bioethique/article/loi-de-bioethique-les-etapes-de-la-revision>

## FICHE 2

# Les acteurs dans les maladies rares : une collaboration renforcée indispensable

1. European Medicine Agency. Orphan Medicines Figures : 2000 - 2018 [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2018_en.pdf)

2. European Medicine Agency. 2018 EMA Annual Report [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2018-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2018-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf)

3. European Medicine Agency. Human medicines highlights 2019 [Internet]. [cité 19 février 2020]. Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2019>

4. Orphanet IU--TD. Orphanet: Réseaux [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/SupportGroup\\_Networks.php?lng=FR](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/SupportGroup_Networks.php?lng=FR)



Les acteurs des maladies rares – malades, associations et proches des malades, chercheurs, praticiens, équipes soignantes, pouvoirs publics, entreprises du médicament, et autorités de santé – sont engagés autour

de combats communs. La collaboration et la coordination de ces acteurs des maladies rares sont des facteurs clés d'accélération de la prise en charge des malades.

### 2134

désignations orphelines dont 184 sont couvertes par une AMM en 2018<sup>(1)</sup>

### 15 & 20

nouveaux médicaments en moyenne, orphelins voient le jour par an en Europe jusqu'en 2018<sup>(2)</sup>

### 21

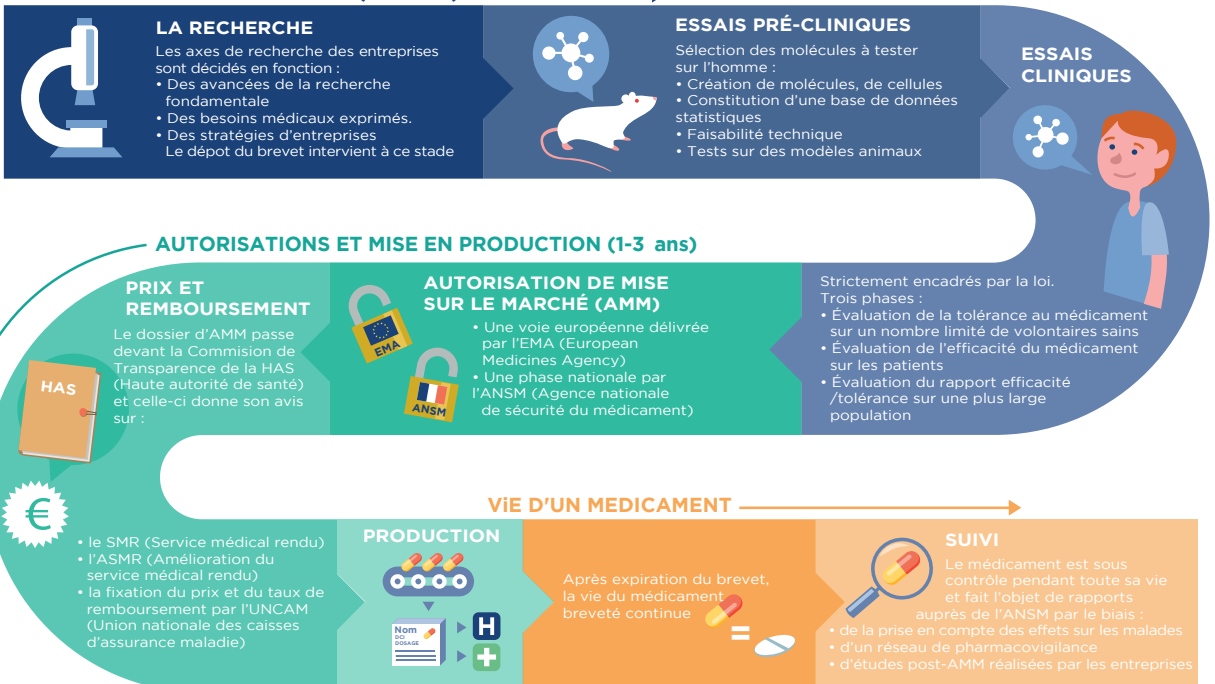
médicaments orphelins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2018 et 7 en 2019<sup>(2) (3)</sup>

### + de 300

c'est le nombre d'associations de malades souffrant de maladies rares en France<sup>(4)</sup>

Cet engagement collectif a pour but la mise à disposition de traitement pour les patients dont le cycle de vie est complexe et long

### PRÉPARATION DU MÉDICAMENT (8-10 ans)



## ÉTAT DES LIEUX

L'engagement de chacun des acteurs dans la construction d'une réponse commune aux problématiques des maladies rares :

- **Les malades, leurs proches et les associations** sont des acteurs particulièrement actifs dans le champ de la recherche. Leur implication s'étend bien au-delà de leur participation habituellement impartie pour les maladies plus fréquentes.
  - Ils peuvent être experts du quotidien des malades, des besoins de prise en charge et des mécanismes de recherche, apportant ainsi une contribution décisive pour le montage des essais et leur recrutement.
  - Ils peuvent être contributeurs aux travaux d'organismes d'évaluation (ANSM, HAS, COMP, Eurordis).
  - Ils peuvent être investisseurs et financeurs de la recherche.
- **Les praticiens et les équipes soignantes** font face au quotidien des patients, à l'isolement vécu par les malades et leurs familles et les accompagnent dans leurs parcours de soin souvent longs et peu adaptés.
- **Les chercheurs** sont confrontés à des maladies peu étudiées, disposant de peu de données et dont l'étiologie est le plus souvent inconnue, et pour lesquelles ils sont les pionniers de nouveaux médicaments.
- **Les autorités de santé** doivent considérer les spécificités des maladies rares dans l'évaluation des traitements et leur accès précoce au marché pour les maladies qui n'ont pas d'alternatives thérapeutiques existantes.
- **Les pouvoirs publics** développent les Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR), la création et le financement de réseaux de recherche, ainsi que de réseaux de soins.
- **Les lanceurs d'alerte** participent à la mise en lumière des dysfonctionnements systémiques et à la lutte pour la transparence.
- **Les entreprises du médicament** participent, de la recherche à la mise à disposition du médicament en participant à la connaissance et la reconnaissance de la pathologie. Ils accompagnent les acteurs de santé tout au long de la vie du médicament.

- **Les investisseurs** assument les risques inhérents au développement d'un médicament, risques encore plus grands en ce qui concerne les maladies rares.



## ENJEUX

- Parvenir à multiplier le nombre d'acteurs au sein des différents groupes.
- Poursuivre le dialogue et renforcer la coopération en faisant converger les objectifs de chacun pour l'amélioration de la vie des patients.
- Connecter au maximum et le plus souvent possible les acteurs.
- Créer des espaces de liberté au sein desquels les acteurs peuvent s'exprimer et agir aisément.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- S'assurer que tous les acteurs soient entendus dans l'ensemble des discussions et que les entreprises du médicament soient systématiquement parties prenantes des débats.
- Créer des espaces de réflexion à l'instar du Comité Maladies Rares des entreprises du médicament.
- Continuer de travailler et organiser des rendez-vous tels que le congrès RARE, les Kfé-débats pour lesquels les entreprises du médicament s'engagent à être des partenaires actifs.

### ■ Définition :

**Eurordis** : *fédération européenne d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares*<sup>(5)</sup>

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

**COMP** : Committee for Orphan Medicinal Products (EMA)

**EMA** : European Medicine Agency

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**PNMR** : Plans Nationaux Maladies Rares

5. Eurordis.org [Internet]. EURORDIS. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.facebook.com/eurordis>



# 2.

---

**Du diagnostic aux  
soins : le parcours  
du combattant  
des malades**

# L'errance diagnostique : première épreuve du malade atteint d'une maladie rare



Les entreprises du médicament sont engagées aux côtés de l'ensemble des acteurs de la prise en charge des maladies rares ainsi que dans la lutte pour le raccourcissement de la période d'errance diagnostique.

Tout doit être mis en œuvre pour permettre au patient d'être pris en charge de façon adéquate le plus rapidement possible. En effet, **connaître l'affection dont on est atteint est le premier pas indispensable vers une prise en charge adaptée.**

**4 ans**

c'est la moyenne de l'errance diagnostique, avec de très fortes disparités entre les différentes maladies<sup>(1)</sup>

**5 à ce jour**

la HAS a récemment émis des recommandations pour 7 nouvelles maladies<sup>(2)</sup> contre 40 en Italie ou aux Pays-Bas<sup>(3)</sup>

**+ 5 ans**

pour un quart des patients avant d'établir le diagnostic de leur maladie rare<sup>(1)</sup>

## Un parcours souvent labyrinthique



Avant qu'un diagnostic soit posé sur sa maladie, une personne atteinte de maladies rares et sa famille rencontrent très fréquemment une longue période dite « d'errance diagnostique ».

L'errance diagnostique est une période toujours difficile, pendant laquelle le malade, sa famille, son entourage et ses médecins sont confrontés à l'angoisse de ne pas savoir et de ne pas comprendre.

1. plan\_national\_maladies\_rares\_2018-2022.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2018-2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf)

2. HAS Dépistage néonatal : quelles maladies dépister ? [Internet]. (cité 13 février 2020). Disponible sur [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3149627/fr/depistage-neonatal-queelles-maladies-depister#toc\\_1\\_1\\_2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-queelles-maladies-depister#toc_1_1_2)

3. DGOS. Programme national de dépistage néonatal [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/DNN>

## ÉTAT DES LIEUX

L'hétérogénéité des tableaux cliniques des 7 000 maladies rares recensées rend impossible d'envisager que chaque médecin puisse être formé au diagnostic de chacune de ces maladies. Pourtant, l'errance diagnostique engendre de nombreux problèmes.

- **Une prise en charge probabiliste** du patient pendant la période dite « d'errance thérapeutique ».
- **Des explorations diagnostiques répétées** pouvant être associées pour le patient et son entourage à des angoisses et/ou douleurs dues à des actes invasifs qui auraient pu être évitées.
- **Un retard de la mise en œuvre du traitement spécifique** – quand celui-ci existe –, donc une perte de chance et parfois des séquelles irréversibles pour le patient.
- **Un surcoût pour la société**, lié à tous ces éléments et à l'aggravation de la maladie qui aurait pu être évitée.

## ENJEUX

Dans cette première étape du parcours du malade, l'enjeu majeur est de **minimiser la durée et l'impact de l'errance diagnostique et thérapeutique**. Pour cela, une orientation rapide vers les centres spécialisés (centres de référence, centres de compétence) est un facteur clé pour une prise en charge plus efficace.

## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

Améliorer la collaboration entre les structures d'accélération de recherche, les associations de patients, les centres de référence et de compétence, et les entreprises du médicament. Pour ce faire, des outils collaboratifs sont à développer ou à perfectionner.

- Outils de partage de la connaissance comme Orphanet ou Maladies rares info services.
- Outils développés par les entreprises.

Dans le cadre du PNMR3 il a été identifié la nécessité d'un programme français sur les impasses diagnostiques afin de créer un réseau national transdisciplinaire (génomique, post-génomique/bioinformatique, clinique, recherche fondamentale, recherche translationnelle...)

### ■ Définitions :

**Le dépistage néonatal** : la volonté est d'augmenter le nombre de tests effectués en routine à la naissance en France et les recommandations d'élargissement du dépistage sont émises par la HAS et ensuite soumises à consultation au comité d'éthique. L'objectif pour la France sera de rattraper son retard au regard de pays comme l'Italie, l'Autriche ou encore l'Espagne.

**Le diagnostic génétique** : mieux organiser l'accès aux technologies de séquençage en France.

**La formation initiale et continue des praticiens aux « signes d'appel »** : pour orienter le plus rapidement possible les malades vers des consultations spécialisées. **Sensibiliser davantage le grand public à la fois sur les maladies rares et sur les innovations faisant progresser leur prise en charge.**

La communication faite autour d'une innovation permet bien souvent à de nombreux malades qui n'arrivaient pas à mettre un nom sur leur maladie de se reconnaître et d'entamer les démarches nécessaires à leur prise en charge

# Les répercussions quotidiennes des maladies rares : un fardeau pour les patients



Par leur engagement auprès des patients, les entreprises du médicament sont conscientes que lutter contre la maladie est une épreuve colossale jalonnée de craintes et d'espoirs. Il est par conséquent essentiel d'aider le malade à surmonter les obstacles de son quotidien, tant économiques, que sociaux et psychologiques.

Les malades doivent donc bénéficier d'un encadrement plus adapté, pour ne pas laisser leurs difficultés quotidiennes alourdir le fardeau de la maladie.

**1/3**

c'est la proportion de malades en Ile-de-France qui bénéficie d'une prise en charge spécialisée<sup>(1)</sup>

**1/4**

c'est la proportion de malades dans le reste de la France qui bénéficie d'une prise en charge spécialisée<sup>(1)</sup>

**1h à 2h**

c'est le temps de trajet moyen effectué par un malade pour arriver à son lieu de consultation<sup>(1)</sup>

1. Rapport\_Observatoire\_maladies\_rares\_15\_02\_28\_web.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Rapport\\_Observatoire\\_maladies\\_rares\\_15\\_02\\_28\\_web.pdf](https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Rapport_Observatoire_maladies_rares_15_02_28_web.pdf)





## ÉTAT DES LIEUX

Le défaut de prise en charge spécialisée entraîne une augmentation du nombre d'hospitalisations en urgence et une sortie de l'hôpital plus difficile. Or, près d'un malade sur deux a le sentiment que, même lorsque cette prise en charge spécialisée a lieu, cette consultation intervient trop tard au regard de l'évolution de sa maladie<sup>(1)</sup>.

Le maintien à domicile reste une solution à privilégier mais nécessite une adaptation plus ou moins importante du quotidien du malade, aux conséquences parfois lourdes, telles que :

- **Un impact financier lourd à compenser :** la personne atteinte est souvent contrainte d'arrêter son activité professionnelle (51 % des cas)<sup>(1)</sup>. Pour faire face à ces difficultés, 52 % des foyers ont besoin de recourir à une aide financière<sup>(1)</sup>.
- **Des besoins techniques spécifique** afin de permettre au malade de conserver sa mobilité, il est nécessaire d'aménager son logement et son environnement.
- **L'intervention d'auxiliaires de vie** pour soulager le malade et ses proches des tâches quotidiennes.

## ENJEUX

- Les malades sont souvent frappés d'un sentiment d'isolement (un malade sur deux environ) et de honte (un tiers considère devoir cacher sa maladie). La maladie ne leur laisse aucun temps libre (70 % des cas). Leur équilibre psychologique est donc mis à rude épreuve dans deux tiers des cas et rend particulièrement essentiel leur suivi afin d'éviter les troubles du comportement (23 %), ou encore les épisodes dépressifs (18 %)<sup>(1)</sup>. Or, un suivi psychologique n'est proposé que dans 37 % des cas<sup>(1)</sup>.

- Bien que d'importants progrès aient été réalisés depuis la loi handicap du 11 février 2005 (80 % des parents de jeunes malades atteints de maladies rares semblent se satisfaire de l'accueil qu'ils reçoivent de la part des équipes pédagogiques), près de la moitié des enfants scolarisés a dû bénéficier d'un encadrement spécifique<sup>(1)</sup>.
- Un travail est encore nécessaire pour reconnaître plus largement et valoriser le rôle des aidants dans la prise en charge de la maladie (dans l'esprit de la loi de 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement<sup>(2)</sup>).



## COMMENT RELEVÉR CES DÉFIS

- Développer des dispositifs permettant aux personnes atteintes de maladies rares ainsi qu'à leurs proches afin de sortir de l'isolement et renforcer leur suivi psychologique.
- Renforcer l'accompagnement des enfants souffrant de maladies rares ainsi que de leur entourage pour rendre l'accès à l'éducation plus facile.
- Faire reconnaître et appliquer le statut aux aidants proches des malades atteints de maladies rares. (loi en vigueur mais en attente de l'arrêté).

2. Santé M des S et de la. Loi relative à l'adaptation de la société au vieillissement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/loi-relative-a-l-adaptation-de-la-societe-au-vieillessement/>

# La structure de soins des maladies rares : sa spécificité nécessite une organisation spécialisée



L'organisation des soins est structurée en 23 filières nationales, 104 centres de référence coordonnateurs et 259 centres de référence constitutifs et 1267 centres de compétences<sup>(1)</sup>. Cette organisation a permis d'améliorer la

prise en charge de nombreux malades par le rôle de coordination de tous les acteurs impliqués. Elle a également permis d'accélérer la montée en puissance de l'expertise française au sujet des maladies rares.

**363**

C'est le nombre de centres de référence coordonnateurs et constitutifs<sup>(1)</sup>

**1267**

C'est le nombre de centres de compétences régionaux<sup>(1)</sup>

**23**

C'est le nombre de filières nationales de maladies rares en France

1. DGOS. L'offre de soins [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>

## 23 filières nationales maladies rares en France

PATHOLOGIE	FILIÈRE	ANIMATEUR
Anomalies du développement déficience intellectuelle de causes rares	AnDDI-Rares	Pr Laurence Olivier-Faivre (Dijon)
Maladies cardiaques héréditaires	CARDIOGEN	Dr Philippe Charron (Paris)
Maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central	BRAIN-TEAM	Pr Christophe Verny (Angers)
Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle	DéfiScience	Pr Vincent des Portes (Lyon)
Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares	FAI'R	Dr Eric Hachulla
Maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique	FAVA-Multi	Pr Guillaume Jondeau (Paris)
Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte	FILFOIE	Pr Olivier Chazouillères (Paris)
Maladies neuromusculaires	FILNEMUS	Pr Shahram Attarian
Sclérose latérale amyotrophique	FILSLAN	Pr Claude Desnuelle (Nice)
Maladies rares en dermatologie	FIMARAD	Pr Christine Bodemer (Paris)
Malformations abdomino-thoraciques	FIMATHO	Pr Frédéric Gottrand (Lille)
Maladies rares endocriniennes	FIRENDO	Pr Jérôme Bertherat (Paris)
Maladies héréditaires du métabolisme	G2M	Pr Pascale Delonlay (Marseille)
Maladies rares immuno--hématologiques	MARIH	Dr Régis Peffault de Latour (Paris)
Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïde	MCGRE	Pr Frédéric Galactéros (Créteil)
Maladies hémorragiques constitutionnelles	MHémo	Pr Claude Négrier (Lyon)
Mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR	Muco/CFTR	Pr Isabelle Durieu (Lyon)
Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares	NeuroSphinx-GBS	Dr Sabine Sarnacki (Paris)
Maladies de l'Os-Calcium/Cartilage-Rein	OSCAR	Pr Agnes Lingart (Paris)
Maladies rénales rares	ORKID	Pr Denis Morin (Montpellier)
Maladies respiratoires rares	RESPIFIL	Pr Marc Humbert (Paris)
Maladies rares sensorielles	SENSGENE	Pr Hélène Dollfus (Strasbourg)
Maladies rares de la tête, du cou et des dents	TETECOUCO	Pr Nicolas Le Boulanger (Paris)



## ÉTAT DES LIEUX

- **L'organisation de la recherche et des soins en France repose sur les centres nationaux de référence maladies rares labellisés (CRMR) et des centres de compétences régionaux<sup>(1)</sup>.**
- Les CRMR ont trois missions majeures : offrir des soins de haut niveau, définir les bonnes pratiques et contribuer à la recherche clinique. Ils sont évalués tous les 5 ans et bénéficient d'un budget attribué par la DGOS aux ARS.
- Ces centres sont coordonnés au sein de filières de santé maladies rares afin d'améliorer leur visibilité. Elles couvrent un champ large et cohérent de maladies, qui sont proches dans leurs manifestations, leurs conséquences, leur prise en charge, ou qui sont responsables d'une atteinte du même organe ou système.
- Les filières sont chargées de faciliter l'orientation des personnes malades, la collecte des données, la diffusion des bonnes pratiques, la coordination des actions de recherche, d'enseignement, d'information et d'assurer une visibilité internationale, notamment en lien avec les réseaux européens de référence.



