
Rapport d'Horizon Scanning sur les Maladies Rares

Avril 2022

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Synthèse | 5 |
| 1. Introduction | 9 |
| 1.1. Des maladies à faibles prévalences unitaires mais touchant une part importante de la population en Europe | 9 |
| 1.2. Des initiatives au niveau européen et français pour améliorer l'accès aux traitements | 10 |
| 1.3. L'amélioration de l'accès aux médicaments, notamment les thérapies innovantes, dans les maladies rares doit passer par la prise en compte des spécificités liées à leur développement clinique | 12 |
| 2. Méthodologie | 17 |
| 3. Développement clinique des médicaments dans les maladies rares | 21 |
| 3.1. Un poids important des maladies rares dans la recherche clinique à promotion industrielle | 21 |
| 3.1.1. Une dynamique forte autour de l'oncologie rare, avec de nombreux traitements déjà disponibles dans d'autres indications non rares | 25 |
| 3.1.2. Une hétérogénéité forte dans les maladies rares non oncologiques, avec de nombreuses pathologies bénéficiant du développement de thérapies géniques | 26 |
| 3.1.3. Environ 15% des essais intégrant des populations pédiatriques avec une forte représentation des dystrophies musculaires | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 3. 2. Les Etats-Unis leader de la recherche clinique dans les maladies rares, la France en 4^e position au niveau européen | 32 |
| 3. 3. Un nombre important de phases III avec une fin prévue avant 2025, couvrant l'ensemble des aires thérapeutiques | 36 |
| 3.3.1. De nombreuses extensions d'indications attendues en oncologie rare, en association avec des chimiothérapies | 36 |
| 3.3.2. Des repositionnements thérapeutiques en pédiatrie porteurs d'espoirs, notamment dans les dystrophies musculaires, et les mucopolysaccharides | 37 |
| 3. 4. Une forte représentation des mécanismes d'actions habituellement retrouvés en oncologie rare, avec pour les maladies rares non oncologiques une émergence des thérapies géniques | 39 |
| 4. Des propositions complémentaires au PNMR 3 pour améliorer la mise à disposition des patients de thérapies innovantes dans les maladies rares et améliorer leur parcours de vie | 43 |
| 4.1. Répondre à l'enjeu d'errance et impasse diagnostique | 44 |
| 4.2. Répondre à l'enjeu d'impasse thérapeutique | 50 |
| 4.3. Favoriser l'émergence d'un système efficient permettant l'arrivée de ces innovations et améliorant la prise en charge des malades | 56 |
| Annexes | 64 |
| Bibliographie | 75 |
| Abréviations | 79 |

REMERCIEMENTS

Le Leem tient à remercier Alira Health qui a été mandaté pour réaliser ce rapport ainsi que toutes les personnes ayant pris part à la rédaction de ce rapport et notamment les experts et représentants d'association de patients qui ont consacré du temps aux échanges, participant ainsi à l'enrichissement de ce document.

Nous remercions plus particulièrement, le Pr Jean Yves Blay, oncologue au centre Léon Bérard, le Dr Claude Cancès, pédiatre et neurologue au CHU de Toulouse et Arnaud Sandrin, directeur de la cellule opérationnelle de la Banque Nationale de Données Maladie Rare (BNDMR).

Synthèse

Une analyse de la dynamique de développement clinique actuel autour des maladies rares a été réalisée. L'objectif était d'identifier l'arrivée des innovations thérapeutiques qui seront mises à disposition des patients atteints de maladies rares dans les années à venir afin d'anticiper les besoins d'adaptation des organisations des soins. Cette analyse a permis de mettre en lumière plusieurs éléments clés.

Les essais cliniques portant sur des maladies rares représentent 22% des essais à promotion industrielle (2801 essais cliniques). Parmi ces derniers, **plus de la moitié (55%) traite de l'oncologie rare.** Bien que les cancers rares ne représentent pas la majorité des maladies rares, ils sont sur-représentés dans le cadre de la recherche clinique. Cette conclusion peut s'expliquer par un fort intérêt autour de l'oncologie depuis de nombreuses années, notamment avec l'avènement des thérapies ciblées. On observe ainsi un nombre important de repositionnements thérapeutiques, avec des traitements déjà à disposition des patients pour des cancers non rares qui sont par la suite testés sur des populations plus restreintes. Le nombre important d'essais «baskets» observés en oncologie est également à citer.

L'hématologie et les maladies du système immunitaire sont également fortement représentées avec respectivement 33% et 20% des essais identifiés. Ces aires thérapeutiques recouvrent là aussi une grande part d'oncologie avec les cancers dit «liquides» comme les lymphomes, leucémies et les myélomes multiples.

En dehors de l'oncologie, l'analyse a contribué à montrer l'importance de la recherche portant sur plusieurs **maladies d'origine génétique** dont la mucoviscidose et les dystrophies musculaires. Malgré les prévalences faibles de ce type de pathologies et la difficulté pour recruter des patients, les industriels continuent de développer de nouvelles thérapies. Dans plus d'un cas sur cinq (16%), les pathologies retrouvées dans l'analyse ont une prévalence comprise entre 1 et 9/100 000 et pour 78% des essais, moins de 100 patients sont recrutés.

Un focus a également été réalisé sur la pédiatrie étant donné le nombre élevé de maladies rares qui touchent les enfants. Au total, **ce sont 15% des essais de l'analyse qui évaluent actuellement de nouvelles thérapies pour cette population dans 195 maladies rares pédiatriques différentes.** Parmi ces essais, 33% portent sur des pathologies dont la prévalence est comprise entre 1 et 9/100 000 et 10% avec une prévalence inférieure à 1/1000 000.

Une analyse géographique a montré que la France, pourtant historiquement pionnière dans le domaine des maladies rares, se retrouve en 4^e position au niveau européen en termes de nombre d'essais cliniques ayant un centre positionné dans le pays. Elle se classe ainsi derrière le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne, indiquant la nécessité de continuer de mettre en place des actions pour maintenir un environnement favorable et attractif au développement clinique des médicaments orphelins en France.

Enfin, l'analyse des sorties prochaines du pipeline indique **l'arrivée à court terme de plusieurs médicaments de thérapie innovante (MTI).** Avec 80% des maladies rares d'origine génétique [2], la mise à disposition de thérapies de ce type est donc source d'espoir pour de nombreux patients et familles, avec une prise en charge symptomatique qui pourrait bientôt être remplacée par une guérison parfois complète de la maladie. Des résultats encourageants ont été observés dans la β -Thalassémie et la leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL B) qui ont bénéficiés de l'émergence des récepteurs antigéniques chimeriques exprimé à la surface des lymphocytes T (CAR-T). Des espoirs importants se fondent également sur des thérapies de ce type dans la dystrophie de Duchenne (plusieurs essais en phase III, avec des fins prévues en 2024 et 2023).

Néanmoins, les spécificités de ces traitements soulèvent **des enjeux conséquents qui doivent être pris en compte pour garantir le succès de leur arrivée sur le marché et de leur appropriation par tous les acteurs.** L'arrivée de ces nouveaux traitements implique notamment le développement de **nouveaux référentiels dans les méthodes d'évaluation**, mais aussi dans **l'organisation des soins et des parcours des patients.** Jusqu'alors, les recommandations émanant du PNMR 2 & 3 ont permis de favoriser la recherche clinique, mais les spécificités propres au développement clinique des maladies rares ne sont pas encore intégrées dans les méthodes d'évaluation et les moyens actuels dédiés à la recherche ne sont aujourd'hui pas suffisants pour que la France regagne sa place de cheffe de file en matière de développement clinique et de mise à disposition de traitements innovants.

Ces enjeux soulevés par le développement clinique de traitements dans les maladies rares, ses spécificités et l'arrivée à court terme de certains traitements innovants ont été discutés lors d'entretiens avec des experts, dans un objectif de cerner les principales problématiques et de proposer des pistes de réflexion sur l'évolution du parcours de soins et de l'accès aux traitements des patients atteints de maladies rares.

DES PROPOSITIONS

pour répondre aux 3 enjeux dans les maladies rares

L'objectif du présent rapport est de formuler des pistes de réflexion et des recommandations à destination des autorités sanitaires, des acteurs du champ de maladies rares, et du grand public mettant en évidence les leviers à actionner pour favoriser le développement et l'accès des traitements dans les maladies rares.

Enjeu 1 Répondre à l'enjeu d'errance et impasse diagnostic

PROPOSITION 1

Sensibiliser et former l'ensemble des acteurs aux maladies rares en développant la culture du doute

Action 1

Soutenir les actions déjà mises en place par les Filières de Soins Maladies Rares (FSMR) dans le cadre du PNMR 3 professionnels de santé, paramédicaux.

Action 2

Sensibiliser le grand public au sujet des maladies rares et aux outils disponibles pour s'orienter dans l'écosystème santé.

PROPOSITION 2

Elargir le dépistage néonatal

Action 3

Compléter l'analyse de la HAS sur le dépistage néonatal par une évaluation de l'impact économique pour soutenir l'extension du programme de dépistage néonatal à de nouvelles pathologies.

Action 4

Étendre le scope des pathologies concernées par l'analyse de la HAS à toutes les maladies rares pour lesquelles une prise en charge précoce, qu'elle soit médicamenteuse ou non, a un impact significatif sur l'espérance et la qualité de vie.

Action 5

Soutenir une harmonisation des dépistages néonataux au niveau européen.

Enjeu 2 Répondre à l'enjeu d'impasse thérapeutique

PROPOSITION 3

Renforcer la prise en compte des spécificités de développement clinique dans les maladies rares des procédures d'autorisation et d'accès au marché

Action 6

Former les Comités de Protection des Personnes (CPP) aux spécificités méthodologiques des essais cliniques dans les maladies rares en impliquant les associations de patients, les experts pertinents et les FSMR.

Action 7

Faire intervenir les centres experts dans le processus d'évaluation afin de diminuer les délais d'autorisation des essais cliniques dans le cadre d'innovations dans les maladies rares.

Enjeu 3
Favoriser
l'émergence
d'un système
efficient
permettant
l'arrivée de ces
innovations
et améliorant
la prise
en charge
des malades

Action 8

Adapter la méthodologie d'évaluation de référence en fonction des spécificités du développement clinique dans les maladies rares.

PROPOSITION 4

Accompagner et faciliter la génération et la collecte de données du suivi des patients traités

Action 9

Fournir des moyens aux établissements pour permettre de générer des données de qualité de façon structurée, précise et en temps réel, ce qui permettra notamment de préserver le temps médical.

Action 10

Supporter la collecte de données requises lors d'un accès précoce, tout en respectant les délais impartis par les autorités.

Action 11

Faciliter un accès rapide aux données et en garantir l'interopérabilité en initiant une démarche de professionnalisation de la gestion, structuration et demande d'accès aux données des bases nationales type Health Data Hub.

PROPOSITION 5

Engager des moyens humains, réglementaires et financiers afin d'anticiper et préparer l'arrivée de nouveaux traitements dans les maladies rares, qui pourront être source d'économies à long terme

Action 12

Financer les besoins en ressources humaines complémentaires, formation et nouveaux matériels permettant une prise en charge de qualité des patients.

Action 13

Mettre en place un transfert d'activité pour les thérapies à injection unique (type thérapie génique) via une décentralisation des établissements experts sur le long terme.

Action 14

Implémenter une approche type « cahier des charges » permettant d'assurer un niveau de compétences suffisant au sein des structures.

Action 15

Identifier les centres comme « centres injecteurs » par la DGOS (Direction générale de l'offre de soins) en concertation avec la filière.

PROPOSITION 6

Répondre au besoin de suivi long terme (décentralisé) et de coordination

Action 16

Déployer une mission de coordination (financé par un forfait spécifique) par un acteur tiers pour assurer le suivi à long terme des patients.

Action 17

Actionner des outils digitaux (outils développés par pathologie/par molécule et financés par les industriels) et favoriser leur interopérabilité avec les bases de données existantes afin de pouvoir faciliter le traitement et l'utilisation des données obtenues.

1. INTRODUCTION

1.1. Des maladies à faibles prévalences unitaires mais touchant une part importante de la population en Europe

Les maladies rares ont été intégrées dès les années 1990 aux politiques européennes de santé publique. C'est dans le cadre du programme d'action communautaire relatif aux maladies rares adopté pour la période de 1999 à 2003 que l'Union européenne (UE) a défini ces pathologies pour la première fois. Elles sont depuis considérées comme « *toute maladie touchant moins de 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne (UE)* » [1].

D'origine génétique pour 80% d'entre elles, les maladies rares touchent particulièrement la population pédiatrique et sont souvent graves et invalidantes [2]. Il n'existe pas de liste mondialement établie répertoriant l'ensemble de ces pathologies, les prévalences pouvant fortement varier selon la localisation géographique. C'est le cas de la thalassémie : bien que considérée comme rare en Europe du Nord, elle est fréquemment retrouvée dans d'autres régions telles que le nord de l'Afrique [3][4].

Certains cancers sont également considérés comme maladies rares. Ces derniers sont qualifiés de rares par l'Institut National du Cancer (INCa) dès lors qu'ils touchent moins de 6 personnes sur 100 000 par an en Europe [5]. Les cancers nécessitant une prise en charge hautement spécialisée du fait de leur grande complexité, comme le mélanome de l'uvée ou les sarcomes, sont également concernés par cette qualification [5][6].

Bien que les prévalences individuelles de ces pathologies soient faibles, considérées collectivement, les maladies rares aujourd'hui iden-

tifiées touchent 6 à 8% de la population de l'UE, soit entre 27 et 36 millions de patients [7]. En France, 7 à 8 000 maladies rares sont recensées, touchant près de 3 millions de français, constituant un enjeu de santé publique majeur [2][8]. A ce jour, il est donc difficile pour la communauté médicale et paramédicale d'avoir une connaissance approfondie de l'ensemble de ces pathologies, complexifiant ainsi l'accès à un diagnostic et donc à une prise en charge rapide [2]. A cette difficulté s'ajoutent d'autres problématiques, notamment l'absence de traitements pour de nombreuses pathologies, qu'ils soient curatifs ou symptomatiques. En effet, malgré un effort de recherche important seuls 5% des maladies rares bénéficieraient aujourd'hui d'un traitement approuvé en Europe [9], mettant en évidence un réel besoin médical non couvert pour les populations atteintes de ces pathologies. Les maladies rares ne bénéficiant pas de traitement efficace sont ainsi définies comme des « maladies orphelines » [10].

Le règlement CE n°141/2000 qualifie d'ailleurs les médicaments orphelins comme des traitements destinés [11] « *Soit, au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une **affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur 10 000** dans la Communauté, au moment où la demande de désignation d'un médicament comme médicament orphelin est introduite ;*

*Soit, au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une **maladie***

mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire.

Et, d'autre part, il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. » [10].

1.2. Des initiatives au niveau européen et français pour améliorer l'accès aux traitements

Depuis le début des années 2000, plusieurs initiatives européennes ont été déployées pour répondre aux difficultés de prise en charge rencontrées par les patients atteints de maladies rares, notamment l'errance diagnostique qui est un écueil fréquemment rencontré par les patients [12].

Ces initiatives, qu'elles soient développées au niveau européen, comme le règlement relatif aux médicaments orphelins de la Commission Européenne (CE), ou au niveau national comme les Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR) en France, ont pour objectif de répondre à ces difficultés en proposant des solutions adaptées pour faire évoluer notre système de soins et permettre aux patients d'accéder aux dernières avancées thérapeutiques.

1.2.1. Un règlement européen dédié aux médicaments orphelins

Le règlement n°141/2000 est l'une des premières initiatives déployées par l'UE visant à mettre à disposition des patients atteints de maladies rares de nouvelles solutions thérapeutiques. Fortement soutenu par la France, ce règlement a notamment pour objectifs d'encourager la

Recherche et le Développement (R&D) de thérapies dans les maladies rares, d'établir une procédure communautaire de désignation des médicaments orphelins et d'accélérer leur mise à disposition des patients [13]. Pour cela, des incitations ont été mises en place telles qu'une allocation de crédits, des exemptions de taxes, une exclusivité commerciale de dix ans sur le produit et une aide pour l'élaboration des protocoles de recherche clinique [10]. Actuellement, les règlements orphelins et pédiatriques sont en cours de révision par la CE, en effet bien qu'ayant permis d'accélérer la recherche il reste certains enjeux comme l'absence de traitements pour l'ensemble des besoins non satisfaits, l'accès aux traitements pour tous les patients européens, les questions de désignations orphelines et limiter la lourdeur administrative des procédures [14][15].

A la suite de l'adoption du premier règlement européen n°141/2000 sur les médicaments orphelins, l'UE a créé le Comité pour les médicaments orphelins (COMP) dont la mission est d'examiner les dossiers de demande de désignation orpheline. Après l'avis du COMP, la CE décide dans un délai de 30 jours d'octroyer la désignation orpheline ou non. Les structures développant ces traitements peuvent, par la suite, bénéficier d'une aide scientifique de la part de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour le développement de la thérapie lorsque cette désignation est octroyée en

amont de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [16]. A ce jour, la CE a octroyé des désignations orphelines pour 2 397 médicaments sur les 3 678 demandes (65% des demandes) des industriels entre 2000 et 2020 [17].

Selon une évaluation récente de la CE, cette réglementation a contribué de manière importante au développement global de nouveaux médicaments orphelins en améliorant l'environnement de R&D et leur accès en Europe. Entre 2000 et 2017, la mise en place du règlement européen a permis un investissement additionnel de 11Md€ pour la R&D de médicaments orphelins, menant à une augmentation des médicaments orphelins autorisés sur le marché européen. Alors que seuls 8 médicaments avaient été autorisés en 2000 avant l'implémentation du règlement, 190 AMM orphelines ont été octroyées entre son implémentation et 2020 [18][19].

1.2.2. Une position pionnière pour la France avec le déploiement de Plans Nationaux Maladies Rares depuis 2005

La France a été pionnière dans le domaine des maladies rares en étant le premier pays à mettre en œuvre un PNMR en 2005 et ainsi positionner ces pathologies comme un réel enjeu de santé publique. Deux autres PNMR ont suivi en 2011 et 2018. Ces plans ont notamment permis une adaptation progressive du paysage organisationnel des soins aux patients atteints de maladies rares et à leur entourage proche aidant.

Le premier PNMR (2005-2008) ayant pour objectif d'«assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge», a permis la mise en place d'une nouvelle organisation du réseau de soins des maladies rares sous la forme de 131 Centres de Référence Maladies Rares (CRMR), regroupés en 23 filiales de Santé Maladies Rares (FSMR) (listées en annexe 1) [13]. Dans le cadre de la prise en charge des cancers rares, ces centres sont labélisés par l'INCa.