## ENJEUX

- Le deuxième plan maladies rares (2011-2016) avait confié aux centres de référence la production de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) référentiel de bonne pratique à l'usage des professionnels et des usagers<sup>(2)</sup>. La liste des actes et prestations qui regroupe l'ensemble des prestations justifiées pour la prise en charge d'un malade atteint d'une Affection de Longue Durée (ALD) lors d'un suivi ambulatoire n'a toujours pas été établie par la HAS. À ce jour, seuls les PNDS de 100 maladies rares sont disponibles. L'enjeu majeur aujourd'hui est la réussite du PNMR 3.
- Que la France reste en position de référence en termes d'expertise et leader de l'organisation des soins.



## COMMENT RELEVÉR CES DÉFIS

- Le troisième plan maladies rares (2018-2022), en renforçant les prérogatives du deuxième, expose une ligne de conduite claire à l'échelle nationale et locale, pour l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Depuis la réduction de l'errance et l'impasse diagnostic au rôle accru des filières de santé maladies rares en passant par la prévention de celles-ci, le PNMR 3 lance une dynamique qu'il convient de maintenir et d'amplifier afin de lutter au long terme et de manière efficace contre ces maladies<sup>(3)</sup>.
- Accélérer la mise en place des PNDS<sup>(4)</sup>.
- Renforcer le maillage de prise en charge des patients par une consolidation de ces réseaux et de leur offre.
- Étendre le concept de rémunération au parcours pour les maladies rares.
- Mettre en place des rémunérations pour le suivi des patients atteints de maladies rares par les pharmaciens de ville.

2. Évaluation du plan national maladies rares 2 2011-2016.

3. plan\_national\_maladies\_rares\_2018-2022.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2018-2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf)

4. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**DGOS** : Direction Générale de l'Offre de Soins

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**PNMR** : Plan National Maladies Rares

**PNDS** : Protocole Nationaux de Diagnostic et de Soins<sup>(4)</sup>



# 3.

---

**L'accès précoce  
aux traitements :  
La France  
doit retrouver  
sa place  
de pionnière**

# Accès anticipé aux thérapies les plus innovantes : un enjeu crucial pour les malades



La France favorise depuis longtemps un accès précoce aux traitements tout en veillant à la sécurité des patients. Cette approche que les entreprises du médicament soutiennent garantit l'accès aux thérapies

les plus innovantes. C'est un effort qu'il faut poursuivre en parallèle de la demande d'AMM dans le respect des plus hauts standards de sécurité.

1.Source Leem extraction Primeaccess 13 février 2020

**Un engagement mutuel des entreprises du médicament et de la société, au service des malades atteints de maladies rares**

12

C'est le nombre d'ATU 2019<sup>(1)</sup>



2. pricing-and-market-access-outlook-IQVIA 2017 [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/quintilesims/pdfs/pricing-and-market-access-outlook-magazine-web.pdf>

Grâce à l'implication de toutes les parties prenantes, les patients français sont souvent les premiers en Europe à pouvoir bénéficier de l'innovation apportée par les laboratoires pharmaceutiques<sup>(2)</sup>. En effet, certaines situations urgentes, engageant le pronostic vital du patient, requièrent l'utilisation de traitements qui ne sont

pas encore enregistrés : c'est particulièrement le cas pour les maladies rares où le nombre de médicaments orphelins enregistrés reste faible au regard des besoins. L'autorisation de mise sur le marché, basée sur une analyse approfondie du rapport bénéfices risques et régie par des règles strictes d'exploitation, reste le but ultime.



## ÉTAT DES LIEUX

En France, l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas encore d'une autorisation de mise sur le marché est conditionnée par l'octroi préalable d'une **autorisation temporaire d'utilisation** par l'ANSM. Il existe deux sortes d'ATU : les ATU dites nominatives et les ATU dites de cohortes. La notion d'ATU de cohorte d'extension d'indication a été récemment introduite par la loi en 2019.

- **L'ATU nominative (ATUn)** : elle s'adresse à un seul patient nommé désigné. Elle concerne les médicaments dont l'efficacité est cliniquement pertinente et ayant un effet important pour le patient en l'état des thérapeutiques et des données disponibles. La demande est faite sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice fortement probable pour ce patient.

Elle est délivrée sous certaines conditions dont les critères d'octroi sont revus dans le cadre de la LFSS par les autorités sanitaires.

- **L'ATU de cohorte (ATUc)** : elle concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Elle s'adresse à un groupe ou un sous-groupe de malades traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information. Elle est octroyée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

Une ATU nominative ne pourra être délivrée si une ATU de cohorte a été délivrée ou refusée sauf exception (cf article 44 de la LFSS pour 2020).

- **ATUc d'extension d'indication** : dans le cadre de l'amélioration de l'accès anticipé aux traitements innovants, la LFSS pour 2019 a prévu un nouveau dispositif pour un accès rapide et anticipé à de nouvelles indications pour des médicaments disposant déjà d'une AMM. C'est dans ce cadre que l'ANSM, en mars 2019, a octroyé pour la première fois ce type d'ATU, dénommé « ATU de cohorte d'extension d'indication ».

### L'usage compassionnel suite aux essais cliniques :

les malades inclus dans le bras de l'essai utilisant le produit bénéficiant d'un accès précoce au futur médicament ; à l'issue de l'étude, il est possible d'envisager un usage dit « compassionnel » jusqu'à l'obtention de l'AMM. Cet accès précoce très particulier est encadré par les règles régissant les essais cliniques et doit être envisagé avant même le démarrage de l'étude.



## ENJEUX

- Maintenir un large accès précoce des patients aux thérapies les plus innovantes au travers du maintien de l'attractivité du système d'ATU.
- Permettre un accès plus simple et large à l'usage compassionnel de médicaments suite aux essais cliniques.



## COMMENT RELEVÉR CES DÉFIS

- Simplifier le dispositif d'ATU : réduire la complexité administrative et financière de la régulation ATU/post-ATU pour permettre un accès simplifié des patients au traitement.
- Garantir des conditions d'accès précoce par indication.
- Améliorer la clarté de ce dispositif dans un souci d'attractivité et ainsi favoriser le développement de PME innovantes dans le champ des maladies rares.
- Promouvoir des stratégies de repositionnement de médicament au service des maladies rares.

## Définitions :

### Repositionnement d'un médicament :

*tester un médicament pour une maladie différente de celle pour laquelle il a été développé. Cette stratégie s'applique à des traitements déjà disponibles sur le marché mais aussi à ceux en cours de développement.*

### Conditions nécessaires à l'obtention d'une ATU<sup>(3)</sup> :

- 1) médicament est destiné à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
- 2) il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché
- 3) l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**ATUc** : Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte

**ATUn** : Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

3. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation?  
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)

# La prescription hors-AMM dans les maladies rares : un besoin justifié et un encadrement raisonné



Les entreprises du médicament ont à cœur de garantir le meilleur accès au traitement sans mettre en danger la pérennité du modèle industriel. Elles défendent donc un usage prudent et raisonné de l'utilisation hors-AMM, réservé à des besoins purement médicaux et soutiennent les dispositifs tels que les RTU qui encadrent la prescription hors-AMM et sécurisent l'ensemble des acteurs. En revanche, elles s'opposent fermement aux RTU mises en place pour raisons économiques, qui sont une négation de l'effort d'innovation

entrepris par les entreprises du médicament.

Le PNMR 3 prévoit un axe de travail spécifique permettant d'adapter le dispositif des RTU aux spécificités des maladies rares et de régulariser les pratiques de prescription hors-AMM par l'établissement de RTU lorsque les données disponibles sont jugées suffisantes par l'ANSM ou à défaut, mettre en place un recueil de données afin d'enrichir les connaissances sur ces pratiques.

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

1. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.

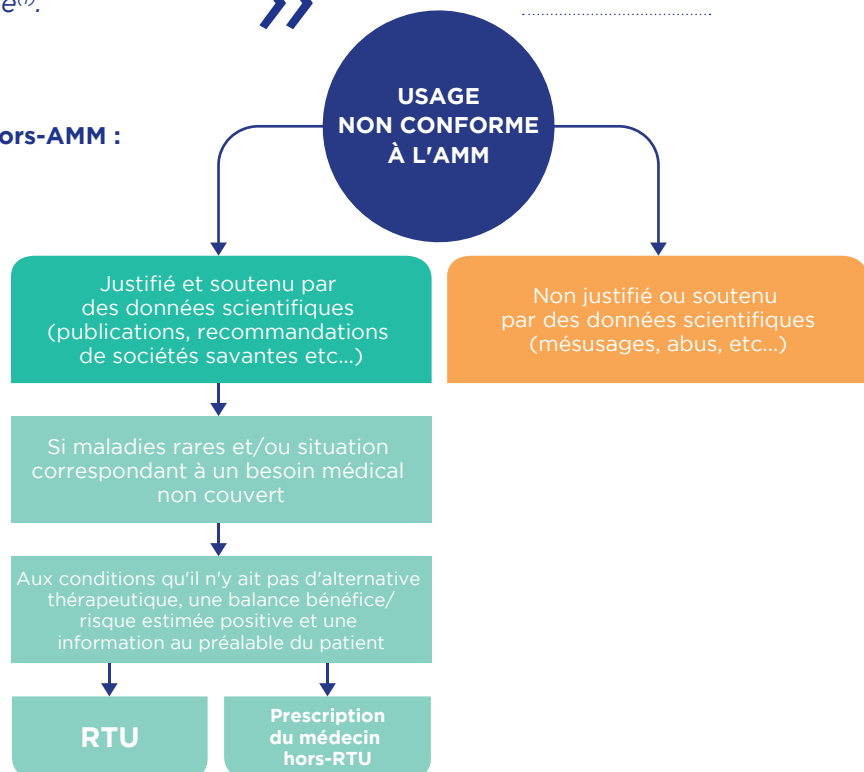
2. Bouvenot G, Serre M-P. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable Off -label drug use in France. A need for clarification.

« On entend par une prescription hors-AMM, tout médicament qui peut faire l'objet d'une prescription non conforme à ce qui est prévu dans son autorisation de mise sur le marché<sup>(1)</sup>. »

20%

c'est la proportion des prescriptions faites hors-AMM en France<sup>(2)</sup>

**Cas de figure de la prescription hors-AMM :**







## ÉTAT DES LIEUX

**La prescription hors-AMM existe et est rendue possible** par le principe de liberté de prescription des médecins qui n'est limitée que par des motifs d'ordre médical ou économique, en vertu de l'article L.162-2-1 du Code de la sécurité sociale, dans l'obligation qui lui est faite de ne pas faire courir de risques à ses malades, ainsi que dans l'interdiction posée par l'article R 4127-39 du Code de la santé publique de proposer « *comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé* ».

Cependant la notion de prescription non conforme à l'AMM, introduite en décembre 2011 par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 dite Loi Bertrand<sup>(1)</sup>, autorise la prescription non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM, en l'absence de spécialité disposant d'une AMM ou d'une ATU.

**Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)<sup>(1)(3)(4)</sup>** : l'ANSM peut encadrer des prescriptions non conformes à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable. Leur objectif est de sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. A la différence du cas général de la prescription hors-AMM, les RTU permettent l'accès au remboursement pour le patient.

En application de l'article L. 162-17-4 3° du code de la sécurité sociale, les entreprises contribuent au bon usage des médicaments en veillant à ce que leurs spécialités soient prescrites dans le respect de leurs AMM et dans le cadre des RTU. Les entreprises s'engagent à mettre en place un suivi et à transmettre périodiquement à l'ANSM, les données qui en sont issues<sup>(5)</sup>. Concernant l'usage non-conforme, les entreprises du médicament effectuent des déclarations conformément à l'article L.5121- 14-3 et R.5121-151.

Les préparations magistrales ou hospitalières sont parfois nécessaires pour appliquer une prescription hors AMM au regard d'une population pour laquelle la galénique n'est pas adaptée à une nouvelle voie d'administration ou à une posologie différente<sup>(6)</sup>. Dans ce contexte, il est essentiel que les entreprises du médicament coopèrent avec les institutions pharmaceutiques hospitalières afin de prendre le relais dans le cadre de partenariats public-privé chaque fois qu'il semble possible de développer un nouveau médicament et de l'amener à l'AMM.

Quel que soit le modèle de prescription, le malade doit toujours être informé par son médecin du caractère hors-AMM de son traitement .



## ENJEUX

- Puisque les données d'efficacité, de tolérance et de sécurité sont, par définition, non encore existantes ou à ce jour insuffisamment probantes pour permettre l'octroi d'une AMM, l'utilisation hors-AMM doit toujours être faite avec discernement.
- La mise en place d'un processus de co-construction réunissant les entreprises du médicament et les autorités de santé et l'actualisation du cadre législatif doivent garantir la sécurité d'utilisation du médicament et la maîtrise du dispositif. Pour ce faire, il est nécessaire de co-construire des outils de contrôle dans un cadre transparent et simple à mettre en œuvre.
- L'utilisation hors-AMM expose par définition le malade à un risque qui peut être justifié par le bénéfice attendu lorsque le patient se trouve face à un besoin médical non-couvert.

En revanche, cette prise de risque n'est absolument pas justifiée si ce dernier ne répond pas à un besoin justifié non couvert ou pour des raisons purement économiques, c'est-à-dire lorsqu'il existe déjà une alternative thérapeutique ayant une AMM dans l'indication. Cette pratique constitue une négation de l'effort entrepris par les entreprises du médicament dans le processus difficile, long et coûteux aboutissant à une AMM, référence dans l'évaluation bénéfice/risque des médicaments.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- Garantir des conditions d'accès précoce, par indication, intégrant les spécificités des maladies rares. Les entreprises du médicament soutiennent la co-construction d'un outil simple et transparent de suivi des prescriptions.
- Réduire la complexité administrative et financière de la régulation des prescriptions hors-AMM, pour permettre un accès simplifié des patients aux traitements. Faciliter la mise en place d'études de suivi en vie réelle des données collectées dès l'ATU/post ATU, ou dans le cadre réglementé des prescriptions hors-AMM.
- Améliorer la clarté de ces dispositifs dans un souci d'attractivité et favoriser le développement de PME innovantes dans ce champ thérapeutique. Afin de garantir la transparence sur l'utilisation hors-AMM, les entreprises du médicament informent l'ANSM en cas de constat d'utilisation hors-AMM et prennent toutes les mesures d'informations nécessaires à l'attention des professionnels de santé pour minimiser le risque pour le patient.

3. LOI n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014. 2014-892 août 8, 2014.

4. Décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation établies en application du I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique. 2014-1703 déc 30, 2014.

5. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : Principes généraux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/offset/O>

6. Préparations hospitalières, magistrales et officielles - [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officielles/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officielles/offset/O>

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**LFSS** : Loi de Finance de la Sécurité Sociale

**ATUc** : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé



# 4.

---

**Une mobilisation mondiale, un cadre européen et des efforts à poursuivre au plan national**

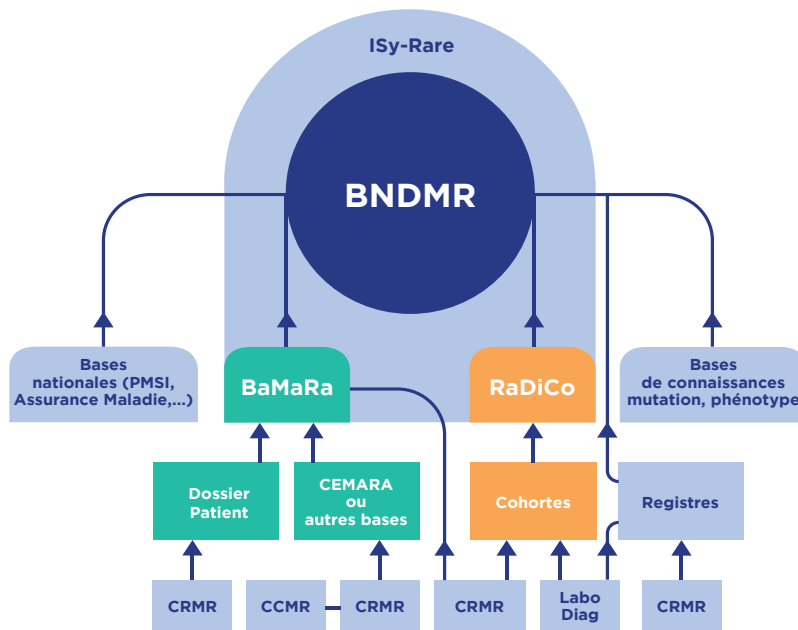
# PNMR : la France pionnière de l'organisation des soins dans les maladies rares



La France a été pionnière dans le champ des maladies rares et fait figure de pays avant-gardiste. Les entreprises du médicament encouragent les pouvoirs publics à continuer

les efforts entrepris pour fournir aux malades les meilleurs soins disponibles et donc à mettre en œuvre toutes les mesures du troisième PNMR.