Ces CRMR rassemblent des équipes pluridisciplinaires hautement spécialisées sur une maladie rare ou un groupe de maladies rares. Au-delà de la création des CRMR, un des axes de ce PNMR était également de poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins à travers les mesures suivantes [20] :

- La mise en place d'un accord sectoriel 2008-2011 entre l'industrie pharmaceutique et l'Etat qui avait pour objectif de favoriser l'accès aux médicaments orphelins, notamment dans les négociations de prix avec le Comité économique des produits de santé (CEPS). La finalité de cet accord était d'éviter l'arrêt de production ou de commercialisation d'un traitement répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert.
- 26,6M d'euros consacrés au Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) et à la recherche sur les maladies rares, soit une centaine de projets portant sur les maladies rares engagés sur la période. Une attention particulière a été portée sur les traitements médicamenteux.
- Le financement des médicaments orphelins à l'hôpital a été favorisé par le Conseil de l'hospitalisation, via notamment l'inscriptions de 19 médicaments orphelins sur la liste hors tarification à l'activité (TAA) et les crédits alloués aux établissements de santé au titre des Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC).

A la suite du bilan du premier PNMR par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) [20], un deuxième plan a été déployé en 2011 pour aller plus loin et «améliorer la qualité de la prise en charge du patient, développer la recherche sur les maladies rares, et amplifier les coopérations européennes et internationales». Ce PNMR visait notamment à garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse et à créer une Banque de Données dédiée aux Maladies Rares (BNDMR). Dans la même lignée que le premier plan, le PNMR 2 prévoyait également d'améliorer l'accès aux médicaments.

Depuis 2018, un troisième PNMR vise à conforter les avancées majeures des précédents plans nationaux [21]. Ce plan s'attaque à plusieurs

problématiques du parcours de soins des patients atteint de maladies rares, comme l'accès au diagnostic ou l'accès aux traitements. Parmi les actions proposées dans le PNMR 3, il est possible de citer l'utilisation de façon plus systématique des mécanismes d'évaluation des traitements déjà existants (rencontres précoces, procédures accélérées, etc.) afin d'accélérer l'enregistrement des médicaments et des dispositifs médicaux ou encore la création d'un observatoire des traitements au sein des comités consultatifs multidisciplinaires d'évaluation de chaque FSMR. Cette dernière mesure a été récemment mise en place dans plusieurs filières pionnières et répond notamment aux besoins de régularisation du statut des médicaments utilisés hors AMM et de repérage des nouveaux traitements en développement [22].

Enfin, d'autres plans nationaux tel que le Plan France Médecine Génomique (PFMG) viennent compléter les initiatives du PNMR3 et mettent en lumière d'autres aspects des maladies rares. Dans le cadre du PFMG, l'accent est notamment mis sur des actions ayant pour objectif de faciliter le diagnostic des maladies rares par le biais du séquençage du génome. Dans ce cadre, la Haute Autorité de Santé (HAS) a notamment recommandé l'orientation d'une quarantaine de maladies rares vers le séquençage génome complet et la définition d'un parcours de soins associé pour ces indications. Le PFMG 2025 prévoit également de créer une interconnexion entre les données collectées via ce plan et les données de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), afin d'en faciliter la saisie.

1.3. L'amélioration de l'accès aux médicaments, notamment les thérapies innovantes, dans les maladies rares doit passer par la prise en compte des spécificités liées à leur développement clinique

1.3.1. Un développement clinique complexifié par des prévalences faibles et une hétérogénéité des pathologies

En Europe comme en France, les maladies rares représentent un enjeu majeur de santé publique, tant en raison du nombre de patients cumulé touchés par ces pathologies que de l'impact sur la population pédiatrique (50 % des patients atteints de maladies rares ont moins de 5 ans) et de l'absence de thérapies adaptées aux besoins non couverts [2][23][24].

Bien qu'il y ait eu de nombreuses avancées cliniques au cours de la dernière décennie, notamment avec l'accélération du développement des médicaments de thérapie innovante (MTI)⁽¹⁾ tels que les thérapies géniques⁽²⁾

(1) Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), sont définis par l'ANSM comme des produits pharmaceutiques basés sur des composants issus de l'organisme humain (cellules actives, gènes, tissus). Ils se scindent en 4 catégories distinctes : les thérapies cellulaires somatiques, les thérapies géniques, les MTI issus de l'ingénierie tissulaire et les « Médicament combiné de thérapie innovante ».

(2) La définition utilisée pour les thérapies géniques dans la suite de ce rapport s'appuie sur la définition de l'ANSM, à savoir tout un produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique chez l'homme et son expression consécutive in vivo. Cette définition comprend donc toutes les différentes stratégies de thérapies géniques comme le transfert de gène, les oligonucléotides antisens, etc.

ou cellulaires, la majorité des patients atteints par une pathologie rare ne bénéficient toujours pas de traitement adapté à leurs besoins. Les spécificités liées au développement clinique de traitements dans ces pathologies expliquent en partie les difficultés de développer et mettre à disposition des patients de nouvelles solutions :

→ **Les faibles prévalences et incidences** de ces pathologies, ainsi que le profil des patients, souvent des enfants, rendent le recrutement au sein d'essais cliniques complexe. Par ailleurs, le nombre limité de patients éligibles aux essais complexifie la randomisation (difficultés de stratification). Enfin, les profils complexes de certains patients (enfants, comorbidités) rendent également l'interprétation des résultats des études cliniques plus difficiles. C'est le cas, par exemple, pour mesurer l'impact des thérapies sur le développement de l'enfant, lors du passage de l'enfance à l'adolescence.

→ **L'absence de comparateur pertinent** lorsqu'il n'existe pas de traitement de référence.

→ **La difficulté de mettre en place un essai en double aveugle**, quand le comparateur est très différent du médicament testé. C'est notamment le cas des thérapies géniques qui ont un protocole d'administration souvent très différent des thérapies de référence.

→ **Le choix des critères de jugement**. En effet, les critères classiquement utilisés dans les essais cliniques (survie globale, suivi de biomarqueurs validés tels que l'HbA1c dans le diabète, etc.) ne sont pas toujours applicables aux maladies rares. Aujourd'hui, l'utilisation de marqueurs de substitution validés (*surrogate markers*) est souvent nécessaire. Cependant, lorsqu'il y a peu ou pas de traitement disponible dans une pathologie, peu de données existent pour valider le ou les critères de substitution utilisé(s). La pertinence et la puissance de ces marqueurs peut être alors difficile à mettre en évidence, complexifiant les discussions avec les autorités de santé pendant les phases d'accès au marché.

→ **La durée du suivi**. En effet, l'équilibre entre l'urgence de l'accès aux traitements pour des patients pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible et le temps de suivi minimum nécessaire pour prouver l'impact d'une thérapie au cours d'un essai clinique est difficile à obtenir, les maladies rares étant souvent d'évolution lente. Bien qu'un accès aux traitements rapide doit être favorisé, il est essentiel de définir une durée de suivi suffisante pour assurer un niveau de preuve suffisant.

1.3.2. Un besoin d'adaptation des méthodologies d'évaluation des thérapies dans les maladies rares pour tenir compte de leurs spécificités

Face aux caractéristiques évoquées précédemment, l'application des méthodologies de référence pour l'évaluation de nouveaux traitements par les organismes d'évaluation des technologies de la santé, et notamment la HAS en France, est rendue difficile. En effet, la HAS s'appuie principalement sur la démonstration de la **valeur du produit lors des phase cliniques** (qualité de la démonstration, quantité d'effet, pertinence clinique de l'effet supplémentaire) ainsi que sur **l'analyse du besoin médical existant**. La HAS n'a pas publié à ce jour de définition précise du besoin non couvert et elle l'approche sur la base des questions suivantes : « *y a-t-il un manque de thérapies pour traiter la maladie concernée ? D'autres traitements sont-ils déjà disponibles ? Viennent-ils combler efficacement le manque de thérapies ?* » [26]. A travers ces questions, l'impact clinique est principalement considéré lors de la prise en compte du besoin médical. Au niveau européen, bien qu'il n'existe actuellement pas de définition du besoin médical, celle-ci fait l'objet d'une consultation publique dans le cadre de la révision de la législation pharmaceutique [27]. En effet, les maladies rares étant pour la plupart fortement handicapantes, avec un retentissement important sur la qualité de vie du patient et des proches aidants, le scope du besoin médical tel que

1. Introduction

l'entend la HAS aujourd'hui ne semble pas prendre en compte les problématiques spécifiques de ces pathologies. Une adaptation des méthodologies de référence est à prévoir pour intégrer l'impact de nouvelles thérapies sur le parcours de santé et de vie des patients et des proches, permettant ainsi de mesurer l'entièreté du besoin non couvert.

Cet impact sur le parcours de vie peut être illustré avec l'hémophilie. Les patients hémophiles bénéficient depuis le début des années 2000 d'un arsenal thérapeutique fourni avec les facteurs VIII recombinants (octocog alfa, albutrèpénonacog alfa, etc.), les facteurs VIII d'origine plasmatisque, le complexe prothrombonique activé, l'éptacog alpha activé et une biothérapie (emicizumab). Bien que ces traitements permettent aujourd'hui une stabilisation de la maladie, l'impact de l'hémophilie sur la qualité de vie des patients est encore important : déplacements hebdomadaires à l'hôpital pour l'administration par injection de la majorité des facteurs de coagulation, auto-injection sous cutanée pour la biothérapie, effets indésirables fréquents, etc. De nouvelles thérapies géniques comme valoctocogène roxaparavec sont actuellement en développement et pourront être mises à disposition des patients à court terme. Bien que l'efficacité puisse varier selon les patients, ces derniers devraient voir leur pathologie évoluer d'un stade sévère à mineur (réduction des épisodes hémorragique d'environ 80%) en une seule injection, répondant ainsi à un besoin de fluidification du parcours et d'amélioration de la qualité de vie.

Malgré les difficultés évoquées en amont, un regain d'attractivité pour le développement de nouvelles thérapies dans les maladies rares est noté, notamment dû à un fort engouement autour des médicaments de biotechnologie telles que les thérapies géniques ou cellulaires. Cependant, la mise à disposition de ces thérapies innovantes est indissociable d'adaptations organisationnelles fortes et de la révision des parcours de soins des patients (par exemple : mise en place de cuve d'azote pour la conservation de certaines molécules, les injections uniques versus traitement chronique, ou encore la prise en charge décentralisée). Un accès homogène et équitable à ces thérapies sur l'ensemble du territoire passera par une réflexion autour de l'adaptation de l'organisation des soins et des parcours de santé.



SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

Pionnière dans l'implémentation de mesures politiques concernant les maladies rares, la France a longtemps joui d'une position de leader dans ce domaine. Faisant suite au règlement européen n°141/2000 relatif aux médicaments orphelins, le premier PNMR a d'ailleurs servi d'impulsion et de modèle à tous les pays de l'Union européenne, qui ont par la suite élaboré des plans nationaux ou des stratégies pour les maladies rares. L'implémentation des PNMR a notamment permis à la France de disposer d'un financement national centralisé, d'un accès facilité aux traitements orphelins, de programmes de recherche dédiés, de réseaux coordonnés et de collaborations transfrontalières pour les maladies rares. Ainsi, en 2014, la France était classée parmi les premiers pays dans la recherche clinique avec plus de 300 projets financés en collaboration avec des institutions nationales [26][25].

Cependant, ces dernières années, la France a perdu cette place de leader [24] malgré la poursuite des initiatives, les investissements importants et une organisation des soins adaptée. Les besoins des patients ne sont en effet que partiellement couverts à un niveau européen et, tous, ne bénéficient pas de manière optimale de ces initiatives, nécessitant la poursuite des efforts qui s'inscrit dans la révision des règlements orphelins et pédiatriques actuellement menée par la CE [15].

Les efforts d'investissements dans la recherche clinique doivent perdurer. Cependant une diminution a été notée dernièrement, notamment depuis l'absence de fléchage «maladie rare» dans le budget de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) dans le PNMR 3 (contrairement au PNMR2). D'autre part, les réflexions doivent continuer et s'accélérer concernant l'accès des traitements innovants au remboursement avec une méthodologie d'évaluation qui doit prendre en compte les spécificités de ces thérapies, notamment lors de l'analyse du besoin médical.

Un éclairage sur la dynamique de développement des essais dans les maladies rares et les spécificités de ces traitements va être apporté au travers de l'analyse de la base INNOVATION, un outil d'horizon scanning, puis sera mis en perspective au travers d'entretiens d'experts. La principale finalité de ce rapport étant de formuler des pistes de réflexion et des recommandations pour favoriser le développement et l'accès de ces traitements souvent porteurs d'espoirs aux patients français.

2. MÉTHODOLOGIE



La première partie de ce rapport consiste en une analyse générale de la dynamique de développement clinique actuel autour des maladies rares. Les données utilisées sont issues d'une base d'*horizon scanning* appelée « base INNOVATION » développée conjointement par le Leem et le cabinet de conseil Alira Health.

Cette base de données rassemble des informations sur les essais cliniques de phases I à III en cours, portés par un ou plusieurs sponsors industriels. La construction de cette base de données repose sur une extraction de données sur la période de mai 2016 à mai 2021 du site internet Clinicaltrials.gov, qui consiste en un registre des essais cliniques centralisant les informations relatives aux études menées dans près de 200 pays. A ces données cliniques sont ajoutées des informations relatives aux molécules, aux mécanismes d'actions ainsi que des données réglementaires disponibles en libre accès. La conception détaillée de la base INNOVATION et les filtres de sélection des essais appliqués sont présentés en annexe 2.

Il est important de noter que la base INNOVATION a été initialement construite comme un *outil d'Horizon Scanning* permettant d'identifier au sein des pipelines des entreprises du médicament, les thérapies qui arriveront prochainement sur le marché français. Ainsi, seuls

les essais interventionnels de phase I à III évaluant des médicaments et sponsorisés par des acteurs industriels ont été conservés pour la construction de la base⁽³⁾. **Les essais académiques ne sont à ce jour pas inclus dans cette base.**

Afin d'identifier les essais portant sur des maladies rares, la base INNOVATION a été comparée avec les données de la base ICTRP⁽⁴⁾ (*International Clinical Trials Registry Platform*). Les essais renseignés comme "*rare diseases / orphan*" dans la base ICTRP ont été extraits (4509 essais) et croisés avec une extraction de la totalité des essais présents dans la base INNOVATION. Les essais retrouvés dans les deux extractions ont ainsi été qualifiés « Maladies Rares ». Une étape de vérification manuelle a ensuite été réalisée afin de s'assurer que l'ensemble des essais sélectionnés évaluait bien des traitements dans une ou plusieurs maladies rares. Cette étape de vérification manuelle a été considérée comme indispensable sachant que l'algorithme de sélection de la base ICTRP présentait des limites. La méthodologie précise de sélection des essais est décrite en annexe 3.

(3) L'ensemble des filtres utilisés sont présentés en Annexe 4.

(4) ICTRP est une base de données de l'OMS reliant plusieurs registres d'essais cliniques afin de garantir un point d'accès unique et l'identification sans ambiguïté des essais en vue d'améliorer l'accès à l'information par les patients, les familles, les groupes de patients et d'autres personnes.

Au total, **2801 essais expérimentant des traitements dans les maladies rares** constituent le panel analysé pour la rédaction de ce rapport. Ces essais ont été répartis par aire thérapeutique et pathologie sur la base de la classification Medical Subject Headings (MeSH). En raison de la méthode d'élaboration de cette classification, un même essai peut se retrouver dans plusieurs embranchements et ainsi se voir attribuer plusieurs codes MeSH, conduisant à l'existence de doublons dans les analyses par aire thérapeutiques qui seront présentées dans la suite du rapport.

Ces doublons s'expliquent de la manière suivante :

- Plusieurs pathologies au sein d'un même essai clinique (essais « baskets ») : une même molécule est évaluée pour plusieurs pathologies (notamment en oncologie).
- Plusieurs codes MeSH disponibles pour une même pathologie : c'est un cas fréquent en oncologie où la quasi-totalité des essais sont retrouvés dans l'embranchement relatif aux cancers (Néoplasmes ; C04) ainsi que dans l'embranchement relatif à l'organe touché (par exemple pour les cancers du poumon : Maladies du système respiratoire ; C08).

L'interprétation des résultats par aire thérapeutique et pathologie doit donc se faire à la lumière des spécificités induites par la classification MeSH (annexe 3, tableau 1), avec notamment l'impossibilité de sommer les effectifs par aire thérapeutique ou pathologie.

Il est également important de considérer d'autres éléments limitant l'interprétation des résultats de ce rapport :

- **Absence d'inclusion des essais académiques** au sein de la base INNOVATION : une part importante de la recherche clinique autour des maladies rares est aujourd'hui menée par les acteurs académiques. Cependant, bien que ces essais n'aient pas été

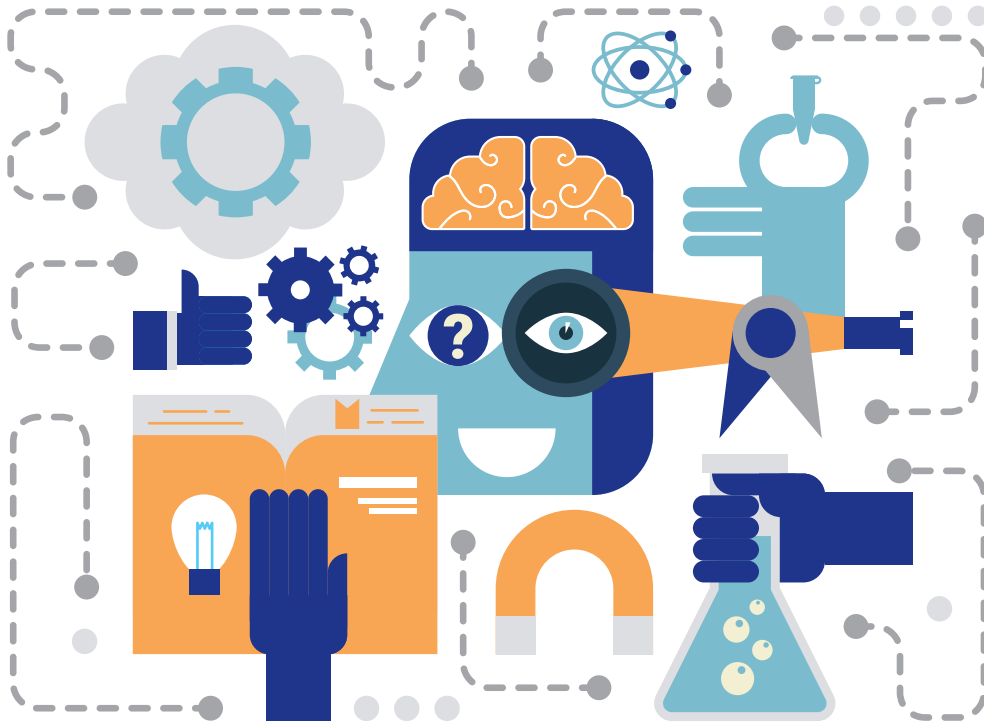
intégrés à cette analyse, leur dynamique peut avoir un effet indirect sur le développement par les industriels. La recherche clinique académique joue un rôle prépondérant dans le développement de phases précoces. Le relai est souvent pris par les industriels pour les phases plus tardives.