## 25 ans d'organisation institutionnelle de lutte contre les maladies rares



Historique de la politique sur les maladies rares en France de 1995 à aujourd'hui

- 1995** : Mission des médicaments orphelins au ministère de la Santé
- 1996** : Création d'Orphanet
- 1997** : Création d'Eurordis
- 2000** : Création de l'Alliance Maladies rares
- 2002** : Création du Groupement d'Intérêt Scientifique Maladies Rares
- 2005-2008** : PNMR 1
- 2009-2010** : Évaluation du PNMR 1 et élaboration du PNMR 2
- 2011-2016** : PNMR 2
- 2011** : Création de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR)
- 2012** : Création de la Fondation maladies rares
- 2012** : Création de RaDiCo
- 2018-2022** : PNMR 3
- 2019** : Création du Health Data Hub ayant pour objectif de favoriser l'utilisation et de multiplier les possibilités d'exploitation des données de santé (Intégrant les données maladies rares)

Les USA ont été le premier pays à adopter en 1983 une réglementation pour favoriser le développement de thérapies pour les maladies rares. La France et les Français ont été très tôt sensibilisés à la cause des maladies rares notamment depuis 1987 au travers du Téléthon annuel, organisé par l'AFM, avec le soutien de France-Télévision.

La France a été le premier pays à adopter le PNMR, suivi d'un deuxième en 2011. En 2018, 23 pays européens ont élaboré des plans nationaux de lutte contre les maladies rares.<sup>(1)</sup>

Ces plans maladies rares s'inscrivent dans une politique publique mise en place depuis 1995 et jalonnée par :

- la création en 1996 d'Orphanet, le portail d'information sur les maladies rares, conjointement par l'INSERM et la DGS, d'abord en français et ensuite traduit en six autres langues pour devenir le portail de référence mondial
- la création d'EURORDIS en 1997 avec l'ambition de fédérer toutes les associations de malades « maladie-spécifiques » et les alliances nationales en Europe
- la création d'Alliance Maladies Rares pour fédérer les associations françaises de malades en 2000.

1. <http://www.europlanproject.eu/NationalPlans?idMap=1>



## ÉTAT DES LIEUX

- La France a été avant-gardiste et a joué un rôle moteur dans la mise en place d'une dynamique européenne de prise en charge des maladies rares.
- La mesure phare du premier PNMR a été la mise en place d'une organisation coordonnée de prise en charge des malades (centres de référence, de compétence...). Les PNMR 2 et 3 sont venus renforcer cette organisation, notamment par la création des filières.
- Les plans successifs ont aussi permis d'améliorer la communication autour des maladies rares de l'ensemble des parties prenantes (patients, cliniciens, professionnels de santé...).
- Cette meilleure communication contribue largement à la lutte contre l'errance et l'impasse diagnostique.
- Ce dispositif est vecteur de dynamisme pour la recherche.



## ENJEUX

- Les entreprises du médicament se sont inscrites très tôt dans cette dynamique, favorisée par l'adoption du règlement européen sur les médicaments orphelins en 2000<sup>(2)</sup>.
- Cette dynamique doit continuer à être encouragée, associant les mesures des PNMR, une politique favorable aux investissements industriels et des dispositifs d'accès précoce aux traitements.
- La spécificité des médicaments destinés aux maladies rares est encore insuffisamment prise en compte dans l'évaluation des médicaments en France.
- Conserver à travers l'application du PNMR 3, le rôle pionnier de la France dans la lutte contre les maladies rares, notamment en matière de recherche.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- Poursuivre les efforts entrepris par le PNMR 3 en assurant la mise à disposition des ressources nécessaires à la bonne exécution de celui-ci et au respect des calendriers annoncés.
- Conserver le rôle pionnier de la France en Europe en prenant en compte les particularités des médicaments destinés aux maladies rares lors des évaluations scientifique et économique par les autorités de santé.

- Optimiser au travers de l'utilisation du Health Data Hub, la mise en place d'une infrastructure de recueil, partage et exploitation des données de santé afin de favoriser la recherche, la prise de décision médicale et l'évaluation en vie réelle des traitements destinés aux maladies rares.
- Adapter les programmes d'accès précoces aux problématiques des maladies rares.
- Accélérer la réflexion visant à proposer un modèle économique pour les innovations de rupture tels que les thérapies géniques et cellulaires ; en s'inspirant de expériences internationales.
- Favoriser les partenariats public/privé.

## Définitions :

### **Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) :**

*créée en 2011 et issu du Plan National Maladies Rares n°2 (PNMR2), la BNDMR permet le recueil des données cliniques issues des centres de référence, centres de compétences, des registres maladies rares, des données issues des biobanques et d'autres bases de données nationales (PMSi, Assurance Maladies...). Elle est financée par le le ministère des Solidarités et de la Santé<sup>(3)</sup>.*

**RadCo** : créé en 2012, et financé par le ministère de la Recherche, RadCo vise à constituer des cohortes nationales de patients atteints de maladies rares, autour d'une ou plusieurs question(s) de nature médico-scientifiques propre à la maladie étudiée afin d'en établir l'histoire naturelle, les corrélations phénotypes-génotype, la physiopathologie, les nouvelles cibles thérapeutiques ou encore l'impact médico-économique et sociétal<sup>(4)</sup>.

**Health Data Hub** : plateforme facilitant les interactions entre producteurs des données de santé, utilisateurs et citoyens, dans des conditions élevées de sécurité, pour favoriser l'émergence d'innovations dans le domaine de la recherche médicale. Elle a également pour objectif de mobiliser les données de santé pour éclairer le décideur, pour mener des missions de sécurité sanitaire et éviter des crises, ou encore pour développer une médecine de plus en plus personnalisée et accessible au plus grand nombre. Ne pas utiliser ce patrimoine collectif peut entraîner des pertes de chance pour le patient<sup>(5)</sup> <sup>(6)</sup>.

2. reg\_2000\_141\_cons-2009-07\_fr.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf)

3. Banque Nationale de Données Maladies Rares - Objectifs [Internet]. Banque Nationale de Données Maladies Rares. 2014 [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <http://www.bndmr.fr/le-projet/presentation/objectifs/>

4. Le Programme RaDiCo [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://www.radico.fr/fr/connaitre-radico/le-programme-radico>

5. Healthdatahub [Internet]. Healthdatahub. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://www.health-data-hub.fr>

6. Health Data Hub - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/acces-aux-donnees-de-sante/article/health-data-hub>

**AFM** : Association Française contre les Myopathies

**BNDMR** : Banque Nationale de Données Maladies Rares

**DGS** : Direction Générale de la Santé

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**PNMR** : Plan National Maladies Rares

# Coopération européenne : encourager une action coordonnée



L'Europe a une politique dynamique en matière de maladies rares. Les entreprises du médicament souhaitent que la France conserve son rôle moteur dans l'action

européenne contre les maladies rares et encouragent à une action coordonnée en appelant à une meilleure coopération des Etats membres.

Le 24 juillet 2018,  
la Commission Européenne a publié  
*Horizon 2020 - Work program 2018-2020.*

## 24 EUROPEAN REFERENCE NETWORK dont 8 des coordinateurs sont français.

<b>ERN BOND</b>	ERN on bone disorders
<b>ERN CRANIO</b>	ERN on craniofacial anomalies and ear, nose and throat (ENT) disorders
<b>Endo-ERN</b>	ERN on endocrine conditions
<b>ERN EpiCAR E</b>	ERN on epilepsies
<b>ERKNe t</b>	ERN on kidney diseases
<b>ERN-RN D</b>	ERN on neurological diseases
<b>ERNICA</b>	ERN on inherited and congenital anomalies
<b>ERN LUNG</b>	ERN on respiratory diseases
<b>ERN Skin</b>	ERN on skin disorders
<b>ERN EURACA N</b>	ERN on adult cancers (solid tumours)
<b>ERN EuroBloodNet</b>	ERN on haematological diseases
<b>ERN eUROGEN</b>	ERN on urogenital diseases and conditions
<b>ERN EURO-NMD</b>	ERN on neuromuscular diseases
<b>ERN EY E</b>	ERN on eye diseases
<b>ERN GENTURIS</b>	ERN on genetic tumour risk syndromes
<b>ERN GUARD-HEART</b>	ERN on diseases of the heart
<b>ERN ITHACA</b>	ERN on congenital malformations and rare intellectual disability
<b>MetabERN</b>	ERN on hereditary metabolic disorders
<b>ERN PaedCa n</b>	ERN on paediatric cancer (haemato-oncology)
<b>ERN RARE-LIVER</b>	ERN on hepatological diseases
<b>ERN ReCONN E T</b>	ERN on connective tissue and musculoskeletal diseases
<b>ERN RITA</b>	ERN on immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases
<b>ERN TRANSPLANT-CHIL D</b>	ERN on Transplantation in Children

En 2017, les premiers réseaux européens de référence (ERN) ont été créés, sous l'égide de la Commission européenne. Ces ERN sont des réseaux auxquels participent des prestataires de soins de santé de toute l'Europe, sur le modèle des filières maladies rares françaises.

Les ERN impliquent plus de 900 unités de soins hautement spécialisées et plus de 300 hôpitaux dans 26 États membres<sup>(1)</sup>. Il existe 24 European Reference Network dont 8 des coordinateurs sont français.

1. Anonymous. Networks [Internet]. Public Health - European Commission. 2016 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/ern/networks\\_en](https://ec.europa.eu/health/ern/networks_en)

## ÉTAT DES LIEUX

Le règlement européen pour les médicaments orphelins adopté en décembre 1999<sup>(2)</sup> a constitué une incitation au développement et à la mise sur le marché de médicaments destinés à prévenir, diagnostiquer ou traiter les maladies rares.

- Il met en place une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée pour les produits destinés à traiter des maladies rares et prévoit une exclusivité commerciale pendant dix ans, prolongé à 12 ans en cas de plan d'investigation pédiatrique (PIP).
- Il harmonise les critères de désignation des médicaments orphelins en s'appuyant sur la prévalence des pathologies concernées (5/10 000) et sur la gravité des maladies concernées, dès lors qu'elles mettent la vie

- en danger qu'elles sont très invalidantes ou graves et chroniques.

Cette politique incitative a permis à l'Europe d'être un moteur de la recherche clinique sur les maladies rares depuis le milieu des années 2000, l'activité annuelle ayant augmenté de 88% entre 2006 et 2016, à la première place mondiale<sup>(3)</sup>.

La France pilote actuellement la construction de l'European Joint Programme sur les Maladies Rares (EJP MR) qui a pour objectif de maximiser l'impact de la recherche sur les maladies rares au bénéfice des patients. La recherche européenne sur les maladies rares entre donc dans une phase de consolidation et de structuration avec des défis importants notamment sur l'appariement et le partage des données à l'échelle européenne et mondiale (cf. axe 3). La France doit contribuer activement à cette structuration pour maintenir sa position privilégiée.

2. reg\_2000\_141\_cons-2009-07\_fr.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf)

3. Benchmarking\_success.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.pugatch-consilium.com/reports/Benchmarking\\_success.pdf](https://www.pugatch-consilium.com/reports/Benchmarking_success.pdf)

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**CE** : Commission Européenne

**ERN** : European Reference Network

**EMA** : European Medicine Agency

**EUnetHTA** : European network for Health Technology Assessment

**PIP** : Plan d'Investigation Pédiatrique

**NHS** : National Health Service

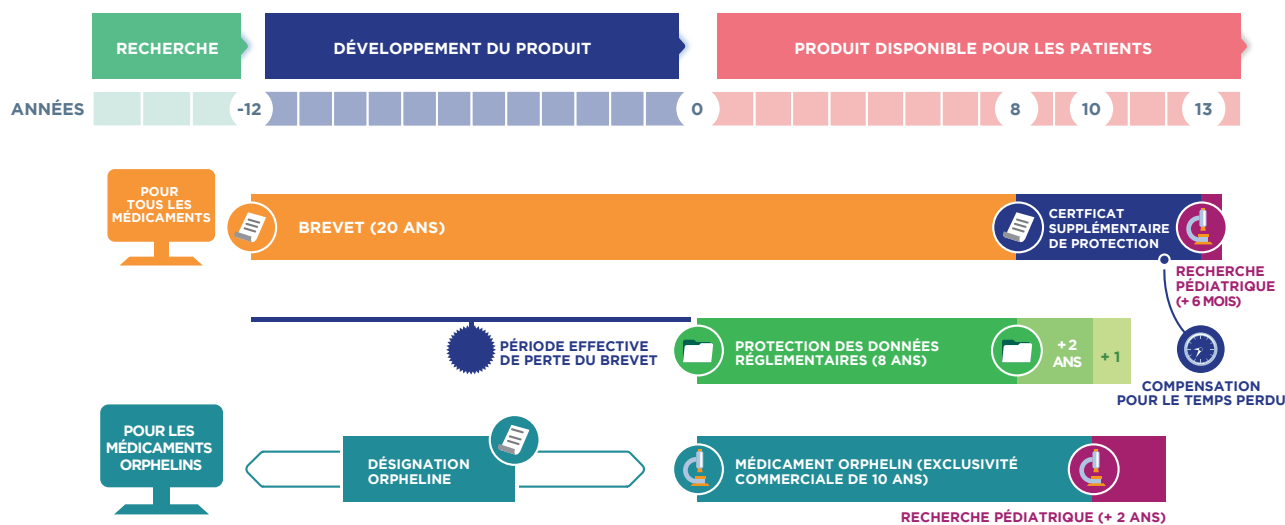
**NICE** : National Institute for Health & Care Excellence

**PHE** : Public Health England

**PRIME** : Priority medicine

**SMR** : Service Médical Rendu

### Règlement européen pour les maladies rares et exclusivité commerciale spécifique.



## ENJEUX

- **Programmes d'accès précoce** : en Allemagne, l'accès précoce des médicaments orphelins peut être autorisé en phase 3 des essais cliniques, dès lors que des preuves suffisantes en termes d'efficacité et de sécurité sont réunies, et qu'un médecin en fait la demande. En France comme au Royaume-Uni, des programmes d'accès précoces existent (ATU pour la France, « *Early access to medicines scheme* » au Royaume-Uni), mais ne sont pas spécifiques aux médicaments orphelins.

- **Evaluation et remboursement par l'Assurance Maladie** : il n'existe pas d'uniformité dans l'évaluation des médicaments orphelins au sein de l'Union Européenne. Toutefois, la spécificité des médicaments orphelins est parfois prise en compte en matière de remboursement par l'Assurance Maladie : c'est notamment le cas en Allemagne où la plus-value du médicament est considérée comme prouvée dès lors que l'AMM a été délivrée par l'EMA. De même, au Royaume-Uni, le NICE a mis en place en 2014 un comité distinct, chargé de l'évaluation du SMR pour les médicaments orphelins.

En France, il n'existe pas de procédure spécifique au sein de la Commission de Transparence, pour l'évaluation des médicaments orphelins.

- **Accès au diagnostic et centres d'expertise :** le Royaume-Uni a annoncé, début 2015, sa volonté de généraliser le diagnostic des maladies rares par le développement massif du séquençage de l'ADN des malades. Un effort similaire est fait aux Pays-Bas. En revanche celui-ci reste moins développé et non organisé en France. Depuis le plan maladies rares de 2004, une filière de soins spécialisés s'est progressivement structurée en France autour de centres de référence labellisés. Cette politique de labellisation est moins aboutie en Allemagne ou au Royaume-Uni, qui disposent de centres ne couvrant qu'un nombre restreint de maladies.

**Registres de patients :** l'Italie a un réseau de registres régionaux « maladies rares ». La France a choisi de créer une banque de données nationale à partir des données des centres de référence (Banque nationale de données maladies rares). Le Royaume-Uni a prévu la mise en place d'une base de données similaire sous l'égide du PHE à partir des données du NHS. Il n'existe pas à l'heure actuelle en Allemagne de registre unique ni de système de centralisation des données. La CE a chargé son centre de recherche d'Ispra (Italie) de mettre en place une base de données européenne.

- **Comité d'experts maladies rares de la Commission Européenne :** la politique européenne est discutée au sein d'un comité d'experts maladies rares de la CE où siègent les représentants des ministères de la Santé des États membres, les représentants des associations de malades, du monde académique et des entreprises du médicament, ainsi que des représentants des divers services de la Commission. Des représentants de l'EMA sont observateurs.
- **Les initiatives pour accélérer et harmoniser l'évaluation des médicaments orphelins par les États membres, en vue de l'AMM puis du remboursement :** l'évolution vers une évaluation des technologies de santé (HTA) européenne est inéluctable. La Commission européenne s'attache à créer une structure permanente qui viserait à informer les décisions politiques sur la base d'une évaluation scientifique et économique des technologies de santé. La structure de pilotage est en place (HTAN) et

les acteurs se positionnent (EUnetHTA, EMA et agences nationales).

- **Initiatives internationales permettant la mise en place d'appels d'offres commun pour l'achat de médicaments orphelins :** ces initiatives visent à négocier des prix communs pour les médicaments orphelins. Elles doivent être suivies avec attention, afin que leurs mises en places ne constituent pas un nouveau frein au développement de traitements pour les maladies rares.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- Améliorer la position de l'Europe dans le domaine des thérapies innovantes qui répondent à des besoins de santé non couverts. Pour ce faire, l'EMA doit continuer de fournir les ressources et la flexibilité nécessaires pour être à la pointe de l'excellence réglementaire tout en prenant en compte les particularités et contraintes posées par les maladies rares.
- Maintenir et développer le système de propriété intellectuelle (PI) de classe mondiale de l'Europe en promouvant une forte protection de la PI, des mécanismes d'incitation et de valorisation pour la R&D.
- Développer l'aide aux petites et moyennes entreprises en valorisant leurs rôles pour la recherche et l'innovation.

PI : Propriété Intellectuelle

EMA : European Medicine Agency

HTA : Health Technology assessment





# Expériences internationales : des inspirations pour de nouvelles initiatives françaises



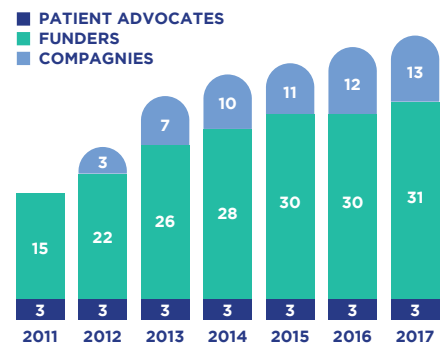
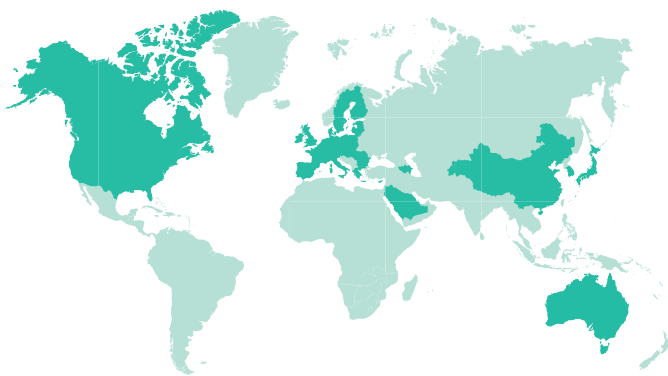
La France est considérée dans le monde entier comme un exemple à suivre en matière de politique en faveur des personnes atteintes de maladies rares.