- Certains essais, bien qu'évaluant des traitements dans les maladies rares, ne sont **pas identifiés comme « rare disease » ou « orphan drug »** dans la base ICTRP, rendant impossible leur identification dans le cadre de cette analyse.

- Certains aspects méthodologiques de construction de la base INNOVATION :

- Les essais n'ayant aucun MeSH Term associé ne sont pas remontés dans la base INNOVATION et ne peuvent donc pas être intégrés à l'analyse.
- Une règle de « purge » des essais est appliquée en supprimant les essais ayant débuté depuis plus de 5 ans. Ainsi, certains essais, bien que toujours en cours, ne sont pas considérés dans l'analyse.

Cette méthodologie complexe et imparfaite a dû être déployée car il n'existe pas à ce jour de moyen simple et exact de qualifier les essais portant sur des maladies rares au sein des bases de données publiques. Il y a donc un besoin urgent de mettre en place une ligne de conduite de codage de ces essais dans les bases de recherche clinique afin d'identifier aisément les essais maladies rares et ainsi faciliter et accélérer la réalisation d'analyses sur cette thématique, comme celle présentée dans ce document.



La seconde partie de ce rapport a pour objectif d’apporter un éclairage qualitatif, en intégrant notamment une réflexion sur l’impact de l’arrivée des nouvelles thérapies identifiées au cours de l’étape d’*horizon scanning*. Cette réflexion recouvre notamment les conséquences en termes d’organisation et de parcours de soins des patients.

Ces réflexions ont été abordées dans le cadre d’entretiens avec des experts français (professionnels de santé, associations de patients), afin de recueillir leurs points de vue et propositions ; l’objectif étant d’aboutir à la formulation de recommandations. **Les experts interrogés dans le cadre de ce rapport sont les suivants :**

→ **Pr Jean Yves Blay**, Oncologue au centre Léon Bérard, coordonnateur du réseau de référence clinique des sarcomes Netsarc (Centre expert des cancers rares labellisé par l’Institut national du Cancer)

→ **Dr Claude Cancès**, pédiatre et neurologue au CHU de Toulouse

→ **Un représentant d’associations de patients maladies rares**

→ **Arnaud Sandrin**, Directeur de la cellule opérationnelle de la Banque Nationale de Données Maladie Rare (BNDMR)

Une revue de la littérature a également été effectuée afin de compléter les discussions et apporter des exemples concrets aux différentes thématiques abordées.

3. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DES MÉDICAMENTS DANS LES MALADIES RARES

3.1. Un poids important des maladies rares dans la recherche clinique à promotion industrielle

Sur la base de la méthodologie précédemment décrite, un total de **2801 essais cliniques** de phases I à III évaluant des traitements dans les maladies rares ont été identifiés, soit 22 % de la totalité des essais présents dans la base INNOVATION. La répartition de ces essais par phase est présentée en figure 1 et a été comparée à la répartition observée pour l'ensemble des essais de la base INNOVATION (toutes classes thérapeutiques confondues actuellement évaluées au cours d'essais cliniques).

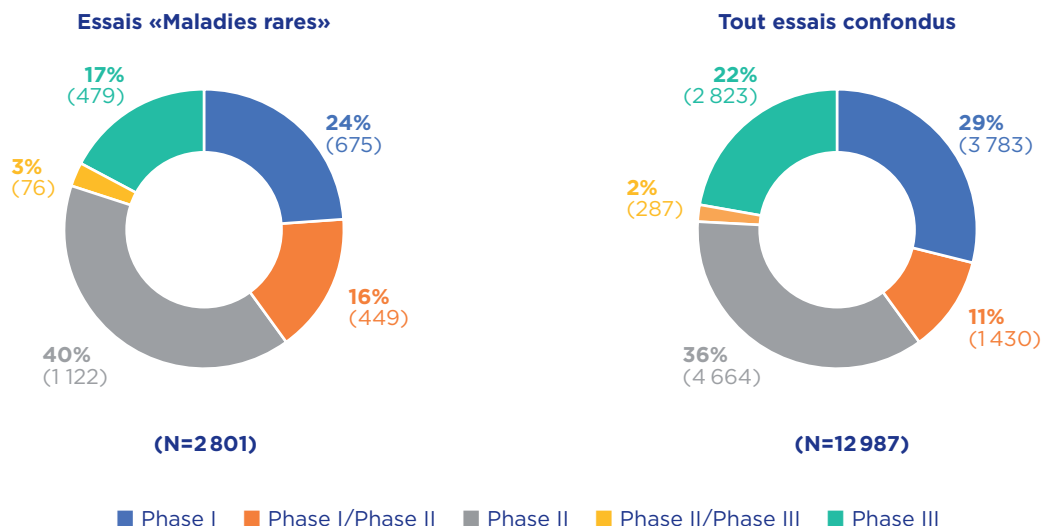
Bien que légère, la différence observée entre la répartition par phase des essais « Maladies rares » et l'ensemble des essais de la base IN-

NOVATION est significative. Pour les maladies rares, la majorité des essais sont en phase précoce, avec 80 % des études recensées en phases I, phase I/II et phase II, et les phases II/III et phases III ne représentent que 20 % des essais cliniques. Ce taux atteint 24 % pour l'ensemble de la base INNOVATION.

Pour illustrer ces légères variations, il est intéressant de noter quelques spécificités liées au développement de traitements luttant contre des maladies rares. En raison de faibles prévalences et complexités de recrutement qui en découlent, il est fréquent que le développement de molécules dans les maladies rares

FIGURE 1

RÉPARTITION PAR PHASE DES ESSAIS QUALIFIÉS "MALADIES RARES" ET LA TOTALITÉ DES ESSAIS DISPONIBLES DANS LA BASE INNOVATION



soit réduit à deux phases cliniques, avec notamment une fusion des phases I et II. Cette phase I/II permet de recueillir simultanément des données de tolérance et des premières données d'efficacité et peut être suivie d'une étude de phase III, classiquement orientée vers la recherche de preuves robustes d'efficacité. Cependant, de rares autorisations « conditionnelles » de mise sur le marché sont octroyées sur la base d'études I/II, ce qui a été le cas du elantamab mafodotin qui obtenue une AMM mais également un remboursement conditionnel à partir de résultats d'un essai de phase II dans le traitement du myélome multiple [26] [27].

Par la suite, les 2 801 essais qualifiés « Maladies Rares » ont été distribués par aire thérapeutique sur la base de la classification MeSH. Pour rappel, la méthode de construction de la classification peut mener à retrouver un même essai dans plusieurs embranchements de la classification, entraînant l'existence de doublons dans cette analyse. Il est ainsi impossible de sommer le nombre d'essais de chacune

des aires thérapeutiques présentées dans la figure 2.

D'après cette classification, l'oncologie rare constitue l'aire thérapeutique la plus représentée avec 54% des essais classés en « néoplasmes » (cancers solides et liquides réunis). Une partie des essais présentés en « Néoplasmes » est également retrouvée dans d'autres embranchements de la classification MeSH, avec une entrée par tissus ou organes spécifiques (par exemple en hématologie, pneumologie ou gynécologie).

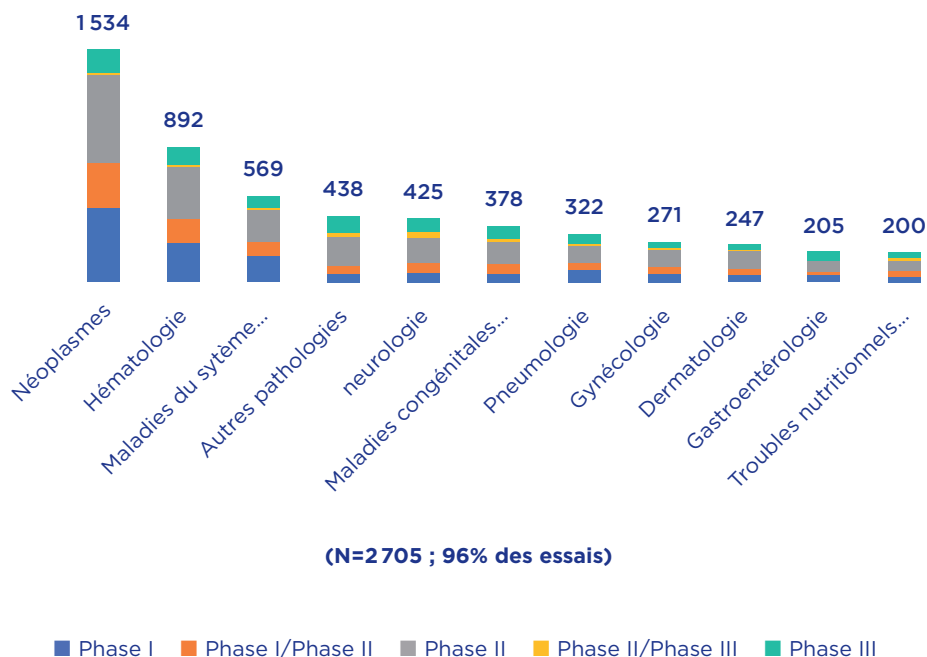
Aussi, 32% et 20% des essais ciblés dans la base INNOVATION sont classés respectivement en hématologie et en maladie du système immunitaire.

Par ailleurs, il est possible de noter un poids significativement plus important des phases précoces pour certaines aires thérapeutiques. En effet les néoplasmes, l'hématologie, les maladies du système immunitaire présentent une forte proportion des phases I à II (entre 84 %

FIGURE 2

RÉPARTITION DES ESSAIS PAR PHASES POUR LES AIRES THÉRAPEUTIQUES RÉPERTORIAN PLUS DE 200 ESSAIS

Note : les nombres d'essais par type de cancer ne peuvent pas être sommés, en raison de la présence possible d'un même essai dans plusieurs pathologies différentes (Cf. classification MeSH en Annexe).



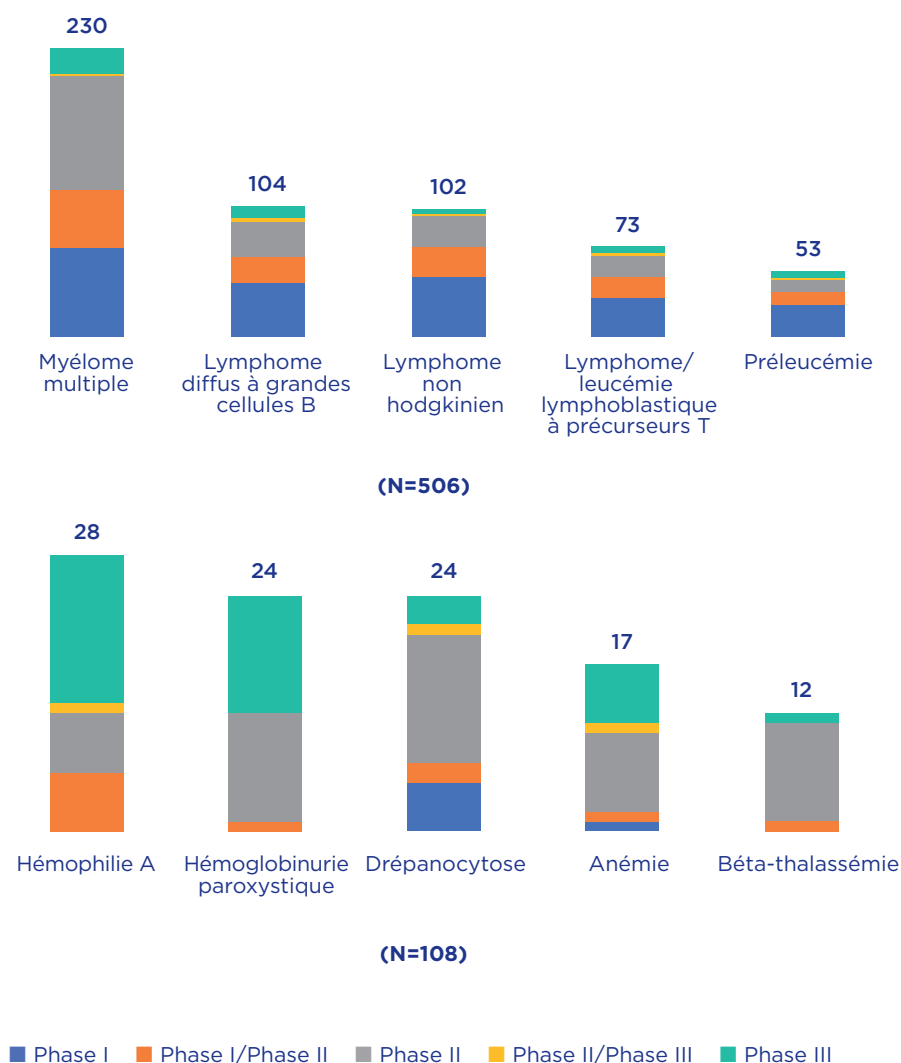
et 88 % des essais) et une plus faible proportion des phases III (entre 10 % et 14 %). Concernant les autres aires thérapeutiques, la répartition entre phases apparaît plus homogène et avec une proportion plus grande de phase III (autour de 20 %). Ainsi, il est probable que les prochaines thérapies mises à disposition des patients porteront sur de nombreuses aires thérapeutiques, même si certaines aires seront mieux dotées que d'autres. Au vu de la prépondérance de **l'oncologie rare** (« néoplasmes »), une analyse dédiée à cette aire thérapeutique a été réalisée dans la suite du rapport (cf. § 3.1.1.).

Parmi les 892 essais classés dans l'aire thérapeutique « hématologie » (figure 3), les cancers hématologiques sont prédominants, avec plus de 82 % (728/892) des essais qui évaluent des traitements dans des cancers dit « liquides », couvrant notamment les myélomes multiples (26 %, 230 essais en cours) et les lymphomes (31 %, 279 essais). Il est intéressant de noter que ces essais se retrouveront également pour la plupart dans la classification « néoplasmes ».

FIGURE 3

RÉPARTITION PAR PHASES POUR LES 5 PATHOLOGIES AYANT LE PLUS D'ESSAIS EN COURS EN HÉMATOLOGIE ONCOLOGIQUE ET POUR LES 5 PATHOLOGIES AYANT LE PLUS D'ESSAIS EN HÉMATOLOGIE NON ONCOLOGIQUE

Note : les nombres d'essais par pathologie ne peuvent pas être sommés, en raison de la présence possible d'un même essai dans plusieurs pathologies différentes (Cf. classification MeSH en Annexe).



3. Développement clinique des médicaments dans les maladies rares

Pour l'hématologie non-oncologique, les volumes d'essais sont beaucoup plus faibles (n=164, 18% de l'hématologie), avec une vingtaine d'essais en cours classés en hémophilie A, l'hémoglobinurie ou encore la drépanocytose. Cependant, les développements cliniques dans l'hémophilie A et l'hémoglobinurie paroxystique se démarquent par une proportion plus importante d'essais en phase III (15/28 essais pour l'hémophilie A et 12/24 essais pour l'hémoglobinurie paroxystique), laissant supposer l'arrivée prochaine de nouvelles thérapies innovantes comme la thérapie génique (*valoctocogene roxaparvovec*) qui pourraient changer le paradigme de prise en charge de certains patients, en passant d'un traitement hebdomadaire à une injection unique.

Le recrutement de patients éligibles est l'une des étapes les plus complexes que rencontrent les industriels au cours de la mise en place d'essais cliniques «maladies rares», en raison des faibles incidences et prévalences de ces pathologies. Dans cette analyse, le nombre

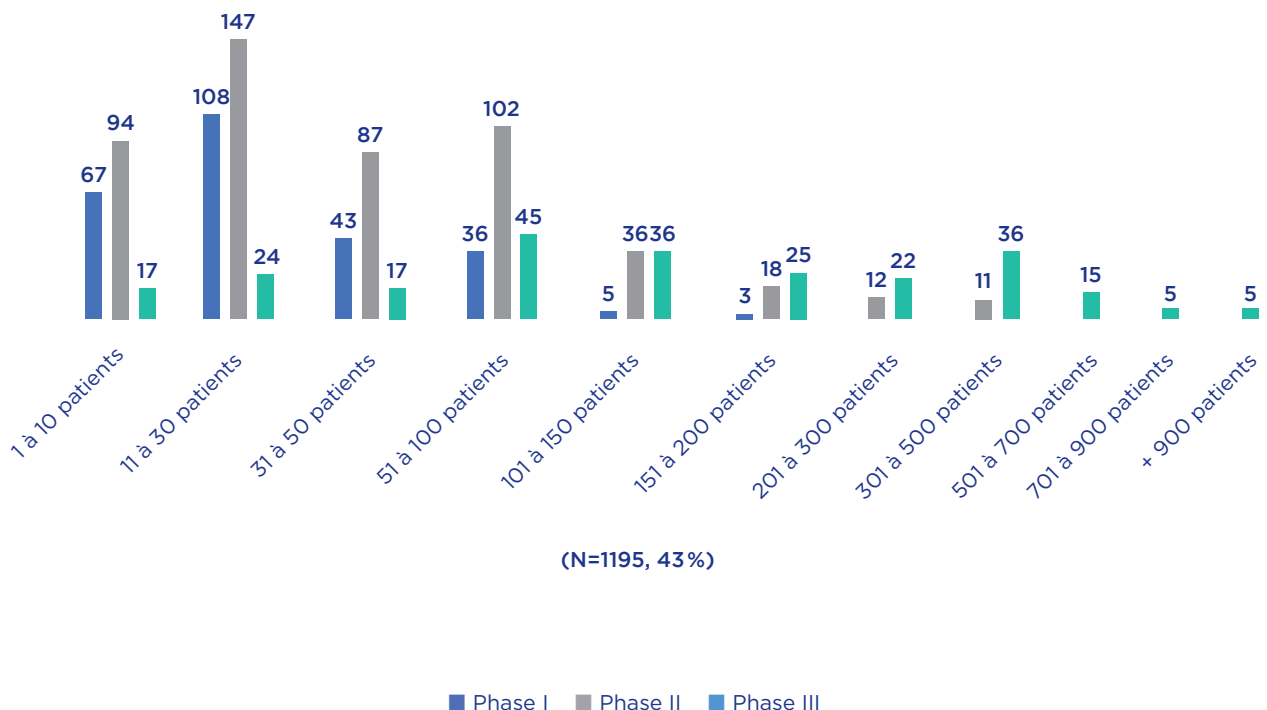
moyen de patients par essai a été analysé et les résultats sont présentés en figure 4. Seuls les essais dont le recrutement est finalisé (statuts «terminated», «active but not recruiting», ou «completed») ont été pris en compte dans cette analyse.