Quelques pays ont innové différemment et avec succès ; ces vues peuvent inspirer de nouvelles initiatives françaises.

Créé en 2011, l'International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) s'est constitué autour de 2 objectifs à l'horizon 2020<sup>(1)</sup> :

1. Contribuer au développement de 200 thérapies pour les maladies rares
2. Contribuer au développement d'outils diagnostic pour la plupart des maladies rares

L'objectif n°2 a été atteint dès 2017 avec 3 ans d'avance.



L'IRDiRC s'est donné de nouveaux objectifs pour la période 2017-2027, exprimés sous la forme de 3 ambitions<sup>(2)</sup> :

1. Tous les patients recevant des soins médicaux pour une maladie rare présumée seront diagnostiqués dans un délai d'un an si leur maladie est connue dans la littérature médicale ; toutes les personnes actuellement non diagnostiquées feront l'objet d'un processus de diagnostic et de recherche coordonné au niveau mondial.

2. 1 000 nouveaux traitements pour les maladies rares seront approuvés, dont la majorité portera sur des maladies pour lesquelles aucune option thérapeutique n'existe.

3. Des méthodologies seront élaborées pour évaluer l'impact des diagnostics et des traitements pour les patients atteints de maladies rares.

1. Dawkins HJS, DraghiaAkli R, Lasko P, Lau LPL, Jonker AH, Cuttillo CM, et al. Progress in Rare Diseases Research 2010–2016: An IRDiRC Perspective. Clin Transl Sci. janv 2018;11(1):11-20.

2. Austin CP, Cuttillo CM, Lau LPL, Jonker AH, Plath A, Julkowska D, et al. Future of Rare Diseases Research 2017–2027: An IRDiRC Perspective. Clin Transl Sci. janv 2018; 11(1):21-7.



## ÉTAT DES LIEUX

Dans certaines régions du globe, les expériences sont très avancées et peuvent être une source d'inspiration pour la France. A l'inverse, d'autres régions ne sont qu'au début de leurs initiatives dans ce domaine, mais leur volonté de prendre en compte les normes internationales communes favorise la coopération internationale en matière de recherche et participera, à terme, à la convergence vers une harmonisation internationale des pratiques.

### 1. Les États-Unis, pionniers des maladies rares déploient un effort de facilitation de la recherche

Via la FDA, l'autorité de régulation américaine du médicament, les États-Unis se sont dotés d'un programme de financement des essais cliniques « maladies rares » et, depuis 2012, d'un processus d'enregistrement accéléré pour les maladies ultra-rares. Toujours en 2012, le NIH, les institutions gouvernementales des États-Unis qui s'occupent de la recherche médicale et biomédicale, ont lancé un projet de registre global pour les maladies rares, mettant à disposition un système simple et peu coûteux de développement de registre spécifique pour une maladie rare donnée.

### 2. Le Japon en quête d'un système idéal

Le Japon a développé une politique très active pour un sous-groupe de 56 maladies rares (les Nan-byo diseases) depuis 1972. La recherche sur ces maladies est financée par le gouvernement et les soins sont gratuits pour les malades. Les données épidémiologiques sont collectées et analysées. Ce système « idéal » peut difficilement être étendu à l'ensemble des maladies rares en raison de son coût élevé, mais ses résultats n'en demeurent pas moins intéressants à étudier. Le Japon a une longue tradition de recherche sur les maladies rares et insolubles. Au fur et à mesure que les maladies individuelles ont été examinées par rapport à la définition prédéterminée, le nombre de Nan-Byo désignés est progressivement passé de 4 en 1972 à 330 en avril 2017 à la suite de la réforme juridique qui a établi des structures subsidiaires nationales<sup>(3)</sup>.

### 3. L'Italie, seul pays capable d'analyser des données médico-économiques exhaustives

Les Italiens bénéficient d'un système de prise en charge à 100 % des soins pour une liste d'environ 2000 maladies rares. Pour bénéficier de ce système, les malades doivent s'enregistrer ; leurs données de santé deviennent alors traçables dans les systèmes d'information en santé, permettant de collecter des données qui alimentent des registres régionaux et conditionnent le remboursement. L'Italie est pour l'instant le seul pays capable d'analyser des données médico-économiques exhaustives dans quelques régions.

### 4. L'Angleterre, « l'empowerment » des patients et Promising Innovative Medicine

Le Royaume-Uni considère comme essentiel l'empowerment des patients. De nombreux travaux ont eu lieu en 2018/19 pour améliorer la connaissance et la compréhension des patients sur leurs maladies, leur permettre d'acquérir des compétences et de la confiance dans l'utilisation des informations, et enfin leur permettre d'être des partenaires actifs.

En cela, le Royaume-Uni est un exemple intéressant pour ses actions concrètes en faveur de « l'empowerment » des personnes touchées par les maladies rares, un des 5 domaines clés de la « UK Strategy for Rares Diseases » mise en place en 2013 et couvrant la période 2013-2020<sup>(4)</sup>. Dans sa mise à jour de 2019, apparaît un nombre important d'actions concrètes « d'empowerment », comme la mobilisation des patients par l'intermédiaire du « Rare Diseases UK's Patient Empowerment Group » et du « Rare Diseases Forum » qui réunit annuellement une conférence à travers le « UK Rare Diseases Policy Board », etc<sup>(4)</sup>. Le modèle du Promising Innovative Medicine constitue un exemple de plus permettant un accès rapide et efficace aux thérapeutiques les plus innovantes pour les patients<sup>(5)</sup>.

### 5. La Chine, publie sa première liste de maladies rares

Le 22 mai 2018, le gouvernement chinois a officiellement publié sa première liste de 121 maladies rares. La liste a été publiée pour faciliter une plus grande sensibilisation de la société aux maladies rares, pour améliorer la capacité du personnel médical de première ligne à traiter les maladies rares, pour introduire des incitations à la recherche et au développement de médicaments orphelins et pour accroître la disponibilité des médicaments pour les maladies rares. Cette classification des maladies rares est fondée sur des normes internationales communes, qui favoriseront la coopération internationale en matière de recherche sur les médicaments et d'élaboration de lignes politiques relatives aux maladies rares<sup>(6)</sup>.

## ■ Définitions :

**Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED) :** nomenclature pluri-axiale couvrant tous les champs de la médecine et de la dentisterie humaines, ainsi que la médecine animale. Il s'agit d'un système de classification permettant de normaliser l'ensemble des termes médicaux utilisés par les praticiens de santé.

**Nan-byo :** Le mot japonais Nan-Byo (littéralement « difficile + maladie ») a été inventé il y a près d'un demi-siècle lorsque des problèmes de santé importants mais relativement rares sont apparus au Japon, et la définition publique de Nan-Byo a fait son apparition en 1972.

---

**FDA :** Food & Drug Administration

---

**IRDIRC :** International Rare Diseases Research Consortium

---

**NIH :** National Institute of Health

---

3. Adachi T, Kawamura K, Furusawa Y, Nishizaki Y, Imanishi N, Umehara S, et al. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet.* sept 2017;25(9):1025-8.

---

4. The UK strategy for rare diseases: 2019 update to the implementation plan for England. 2019;38.

---

5. Apply for the early access to medicines scheme (EAMS) [Internet]. GOV.UK. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>

---

6. 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.* mai 2018;7(2):145-7.



# 5.

---

**R&D Française :  
des compétences  
reconnues mais  
une attractivité  
menacée**

# La recherche dans les maladies rares : un laboratoire d'innovation au service des pathologies plus fréquentes



En dépit des formidables avancées réalisées ces dernières années, de très nombreux défis demeurent : d'ordre clinique, car les données cliniques contribuant à la connaissance de la maladie sont très réduites, d'ordre de l'expertise, car le nombre d'experts de ces différents champs est limité et d'ordre démographique, car le nombre de malades est par définition réduit.

Par ailleurs, l'investissement pour la recherche dans les maladies rares doit être une priorité française, du fait des enjeux de santé publique et économique que ces maladies représentent. Au-delà du développement de traitements pour les maladies peu fréquentes, investir dans la recherche sur les maladies rares permet parfois de grandes avancées pour la compréhension et le traitement de pathologies plus fréquentes.

1. plan\_national\_maladies\_rares\_2018-2022.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2018-2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf)

**95 %**

c'est la proportion de maladie rare qui n'a pas de traitement approuvé<sup>(1)</sup>



Combinée à la multidisciplinarité des équipes et aux collaborations internationales, la recherche translationnelle au service de la lutte contre les maladies rares, permet d'assurer un continuum entre la recherche fondamentale et la recherche clinique en prenant en compte le patient dans toute sa complexité. Elle permet de décrypter les mécanismes biologiques

fondamentaux nécessaires au développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques au bénéfice des malades. Véritable lutte contre la montre pour le patient, ce modèle est constamment tourné vers l'accélération des programmes de recherche et la découverte de thérapeutiques nouvelles. Il est également un véritable laboratoire d'innovation pour les maladies plus fréquentes.



## ÉTAT DES LIEUX

- **La recherche sur les maladies rares nécessite une approche globale**, afin de garantir la continuité entre recherche fondamentale et recherche clinique.
- **Elle est faite au plus près des malades** et est étroitement dépendante des activités de diagnostic et de soins.
- **Elle repose sur des efforts combinés** visant à :
  - la constitution de cohortes, pour le recueil systématique de données cliniques et biologiques, en accélérant la mise en place des PNDS,
  - la diffusion d'informations aux malades et aux professionnels de santé,
  - la mise au point de modèles pertinents utilisables dans les études précliniques,
  - soutenir le développement de thérapies innovantes, complexes et coûteuses, nécessitant des partenariats public-privé.



## ENJEUX

La recherche sur les maladies rares doit faire face à :

- **La diversité et la complexité des maladies visées** : la spécificité de système ou d'organe-cible des maladies rares et l'hétérogénéité génétique de la plupart des 7000 maladies recensées engendrent des tableaux cliniques complexes compliquant la tâche des chercheurs,
- **La difficulté à identifier et à inclure les malades atteints des mêmes affections dans le cadre d'études** : Ce phénomène est aggravé par la fréquente dispersion géographique de ces derniers,
- **Le faible nombre, la dispersion et le manque de structuration des activités de recherche** : C'est un facteur qui engendre également une dispersion des sources de financement, y compris pour une même pathologie,

- **Une absence (relative ou totale)** de connaissances de la maladie avant le développement du traitement.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- **La France, qui a su être précurseur de la lutte contre les maladies rares**, doit poursuivre et amplifier la recherche, le développement et la mise à disposition de nouveaux traitements adaptés à la prise en charge des maladies rares.
- **Consolider les filières maladies rares** dans leurs rôles de coordination et de soutien des activités de recherche et de référence scientifique pour accélérer l'acquisition des connaissances.
- **Renforcer des partenariats actifs** au sein d'une communauté constituée d'acteurs privés, publics et associatifs, œuvrant au service de la découverte scientifique et de la création de nouveaux modèles de financement de cette dernière.
- **Soutenir la montée en puissance d'institutions d'excellence pour la recherche et la coopération internationale.**
- **Créer des opportunités de rencontres** entre chercheurs publics et privés permettant d'échanger à propos de leurs projets de recherches et de leurs applications.
- **Accélérer la mise en place de bases de données clinico-biologiques complètes** avec un accès possible au clinicien (BNDMR / BaMaRa) les cohortes et les registres maladies rares.
- **Favoriser la forte implantation et le financement de laboratoires de recherche sur les campus hospitalo-universitaires** et leur proximité avec les services cliniques afin de faciliter le transfert des connaissances vers la pratique médicale.

**PNDS** : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

**BNDMR** : Banque Nationale de Données Maladies Rares

**BAMARA** : application web de recueil de données maladies rares

# L'attractivité de la recherche clinique Française dans le champ des maladies rares : encourager la coopération de l'ensemble des acteurs et la recherche collaborative public-privé

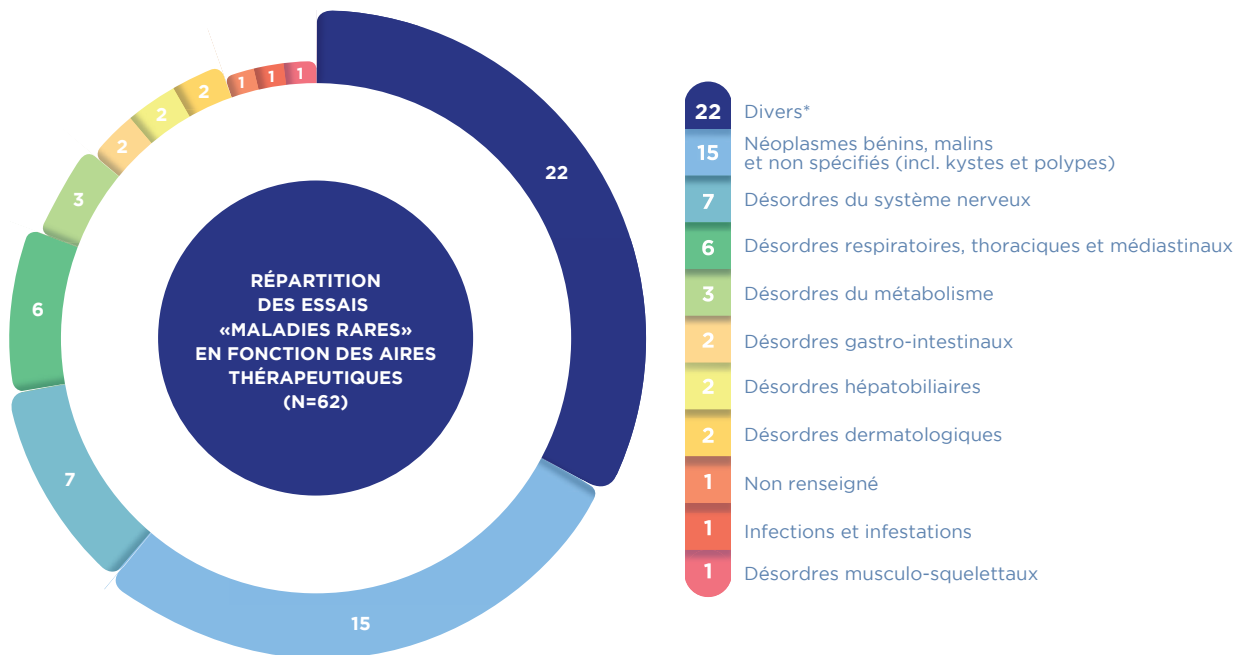


Depuis de nombreuses années, les entreprises de médicament participent activement au maintien de l'attractivité de la France en recherche clinique et souhaitent voir ces efforts pérennisés par un renforcement de

la coopération entre les différents acteurs concernés : pouvoirs publics, cliniciens, chercheurs, associations de malades et entreprises du médicament.

La recherche clinique dans les maladies rares (2018)<sup>(1)</sup>

1. Leem-Enquete-Recherche-Clinique-Attractivite-2014.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/7e-enquete-attractivite-de-la-france-pour-la-recherche-clinique-internationale-le-leem>







## ÉTAT DES LIEUX

- Malgré les barrières de développement spécifiques aux maladies rares (absence quasi systématique de connaissances sur la maladie, faible nombre de malades, investissements R&D longs et risqués) les entreprises du médicament continuent à investir dans le développement de nouvelles thérapies pour les maladies rares.
- Entre 2014 et 2017, la recherche dans les maladies rares a évolué, le nombre d'études passant de 44 à 62 essais thérapeutiques<sup>(1) (2)</sup>.
- En 2016-2017, 14% des essais cliniques en France concernaient les maladies rares<sup>(2)</sup>.



## ENJEUX

Le développement clinique de thérapies efficaces se heurte à :

- Un déficit de connaissances de la maladie avant le développement d'un traitement
- Un faible nombre de malades, associé à une errance diagnostique longue, ne facilitant pas leur inclusion dans les essais cliniques
- L'importance de la prise de risque pour les entreprises du médicament, sachant que les exigences réglementaires pour les médicaments orphelins sont les mêmes que celles requises pour les médicaments destinés à de très larges populations
- La conception et la réalisation des études cliniques représentent un défi de plus pour les entreprises du médicament car les designs cliniques traditionnels sont souvent inadaptés aux maladies rares. Les designs contre placebo par exemple, posent un problème éthique dans les populations de patients sans option thérapeutique valable.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- Promouvoir une politique de soutien proactive au maintien de l'attractivité de la France en recherche clinique.

- Pérenniser les efforts et la coopération entre les quatre principaux moteurs de la recherche : cliniciens, académiques, associations de patients et les entreprises du médicament

- Améliorer l'identification des patients atteints de maladies rares à inclure et leur information sur les particularités de la recherche clinique dans ces maladies. Plusieurs mesures peuvent être envisagées telles que l'amélioration des bases de données dédiées, de la communication depuis les centres de référence vers le grand public, la formation des médecins de ville (généralistes et spécialistes), etc...

- Permettre et encourager l'accès aux technologies innovantes en génomique par les équipes françaises.

- Mettre en place de très importantes capacités bio-informatiques d'analyse et de stockage du flux des données de génomique.

- Valoriser le « repositionnement » de médicaments.

- Continuer à œuvrer pour promouvoir les partenariats public-privé au travers de structures telles que l'ARIIS, le CSIS, le CSF.

- Intensifier et faciliter (au travers de standardisations administratives) les interactions entre les équipes académiques et les partenaires industriels.

- Adopter un mode d'attribution des essais aux CPP qui prendrait en compte la spécificité des maladies rares et renforcer la formation des CPP à propos des design complexes ou atypiques pour faibles populations.

- Renforcer le plan essais cliniques engagé à l'ANSM et la cellule dédiée aux essais précoces qui sont critiques pour les maladies rares en accentuant l'information sur les dispositifs fast-track et les Médicaments de Thérapies Innovantes auprès des laboratoires de recherche et des biotechs.

2. Leem-Enquete-Recherche-Clinique-Attractive-2018.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Compleet2018\\_Attractiv%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Compleet2018_Attractiv%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf)

**CSIS** : Conseil Stratégique des Industries de Santé

**CSF** : Comité Stratégique de la Filière

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**ARIIS** : l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé

## Définition :

**Repositionnement** : mode de développement de nouvelles indications d'une molécule ayant une AMM dans une première indication, et comme une alternative efficace et rapide, dont le financement doit être assuré.