Logiquement, le nombre médian de patients observés par essai est faible, avec moins de 50 patients dans la majorité des phases I et II, bien qu'il soit possible d'observer plus d'hétérogénéité pour les phases II/III et III avec notamment 28 essais de 500 patients ou plus qui ont été répertoriés. Au total, 78% des essais de l'analyse incluent moins de 100 patients (figure 4).

Dans la majorité des cas, un nombre de patients élevé inclus dans un essai s'explique par la présence d'essais de type «basket» au cours desquels une thérapie ciblée est évaluée pour plusieurs maladies présentant des altérations moléculaires communes. Lors de la phase

FIGURE 4

RÉPARTITION DES ESSAIS « MALADIES RARES » SELON LE NOMBRE DE PATIENTS ET LA PHASE



de sélection des essais «maladies rares» intégrés à cette analyse, les essais portant sur plusieurs pathologies ont été qualifiés comme «Maladies Rares» à partir du moment où au moins l'une des pathologies de l'essai était une pathologie rare, et cela, même si d'autres pathologies non rares sont présentes, expliquant alors le nombre important de patients dans certains essais.

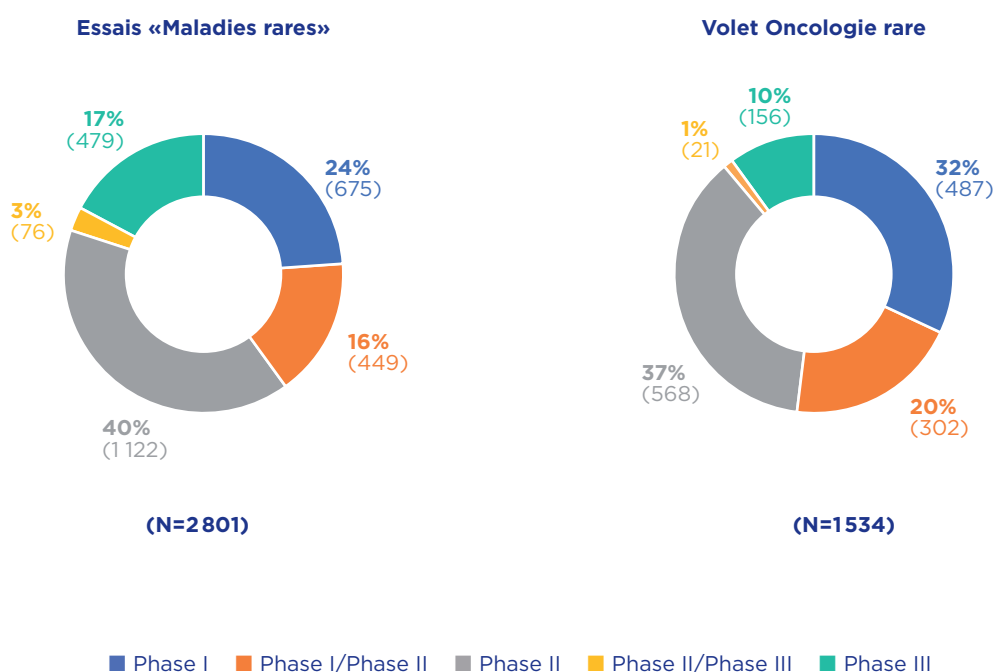
Parmi les essais comportant plus de 500 patients, les maladies rares non oncologiques sont également retrouvées. Certains types d'alopecie rare tels que les alopecia totalis et universalis sont représentés, tout comme, la mucoviscidose, ou encore le syndrome douloureux régional complexe.

3.1.1. Une dynamique forte autour de l'oncologie rare, avec de nombreux traitements déjà disponibles dans d'autres indications non rares

En raison de la prépondérance de l'oncologie rare parmi les essais analysés dans le cadre de ce rapport (55 % des essais classés dans la catégorie «néoplasmes»), une analyse plus fine a été réalisée sur ces pathologies afin d'en comprendre les spécificités et d'identifier les cancers qui bénéficient particulièrement de cette dynamique. La répartition par phase est présentée en figure 5 et a été comparée à l'ensemble des essais identifiés dans les maladies rares. Il est intéressant de noter le poids significativement plus important des phases précoces des essais évaluant des thérapies en oncologie rare par rapport à l'ensemble des essais «maladies rares» (80% des essais en phase I/II et II pour l'ensemble des essais Maladies Rares versus 89% des essais en oncologie rare).

FIGURE 5

RÉPARTITION PAR PHASE DES ESSAIS QUALIFIÉS «MALADIE RARE» ET DES ESSAIS TESTANT UN MÉDICAMENT TRAITANT LES MALADIES RARES ONCOLOGIQUES



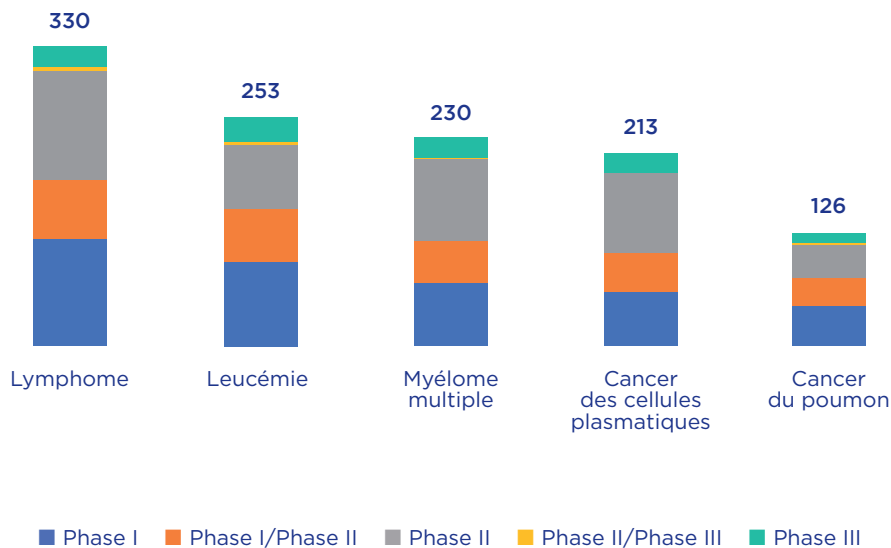
Parmi les 1534 essais considérés dans ce paragraphe, les cancers les plus représentés sont les cancers hématologiques (figure 6). Ainsi, les lymphomes et leucémies arrivent respectivement en 1^{re} et 2^e positions, loin devant les premiers cancers solides représentés par certaines formes de cancers du poumon. Il n'est

pas étonnant de retrouver ces pathologies en haut du classement étant donné qu'ils font partie des cancers rares les plus fréquemment retrouvés ; la leucémie myéloïde chronique (LMC) représentant 15 à 20% des leucémies (prévalence à 1 sur 17 000) [29].

FIGURE 6

RÉPARTITION DES ESSAIS EN ONCOLOGIE PAR PATHOLOGIE ET PAR PHASE LES PLUS REPRÉSENTÉES EN NOMBRE D'ESSAIS DANS L'ANALYSE

Note : les nombres d'essais par type de cancer ne peuvent pas être sommés, en raison de la présence possible d'un même essai dans plusieurs pathologies différentes (Cf. classification MeSH en Annexe).



Par ailleurs, les cancers des poumons sont retrouvés dans cette analyse alors que seul le cancer bronchique à petites cellules est considéré comme une pathologie rare. En effet, comme abordé précédemment, de nombreux essais de phase précoce, particulièrement en oncologie, sont de type «basket». Ainsi, certaines maladies non rares se retrouvent dans l'analyse et la présence des cancers pulmonaires non rares dans ces 5 cancers est donc une conséquence de ces essais «basket».

3.1.2. Une hétérogénéité forte dans les maladies rares non oncologiques, avec de nombreuses pathologies bénéficiant du développement de thérapies géniques

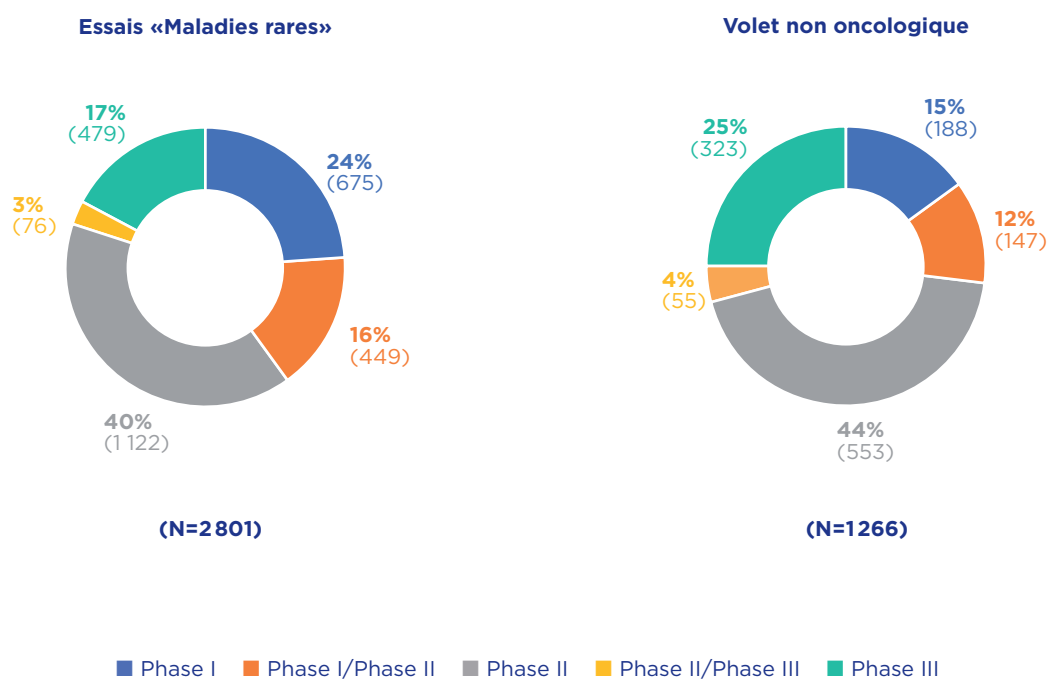
Une analyse complémentaire a été réalisée sur les **1266 essais** (45% du total) évaluant des traitements dans des maladies rares non oncologiques afin d'en comprendre les spécificités et d'identifier les aires thérapeutiques qui bénéficient d'une dynamique plus importante. Leur répartition par phase est présentée en figure 7 et a été comparée à la répartition

observée pour l'ensemble des essais « Maladies rares ». Il est intéressant de noter le développement plus tardif des essais « non oncologiques » par rapport à l'ensemble des essais « Maladies rares » (respectivement, 29 % et 20 % de phases II/III et III).

giques » par rapport à l'ensemble des essais « Maladies rares » (respectivement, 29 % et 20 % de phases II/III et III).

FIGURE 7

RÉPARTITION PAR PHASE DES ESSAIS QUALIFIÉS « MALADIE RARE » ET DES ESSAIS TESTANT UN MÉDICAMENT TRAITANT LES MR NON ONCOLOGIQUES



L'analyse de la répartition des essais « maladies rares non oncologiques » par aire thérapeutique montre ensuite la présence importante de pathologies touchant principalement les enfants. On retrouve ainsi en tête les fibroses dont mucoviscidose avec 114 essais. Il est possible de supposer que la représentation forte de ces maladies de ce type dans ce pool d'essais est, en partie, due aux efforts associatifs mis en place par certaines structures telles que le Téléthon ou ELA (Association Européenne contre les Leucodystrophies) pour faire connaître ces maladies et rassembler des fonds pour faire avancer la recherche et le lien avec le développement clinique des essais à

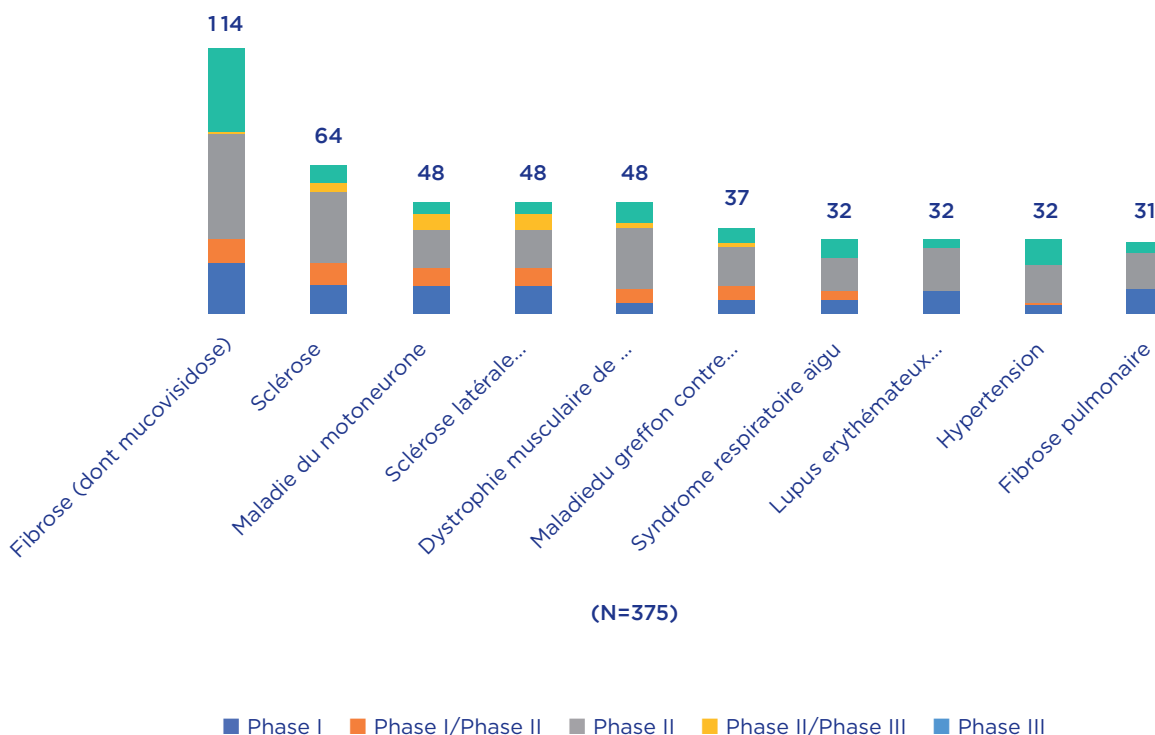
promotion industrielle [32].

Excepté pour les fibroses, les essais présentés dans la figure 8 sont encore à un stade de développement précoce. Le nombre d'essais en phase III dans les fibroses et notamment la mucoviscidose présage de la mise à disposition à court terme de nouvelles molécules et un changement de paradigme de prise en charge.

FIGURE 8

RÉPARTITION DES ESSAIS PAR PHASE POUR LES 10 PATHOLOGIES RARES NON ONCOLOGIQUES LES PLUS REPRÉSENTÉES EN NOMBRE D'ESSAIS DANS L'ANALYSE

Note : les nombres d'essais par type de cancer ne peuvent pas être sommés, en raison de la présence possible d'un même essai dans plusieurs pathologies différentes (Cf. classification MeSH en Annexe)



Au cours de la rédaction de ce rapport, la question de l'intérêt des acteurs privés pour des pathologies à faible prévalence s'est posée. La recherche des prévalences⁽⁵⁾ pour les 30 premières maladies rares non oncologiques en termes de nombre d'essais (32% de l'ensemble des essais)⁽⁶⁾ a permis de mettre en évidence un intérêt des sponsors privés pour l'ensemble des pathologies, sans que la prévalence apparaisse comme un critère de sélection. L'analyse présentée en **annexe 5**, montre que dans plus d'un cas sur cinq (16%), l'essai évalue une thérapie pour une pathologie dont la prévalence est comprise entre 1 à 9/100 000. Il est également important de noter que pour 42% des pathologies de cette analyse, la prévalence n'a pas été retrouvée dans Orphanet. Cette absence de données souligne la difficulté de

recenser ces patients et réaffirme les difficultés rencontrées par les sponsors, qu'ils soient publics ou privés, pour recruter au cours des phases cliniques.

(5) La source utilisée pour identifier les prévalences au niveau mondial est Orphanet. Lorsque l'information n'était pas disponible, la prévalence a été qualifiée dans « Non renseigné » (NR). D'autre part, n'ayant pas de connaissances sur les méthodes de calcul des prévalences identifiées dans Orphanet, il n'est donc pas possible de conclure sur leur comparabilité. Cette analyse est donc renseignée à titre informatif.

(6) L'utilisation de la classification MeSH a été une limite pour la réalisation de cette analyse pour les pathologies oncologiques. En effet, les intitulés MeSh retrouvés dans notre analyse correspondent pour la plupart à des groupes de cancers qui ne coïncident pas aux pathologies uniques pour lesquelles des prévalences sont mises à disposition par Orphanet. Par conséquent, nous avons fait le choix de retirer l'oncologie de cette analyse.

3.1.3 Environ 15% des essais intégrant des populations pédiatriques avec une forte représentation des dystrophies musculaires

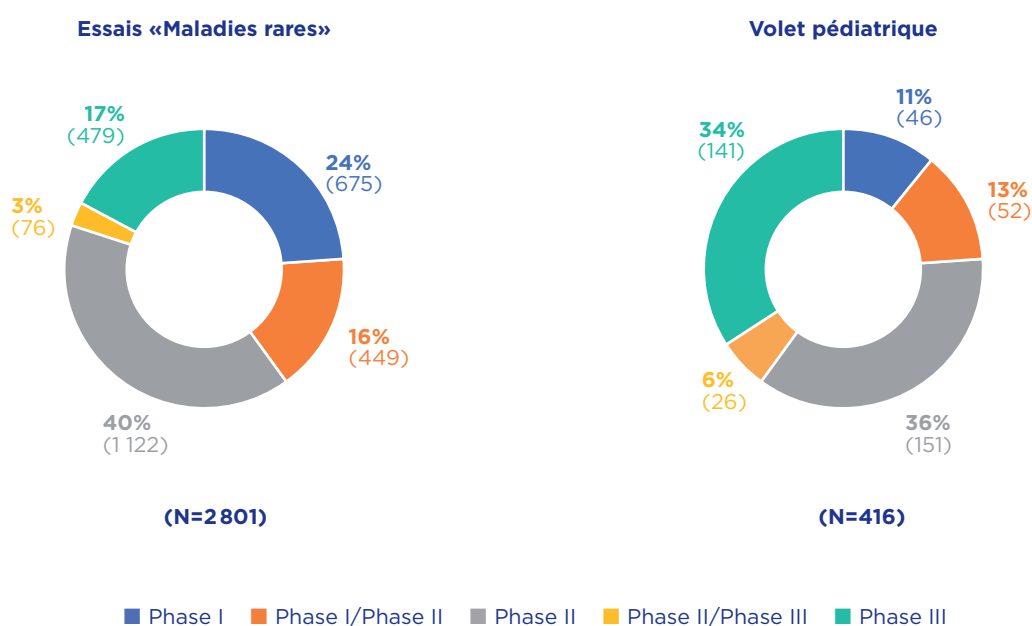
Avec 75 % des maladies rares concernant des populations pédiatriques [31][30], le développement de molécules innovantes à destination des enfants est un enjeu de santé publique majeur. Les essais présentés dans la suite de l'analyse ont été qualifiés de « pédiatriques » lorsque l'âge minimum d'inclusion était inférieur à 18 ans, sans restriction sur l'âge maximum. Il est important de noter que le poids exact de la pédiatrie ne peut pas être précisément connu, mais uniquement estimé. En effet, des risques de sous-estimation (limites d'âge non renseignées dans Clinicaltrials.gov par les sponsors, etc.) comme de légère surestimation (bien qu'un essai ait des critères incluant à la fois des enfants et des adultes, il est possible qu'aucun enfant n'ait en réalité été recruté dans l'essai) ont été identifiés et doivent être considérés dans les conclusions.

Dans le cadre de cette analyse, un total de **416 essais cliniques** de phase I à III évaluant des molécules auprès de populations pédiatriques a été identifié, soit **15% de l'ensemble des essais présents dans l'analyse de départ**. L'ensemble des essais présents dans la base innovation (toutes aires thérapeutiques confondues) a montré un pourcentage inférieur de 9 % d'essais pédiatriques.

La répartition des essais pédiatriques par phase présentée en figure 9 montre que le poids des phases avancées (II et III) est plus important dans un contexte pédiatrique que pour l'ensemble des maladies rares, avec respectivement 34 % et 11% des essais en phases II/III et III. Cela s'explique notamment par un nombre très limité d'essais de phase I (évaluation de toxicité principalement) chez l'enfant en raison, de questions éthiques et juridiques [35].

FIGURE 9

RÉPARTITION PAR PHASE DES ESSAIS QUALIFIÉS « MALADIE RARE » ET DES ESSAIS TESTANT UN MÉDICAMENT TRAITANT LES MALADIES RARES EN PÉDIATRIE



3. Développement clinique des médicaments dans les maladies rares

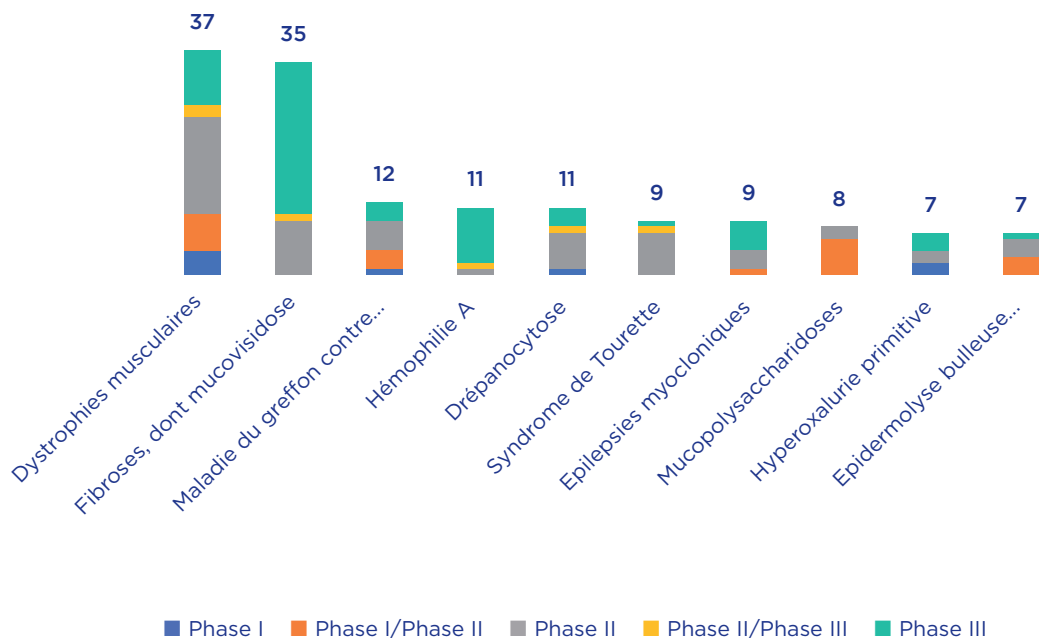
Au total, ce sont 195 maladies rares pédiatriques différentes qui bénéficient de cette dynamique de recherche clinique (figure 10). Deux pathologies se démarquent particulièrement avec respectivement 37 et 35 essais : la dystrophie de Duchenne et de la mucoviscidose. Les autres maladies rares pédiatriques retrouvées ensuite présentent des nombres d'essais comparables. C'est le cas de la drépanocytose (11 essais) ou de la maladie du greffon contre l'hôte (12 essais).

Il est intéressant de noter que malgré une dynamique forte de la recherche clinique autour des dystrophies musculaires, ces essais sont encore à un stade de développement précoce (69% en phase I/II ou II, 24/35), alors que les essais ciblant la mucoviscidose sont pour la

majorité en phases avancées (71% en phase III, 25/35). Le nombre d'essais en phase III dans la mucoviscidose laisse ainsi présager de l'arrivée prochaine sur le marché de nouvelles molécules ou de nouvelles combinaisons de molécules pour cette pathologie. Parmi elles, plusieurs associations des molécules ivacaftor, elexacaftor et tezacaftor sont déjà utilisées en pratique courante sous forme de bi et trithérapies chez les adultes et enfants de plus de 12 ans. Ces combinaisons sont à présent évaluées afin que leur utilisation soit étendue aux enfants de moins de 12 ans ou pour des sous-populations particulières (présence de mutations, etc.). Un focus sur ces mécanismes d'action et leur impact sur le patient a été réalisé paragraphe 3.3.2.

FIGURE 10

RÉPARTITION DES ESSAIS « MALADIES RARES » NON ONCOLOGIQUES PAR PATHOLOGIE ET PAR PHASE POUR LES 10 PREMIÈRES MALADIES EN NOMBRE D'ESSAIS



Malgré un nombre plus limité d'essais de phase III que pour la mucoviscidose, de nombreuses molécules sont également attendues qui pourraient améliorer la prise en charge des patients atteints de myopathie de Duchenne. Parmi elles, il est possible d'évoquer carsimersen, un ARN antisens approuvé en février 2021 par la *Food and Drug Administration* (FDA) qui est susceptible de répondre au saut de l'exon 45 du gène DMD, une mutation présente chez 8% des patients atteints de myopathie de Duchenne. Pour ces patients, il est possible d'espérer un changement de paradigme de la prise en charge avec un passage d'un traitement symptomatique par kinésithérapie et corticostéroïdes à un traitement agissant sur la pathogenèse grâce à une injection une fois par semaine.

Bien que la dynamique autour des pathologies pédiatriques semble plus favorable dans le cadre des maladies rares que pour toutes les pathologies confondues, le poids des essais pédiatriques reste limité et peut s'expliquer par plusieurs facteurs : un cadre réglementaire plus contraint pour la réalisation d'essais cliniques chez l'enfant que chez l'adulte, des incidences/prévalences plus faibles pour les pathologies purement pédiatriques, des difficultés d'adaptation de la galénique aux enfants, etc. [34]. Par ailleurs, il est important de souligner, que malgré les difficultés de recrutement liées aux prévalences faibles, les sponsors industriels déploient des phases de recherche clinique dans des pathologies ultra-rares. Le tableau présenté en annexe 6 montre par exemple que parmi les 30 pathologies pédiatriques non oncologiques les plus représentées en termes de nombre d'essais (n=216, soit 22% des essais maladies rares pédiatriques non oncologiques), 33% ont une prévalence entre 1 à 9 pour 100 000 personnes. Par ailleurs, 10% des essais pédiatriques portent sur des maladies ayant une prévalence inférieure à 1/1 000 000.

Enfin, les questions d'éthiques relatives à la protection de l'enfant et à son consentement (délivré par les deux parents dans ce cas), ainsi qu'aux potentiels risques encourus sur le long terme (développement, etc.) représentent également un frein fort à prendre en

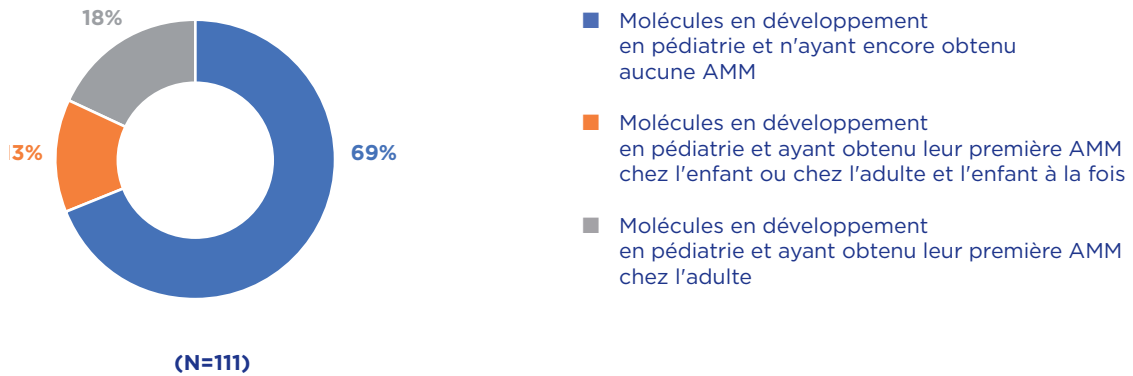
compte dans le développement des essais pédiatriques [34].

Il est important de souligner que si dans certaines pathologies, le nombre d'essais en cours est faible, voire inexistant, cela ne coïncide pas obligatoirement avec une absence de prise en charge thérapeutique. En effet, d'autres mécanismes existent pour apporter une réponse thérapeutique tels que des préparations hospitalières dédiées à un patient ou des patients en particulier et ne rentrant pas dans le cadre d'un essai clinique, le Cadre de Prescription Compassionnelle (CCP) mis en place par l'ANSM pour des usages hors AMM, etc. Ces spécificités ne sont cependant pas traitées dans le cadre de ce rapport.

Une analyse permettant de déterminer si ces thérapies ont été développées initialement chez l'adulte ou sont directement mises à disposition des enfants a également été réalisée. Pour cela, les AMM des molécules évaluées dans les 30 pathologies pédiatriques avec le plus grand nombre d'essais (211 essais) a été réalisée. La figure 11 montre ainsi que sur les 140 thérapies analysées, la majorité des molécules actuellement évaluées (69%) ne bénéficient pas encore d'une AMM et que le développement prend dès à présent en compte les populations pédiatriques dans le plan de développement. Pour seulement 18% des molécules en cours de développement, la mise à disposition a été faite uniquement aux adultes dans un premier temps, le développement clinique actuel correspondant donc à une extension à une population pédiatrique.

FIGURE 11

MISE À DISPOSITION DES POPULATIONS PÉDIATRIQUES DES TRAITEMENTS INNOVANTS ACTUELLEMENT ÉVALUÉS DANS LES 30 PREMIÈRES MALADIES PÉDIATRIQUES NON ONCOLOGIQUES EN TERMES DE NOMBRE D'ESSAIS



Bien que plusieurs pathologies de cette analyse concernent quasi-uniquement des enfants (maladie de Duchenne, maladie de Niemann-Pick, mucopolysaccharides de type IV) et que par conséquent le développement clinique ne se concentre que sur cette population, la majorité

des maladies étudiées touchent à la fois les enfants et les adultes. Par conséquent les chiffres présentés dans la figure ci-dessus montrent que la pédiatrie a une place prioritaire dans le développement clinique des sponsors industriels.

3.2. Les Etats-Unis leader de la recherche clinique dans les maladies rares, la France en 4^e position au niveau européen

La localisation géographique des centres où sont réalisés les essais est également un critère qui a été analysé au cours de la rédaction de ce rapport, afin, notamment, d'identifier le positionnement de la France par rapport à nos voisins européens. Les études cliniques pouvant être multicentriques, notamment en fin de développement, un essai peut ainsi être localisé dans plusieurs régions. Bien que d'autres zones géographiques soient incluses, cette analyse se fonde principalement sur deux zones géographiques stratégiques :

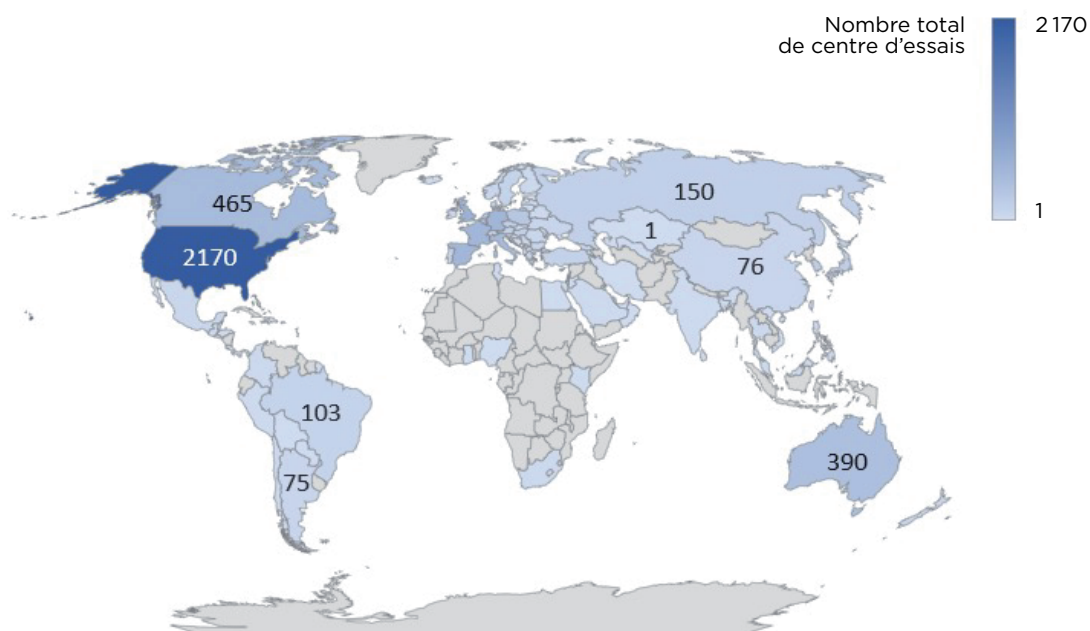
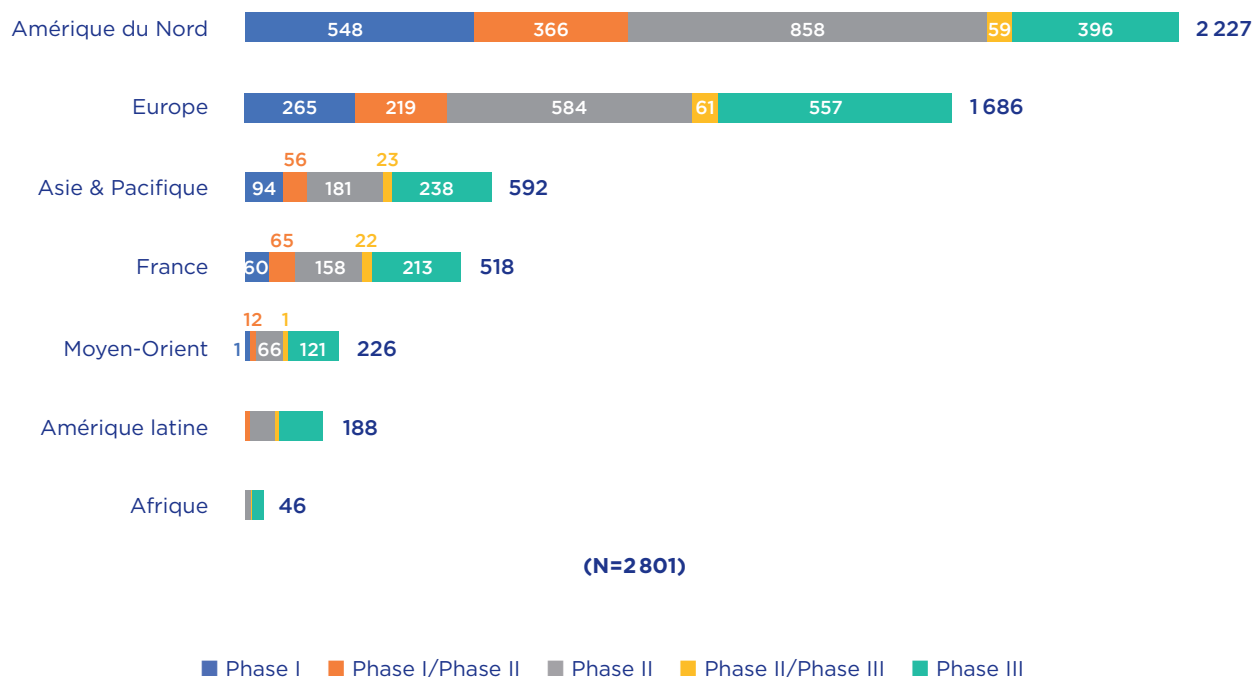
- L'Amérique du Nord, incluant les USA et le Canada,
- L'Europe, au sens continental du terme.