# 6.

---

**De l'AMM à la fixation  
des prix : les spécificités  
des maladies rares  
à mieux prendre  
en compte**

# Les procédures réglementaires et incitatives européennes : un atout pour la mise sur le marché des médicaments orphelins



L'Europe a adapté sa réglementation à la mise sur le marché de médicaments dédiés aux maladies rares : les médicaments orphelins. Le règlement européen<sup>(1)</sup> est une adaptation des procédures centralisées des autres médicaments afin de tenir compte des spécificités des maladies rares : nombre de malades très réduit, connaissance de la maladie en évolution, méthodologie des essais cliniques

différente et prise en compte de comparateurs peu applicables puisque par définition, il n'en existe pas. En dépit d'une assistance gratuite aux protocoles, le développement d'un nouveau traitement et les exigences réglementaires associées à son exploitation peuvent demeurer lourds pour les entreprises du médicament.

1. Anonymous. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

2. European Medicine Agency. Human medicines highlights 2019 [Internet]. [cité 19 février 2020]

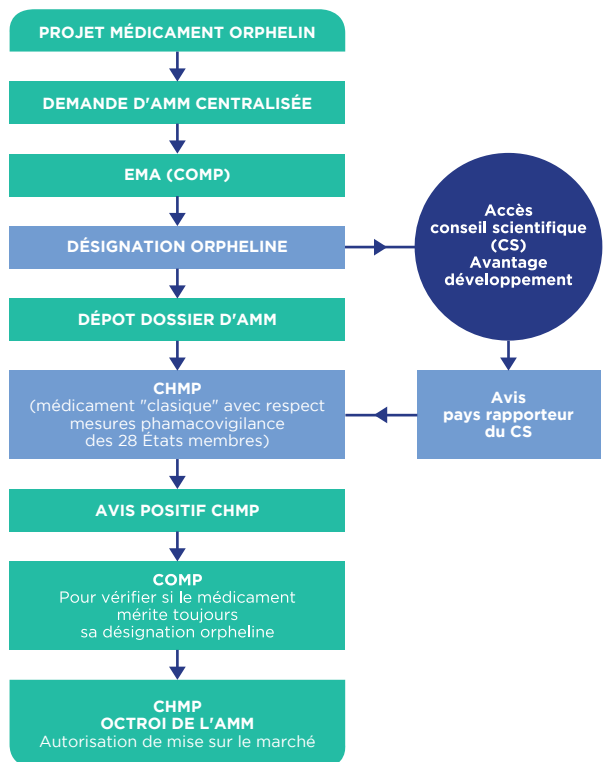
<https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2019>

164

c'est le nombre de médicaments orphelins disposant d'une AMM en Europe en 2018<sup>(2)</sup>

21

Médicaments orphelins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2018<sup>(2)</sup> et 7 en 2019<sup>(2)</sup>



1. Le médicament candidat doit être destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie mortelle ou débilitante chronique ;
2. la prévalence de l'affection dans l'UE ne doit pas être supérieure à 5 sur 10 000 ou il doit être peu probable que la commercialisation du médicament génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement ;
3. aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection concernée n'est disponible dans l'UE ou, si une telle méthode existe, le médicament doit apporter un bénéfice thérapeutique significatif aux personnes atteintes de l'affection.

## ÉTAT DES LIEUX

La première initiative visant à encourager le développement de solutions thérapeutiques pour les maladies rares a été prise aux USA en 1983, avec l'adoption de l'« Orphan Drug Act ».

L'Europe a adopté un règlement similaire en décembre 1999<sup>(4)</sup> qui a permis la création de la désignation orpheline. Le COMP donne son avis sur la désignation orpheline. Il fait partie de l'EMA. Si cet avis est positif, il est soumis à la Commission Européenne, qui prend la décision finale. Un médicament peut être désigné orphelin à tout moment de son développement, au stade non-clinique, à la phase des essais cliniques humains ou avant la demande d'AMM.

En 2016, le programme PRIME est initié par l'EMA pour renforcer le soutien au développement de médicaments ciblant un besoin médical non satisfait. Ce programme volontaire repose sur une interaction renforcée et un dialogue précoce avec les développeurs de médicaments prometteurs, afin d'optimiser les plans de développement et d'accélérer l'évaluation pour que l'AMM soit délivrée plus tôt (150 jours au lieu de 210 jours).

Pour être accepté dans le cadre du programme PRIME, un médicament doit démontrer son potentiel à l'égard des patients dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits en se fondant sur les premières données cliniques. Le schéma réglementaire se concentre sur les médicaments qui peuvent offrir un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants, ou bénéficier aux patients qui n'ont pas d'options de traitement. Ces médicaments sont considérés comme des prioritaires par l'EMA<sup>(5)</sup>.

Par ailleurs, les autorisations de mise sur le marché « PUMA » peuvent bénéficier aux médicaments orphelins dans des indications pédiatriques avec une formulation adaptée<sup>(5)</sup>. (Pour mémoire, 75 % des malades atteints de maladies rares sont des enfants<sup>(6)</sup>).

## ENJEUX

Obtenir une désignation orpheline ne garantit pas que l'AMM soit octroyée ultérieurement. Elle permet en revanche de bénéficier de :

- Conseils scientifiques gratuits de la part de l'EMA pour la phase de développement clinique ;
- Réductions tarifaires lors de la demande d'AMM.

L'essai clinique mis en place pour démontrer l'efficacité du produit et sa balance positive entre le bénéfice et le risque est souvent plus difficile à mener que pour des maladies communes, en raison du petit nombre de malades, de leur dispersion géographique, de l'hétérogénéité des maladies rares et de l'absence de critères de jugement antérieurement validés.

Concernant la procédure d'obtention de l'AMM, elle est identique pour tous les médicaments, orphelins ou non. Au moment de l'AMM, la désignation orpheline sera réexaminée pour vérifier que les critères sont toujours réunis pour pouvoir bénéficier du statut de médicament orphelin accordant une exclusivité commerciale de 10 ans dès l'obtention de l'AMM.

## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- Augmenter le poids des contributions des patients et des experts dans les processus d'évaluation.
- Mettre en place des dérogations systématiques pour la participation des experts à l'évaluation des médicaments destinés aux maladies rares. Le nombre de cliniciens experts d'une pathologie rare est parfois si faible qu'il n'est sinon pas possible d'obtenir un regard de spécialiste lors de l'évaluation.
- Renforcer et élargir les mesures incitatives européennes pour qu'elles encouragent le développement d'un plus grand nombre de traitements innovants.
- Favoriser la montée en expertise de l'EMA et la promouvoir au niveau international afin de renforcer l'attractivité du marché européen et permettre l'accès rapide des patients aux nouvelles thérapies.
- Poursuivre l'harmonisation des procédures entre l'EMA et la FDA.

4. reg\_2000\_141\_cons-2009-07\_fr.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf)

5. Anonymous. Paediatric-use marketing authorisations [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations>

6. plan\_national\_maladies\_rares\_2018-2022.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2018-2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf)

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**CHMP** : Committee for Medicinal Product for Human Use

**COMP** : Committee for Orphan Medicinal Products

**EMA** : European Medicine Agency

**FDA** : Food and Drug Administration

**PRIME** : Priority Medicine

**PUMA** : Paediatric Use Marketing Authorisation

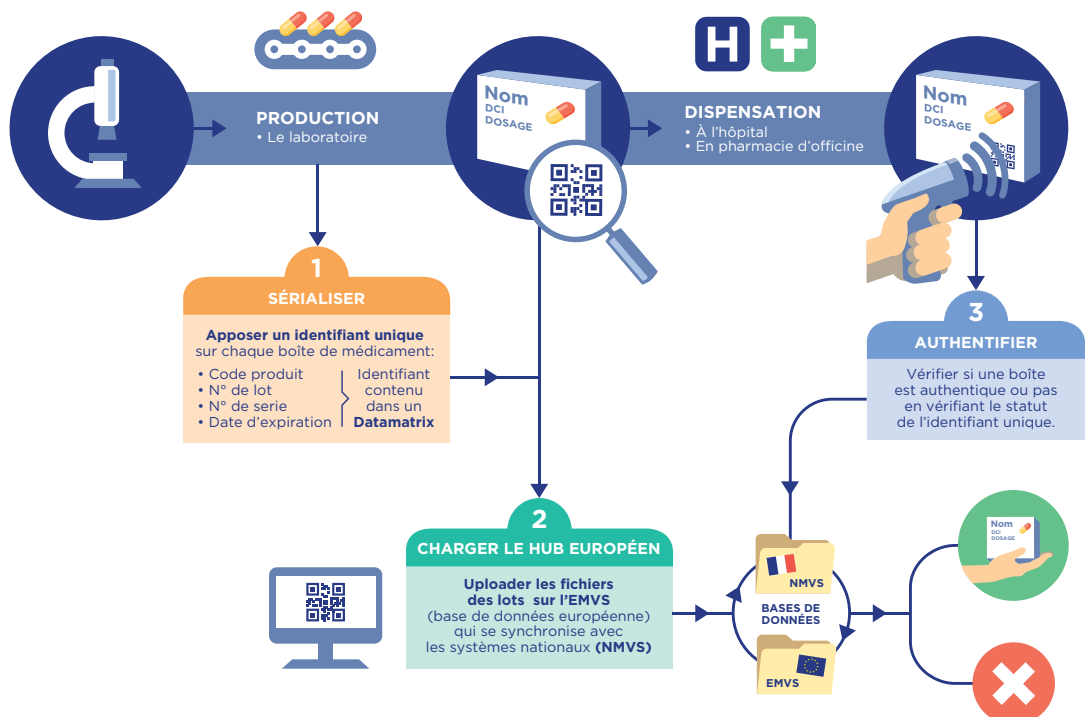
# L'encadrement réglementaire européen post-AMM des médicaments orphelins : l'impact des récentes évolutions sur les médicaments orphelins



Les entreprises du médicament défendent aux côtés des autorités de régulation, le maintien des plus hauts standards en termes de qualité et de sécurité, et ce quel que soit le médicament. Ils encouragent cependant la prise en compte des spécificités propres aux maladies rares et à leurs traitements dans le cadre réglementaire

post-AMM, et notamment les coûts engendrés par le maintien de ces standards – information médicale, pharmacovigilance, GMP, GDP, responsabilité pharmaceutique, et plus récemment sérialisation – qui se distribuent sur un très faible nombre de prescriptions.

## La sérialisation des médicaments, de la production à la dispensation : une obligation post-AMM lourde et coûteuse



### La sérialisation – obligatoire depuis février 2019

La sérialisation – obligatoire depuis février 2019 – est un système de vérification de l'authenticité d'un médicament entre sa mise en distribution et sa dispensation effective au patient. Ce système consiste à apposer un identifiant unique sur chaque boîte de médicament sous forme d'un Datamatrix lors de sa mise en distribution et à charger l'ensemble des codes des

boîtes dans une base de données centrale. Ce code est ensuite scanné au moment de la dispensation en le comparant avec ceux enregistrés dans la base de données centrale pour vérifier si un médicament est authentique ou s'il s'agit d'un médicament contrefait. Chaque médicament sérialisé est en outre muni d'un dispositif anti-effraction.



## ÉTAT DES LIEUX

Alors que l'enregistrement centralisé est un atout pour les médicaments orphelins en permettant en une seule procédure l'octroi de l'AMM dans l'ensemble des États membres, les obligations post-AMM représentent en revanche une vraie contrainte pour ces médicaments.

En effet, s'il n'existe aucune dérogation « pragmatique » post-AMM pour les médicaments orphelins, les régulateurs ont en revanche tenu rapidement compte des spécificités des médicaments orphelins pour la phase pré-AMM (ex : l'adoption de guidelines spécifiques sur les petits effectifs des essais cliniques<sup>(1)</sup>).



## ENJEUX

Parmi les obligations post-AMM, certaines présentent un intérêt particulier dans le cadre des maladies rares, comme la tenue de registres car ils améliorent les connaissances sur les maladies concernées. Cependant, certaines règles s'avèrent plus difficiles à mettre en oeuvre pour les médicaments orphelins que pour les médicaments standards, parmi lesquelles :

- l'obligation inscrite dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, de réaliser des tests de stabilité sur un lot par an <sup>(2)</sup>, peut parfois représenter des coûts particulièrement importants sur les productions de très faible volume ;
- la mise en place d'un système de pharmacovigilance nationale sur les 28 États membres, la nomination obligatoire dans certains pays d'un représentant local de pharmacovigilance (QPPV), l'instauration d'une veille documentaire locale même si le médicament n'est pas commercialisé dans l'ensemble de ces États.

Il est important de noter que les trois derniers points, issus des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance<sup>(3)</sup>, s'imposent à l'entreprise du médicament même si le produit n'est pas commercialisé dans le pays en raison de l'absence de malade.

Ces obligations sont génératrices de coûts souvent très importants, ayant des répercussions majeures sur le prix final du produit. Ces dépenses étant totalement incompressibles, l'impact direct sur le prix est souvent très important, surtout quand le produit est destiné à traiter un très faible nombre de malades.

Il est par ailleurs important de souligner l'impact de la sérialisation sur les cinq champs d'actions suivants : réglementaire, conditionnement, financier, distribution, informatique.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- Adapter les procédés et l'obligation de la sérialisation aux enjeux des médicaments orphelins (petites séries, distribution inégale voire absente selon les pays, coûts de production élevés etc...).
- D'un point de vue économique, mettre en place un système de réductions des coûts liés au respect des obligations post-AMM pour les médicaments orphelins.
- D'un point de vue réglementaire et organisationnel, accorder des facilités d'accès et des procédures adaptées aux médicaments orphelins, en prenant en compte les retours d'expérience des entreprises du médicament et des autorités publiques.

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**GDP** : Good Distribution Practices : Bonnes Pratiques de Distribution

**GMP** : Good Manufacturing Practices : Bonnes Pratiques de Fabrication

**QPPV** : Qualified Person for Pharmacovigilance

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf)

2. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2014-11\\_vol4\\_chapter\\_6.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf)

3. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf)

# Le cadre réglementaire européen pour la production des médicaments : une évolution nécessaire pour la prise en compte des faibles volumes

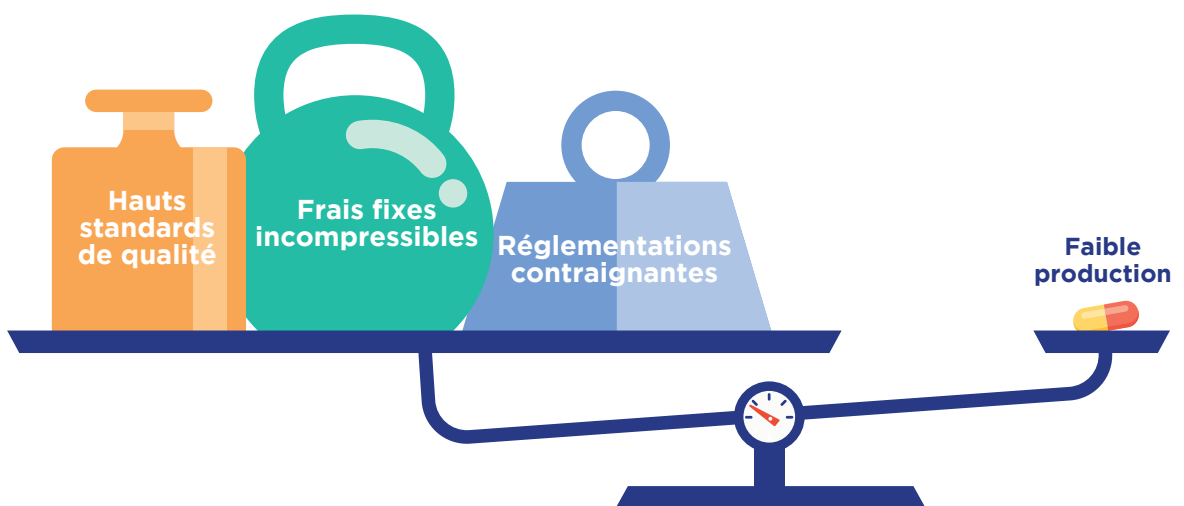


Les entreprises du médicament reconnaissent l'intérêt de solutions de production non-industrielle tant qu'il n'existe pas de médicament enregistré, cependant elles revendiquent qu'une fois enregistré, le médicament avec AMM soit l'unique traitement prescrit.

Ce qui en retour garanti la qualité des médicaments et favorise l'investissement dans la recherche.

Cependant, la réglementation manque d'adéquation avec les caractéristiques des médicaments destinés aux maladies rares (particulièrement les faibles volumes produits).

**De l'AMM à la fixation du prix : les spécificités des maladies rares à mieux prendre en compte**







## ÉTAT DES LIEUX

Pour garantir l'accès au traitement à tous les patients, les entreprises du médicament doivent se conformer à un ensemble d'obligations de nature à assurer la sécurité et l'efficacité du médicament :

- La mise à disposition d'un volume important de lots à seule fin de tests. La nécessité de disposer d'un nombre de lots pilotes ou préindustriels suffisants pour déposer l'AMM implique de gaspiller plusieurs lots pour démontrer la validité d'un processus industriel.
- Le matériel industriel à disposition est souvent inadapté aux toutes petites séries imposant de déléguer la production à un tiers au travers de contrats de façonnage.
- La nécessité de maintenir des stocks importants de matière première, afin d'assurer la pérennité de la production, même en cas de rupture temporaire de principes actifs.
- Des négociations délicates sur le prix des matières premières proposées par les fournisseurs, souvent exclusifs.
- L'Article 48 de la LFSS pour 2020 introduit la nécessité de constituer un stock de sécurité destiné au marché national afin de limiter les ruptures.
- La nécessité d'engager un volume minimum de commandes annuelles (principe actif, articles de fabrication ou de conditionnement imposé par certains fournisseurs) dépasse largement ce qui est nécessaire pour traiter les malades. Cela engendre un gaspillage parfois important, dont le surcoût se répercute directement sur le prix de revient.
- La difficulté de trouver des fournisseurs acceptant de travailler sur de si petites quantités ou acceptant d'être suppléants, c'est-à-dire de remplacer le principal fournisseur en cas de rupture d'approvisionnement.



## ENJEUX

En France, en dehors des médicaments disposants d'une AMM, toutes les autres solutions sont interdites, ceci n'est pas appliqué dans tous les pays européens. Ces agissements constituent un frein considérable à l'investissement dans le développement de médicaments orphelins en Europe.

C'est pour des raisons principalement économiques que persistent des préparations locales officinales ou hospitalières, ne respectant pas l'exclusivité commerciale accordée par l'Europe.

En effet, ces préparations sont exonérées des obligations citées précédemment et ne garantissent pas toujours la qualité et la sécurité du médicament. Par conséquent, l'entreprise disposant de l'AMM se retrouve dans une situation de concurrence déloyale au regard des investissements engagés et des coûts réglementaires imposés, ce qui n'est pas le cas de ces préparations qui ne bénéficient ni d'un contrôle qualité, ni d'un suivi de pharmacovigilance, légitimement demandés aux entreprises du médicament.

Par ailleurs, l'ensemble de ces obligations adaptées aux médicaments classiques aboutit à des coûts de production particulièrement élevés et fluctuants dans le temps pour les médicaments à faible volume, pouvant passer du simple au double en quelques années – même pour des molécules simples.

Les médicaments orphelins ont ainsi des coûts de production supérieurs à ceux des médicaments classiques.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- Le respect uniformisé et incontournable des autorisations de mise sur le marché européennes devrait être la norme, afin d'empêcher la concurrence déloyale et de garantir la sécurité du médicament.
- Adapter le cadre réglementaire destiné à la production des médicaments orphelins, en prenant en compte les problématiques liées aux faibles volumes.

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

# L'évaluation / l'accès au remboursement du médicament orphelin en France : une adaptation nécessaire pour prendre en compte ses spécificités



Les entreprises du médicament soutiennent que pour préserver le modèle maladies rares et permettre un accès rapide les procédures d'évaluation actuelle devraient davantage tenir compte des spécificités et des contraintes propres aux médicaments

orphelins. Ils œuvrent donc pour une prise de conscience rapide afin de favoriser l'accès aux traitements contre les maladies rares tout en préservant l'effort de recherche et de développement des laboratoires.

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu  
 Les différents niveaux d'ASMR :  
 I Progrès thérapeutique majeur  
 II Amélioration importante  
 III Amélioration modeste  
 IV Amélioration mineure  
 V Absence d'amélioration

**CT** : Commission de la Transparence

1. Source Leem extraction Primeaccess 13 février 2020

22

c'est le nombre de SMR important accordés pour des médicaments s'adressant à des maladies rares en 2019

3

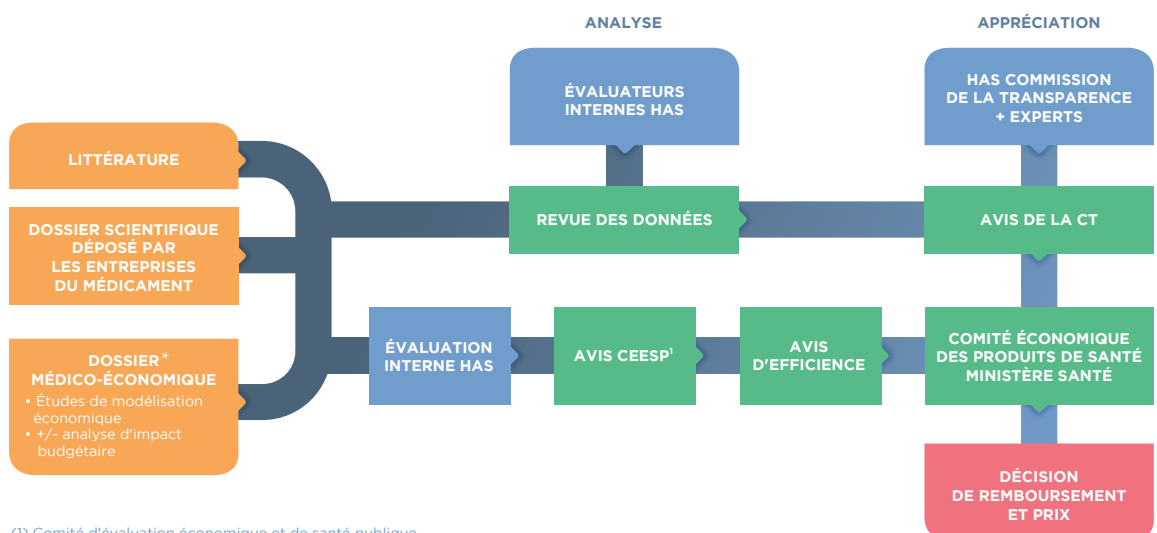
c'est le nombre d'ASMR III

2

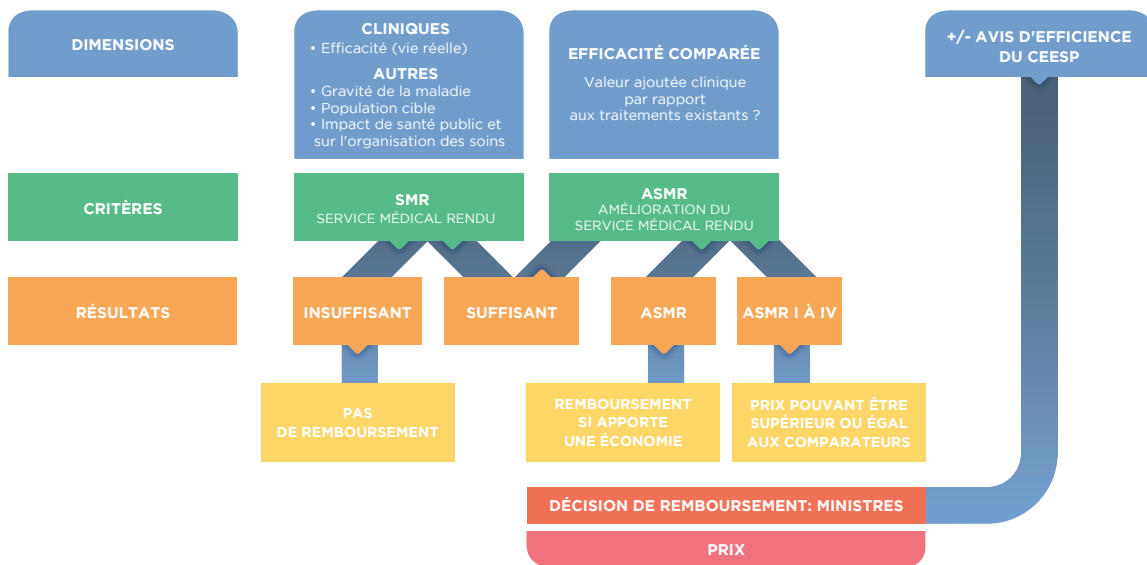
c'est le nombre d'ASMR II

\*Avis d'efficience lorsqu'un produit de santé revendique une ASA ou une ASMR élevée (niveau I, II, III); et est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

La Haute Autorité de santé considère que l'évaluation médico-économique est requise dès lors que le chiffre d'affaires du produit tel que défini à l'article 1<sup>er</sup> est supérieur ou égal à vingt millions d'euros annuels.



(1) Comité d'évaluation économique et de santé publique



\*Avis d'efficience lorsqu'un produit de santé revendique une ASA ou une ASMR élevée (niveau I, II, III); et est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

La Haute Autorité de santé considère que l'évaluation médico-économique est requise dès lors que le chiffre d'affaires du produit tel que défini à l'article 1<sup>er</sup> est supérieur ou égal à vingt millions d'euros annuels.

**SMR** : Service Médical rendu

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu  
 Les différents niveaux d'ASMR :  
 I Progrès thérapeutique majeur  
 II Amélioration importante  
 III Amélioration modeste  
 IV Amélioration mineure  
 V Absence d'amélioration

**GMP** : Good Manufacturing Practices : Bonnes Pratiques de Fabrication

**CEPS** : Comité Economique des Produits de Santé

2. HAS - Doctrine de la commission de la transparence (internet) [cité 16 nov 2019]. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine\\_10102018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf)

3. HAS – Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants (internet) (cite 19 fev 2020) Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/plan\\_daction\\_pour\\_les\\_medicaments\\_innovants\\_27.01.2020.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/plan_daction_pour_les_medicaments_innovants_27.01.2020.pdf)

## ÉTAT DES LIEUX

La doctrine de la HAS publiée en septembre 2018 ne prend pas en compte les spécificités des médicaments indiqués dans les maladies rares<sup>(2)</sup>. Les méthodologies aujourd'hui appliquées dans l'évaluation des médicaments destinés à traiter des maladies rares sont les mêmes que celles en vigueur pour des maladies plus répandues. Or, dans le cadre spécifique des maladies rares, ces méthodologies se heurtent à plusieurs biais techniques, rendant la démonstration d'efficacité et d'efficience complexe, voire impossible.

Cependant la HAS a annoncé en janvier 2020<sup>(3)</sup>, un plan d'actions pour les médicaments innovants comportant plusieurs axes et notamment la mise en place d'avis conditionnels, le suivi des médicaments en vie réelle pour vérifier les promesses initiales ainsi qu'une implication systématique des patients et usagers.

## ENJEUX

Les traitements destinés aux maladies rares sont pénalisés dans leur évaluation par l'application de méthodologies inadaptées à leurs spécificités. Ils sont alors placés dans une situation difficile.

Les médicaments concernés sont alors placés dans une situation plus pénalisante au moment de la fixation du prix et de la discussion conventionnelle avec le CEPS.

L'évaluation des médicaments destinés aux maladies rares se heurte souvent à des biais méthodologiques intrinsèques à leur définition, tels que :

- **Les populations de malades sont restreintes**, hétérogènes et géographiquement dispersées, rendant impossible une vaste étude randomisée, le défi principal dans une maladie rare restant d'identifier un nombre suffisant de malades à inclure dans l'essai.  
 La démonstration de l'efficacité du traitement a des exigences spécifiques, en raison des données limitées sur l'histoire de la maladie, des faibles prévalences de malades et du faible nombre d'experts scientifiques.
- **La définition de la population cible** et le consensus autour de celle-ci peut poser problème car les données épidémiologiques sont souvent trop minces.
- **La connaissance de la maladie**, et en particulier de sa prévalence, se développant souvent de manière concomitante au développement puis au lancement d'un nouveau médicament orphelin.

- Le consensus sur les **critères d'évaluation clinique** est difficile à trouver du fait des connaissances limitées. En effet, le caractère rare de la maladie mais aussi la nature du médicament peuvent constituer des freins à l'évaluation. Plus particulièrement, les nouvelles thérapies de type géniques et cellulaires (souvent appliquées aux maladies rares) posent la question du développement de nouveaux critères d'évaluation plus adaptés lors des essais cliniques<sup>(4)</sup>.
- Il y a une **absence presque systématique d'alternative thérapeutique**.
- Il est difficile d'évaluer **l'intérêt du traitement en termes de santé publique** sans prendre en compte le coût social et sociétal de la maladie, son impact sur les proches du patient, l'utilisation possible de la recherche menée pour le traitement concerné à d'autres maladies, etc...



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

**FDA** : Food and  
Drug Administration

- Développer des critères d'évaluation spécifiques lors des essais cliniques en impliquant l'ensemble des acteurs, en s'inspirant des modèles proposés par la FDA.
- Recours systématique à une expertise externe aux autorités de santé. Prendre en compte de manière plus importante de la voix des patients.

**ATU** : Autorisation  
Temporaire d'Utilisation

- Mise en place d'études de suivi en vie réelle des données collectées dès l'ATU/post ATU, et les utiliser comme élément de preuve à part entière dans l'évaluation des médicaments orphelins.
- Adaptation de l'évaluation de la quantité d'effets tenant compte des effectifs réduits et de l'absence de comparateurs.
- Prise en compte des spécificités des maladies rares dans la doctrine de la HAS : prise en compte de la qualité de vie dans les ASMR, de l'avis des patients, et de la balance besoin médical / exigence méthodologique



# La fixation du prix des médicaments dédiés aux maladies rares : des réformes indispensables pour ces produits de santé dédiés aux maladies rares

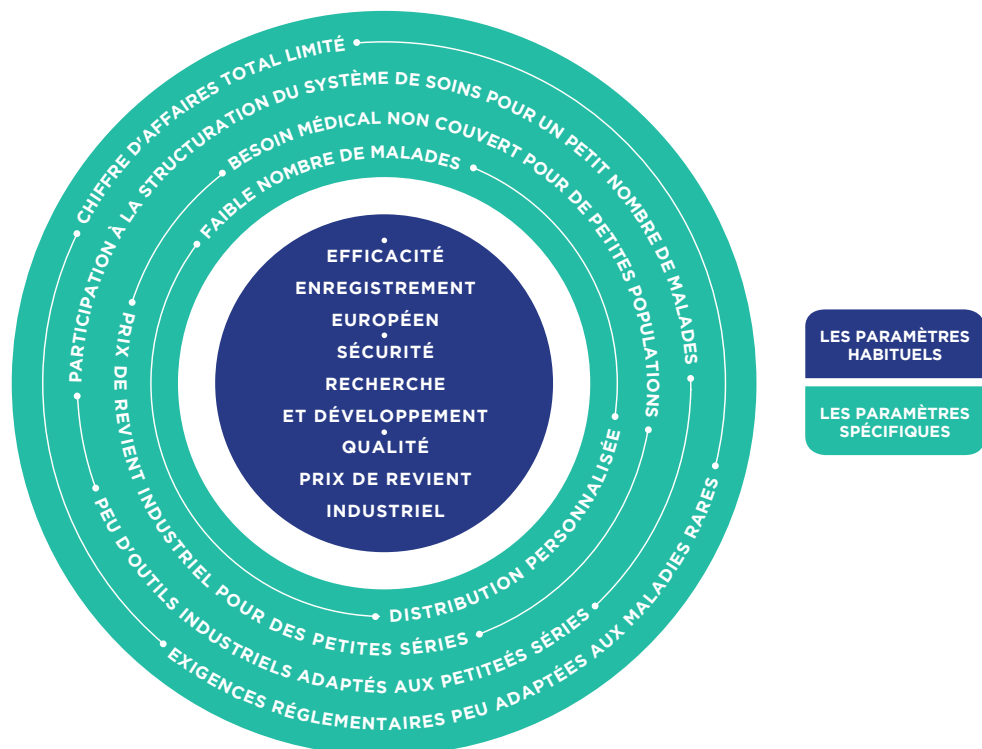


Les entreprises du médicament demandent la garantie du financement de l'innovation dans les maladies rares, dans des conditions pérennes pour la collectivité. Ils défendent la possibilité, pour les entreprises commercialisant des médicaments indiqués

dans le traitement de maladies rares, de proposer librement, dans le cadre conventionnel, soit une limitation forfaitaire du chiffre d'affaires de leur produit, soit de conclure un contrat de performance avec le CEPS.

## La construction d'un modèle de prix pour les médicaments orphelins :

intégrer les paramètres habituels et les paramètres spécifiques aux maladies rares.





## ÉTAT DES LIEUX

- La fixation du prix d'un traitement est établie sur la base d'une discussion conventionnelle menée entre les entreprises du médicament et le CEPS. Les modalités de cette négociation sont régies par un accord triennal, signé par le LEEM et le CEPS, dont la dernière version signée le 11 janvier 2016, couvrant la période 2016-2018 a été prorogée jusqu'au 31 juillet 2020.
- Au sein de cet accord-cadre, l'article 14 prévoit, pour les entreprises exploitant un médicament orphelin dont le coût annuel par patient excède le montant de 50 000€, et en contrepartie d'un prix cohérent avec ceux pratiqués internationalement :
  - la possibilité pour le CEPS de demander conventionnellement un engagement des laboratoires concernés à fournir le traitement à l'ensemble des malades éligibles, pour un montant de chiffre d'affaires total forfaitairement limité.
  - au-delà de ce plafond fixé, l'intégralité du chiffre d'affaire réalisé est reversée à l'Assurance Maladie
- Dans les faits, l'application de l'article 14 permet au CEPS - y compris pour des médicaments au montant inférieur à 50 000€ par patient et par an - de demander un plafond de chiffre d'affaires restrictif, ne correspondant ni à l'activité réelle du laboratoire ni aux évolutions potentielles du nombre de malades traités.
- En cas de refus du laboratoire de souscrire à cet engagement conventionnel, le CEPS a la possibilité, en application de l'article L.162-22-7-1 du Code de la sécurité sociale, de fixer hors cadre conventionnel, ce niveau de prix et de plafonnement de chiffre d'affaires.



## ENJEUX

Le système actuellement en place constitue, de fait, un frein aux investissements de recherche et développement des entreprises du médicament sur le territoire. À terme, l'attractivité du territoire et la disponibilité des traitements existants et à venir sont en jeu.

Le plafonnement strict et durable du chiffre d'affaires entraîne en effet :

- la non-prise en compte de l'activité réelle des entreprises du médicament et notamment de ses efforts et moyens déployés pour permettre le traitement de nouveaux malades, le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique ;
- la fixation d'un chiffre d'affaire maximal du laboratoire, bloqué et non révisable - cette rigidité étant au détriment des investissements sur le territoire français ;
- la distribution d'une part significative de traitements à titre gratuit alors que le coût de développement et de production reste à la charge du laboratoire, concept inenvisageable pour la pérennité d'une activité économique ;
- le risque de fermeture ou de non-ouverture de filiales françaises avec une exploitation du médicament depuis une filiale étrangère.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

Sans remettre en cause la nécessité d'une différenciation prix net/prix facial par le versement de remises, protéger le prix net par la définition de décotes maximales vs prix facial.

Réviser l'article 14 de l'accord cadre Leem-CEPS relatif au plafonnement de chiffres d'affaires des médicaments orphelins, en contrepartie d'un prix facial européen :

- Révision du seuil de déclenchement (aujourd'hui fixé à 50K€/an/patient) du plafonnement de chiffres d'affaires. Ce seuil serait revu selon une estimation du coût moyen d'un traitement destiné aux maladies rares.
- Le calcul du montant de chiffre d'affaires « forfaitairement limité » serait établi selon les principes suivants : fixation d'un prix facial cohérent avec les prix européens de référence, définition d'une population cible atteignant au minimum 70% de la population cible établie par la CT.
- Une revue régulière de cette population cible est effectuée, en lien avec le centre de référence et/ou les experts concernés afin de pouvoir ajuster/rectifier cette population au regard des dernières données disponibles.

# Dépenses de santé en France : l'impact budgétaire réel du médicament orphelin



Parce que les maladies rares présentent une mortalité élevée et s'accompagnent souvent de lourds handicaps, elles constituent un enjeu de santé publique majeur pour lequel il est primordial de continuer à favoriser la recherche et l'innovation. Cet effort doit être soutenu sans perdre de vue la maîtrise des dépenses.

En se fondant sur des chiffres et des projections solides, les entreprises du médicament restent confiantes dans la capacité à maîtriser l'impact des médicaments orphelins sur le budget de la santé et dans l'effet d'autorégulation qui s'applique à ces produits.