En Europe, une attention particulière a été apportée sur la France afin de quantifier l'implication de l'Hexagone dans la recherche clinique continentale et mondiale et de mettre

en exergue l'impact des efforts de structuration acquis grâce aux PNMR successifs. La figure 12 présente les résultats par phase et par zone géographique.

FIGURE 12

ESSAIS PRÉSENTANT À MINIMA UN CENTRE PARTICIPANT DANS UNE AIRE GÉOGRAPHIQUE ÉTUDIÉE



L'Amérique du Nord, principalement menée par les USA, est retrouvée en première position avec **78% des essais** qui bénéficient, a minima, d'un centre d'étude sur cette zone géographique. **L'Europe** arrive quant à elle en **2^e position avec 59% des essais**.

Le positionnement de l'Amérique du Nord est globalement homogène entre chaque phase de développement, avec pour les phases I, II et III respectivement 81%, 76% et 83% des essais qui bénéficient d'au moins un site d'inclusion dans cette région. La forte représentation de cette région s'explique notamment par le fait qu'une grande partie des industriels développant des thérapies dans les maladies rares sont originaires et/ou implantés sur ce territoire (50% des 10 maladies de l'analyse ayant le nombre d'essais le plus important des laboratoires développant des traitements dans les maladies rares sont américains) [32][33].

Pour l'Europe, tandis que moins de 40% des phases I bénéficient d'une implantation sur la région, ce pourcentage s'accroît progressivement avec le développement des thérapies, passant à 52% et 73%, respectivement pour les phases II et III.

Sur la zone Europe, le poids important des pays de l'EU5 (France, Grande-Bretagne, Italie, Allemagne, Espagne) est constaté (figure 13). **Pour la France, la dynamique observée est semblable à celle des autres pays de l'EU5**, avec un nombre d'essais ayant au moins un site d'inclusion sur l'Hexagone très faible pour les essais de phase I (8%). Le nombre d'essais présentant au moins un centre dans l'hexagone augmente cependant avec l'avancée dans le plan de développement clinique avec respectivement 14% et 44% pour les phases II et III.

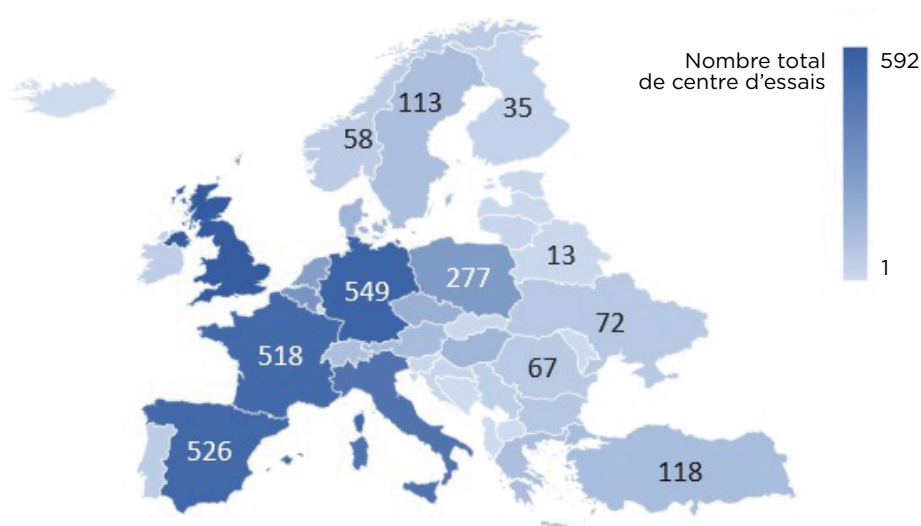
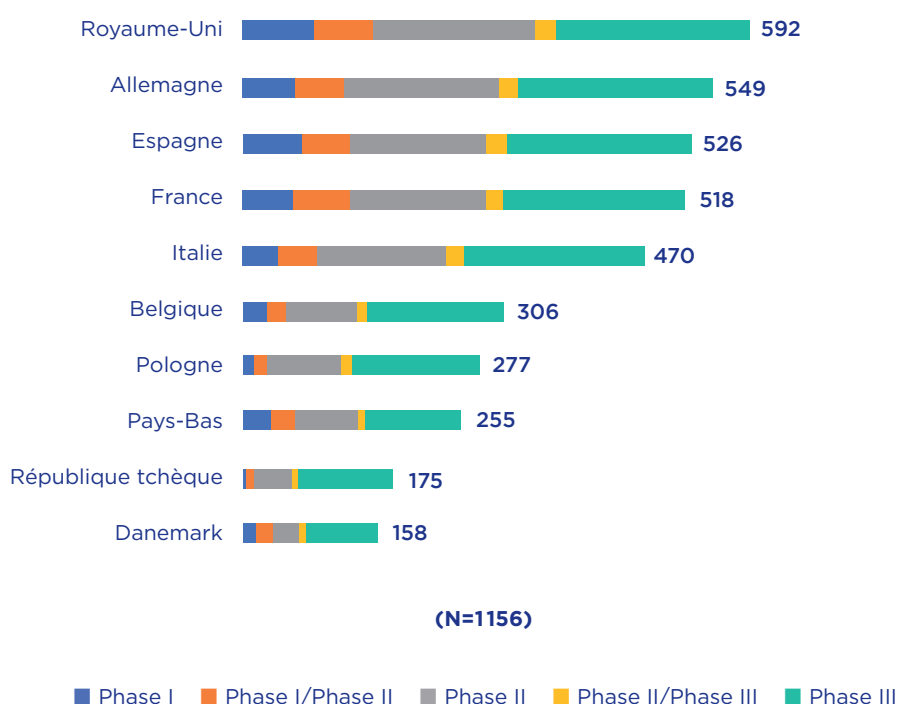
Comparativement aux autres pays européens, la France est retrouvée en 4^e position, **derrière le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne.**

L'implantation variable de la recherche clinique portant sur les maladies rares peut notamment s'expliquer par une disparité des réglementations spécifiques et des mesures de facilitation de la mise sur le marché des traitements des maladies rares. Selon Chan et al (2020), 92 pays/régions (46%) ont été identifiés comme disposant d'une législation, d'une réglementation ou de politiques facilitant l'accès des patients aux médicaments orphelins. Une partie de ces mesures a pour objectif de créer un environnement favorable au développement des médicaments orphelins et à la recherche clinique. Les Etats-Unis ont particulièrement encouragé la recherche clinique sur leur territoire via diverses mesures comme le financement de la recherche clinique des médicaments orphelins par le « Orphan Products Clinical Trials Grants Programme » de la FDA et par une subvention du National Institute of Health ou encore la déduction des impôts de 50% du montant investi dans les essais cliniques [37]. La France a également favorisé la recherche clinique, notamment via le PNMR 2 qui consacrait une partie de son plan à la recherche clinique et thérapeutique translationnelle et faisait la promotion du développement de la recherche clinique sur les médicaments hors ou en l'absence d'AMM à une échelle adaptée et avec des financements dédiés (programme hospitalier de la recherche clinique, appels à projets spécifiques, etc.). Le PNMR 2 assurait également « *dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche sur les maladies rares* » [21][38]. Dans le PNMR3, un

axe est dédié à l'impulsion d'un nouvel élan à la recherche sur les maladies rares avec un objectif de coordination de la participation des acteurs nationaux aux programmes européens comme l'EJPRD (*European Joint Programme Rare diseases*) de recherche clinique, fondamentale et translationnelle. L'EJPRD a été créée en 2019 et la France en assure le pilotage.

FIGURE 13

ESSAIS PRÉSENTANT À MINIMA UN CENTRE PARTICIPANT EN EUROPE



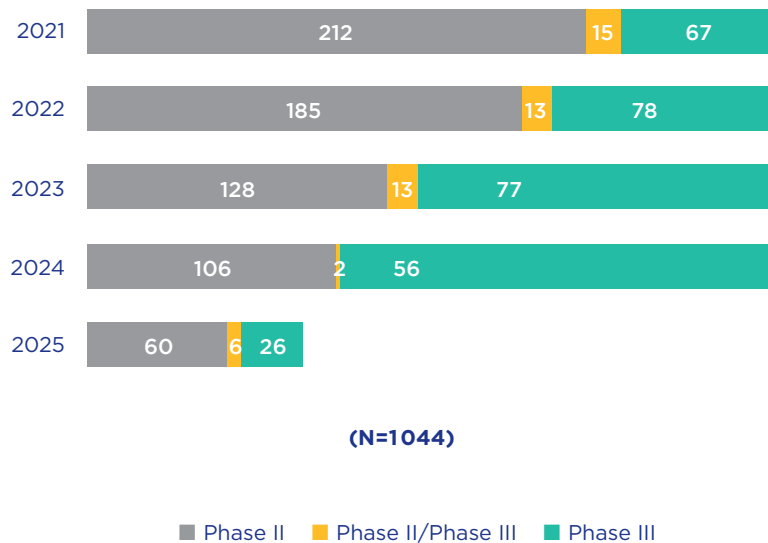
3.3. Un nombre important de phases III avec une fin prévue avant 2025, couvrant l'ensemble des aires thérapeutiques clinique dans les maladies rares, la France en 4^e position au niveau européen

L'un des objectifs de ce rapport est d'identifier les molécules qui pourront être mises à disposition des patients atteints de maladies rares dans un avenir proche. Ainsi, les essais de phases II, II/III et III ont été sélectionnés afin de déterminer les sorties de pipelines à venir. Sur les 1044 études, dont la fin est estimée entre

2021 et 2025, 691 essais sont en phase II, 49 essais en phase II/III et 304 essais en phase III. Les résultats sont présentés en figure 14. Les molécules concernées sont détaillées dans la suite du rapport.

FIGURE 14

NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES MR EN PHASES II ET III S'ACHEVANT ENTRE 2021 ET 2025



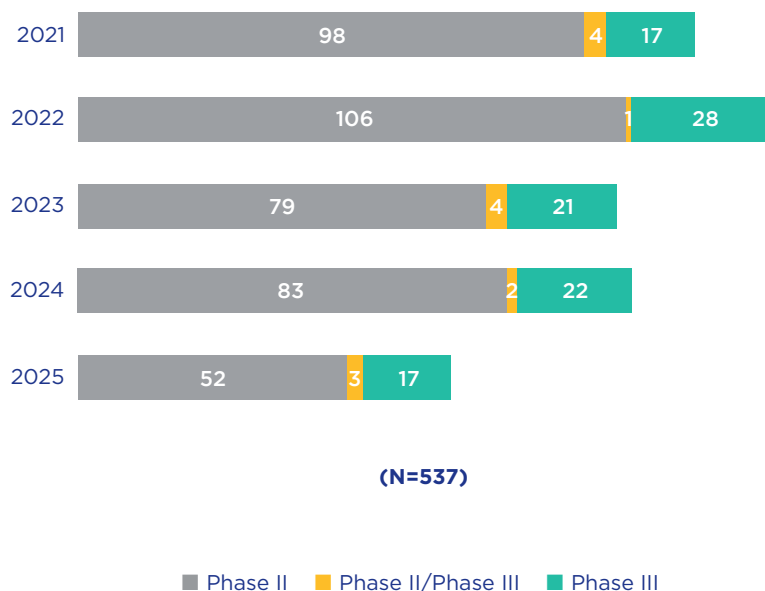
3.3.1 De nombreuses extensions d'indications attendues en oncologie rare, en association avec des chimiothérapies

Au total, 409 études de phase II, 13 études de phase II/III et 101 études de phase III ont été identifiées avec une fin estimée entre 2021 et 2025 (figure 15).

A court terme, les cancers rares les plus impactés par des sorties de pipeline sont les

FIGURE 15

NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE RARE DE PHASES II ET III S'ACHEVANT ENTRE 2021 ET 2025



lymphomes et leucémies rares ainsi que les cancers rares du rein (cancer à cellules claires). Plusieurs molécules, majoritairement associées à de la chimiothérapie, se distinguent en phase III : pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab. Il s'agit majoritairement de molécules déjà disponibles sur le marché dans d'autres indications et qui sont actuellement étudiées dans le cadre d'une extension d'indication. Les mécanismes d'actions concernés sont notamment les inhibiteurs de la synthèse de l'ADN, des immunosuppresseurs, des molécules agissant sur la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps ou encore des stimulants des lymphocytes T.

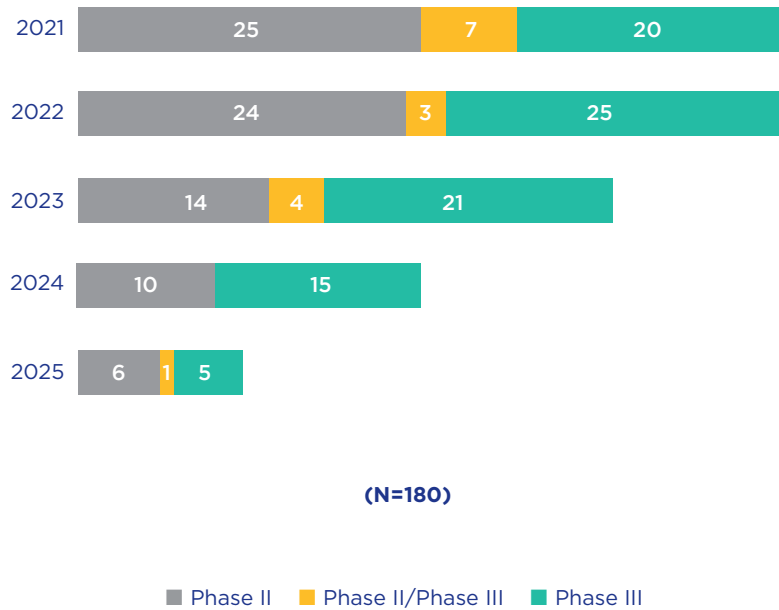
3.3.2 Des repositionnements thérapeutiques en pédiatrie porteurs d'espoirs, notamment dans les dystrophies musculaires, et les mucopolysaccharides

En pédiatrie, 79 études de phase II, 15 études de phase II/III et 96 études de phase III ont été identifiées avec une fin prévue entre 2021 et 2025 (figure 16). A court terme, les pathologies pédiatriques qui bénéficieront de sorties de pipeline sont notamment **la mucoviscidose, l'hémophilie A** ou encore **la dystrophie musculaire de Duchenne**.

L'une des spécificités de l'analyse des essais en pédiatrie est la forte variabilité des mécanismes d'actions évalués, particulièrement lorsque la comparaison est faite avec l'oncologie où un nombre restreint de mécanismes d'actions est testé dans un grand nombre d'essais. Cette diversité s'explique principalement par l'hétérogénéité des pathologies couvertes et donc des pathogenèses concernées. Parmi ces mécanismes, il est possible de noter une

FIGURE 16

NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES EN PÉDIATRIE DE PHASES II ET III S'ACHEVANT ENTRE 2021 ET 2025
(N =180)



majorité de correcteurs et potentialisateurs du gène régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (gène CFTR) mais aussi des stimulants de la sécrétion de sérotonine traitant par exemple l'épilepsie myoclonique juvénile.

Plusieurs mécanismes d'action se distinguent en phase III. Parmi eux, les correcteurs et potentialisateurs du gène CFTR (ivacaftor, lumacaftor, tezcaftor) dans le traitement de la mucoviscidose sont déjà utilisés en pratique courante sous forme de bi et trithérapies chez les patients de plus de 12 ans. Ces combinaisons sont à présent testées en phase clinique pour une extension à la population des enfants de moins de 12 ans. Au vu des premiers résultats cliniques observés, il est attendu que leur

mise à disposition pour cette sous-population s'accompagne d'une amélioration significative de la qualité de vie et de la fonction pulmonaire. En parallèle, des thérapies innovantes chez l'enfant sont également évaluées. On note par exemple la présence de thérapies géniques comme lumasiran dans l'hyperoxalurie primitive de type 1 (évalué fin 2021 par la HAS). A ce jour, un nombre limité de traitements est disponible et l'approche thérapeutique repose principalement sur des techniques éprouvées pour les enfants tels que l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie pour garantir une hydratation adéquate. L'arrivée de ce traitement permettrait d'éviter des procédures de ce type et ainsi impacter positivement la qualité de vie des jeunes patients.