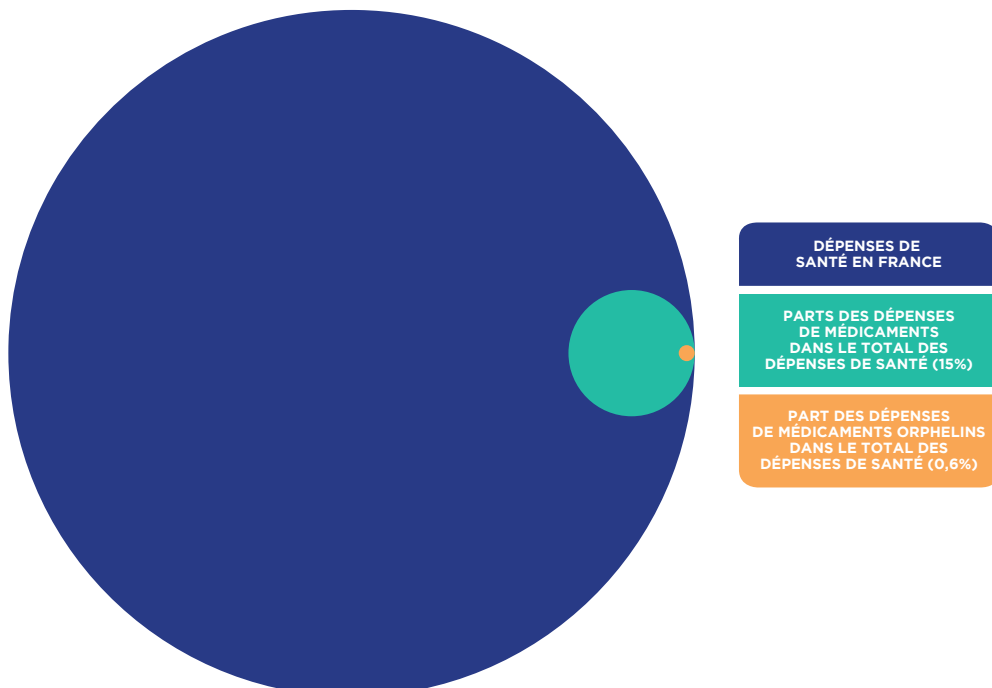
**0,7%**

C'est la part des médicaments orphelins dans les dépenses de santé en 2017<sup>(1)</sup>

**5%**

C'est la part des médicaments orphelins dans les dépenses de médicament remboursable en 2017 vs 4% en 2014<sup>(1)</sup>

**Part des médicaments orphelins dans les dépenses de santé (2017)**







## ÉTAT DES LIEUX

### Un système aujourd'hui autorégulé sans risque notable pour les dépenses de santé

Les professionnels de santé et les malades considèrent souvent les médicaments orphelins comme étant très chers, voire trop chers.

En réalité :

- **La contribution du médicament orphelin au sein des dépenses du médicament reste stable et marginale.** Elle est passée de 4% en 2014 à 3% en 2017<sup>(2)</sup>.
- **Le statut orphelin n'influence en rien les critères de fixation du prix**

- Un produit désigné « médicament orphelin » par l'EMA est évalué selon les mêmes critères que les médicaments classiques.
- Une fois l'AMM obtenue dans les mêmes termes que pour tous les médicaments, la CT de la HAS attribue, d'une part, une note de Service Médical Rendu (SMR) et, d'autre part, d'ASMR. C'est sur cette base que le CEPS va négocier le prix du médicament avec le laboratoire.

- L'impact des médicaments orphelins reste faible au regard du nombre total de médicaments disponibles en Europe. Seuls 105 médicaments orphelins étaient disponibles sur le marché européen en 2018, malgré les 2121 désignations orphelines obtenues jusqu'en 2018<sup>(3)</sup> <sup>(4)</sup>.



## ENJEUX

Définir un modèle économique capable de satisfaire des contraintes de l'ensemble des parties prenantes du système de santé en ce qui concerne les innovations de rupture telles que les thérapies géniques et cellulaires. La mise en place d'un tel modèle serait un vecteur d'attractivité française et in fine un atout pour l'accès des patients aux thérapies les plus innovantes.

En effet, l'arrivée des thérapies géniques et cellulaires, par leur promesse de guérison, par leur contingence à l'incertitude, par les défis organisationnels de leur administration, semble, plus encore que les innovations de la dernière décennie, bousculer tous les schémas convenus. Si la France continue de réguler la dépense de médicament dans une enveloppe fermée et constante, le chiffre du nombre de médicaments non disponibles en France risque de s'aggraver en 2019. 40% des médicaments enregistrés en Europe depuis 3 ans ne sont pas disponibles en France<sup>(5)</sup>.



## COMMENT RELEVER CES DÉFIS

- Réunir l'ensemble des acteurs de santé autour de la définition d'un modèle économique permettant la prise en charge par la solidarité nationale des innovations de rupture.
- Établir un état des lieux des expériences internationales portant sur le financement public et privé des thérapies innovantes.

En effet, tous nos voisins européens (le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne) ont su adapter leurs mécanismes de régulation à ces nouveaux enjeux : au Royaume-Uni, par exemple, la croissance régulée du médicament est programmée à 2% pour les 5 prochaines années, en Espagne, elle est indexée à la croissance du PIB, en Allemagne, un accord avec les prescripteurs autorise une croissance des médicaments à 3,7%.

Si la France veut garantir à ses citoyens un accès légitime au progrès thérapeutique elle devra assumer d'adapter le budget qu'elle consacre aux médicaments et mettre en place de nouvelles modalités de financement destinées à étaler la charge budgétaire et donc une projection pluriannuelle des budgets alloués à la santé<sup>(6)</sup>.

**EMA** : European Medicine Agency

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**CEPS** : Comité Economique des Produits de Santé

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**CT** : Commission de la Transparence (HAS)

2. rapport\_d\_activite\_2015\_.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_d\\_activite\\_2015\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_d_activite_2015_.pdf)

3. Nabarette H, Peterka J, Urtizberea JA, Brignol TN. Médicaments orphelins : un nouveau concept à l'épreuve du temps. Cah Myol. 1 juin 2018;(17):5-10.

4. European Medicine Agency. Orphan Medicines Figures : 2000 - 2018 [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2018_en.pdf)

5. IQVIA. EFPIA - Patient WAIT indicator study 2018. 2019 avr.

6. 020718-BilanEco2018-BD\_1.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD\\_1.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD_1.pdf)

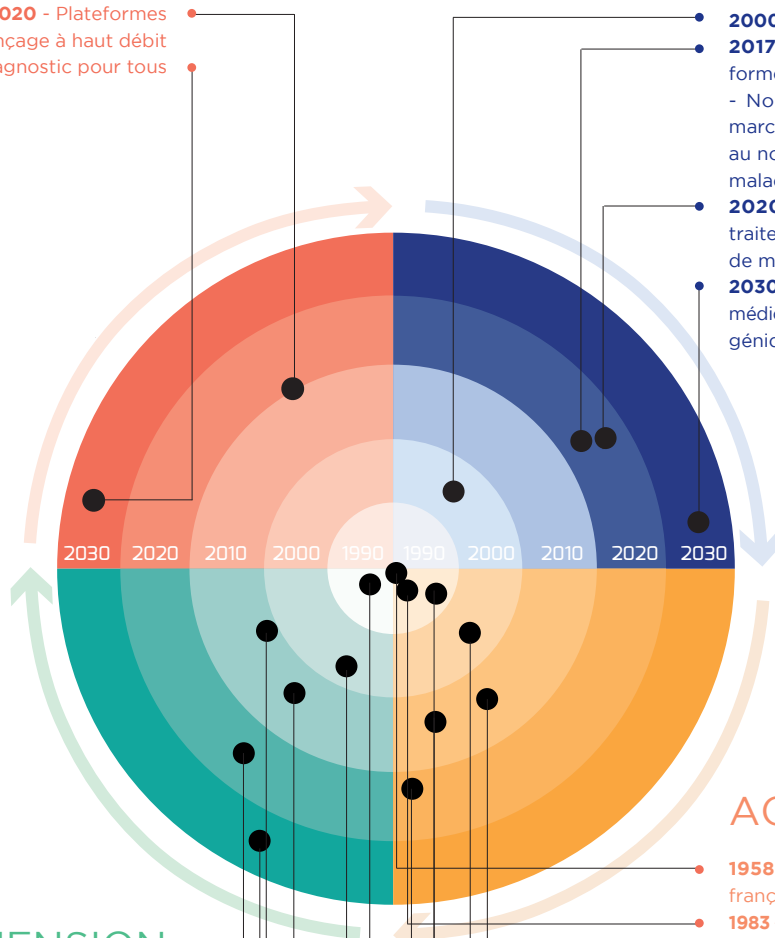
# A l'horizon 2030, que se passera-t-il dans le champ des maladies rares ? dans les domaines de la compréhension, du diagnostic, du traitement, de l'accompagnement ?

## DIAGNOSTIC

- 2015-2020 - Plateformes de séquençage à haut débit
- 2030 - Diagnostic pour tous

## TRAITEMENT

- 2000 - Premier essai de thérapie génique
- 2017 - Premier traitement contre une forme rare de la mucoviscidose
- Nombre de molécules mises sur le marché pour les maladies rares supérieur au nombre de molécules pour les autres maladies - Premier médicament antisens
- 2020 - Entrée en essais cliniques de traitements potentiels pour des centaines de maladies rares
- 2030 - Mise sur le marché de nombreux médicaments, dont beaucoup de thérapies géniques



## COMPRÉHENSION

- 1990 - Génotypage: début de l'identification des mutations
- 2001 - Déchiffrement de la première carte du génome
- 2007 - Premières iPS humaines (iPS : cellules souches pluripotentes induites)
- 2010 - CRISPR-Cas9
- 2020 - Ingénierie du génome
- 2030 - Base de données exhaustive des mécanismes associés aux maladies génétiques

## ACCOMPAGNEMENT

- 1958 - Création de l'AFM (Association française contre les myopathies)
- 1983 - Adoption aux Etats-Unis de l'Orphan Drug Act pour faciliter le développement de médicaments orphelins
- 1996 - Création d'Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins
- 2000 - Règlement européen sur les maladies rares -
- 2005-2008 - Premier plan national Maladies rares
- 2011-2016 - Deuxième plan national Maladies rares
- 2018-2022 - Troisième plan national Maladies rares

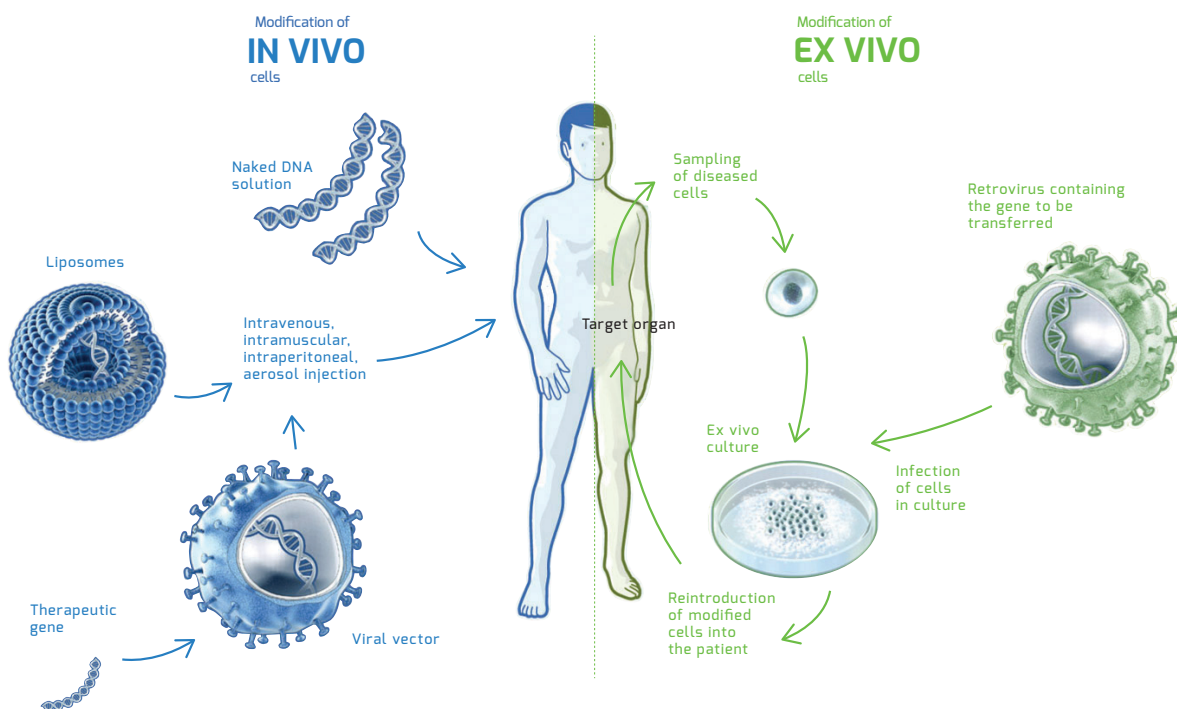
# Un éclairage spécifique sur la thérapie génique



La thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie.

Deux approches existent : soit injecter directement le matériel génétique fonctionnel (solution d'ADN nu, liposomes ou vecteur viral) soit le multiplier d'abord en laboratoire dans des cellules mutées de l'organisme.

## Les deux voies de la thérapie génique



## CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

---

### **Les thérapies géniques sont en plein essor et les investissements industriels sont massifs dans ce champ.**

On peut en effet développer aujourd'hui des vecteurs viraux capables de transférer des gènes de façon efficace et durable, que ce soit in vivo ou ex vivo. Les progrès accomplis permettent de modifier de fond en comble le patrimoine génétique de ces virus : on peut ainsi les rendre les plus inoffensifs possibles, plus silencieux vis-à-vis du système immunitaire de l'hôte. L'éventail des vecteurs est large : on y trouve des vecteurs non réplicatifs, intégratifs ou non intégratifs, viraux ou non, adaptés à différentes indications.

- Les vecteurs intégratifs, comme les rétrovirus et les lentivirus, permettent d'insérer un gène thérapeutique dans l'ADN de l'hôte, garantissant ainsi son maintien dans les cellules filles après divisions.
- Les vecteurs non intégratifs (adénovirus, AAV) permettent au contraire d'éviter l'intégration aléatoire du gène dans l'ADN de l'hôte.
- D'autres essais sont menés avec de l'ADN nu, directement injecté dans l'organisme.

**Les vecteurs viraux AAV, dérivés du parvovirus humain adéno-associé, se sont imposés, en l'espace de trois décennies, comme des outils extrêmement puissants par leur simplicité et par leur capacité à infecter une grande variété de tissus in vivo.**

## CE QU'IL FAUT DÉPASSER

---

Il y a désormais plusieurs indications dans lesquelles la thérapie génique fonctionne : l'immunodéficiência SCID-X1 des bébés bulles, l'adrénoleucodystrophie (maladie neurodégénérative), la bêta-thalassémie (maladie génétique de l'hémoglobine).

C'est le fruit d'une mobilisation pour cette recherche - soutenue aussi par la Commission européenne - avec des investissements de centaines de millions d'euros (programme Health, Horizon 2020). La thérapie génique a pu ainsi atteindre un degré de maturité qui permet son industrialisation.

La thérapie génique doit encore surmonter des obstacles réglementaires et industriels pour parvenir à fournir de nouveaux médicaments innovants. La standardisation des médicaments viraux de thérapie génique reste un vrai défi, car il y a peu de médicaments de thérapies innovantes enregistrés, donc peu d'exemples à suivre pour éclairer le parcours du développement pharmaceutique de ce type de médicaments.

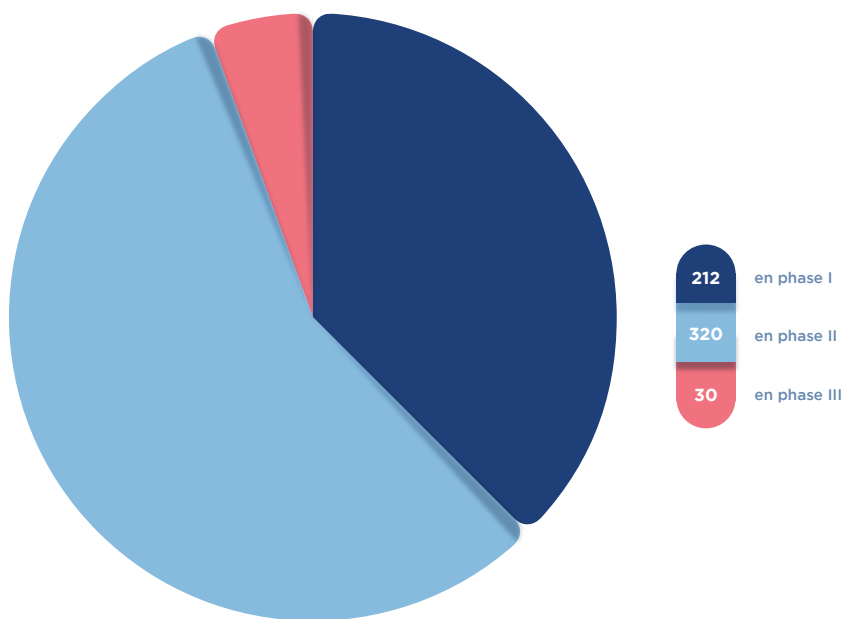
### THERAPIE GENIQUE ET MALADIES RARES

Le domaine de la thérapie génique pour les maladies rares a enregistré deux autorisations de mise sur le marché en 2019

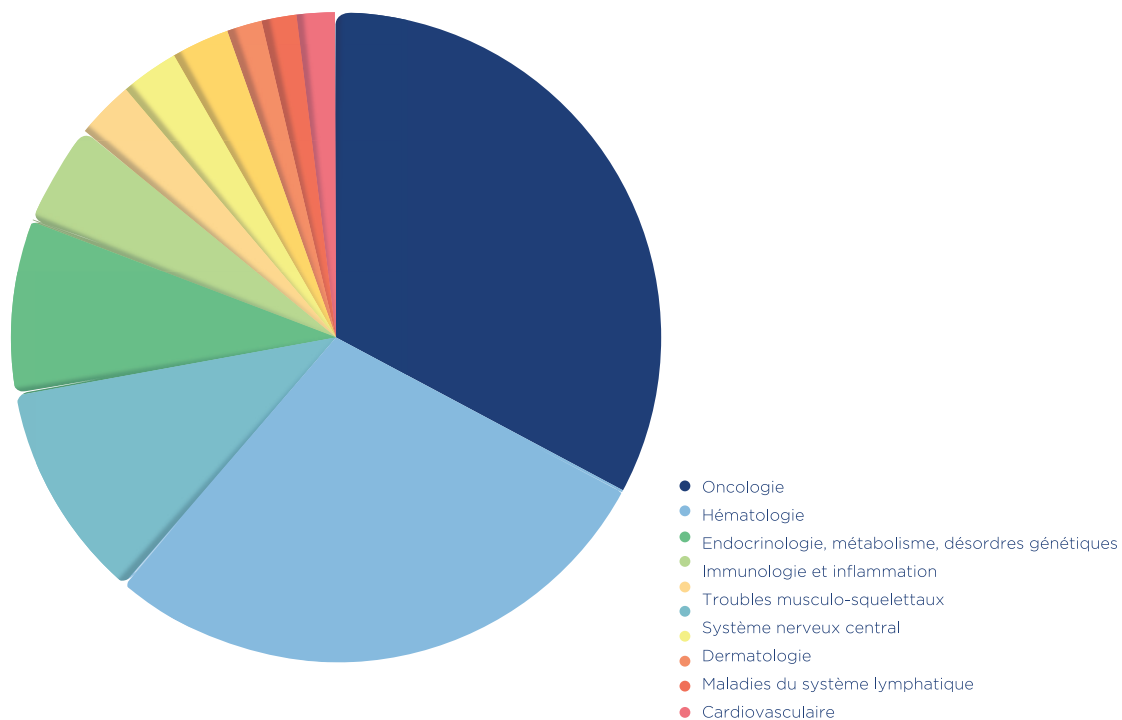
- Zolgensma pour le traitement de l'amyotrophie spinale de type 1 chez les enfants de moins de 2 ans.
- Zynteglo contre la bêta thalassémie

1. Source schéma : <https://alliancerm.org/publication/Q2-2019-data-report-gene-therapy-rare-disease>

### Thérapies géniques en développement dans les maladies rares à un niveau dans le monde <sup>(1)</sup>



### Essais cliniques par indication



---

# Réponses aux idées fausses et aux questions qui circulent autour des médicaments dédiés aux maladies rares

## **« Les entreprises du médicament s'intéressent-elles aux maladies rares ? »**

Dans les années 80, les notions de maladies orphelines et de médicaments orphelins sont apparues aux États-Unis. Orphelines signifiait que pour certaines maladies rares, il n'existait pas de solution de prise en charge pour les malades. Manque de structures médicales et sociales adaptées, manque de recherches, très peu de médicaments, ces éléments étaient vrais en 1983 lors de l'adoption de l'Orphan Drug Act aux États-Unis. Orphanet écrit sur son site que *« les médicaments dits « orphelins » sont destinés au traitement de maladies qui sont si rares que les promoteurs sont peu disposés à les développer dans les conditions de commercialisation habituelles, car la petite taille du marché ne permet pas de recouvrer le capital investi pour la recherche et le développement du produit »*.