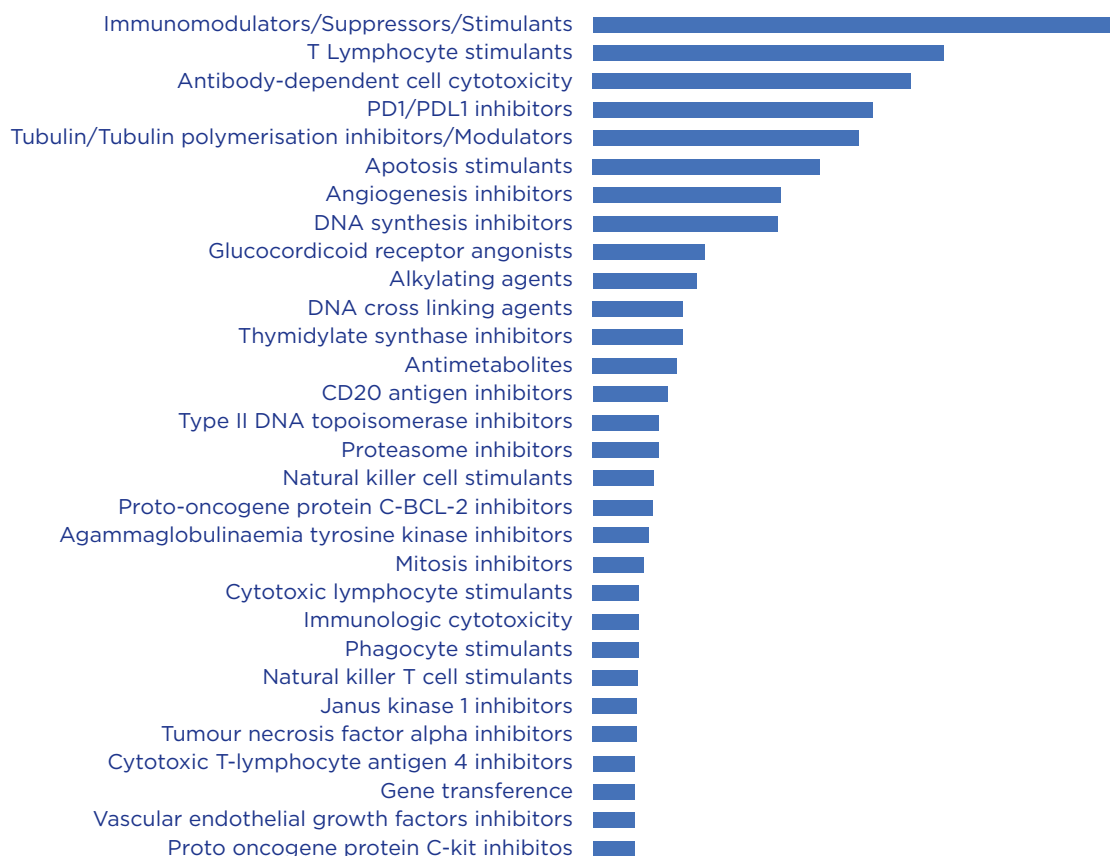
3.4. Une forte représentation des mécanismes d'actions habituellement retrouvés en oncologie rare, avec pour les maladies rares non oncologiques une émergence des thérapies géniques

L'analyse des mécanismes d'actions permet également d'obtenir des indices sur le type d'impact pouvant être attendu sur la prise en charge des patients. Au total, 936 mécanismes d'actions différents ont été identifiés et les 30 plus fréquents sont présentés en figure 17. Cette analyse montre que, parmi les 30 mécanismes d'actions les plus retrouvés dans l'analyse, la majorité sont déjà connus et une à plusieurs molécules s'appuyant sur ce mé-

canisme bénéficient déjà d'une AMM ; le repositionnement de molécules déjà existantes est, en effet, fréquent. C'est notamment le cas des mécanismes d'actions tels que les immunomodulateurs, les stimulants des lymphocytes T, ou les anti-PD1 et anti-PDL1 qui bénéficient tous d'une à plusieurs AMM en oncologie non rare et qui sont aujourd'hui testés dans des cancers à plus faibles prévalences. Ces repositionnements participent à l'innovation dans les

FIGURE 17

FRÉQUENCE DES 30 MÉCANISMES D'ACTION LES PLUS RETROUVÉS DANS L'ANALYSE



(N=1358, SOIT 48%)

maladies rares. En effet, des mécanismes d'action dont l'activité n'était encore connue pour certaines molécules peuvent être découverts lors d'un repositionnement. C'est par exemple le cas de l'hydroxycarbamide initialement développée en oncologie en raison de son action d'inhibiteur de la synthèse d'ADN. Par ailleurs, un rôle dans l'augmentation des concentrations d'hémoglobine fœtale a également été observé, menant à son développement dans la drépanocytose.

Par ailleurs, en raison du nombre important de molécules évaluées en association en oncologie, des mécanismes d'action « anciens » comme les inhibiteurs de la tubuline ou des agents alkylants sont retrouvés dans la figure 17.

Cette figure montre également la présence de mécanismes d'actions plus récents. C'est notamment le cas des thérapies géniques avec des mécanismes tel que le transfert de gène (27^e position sur 936). Ces traitements ont un intérêt fort pour la prise en charge de maladies génétiques telles que l'hémophilie A, la dystrophie musculaire de Duchenne ou encore les mucopolysaccharidoses. Il est ainsi possible de citer delandistrogene moxeparavec ou fordadistrogene movaparavec et les espoirs importants pour les patients atteints de

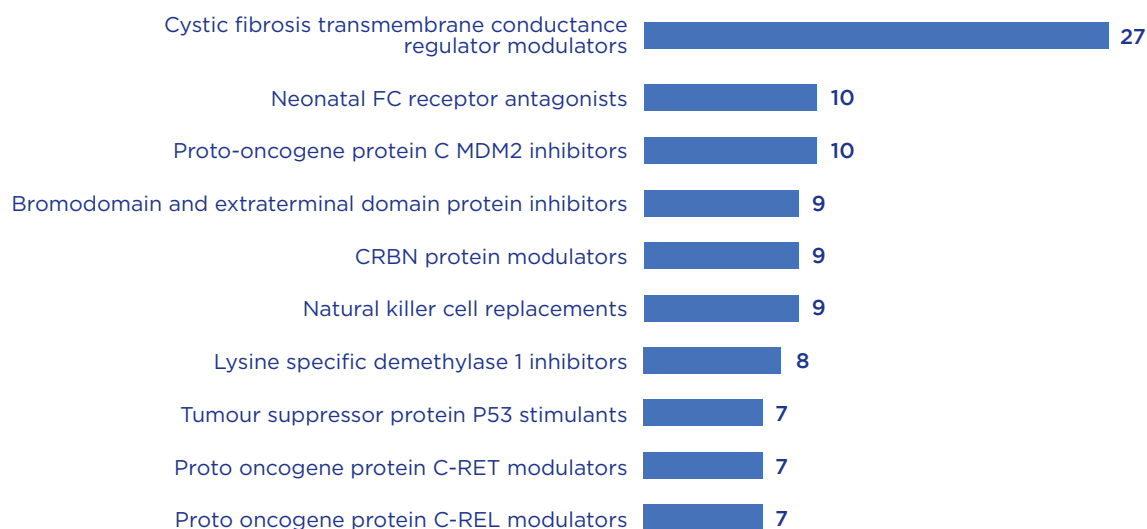
dystrophie musculaire de Duchenne qui sont aujourd'hui principalement traités à base de corticothérapie et kinésithérapie qui visent à soulager les symptômes. L'injection unique d'une thérapie génique permettrait d'alléger la prise en charge tout en améliorant les aspects de morbi-mortalité et de qualité de vie des patients.

En dehors de ces thérapies géniques, aucun « nouveau mécanisme d'action » (NMA, mécanisme d'action pour lequel aucune molécule ne dispose d'une AMM ou que cette AMM date de moins d'un an) n'a été identifié dans les 30 mécanismes d'actions les plus évalués dans le cadre de cette analyse. Cependant, des nouveaux mécanismes d'actions sont testés, en effet, un total de 424 « nouveaux » mécanismes d'actions (45%) a été identifié même si aucun n'est retrouvé dans les 30 mécanismes d'actions les plus représentés en nombre d'essais.

Il faut aller jusqu'à la 65^e position (en nombre de classement de mécanisme d'action par nombre d'essais) pour trouver le premier NMA de l'analyse (figure 18) à savoir les modulateurs du gène CFTR, mécanismes d'action actuellement évalués pour la prise en charge de la mucoviscidose, avec 27 essais en cours. Les autres nouveaux mécanismes d'action sont

FIGURE 18

10 NOUVEAUX MÉCANISMES D'ACTION LES PLUS REPRÉSENTÉS DANS L'ANALYSE



(N=121)

retrouvés loin derrière avec les antagonistes du récepteur FC néonatal (10 essais) et les inhibiteurs de la protéine proto-oncogène c mdm2 (10 essais). Parmi les modulateurs du gène CFTR, plusieurs molécules se distinguent,

telles que bamocafort ou elexacafort qui sont testées majoritairement en trithérapies avec des correcteurs et potentialisateurs du gènes CFTR (ivacaftor, tezacaftor) précédemment cités dans le paragraphe 3.3.2.

SYNTHÈSE

Ce rapport d'horizon scanning a pour objectif de dresser un état des lieux des innovations thérapeutiques qui seront mises à disposition des patients atteints de maladies rares dans les années à venir. Sur la base des observations réalisées, des pistes de réflexion et des recommandations ont été formulées dans la deuxième partie de ce rapport. Elles ont pour principal objectif de mettre en évidence les leviers à actionner pour favoriser le développement et l'accès des traitements dans les maladies rares.

- **2801 essais cliniques** (phases I à III) portant sur les maladies rares identifiés dans le cadre de ce rapport
- **80%** des études recensées en phases I à II et **17%** actuellement en phase III
- **France : 4^e position européenne et 5^e position mondiale** pour la recherche sur les maladies rares, (derrière les USA, le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne)
- Toutes phases confondues, **78% des essais** portant sur des maladies rares ont **inclus moins de 100 patients**
- **304 essais de phase III** actuellement en cours se terminant entre 2021 et 2025. Les pathologies qui bénéficieront le plus de ces sorties de pipeline sont les **lymphomes, leucémies rares, cancers rares du rein et mucoviscidose**
- **Une émergence des thérapies géniques** est observée dans les mécanismes d'action testés dans les essais maladies rares : **27^e position du mécanismes transfert de gène** sur 936 mécanismes d'action au total
- **L'oncologie rare** est l'aire thérapeutique pour laquelle la recherche clinique est la plus active avec **54% des essais évaluant des traitements dans des cancers rares** (solides et liquides)
- **Les essais pédiatriques (15% des essais analyses)** dans les maladies rares présentent un développement plus tardif que pour l'ensemble des pathologies rares avec **45% des essais en phase II/III et III** évaluant majoritairement des traitements dans **la dystrophie musculaire de Duchenne**
- **Les maladies rares non oncologiques** ont une dynamique semblable au développement des essais pédiatriques avec notamment **une prépondérance de la mucoviscidose, des dystrophies musculaires et fibroses**, maladies majoritairement pédiatriques
- **Plus d'un essai sur cinq (16%)** évalue une thérapie pour une pathologie rare non oncologique dont la **prévalence est comprise entre 1 à 9/100 000**

4. DES PROPOSITIONS COMPLÉMENTAIRES AU PNMR 3

pour améliorer la mise à disposition des patients de thérapies innovantes dans les maladies rares et améliorer leur parcours de vie

L'errance diagnostique étant très fréquente dans les maladies rares, de nombreuses disparités d'accès au parcours de soins sont observées pour les patients atteints de ces pathologies. Ces disparités sont également retrouvées au sein même du parcours (hétérogénéité des médecins spécialistes, suivi en ville *versus* en établissements médico-sociaux, ou en circuit hospitalier, diversité des handicaps et donc des acteurs impliqués dans la prise en charge, etc.), et au sein d'une même filière ou d'un groupe de patients atteints de la même maladie. Cela mène à d'importantes inégalités quant aux difficultés rencontrées par les patients, les aidants et les équipes soignantes, qu'il est compliqué de régler uniformément.

Malgré ces disparités, il existe un nombre important de problématiques communes à ces pathologies. Sur la base des analyses préliminaires réalisées et des recommandations des experts interrogés, une série de propositions ont été détaillées avec pour objectif d'améliorer le parcours de vie des patients.

Ces propositions se sont concentrées sur trois enjeux majeurs des maladies rares :

1. L'errance et l'impasse diagnostic,
2. L'impasse thérapeutique,
3. L'adaptation des systèmes de soins face à l'arrivée imminente d'innovations et au développement pérenne de ces traitements dans les maladies rares.

Parmi ces propositions des actions concrètes ont été avancées pour certaines problématiques, tandis que pour d'autres, des pistes de réflexion ont été proposées, nécessitant de réunir les parties prenantes et de pousser plus loin les réflexions compte tenu des enjeux. Pour rappel, ces recommandations n'ont pas pour objectif d'être exhaustives et se veulent ouvertes à la discussion.

Enjeu 1

Répondre à l'enjeu d'errance et impasse diagnostic

PROPOSITION 1

Sensibiliser et former l'ensemble des acteurs aux maladies rares en développant la culture du doute

ACTION 1

Soutenir les actions déjà mises en place par les Filières de Soins Maladies Rares (FSMR) dans le cadre du PNMR 3 professionnels de santé, paramédicaux

▼ **Formation initiale** : Renforcer l'intégration des maladies rares et de la pédiatrie au cursus universitaire des professionnels de santé (médicaux, paramédicaux) :

- Adapter le socle de compétences pour améliorer (si besoin), en collaboration avec les FSMR, le programme de formation des études médicales et paramédicales d'odontologie, maïeutique, pharmacie et de soins infirmiers, masseur-kinésithérapeute dans le cycle des études (mise en place d'enseignements libres).
- Intégrer, en partenariat avec les FSMR, un enseignement de sensibilisation aux maladies rares, ainsi qu'à la culture du doute face à un tableau clinique atypique, à l'errance et à l'importance de l'adressage vers des structures spécialisées en cas d'impasse diagnostique.

▼ **Formation continue** : Déployer un système de tutoriels/formations validés par les ordres professionnels et soutenu par la DGOS. Cette formation continue pourra prendre un format numérique via le déploiement d'une plateforme commune à toutes les filières de santé maladies rares et à destination des professionnels de santé médicaux et paramédicaux.

▼ Sensibiliser les plateformes territoriales d'appui (PTA) et les dispositifs d'appui à la coordination (DAC) pour faciliter la coordination des professionnels de santé et l'orientation des patients en cas d'errance diagnostique.

▼ Mettre à disposition des médecins de premier recours des outils en cas de d'errance diagnostique la culture du doute en utilisant des nouvelles technologies telles que l'intelligence artificielle, des algorithmes ou encore des bases de données avec pour objectif de faciliter l'identification de patients atteints de maladies rares.

.../...

ACTION 2

Sensibiliser le grand public au sujet des maladies rares et aux outils disponibles pour s'orienter dans l'écosystème santé

➤ Déployer une campagne générique de sensibilisation aux maladies rares et aux outils existants (Maladies Rares Info Service, centres de références, etc.). Cette campagne pourra être construite et pilotée par les pouvoirs publics et les associations de patients et relayée par l'ensemble des parties prenantes, dont les industriels du médicament. Les acteurs du secteur médico-social peuvent également être des partenaires pour ce type de campagne, et jouer un rôle essentiel dans l'orientation des patients vers les CRMR. Cette campagne grand public pourra accompagner le lancement d'un potentiel PNMR 4.

➤ Donner plus de visibilité au service Maladies Rares Info Services et encourager la communauté médicale et paramédicale à communiquer sur l'existence de ce service.

Une grande partie des patients atteints de maladies rares et des aidants les accompagnants rencontrent des difficultés au cours de leur parcours de soins, et cela, dès le diagnostic. On parle alors d'errance diagnostique, définie comme «*la période au cours de laquelle un diagnostic se fait attendre, ou simplement l'absence d'un diagnostic pertinent*» [39]. Les enfants jusqu'à 6/7 ans sont particulièrement touchés par ce phénomène suggérant une moindre considération de leurs symptômes [40][12]. Le rapport Erradiag d'Alliance Maladies Rares a montré qu'entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic d'une maladie rare, il s'écoule en moyenne 2 ans. Ce délai s'étend à 5 ans pour plus de 25% des patients [12].

Les experts s'accordent à dire que ce phénomène d'errance diagnostique est en partie lié à un manque de connaissances de la communauté médicale qui a été confirmé par une enquête menée en 2020 par Maladies Rares Info Services et les FSMR : **près de la moitié des professionnels de santé estime ne pas avoir une connaissance suffisante** de ce type de pathologies et plus de 35% des médecins n'ont pas l'automatisme d'évoquer un diagnostic de maladie rare lorsqu'ils sont confrontés à des symptômes inhabituels [41]. C'est notamment le cas de certains signes cliniques tel que le déficit musculaire dans les premières années de la vie de l'enfant qui n'est que peu associé

à des maladies rares neuromusculaires. Une détection tardive de symptômes ou signes cliniques de ce type peut mener à une perte de chance pour le patient dans le cas d'une dystrophie musculaire par exemple.

Ce manque de connaissances s'explique notamment par une faible intégration de la thématique aux différents cursus universitaires. Seule la pédiatrie y est retrouvée, bien que de manière très limitée et ne traitant pas particulièrement des pathologies rares. Par ailleurs, le nombre important de pathologies rares, leur grande diversité et leur complexité accentue la problématique [38][40].

Des mesures pour améliorer la connaissance de la communauté médicale ont été formulées dans le PNMR 3, notamment au travers de l'axe 9 : «*Former les professionnels de santé et sociaux à mieux identifier et prendre en charge les maladies rares*». Cette mesure envisage notamment de renforcer la politique de formation initiale sur les cursus médecine, pharmacie et biologie ainsi que de développer les formations continues dans le domaine des maladies rares et d'encourager les formations mixtes professionnels/malades et entourage.

Des premières actions concrètes ont été mises en place par les FSMR, en intégrant de nombreuses formations aux cursus universitaires

4. Des propositions complémentaires au PNMR 3

médicaux et paramédicaux. C'est le cas des unités d'enseignements libres qui ont été mises en place pour les étudiants en médecine de 1^{er} et 2^e cycle. De plus, dans le cadre de la réforme du 2^e cycle des études de médecine de 2022, les filières ont aidé à l'intégration de la thématique des maladies rares et de l'organisation des soins dans les programmes universitaires. En plus des étudiants en médecine, il est important de considérer également les autres professions de santé (pharmaciens, sage-femmes, infirmières, kinésithérapeutes, dentistes, etc.) pouvant bénéficier de ce type d'initiative.

La formation continue a également bénéficié d'évolutions en faveur des maladies rares avec le développement de plusieurs diplômes universitaires (DU) et interuniversitaires (DIU). Depuis 2019, 4 DIUs⁽⁷⁾ ont été développés par la filière DéfiScience, la filière AnDDI-Rares, la filière FAI²R et la filière Cardiogen. D'autres formats de formation ont également été déployés par la filière RespiFil qui met à disposition des séminaires en ligne « *ChILD Classification systems and diagnostic algorithms for over 2 years* » ou encore la filière FIMATHO qui permet aux médecins d'assister gratuitement à certains cours du DIU d'hépatologie, gastro-entérologie et nutrition pédiatrique.

Ces initiatives vont dans le sens des mesures du PNMR 3 et mériteraient d'être soutenues et étendues non seulement à d'autres FSMR mais également à la formation continue et à tous les professionnels de santé (pharmaciens, sage-femmes, infirmières, kinésithérapeutes, dentistes, etc.). **L'objectif ici n'est pas de former l'ensemble de la communauté médicale et que tous les professionnels de santé deviennent des experts des maladies rares, mais de créer des automatismes, la culture du doute, pour favoriser l'orientation et l'adressage des patients vers des structures spécialisées et favoriser ainsi le dépistage et le diagnostic.**

Il est également important de noter qu'à ce jour aucune évaluation de l'impact des actions déjà mises en place n'a été réalisée. Bien que plusieurs années soient probablement nécessaires avant de pouvoir mesurer leur portée, il est essentiel de dresser le bilan afin de pou-

voir adapter les futures décisions politiques concernant la sensibilisation des professionnels de santé aux maladies rares.