Depuis, la prise en charge des personnes souffrant de maladies rares a beaucoup évolué, à la faveur d'une réelle reconnaissance collective de la nécessité de permettre à ces malades de bénéficier des mêmes droits aux soins que d'autres patients. Cet élan a gagné l'industrie pharmaceutique depuis plus de 30 ans, et aujourd'hui, de nombreuses entreprises du médicament, de la start-up aux grands groupes, investissent du temps, de l'énergie et des moyens financiers conséquents dans le développement de nouveaux médicaments dédiés aux maladies rares. Depuis trois décennies, des dizaines de milliers de candidats médicaments ont été criblés par les entreprises du médicament.

## **« Les entreprises du médicament s'intéressent-elles aux maladies pédiatriques ? »**

Une part importante des médicaments orphelins est à visée pédiatrique, même si des progrès sont encore possibles et souhaitables. Le développement d'un médicament dédié aux enfants souffrant de maladies rares est un challenge particulièrement délicat à relever, souvent encore plus complexe et plus coûteux que le développement d'un médicament orphelin dédié à des malades adultes.

De nombreux enfants souffrant de maladies rares sont aujourd'hui traités par des médicaments initialement destinés aux adultes et reconditionnés. Cette situation est préférable à l'absence totale de traitement, il serait néanmoins préférable que ces enfants puissent bénéficier d'un médicament spécifiquement développé pour eux. À ce jour, le principal frein que les entreprises du médicament rencontrent dans le repositionnement de molécules enregistrées pour en faire des médicaments pédiatriques orphelins est d'ordre financier.

En valorisant à sa juste valeur le coût du développement d'une forme galénique dédiée aux enfants, il serait rapidement possible d'augmenter significativement le nombre de médicaments dédiés au traitement des enfants atteints de maladies rares.

## **« Les maladies rares sont-elles un nouvel eldorado pour l'industrie pharmaceutique ? »**

En Europe spécifiquement, le terme médicament orphelin est entré dans la réglementation en 2000 et depuis, un peu plus de 250 médicaments orphelins ont obtenu leur AMM et sont utilisés tous les jours. La réalité du marché des médicaments orphelins est davantage celle d'un système raisonnablement autorégulé. L'élaboration de traitements destinés aux maladies rares suppose de mobiliser des moyens de recherche importants sur des pathologies très diverses ne touchant qu'un nombre réduit de malades. Cet effort implique par conséquent un niveau de risque financier élevé pour l'industriel dont le modèle économique demeure fragile.

## **« Il est parfois reproché aux entreprises du médicament d'utiliser le statut orphelin pour accéder plus vite au marché à un prix élevé, pour ensuite étendre l'AMM à des indications non rares. Qu'en est-il ? »**

Le statut de médicament orphelin a précisément pour utilité première de permettre aux médicaments indiqués dans des maladies rares d'accéder plus vite au marché afin de pouvoir fournir aux malades les traitements dont ils ont souvent un besoin urgent. Les extensions d'indications, qui arrivent dans un second temps, n'existent que si elles apportent un bénéfice aux malades et sont développées dans un cadre réglementaire précis. Ce ne sera que dans l'hypothèse où ces extensions resteraient dans le domaine d'indication rare que les entreprises du médicament pourraient continuer à bénéficier des avantages du statut de médicament orphelin. Si ces extensions touchent des maladies non rares, les médicaments suivront les voies classiques de l'enregistrement et de la fixation du prix.

Autrement dit, un médicament orphelin est « cher » tant qu'il ne traite que quelques malades. Il aura un prix très inférieur si à l'occasion de son développement s'il devenait indiqué pour quelques centaines de milliers de malades. Il est à noter que l'inverse n'est le plus souvent pas vrai.

## **« Est-il exact que ce sont toujours les mêmes maladies rares qui intéressent les entreprises du médicament pour développer de nouveaux médicaments ? »**

Il est vrai que la recherche se développe par expansion d'un domaine où les outils sont disponibles, les acteurs formés et actifs. Aussi plusieurs médicaments traitant la même maladie rare peuvent arriver ensemble sur le marché. Néanmoins, l'immense majorité des maladies rares ne bénéficie pas encore de traitement médicamenteux et la plupart des maladies rares traitables n'ont qu'un seul traitement à disposition. Les entreprises du médicament continuent leurs recherches dans le but de découvrir de nouveaux traitements pour les maladies qui ne sont à ce jour pas traitables. Les nouvelles technologies et les analyses génétiques permettront de poser un diagnostic plus facilement et d'identifier de nouveaux traitements.

## **« Quelles sont les relations entre entreprises du médicament et associations de malades ? »**

Depuis leur origine, les associations de malades s'impliquent fortement pour faire évoluer tous les aspects de la prise en charge des malades : connaissance de la maladie, diagnostic, mise à disposition de traitements, évolution des réglementations, recherche et développement, etc. Les entreprises du médicament, dont le rôle est d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques où il n'en existait pas ou peu auparavant, sont des partenaires naturels des associations avec lesquelles ils travaillent fréquemment et sur le long terme. C'est une collaboration bénéfique, car elle favorise l'arrivée de nouveaux médicaments et leur meilleure adéquation aux besoins des malades. Ces points de rencontre sont extrêmement encadrés par la loi et l'éthique et ne sont motivés que par un but commun : améliorer la prise en charge des malades. Cette situation n'est pas différente dans les pathologies non rares, bien que, dans le cas des maladies rares, l'élément communautaire soit un facteur de réussite déterminant.

---

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

---

**EMA** : European Medicines Agency - Agence européenne du médicament

## **« La France est en pointe dans la prise en charge des maladies rares. Le problème des maladies rares est-il donc réglé en France, grâce aux différents plans et à l'organisation du système de soins ? »**

La France est une terre d'innovation et figure parmi les nations les plus actives dans la prise en charge des maladies rares. Il est de la responsabilité de tous qu'elle le demeure. Certes, beaucoup a été fait par tous les acteurs à différents niveaux, mais du chemin reste à parcourir.

En effet, les maladies rares prises toutes ensemble représentent un enjeu majeur de santé publique tant pour leur gravité que pour le nombre de malades, soit environ 3 millions en France.

Nous devons poursuivre et amplifier les efforts initiés par les plans maladies rares français. Au travers de différents axes, le PNMR 1 a permis d'améliorer l'accès aux soins, la recherche, ainsi que l'information des malades et des médecins avec des résultats plus mitigés concernant l'épidémiologie, la formation des professionnels et l'organisation du dépistage.

Le PNMR 2, pour la période 2011-2016, a prolongé cet effort et s'articulait autour de 3 axes : l'amélioration de la prise en charge du malade, le développement de la recherche sur les maladies rares et l'amplification des coopérations européennes et internationales.

Le troisième plan maladies rares (2018-2022), en renforçant les prérogatives du deuxième, expose une ligne de conduite claire pour l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Depuis la réduction de l'errance et l'impasse diagnostic au rôle accru des filières de santé maladies rares, en passant par la prévention de celles-ci et la recherche, le PNMR 3 lance une dynamique qu'il convient de maintenir et d'amplifier afin de lutter au long terme et de manière efficace contre ces maladies.

## **« Pourquoi les médicaments orphelins sont-ils plus chers ? »**

Le coût de traitement journalier (CTJ) moyen d'un médicament orphelin est plus élevé que le CTJ moyen d'un traitement pour une plus large population. La différence avec des médicaments plus classiques s'explique par la prise de risque forte et les investissements importants en recherche et production dès la phase I particulièrement forte et les investissements importants en recherche et production dès la phase I (pour les vecteurs de thérapie génique par exemple). De plus, l'amortissement des coûts de développement et d'exploitation doit se faire sur un nombre extrêmement réduit de malades. Chaque prix doit être justifié de façon factuelle auprès des autorités.

## **« Les entreprises du médicament exagèrent-elles sur le prix des médicaments orphelins ? »**

Les entreprises du médicament n'ont pas la liberté de leurs prix. En France, comme dans beaucoup d'autres pays de l'Union européenne, le prix des médicaments est décidé dans le cadre d'une négociation de prix avec les pouvoirs publics et le critère numéro un de cette négociation est l'innovation que le médicament apporte aux malades.

Si le coût de traitement journalier (CTJ) d'un médicament orphelin est, en moyenne, plus élevé que le CTJ d'un médicament indiqué pour une large population, cela est contrebalancé par le faible nombre de malades et les mécanismes de régulation spécifiques qui sont négociés avec les autorités françaises pour éviter tout dérapage de ces dépenses. Depuis plusieurs années, la contribution du médicament orphelin reste stable à environ 4% des dépenses totales du médicament. Les dépenses du médicament représentent elles-mêmes 17% des dépenses de santé françaises, parmi lesquelles le médicament orphelin représente donc 0,5%. Diminuer drastiquement le prix des médicaments orphelins n'aurait qu'un effet extrêmement limité sur les comptes sociaux, mais aurait, en revanche, des conséquences désastreuses sur la qualité de vie de malades atteints de maladies très sévères et la capacité des entreprises du médicament à poursuivre leurs efforts de recherche et de développement.

CTJ : Coût de traitement  
journalier

PNMR : Plan national  
maladies rares



## **« Le prix d'un médicament orphelin ne devrait-il pas être lié uniquement aux coûts de production industriels? »**

Les entreprises du médicament n'ont pas la liberté de leurs prix. En France, le prix des médicaments est décidé dans le cadre d'une négociation de prix avec les pouvoirs publics.

Le prix du médicament orphelin comprend notamment les coûts liés aux risques de recherche et de développement (incluant l'ensemble des molécules développées qui n'aboutiront pas) ainsi que les coûts liés à des productions reposant sur des technologies innovantes (exemple thérapie génique et cellulaire).

De plus, un médicament orphelin fait nécessairement l'objet d'un enregistrement européen, fondé sur la démonstration de son intérêt pour les malades. La recherche qui a permis de le mettre au point répond aux meilleurs standards. Sa production, comme pour tous les médicaments, est extrêmement contrôlée.

Le médicament orphelin étant un médicament à part entière, il se voit imposer les contraintes réglementaires classiques à tout médicament, et ce, qu'il y ait ou non des personnes atteintes de la maladie concernée par le traitement sur un territoire donné.

Ces obligations réglementaires sont financièrement lourdes, a fortiori, quand elles sont rapportées à un très petit nombre de malades. Sa mise à disposition auprès des médecins fait quasi systématiquement l'objet de plans de gestion des risques.

Sa pharmacovigilance et le recueil des données en vie réelle sont le plus souvent renforcés. La distribution des médicaments dédiés aux maladies rares est généralement plus coûteuse que pour un médicament classique, car elle doit tenir compte du faible nombre de malades.

Tous ces éléments participent à la qualité du médicament proposé par un industriel et dans le cas spécifique des médicaments dédiés aux maladies rares, impliquent la contribution de personnels extrêmement qualifiés.

Aligner le prix d'un médicament dédié à une maladie rare à son seul coût de production industrielle consisterait à nier tous ces éléments qui sont pourtant indispensables à une prise en charge de qualité des malades.

## **« Est-ce le statut de médicament orphelin qui rend ces médicaments plus chers ? »**

Le statut de médicament orphelin est octroyé par la Commission européenne sur la base du dossier d'AMM d'une part et sur une recommandation de l'EMA, indiquant que le nouveau médicament apporte un bénéfice notable (Significant benefit) pour les malades, d'autre part.

C'est donc en soi le gage que le nouveau médicament apporte une amélioration à une maladie rare dont le traitement actuel est inexistant ou n'est pas entièrement satisfaisant. Le statut de médicament orphelin ne suffit pas à justifier le prix d'un médicament. En effet, le prix est négocié avec les pouvoirs publics français, notamment sur la base de l'amélioration du service médical rendu et en fonction du nombre potentiel de malades traités par ce nouveau médicament.

## **« Les médicaments orphelins seraient-ils moins chers s'ils étaient développés par le secteur public ? »**

Les médicaments orphelins peuvent – et c'est souvent le cas – être le résultat de partenariats public-privé. Une collaboration étroite entre les structures publiques et les entreprises du médicament est essentielle pour continuer à mettre de nouveaux médicaments sur le marché.

Les entreprises du médicament se sont engagées à de nombreuses reprises en faveur de tels partenariats, par exemple en organisant les Rencontres Internationales de la Recherche (RIR) et les Rencontres Internationales de Biotechnologies (RIB).

Produire des médicaments est un métier extrêmement spécialisé, requérant de solliciter des savoir-faire spécifiques et des ressources techniques et financières considérables que cela soit pour le public ou le privé.

## **« Les médicaments orphelins vont-ils creuser le trou de la sécurité sociale ? »**

La contribution du médicament orphelin au sein des dépenses du médicament reste stable et marginale. Elle est passée de 4% en 2014 à 3% en 2017. Sa contribution à la croissance des dépenses du médicament en France, en 2016, ne représente que 4.9%. L'impact des médicaments orphelins reste faible au regard du nombre total de médicaments disponibles en Europe. L'arrivée des thérapie géniques et cellulaires semble, plus encore que les innovations de la dernière décennie, bousculer tous les schémas convenus. Un modèle économique capable de satisfaire des contraintes de l'ensemble des parties prenantes du système de santé en ce qui concerne ces innovations de rupture reste, en 2019, à définir.

## **« Le nombre de médicaments orphelins va-t-il exploser ? »**

Les nouvelles technologies cellulaires et génétiques vont permettre de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Les médicaments orphelins peuvent souvent avoir des actions sur des pathologies touchant un plus grand nombre de maladies.

## **« Quel est l'impact sociétal des maladies rares ? »**

Prises dans leur ensemble, les maladies rares affectent 1 français sur 20, soit environ 3 millions de personnes en France, sans compter les familles et les proches. S'il est vrai que chacune d'entre elles ne représente qu'un faible nombre de malades, l'ensemble des maladies rares doit être abordé comme un problème de santé publique majeur.

## **« Les essais cliniques dans les maladies rares sont-ils méthodologiquement fiables ? »**

Il est difficile – voire impossible – d'appliquer les règles de développement et d'évaluation classiques aux médicaments orphelins. Rareté de la maladie, faible nombre de malades, absence fréquente de comparateur fiable, dispersion géographique... sont autant de facteurs limitants qui rendent souvent problématique et parfois impossible le développement d'un médicament orphelin suivant des bonnes pratiques cliniques (GCP). Dans l'hypothèse ou un développement clinique classique ne peut être obtenu, il existe un corpus de règles méthodologiques applicables aux maladies rares. La règle reste néanmoins la meilleure évaluation possible du ratio bénéfices/risques. Si l'évaluation pré-AMM ne peut parfois pas être conduite selon les standards pour les raisons évoquées plus haut, le recueil et le suivi post-AMM apporteront des données complémentaires et indispensables à une meilleure connaissance.

## **« Une maladie rare et une maladie orpheline, est-ce la même chose ? »**

Une maladie rare est une maladie grave et peu fréquente touchant moins d'une personne sur 2000. Nous parlons de maladie orpheline pour désigner une pathologie ne bénéficiant pas de traitement efficace. Aujourd'hui encore, la plupart des maladies rares sont des maladies orphelines.

## **« Les médicaments orphelins sont-ils tous issus de la biotechnologie ? »**

La révolution biotechnologique a permis de mieux comprendre le mécanisme intime de nombreuses maladies rares. En comprenant mieux le vivant, on comprend également mieux comment interagir avec lui et il est vrai qu'environ 60 % des médicaments orphelins sont issus de la biotechnologie.

Il n'en reste pas moins vrai que la chimie reste et restera un outil primordial dans la lutte contre les maladies rares et que nombre de médicaments importants ne sont pas biotechnologiques. Au final, la répartition selon ce critère n'est pas réellement pertinente, ce qui compte étant l'amélioration du service médical rendu pour le malade.



**leem**  
[www.leem.org](http://www.leem.org)

 [lemedicamentetmoi](https://www.facebook.com/lemedicamentetmoi)

 [LeemFrance](https://twitter.com/LeemFrance)

 [leem](https://www.linkedin.com/company/leem)