Par ailleurs, il serait pertinent d'ancrer davantage la prise en charge des patients atteints de maladies rares au travers des dispositifs d'appui pour la coordination (DAC) existants comme les plateformes territoriales d'appui (PTA). Les DAC⁽⁸⁾ sont des structures mises en place et financées par les ARS pour améliorer la coordination au sein de la région. Ce dispositif facilite la coordination des parcours de santé des patients et soutient les professionnels de santé, en particulier les médecins traitants, dans la prise en charge des situations complexes, ce qui est souvent le cas chez les patients atteints de maladies rares. Le DAC peut alors être un support précieux de premier recours pour les professionnels de santé lorsqu'un patient est dans une situation d'impasse thérapeutique. Il est donc nécessaire de sensibiliser ces dispositifs de coordination aux diverses spécificités associées aux maladies rares afin qu'ils puissent soutenir au mieux les équipes médicales dans l'évaluation de la situation du patient et son orientation.

Enfin, dans le cadre de l'essor des solutions digitales en santé et particulièrement de l'intelligence artificielle (IA), de nombreux outils d'aide au diagnostic et à la décision ont été développés ces dernières années. Parmi elles, l'IA PEDIA[43] qui permet le diagnostic de plusieurs troubles génétiques, dont ceux liés à la mucopolysaccharidose ou encore au syndrome de Mabry, à partir d'un système de reconnaissance des caractéristiques faciales croisées avec les données génétiques du patient. Des outils de ce type pourraient être déployés à grande échelle auprès des médecins de premier recours afin de mieux faire connaître les maladies rares et d'accompagner les professionnels de santé dans les phases de diagnostic complexes.

Les professionnels de santé ne représentent pas les seuls acteurs à informer sur les maladies rares. **Il existe un manque de connaissances important chez le grand public, et parfois également chez les patients et les aidants.** La plupart des patients touchés par une maladie rare ne savent pas que la maladie qui les atteint fait partie de ce groupe de patholo-

gies, la définition étant souvent confuse voire inconnue.

En France, des actions pour sensibiliser le grand public sont déployées depuis de nombreuses années, notamment par les associations de patients. C'est le cas de l'Association Française contre les Myopathies (AFM) Téléthon qui agit depuis 35 ans en faveur de la recherche sur les maladies rares, d'Eurodis qui a instauré en 2008 une journée internationale des maladies rares déclinée au niveau national dans plusieurs pays ou encore de la campagne «*Mets tes baskets et bats la maladie*» de ELA.

Néanmoins, une enquête sur l'accès à l'information⁽⁹⁾ menée en 2012 par l'observatoire des maladies rares a montré que pour deux tiers des malades en errance diagnostique⁽¹⁰⁾, l'information dont ils disposaient était insuffisante. Pour la moitié des personnes interrogées⁽¹¹⁾, ils souhaitaient compléter l'information dont ils disposaient. Ainsi, le développement d'initiatives pour sensibiliser le grand public est aujourd'hui essentiel afin de rendre le patient davantage acteur de sa prise en charge et ainsi participer à réduire l'errance diagnostique. Les actions menées par le passé ne sont pas suffisantes et doivent être complétées afin de fournir tous les outils à la population française pour appréhender les problématiques liées aux maladies rares. **Une campagne générique de sensibilisation à l'existence des maladies rares et aux outils existants pourra être déployée, notamment pour accompagner le lancement du PNMR 4 et améliorer la visibilité du dispositif « Maladies Rares Info Services ».**

(7) Diplôme Inter-Universitaire (DIU) Déficience intellectuelle - Handicap mental, filière DéfiScience DIU maladies cardiaques héréditaires ou rares, filière Cardiogen, DIU - Dysmorphologie, anomalies du développement et syndromes polymalformatifs, filière AnDDI-Rares, DIU Maladies rares – Comprendre les particularités de la conception et de la conduite d'un essai thérapeutique, les filières de santé maladies rares FAI²R et AnDDI-Rares.

(8) Au sein d'un même territoire, plusieurs dispositifs peuvent venir en appui des parcours de santé de la population sur des problématiques différentes, rendant leur intervention peu lisible (plateformes territoriales d'appui (PTA), MAIA, des réseaux de santé, CTA et CLIC). C'est pourquoi ces dispositifs sont progressivement amenés à s'unifier en un dispositif unique, le dispositif d'appui à la coordination (DAC) d'ici juillet 2022.

(9) Avant d'avoir contacté Maladies Rares Infos Service.

(10) Parmi les participants à l'enquête, une partie des participants malades n'avait pas été encore diagnostiqués.

(11) 50 % des participants de l'études étant des personnes malades et 40 % des proches.

PROPOSITION 2

Elargir le dépistage néonatal

ACTION 3

Compléter l'analyse de la HAS sur le dépistage néonatal par une évaluation de l'impact économique pour soutenir l'extension du programme de dépistage néonatal à de nouvelles pathologies

↳ Accélérer la mise en place en pratique courante du dépistage des 7 erreurs innées du métabolisme (EIM) pour lesquelles la HAS a fait une recommandation en février 2020.

↳ Prévoir des bilans réguliers de la mise en place des nouveaux dépistages néonataux (DNN).

ACTION 4

Etendre le scope des pathologies concernées par l'analyse de la HAS à toutes les maladies rares pour lesquelles une prise en charge précoce, qu'elle soit médicamenteuse ou non, a un impact significatif sur l'espérance et la qualité de vie

ACTION 5

Soutenir une harmonisation des dépistages néonataux au niveau européen

L'errance diagnostique n'est pas sans conséquence, que ce soit sur le plan humain ou économique : **délais d'accès aux traitements** entraînant des pertes de chances et des taux de mortalité et de morbidité plus importants, **surcoûts économiques** liés à la démultiplication de certains examens et traitements médicaux nécessaires à la prise en charge de l'aggravation de la pathologie, **impact psychologique sur le patient et sur l'ensemble de la famille**, etc. Plusieurs études ont chiffré certains de ces impacts :

→ **Erreurs de diagnostic et prise en charge médicamenteuse non-adaptée** : selon l'enquête de l'Observatoire des maladies rares de 2012, 46% des participants ont été confrontés à des erreurs au cours de la phase de diagnostic [41], pouvant mener à un impact sur la survie des patients qui se voient délivrer un traitement non adapté à leur situation [12].

→ **Retards de diagnostic** : près de deux tiers des personnes interrogées lors de la même enquête estiment que leur état de santé s'est dégradé en l'absence de diagnostic [44].

→ **Retards de mise sous traitement** : un délai d'environ 2,5 ans entre l'apparition des symptômes et le diagnostic définitif a été mesuré pour la Dystrophie Musculaire de Duchesne (DMD) [40][42][42]. Ce délai est à l'origine d'une perte de chance importante car plus la prise en charge adaptée est initiée tôt, plus son impact sur la progression de la maladie est important [46].

Cette errance et ses conséquences peuvent en partie être évitées par la mise en place de programmes de dépistage. Ces programmes permettent d'identifier des patients touchés par une maladie spécifique dans la population générale, pouvant ainsi donner lieu à une prise en charge rapide, dans le but d'améliorer le pronostic. C'est le cas des patients atteints d'acidurie isovalérique (IVA) qui sont susceptibles d'être touchés par des lésions neurologiques irréversibles s'ils ne sont pas pris en charge suffisamment tôt. Pour ces patients, l'instauration d'un traitement adapté permet d'atténuer la gravité de la pathologie [44][45]. Ainsi, à la

suite de la recommandation de la HAS, le dépistage de l'acidurie isovalérique a été ajouté au programme de dépistage néonatal français en 2020.

A ce jour, seules 6 maladies rares sont dépistées à la naissance en France. C'est peu en comparaison de certains de nos voisins européens qui bénéficient de politiques de dépistage néonatal plus larges :

→ **Royaume-Uni** : 9 maladies rares intégrées au programme de dépistage néonatal ainsi qu'un dépistage anténatal de la drépanocytose chez les parents [48].

→ **Portugal** : 25 maladies intégrées au programme de dépistage [49].

→ **Italie** : pays cité comme « modèle » par EURODIS en termes de dépistage néonatal, avec plus de 40 maladies métaboliques héréditaires dépistées en 2019 intégrées au programme dépistage néonatal étendu [49].

En 2018, le PNMR avait désigné la HAS pour la réactualisation de la liste des critères permettant de recommander la mise en œuvre de nouveaux DNN [21]. La HAS a abondé dans le sens d'une extension du programme de dépistage français pour se rapprocher de ce qui est mis en place à l'étranger en recommandant d'ajouter 7 nouvelles maladies aux actions de dépistage (soit un total de 13 maladies dépistées). Cependant, ces recommandations n'ont pour le moment pas été appliquées et la France reste sur un total de 6 maladies dépistées [47].

Ainsi, la France doit aller plus loin dans la mise en place de mesures de dépistage pour réduire l'errance diagnostique. Plusieurs actions peuvent être déployées dans ce sens :

→ **Compléter l'analyse menée par la HAS par une réflexion économique afin d'étendre les arguments en faveur du déploiement des dépistages recommandés et donc d'accélérer la mise en place des 7 autres dépistages des EIM préconisés.** Le déploiement de nouveaux dépistages reste coûteux et implique un certain inves-

tissement de la part de la collectivité. Dans un contexte de budget public limité, ou des dépenses complémentaires peuvent apparaître comme un frein, **des bilans réguliers doivent être effectués** notamment pour mesurer les économies potentielles attribuables à la mise en place de nouveaux dépistages néonataux. Ces bilans permettraient également de soutenir les recommandations de la HAS en apportant une vision économique. L'analyse menée peut aller **au-delà des pathologies déjà couvertes par la HAS** en intégrant les maladies rares pour lesquelles une prise en charge précoce, qu'elle soit médicamenteuse ou non, a **un impact significatif sur l'espérance et la qualité de vie**. Bien que cette réflexion soit encore très préliminaire et que les modalités opérationnelles doivent encore être discutées, il semble essentiel que l'approche qui sera déployée s'appuie sur une démarche collégiale, intégrant les pouvoirs publics, mais également les associations de patients, les académiciens et les industriels du médicament.

→ **En parallèle, une harmonisation des programmes de dépistage, et notamment du dépistage néonatal, au niveau européen permettrait de gommer les disparités des politiques nationales observées. De nombreuses actions sont déjà menées à un niveau européen pour faciliter l'accès des patients aux traitements notamment par l'association EURODIS [50].** Bien qu'à ce jour le parlement européen n'envisage pas de collaboration européenne en matière de dépistage, une réflexion commune plus approfondie autour de la mise en place d'une liste de maladies recommandées à détecter dans les programmes nationaux permettrait d'améliorer l'accès à des prises en charge adaptées à l'ensemble des patients européens. Cette liste devra néanmoins prendre en compte les prévalences des maladies de chaque pays, qui peuvent présenter de fortes variations au sein de l'espace européen pour certaines pathologies.

Enjeu 2

Répondre à l'enjeu d'impasse thérapeutique

PROPOSITION 3

Renforcer la prise en compte des spécificités de développement clinique dans les maladies rares des procédures d'autorisation et d'accès au marché

ACTION 6

Former les Comités de Protection des Personnes (CPP) aux spécificités méthodologiques des essais cliniques dans les maladies rares en impliquant les associations de patients, les experts pertinents et les FSMR

ACTION 7

Faire intervenir les centres experts dans le processus d'évaluation afin de diminuer les délais d'autorisation des essais cliniques dans le cadre d'innovations dans les maladies rares

ACTION 8

Adapter la méthodologie d'évaluation de référence en fonction des spécificités du développement clinique dans les maladies rares (prise en compte de critères de substitution dans les maladies rares, effectifs faibles de patients, etc.)

Lors du développement d'une nouvelle thérapie, la mise en place d'un essai clinique fait l'objet d'une autorisation octroyée par l'ANSM et d'un avis émis par le CPP. L'ANSM et le CPP ont 60 jours pour se prononcer sur un dossier. Cependant, une analyse du Leem (2021) menée à partir de données datant de 2020 a montré que ces échéances ne sont pas respectées, avec des délais plus longs observés pour les maladies rares par rapport aux autres aires thérapeutiques. Le délai moyen entre le dépôt du dossier auprès de l'ANSM/ CPP et l'autorisation de l'essai est de 117 jours en phase pilote⁽¹²⁾ pour les maladies rares versus 103 jours pour toutes les maladies [51]. Le délai avant obtention de l'avis des CPP est particulièrement long, notamment pour les phases précoces dans les maladies rares (101 jours vs 88 jours toutes pathologies confondues). Bien que les étapes de mise en place du premier centre et l'inclusion du premier patient réduisent le délai total de mise en place de l'essai clinique à 253 jours grâce à l'organisation en filière, cela reste au-delà du délai officiel de 120 jours. En excédant cette période, l'attractivité de la France pour la réalisation de phases cliniques est fortement restreinte. En effet, pour déterminer les pays impliqués dans leurs études cliniques, les laboratoires pharmaceutiques se basent sur plusieurs critères de sélection tels que la prévalence de la maladie dans le pays, l'aptitude du pays à conduire l'essai clinique dans les conditions prévues au protocole, la qualité de la prise en charge, les coûts de l'essai clinique dans le pays mais également les délais de mise en place de l'essai.

Dans le contexte des maladies rares où l'accès rapide aux traitements est une priorité, certaines entreprises pharmaceutiques ou CRO (*Contract Research Organization*) internationales favorisent des pays avec une faible complexité et une rapidité des démarches administratives. C'est le cas du Royaume-Uni qui présente un délai de 14 à 30 jours pour la *Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) ou de l'Allemagne qui présente un délai moyen de 25 jours pour la *Verband Forschender Arzneimittelhersteller* (VFA) et de 51 jours pour son comité éthique [52][53]. Les délais observés en France expliquent, en partie, la perte d'attractivité observée au cours de l'analyse géographique menée dans ce rap-

port, où la France est retrouvée en 4^e position au niveau européen, derrière le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne.

Bien que les autorités françaises aient dernièrement déployées de nombreuses initiatives (mis en place du contrat hospitalier unique en 2014, dispositifs Fast-track de l'ANSM, etc.) pour diminuer ces délais et ainsi s'inscrire comme partenaire de choix dans le paysage de la recherche clinique, ces efforts ne sont pas suffisants et doivent être poursuivis [54]. Pour être compétitive, la France doit donc se rapprocher des délais d'autorisation d'essais cliniques de 4 à 6 semaines observés dans les pays les plus attractifs (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne). **Pour cela, plusieurs actions complémentaires peuvent être mises en place et cela débute par la sensibilisation des CPP aux spécificités méthodologiques des essais cliniques dans les maladies rares.** Une première avancée a été observée avec le plan « ambition CPP 2020-2022 » et a permis la mise en place de CPP dédiés au règlement européen des médicaments. **Cependant, il reste nécessaire de former ces CPP sur les particularités des essais cliniques évaluant des traitements dans les maladies rares. Cette formation pourra être délivrée par des experts des pathologies concernées, des associations de patients et les FSMR ; une consultation systématique des centres experts maladies rares pourra également être mise en place** [52]. En fournissant aux membres des CPP l'ensemble des informations nécessaires à l'évaluation, il serait possible d'accélérer les procédures et donc de réduire les délais de mise en place des phases cliniques.

Le délai d'obtention d'une autorisation pour la mise en place d'un essai clinique n'est pas le seul frein à une mise à disposition rapide de traitements innovants. Comme évoqué en introduction, l'évaluation des données cliniques au cours de la procédure d'accès au marché français peut également être complexifiée en raison des spécificités de ces pathologies.

(12) Une phase pilote correspond à un micro-déploiement, un test en conditions réelles, mais à échelle réduite.

4. Des propositions complémentaires au PNMR 3

Il n'existe à ce jour aucun dispositif d'évaluation dédiée aux traitements orphelins par la HAS qui prend en compte les spécificités méthodologiques des maladies rares, notamment les effectifs faibles de patients. De la même manière, les critères dit «classiques» dans les essais cliniques (survie globale, suivi de biomarqueurs validés tels que l'HbA1c dans le diabète, etc.) ne sont pas toujours applicables dans les maladies rares et l'utilisation de critères de substitution (*surrogate markers*) est souvent nécessaire et rend les méthodologies de référence difficilement applicables. **Pour faire face à ces difficultés et favoriser une meilleure compréhension des spécificités de la pathologie analysée au moment de l'évaluation, les filières et réseaux des maladies rares ayant l'expertise pertinente pourraient être sollicités tout au long du processus.**

C'est dans cette lignée que le ministre de la santé Olivier Véran a saisi la HAS en octobre 2021 afin «*d'adapter l'évaluation au contexte du produit de santé évalué, en intégrant de nouvelles approches méthodologiques permettant de conduire des essais cliniques compatibles avec une identification et une mise à disposition rapide des traitements présumés innovants tout en permettant de préserver la qualité de la démonstration et la validité des résultats obtenus*». En réponse à cette saisine, la HAS a lancé un appel à contribution le 2 novembre 2021 sur le développement de l'expertise méthodologique dans de nouveaux types d'essais cliniques et l'analyse d'approches peu ou non conventionnelles de recherche clinique [55].

PROPOSITION 4

Accompagner et faciliter la génération et la collecte de données du suivi des patients traités

ACTION 9

Fournir des moyens aux établissements pour permettre de générer des données de qualité de façon structurée, précise et en temps réel, ce qui permettra notamment de préserver le temps médical

▾ Fléchages de financements type MERRI au niveau du service pour assurer la qualité, la précision et la pertinence des données.

Déploiement de moyens financiers et juridiques complémentaires, notamment à travers la facilitation des partenariats publics/privés pour la mise en place et réalisation d'études en vie réelle notamment.

.../...

ACTION 10**Supporter la collecte de données requises lors d'un accès précoce, tout en respectant les délais impartis par les autorités**

- ↘ Confronter la faisabilité par des discussions et engagements tripartites, HAS, Filières MR et industriels impliqués.
- ↘ Déploiement d'une plateforme unique de remontée des données.
- ↘ Mise en place de structures réglementaires relai permettant de faire le lien entre les industriels du médicament et les établissements de santé afin de permettre le financement d'ARC (Attaché de Recherche Clinique).
- ↘ Mettre en place de contrats de collaboration afin de professionnaliser le recueil de données.

ACTION 11**Faciliter un accès rapide aux données et en garantir l'interopérabilité en initiant une démarche de professionnalisation de la gestion, structuration et demande d'accès aux données des bases nationales type Health Data Hub**

Si les méthodologies d'évaluation doivent évoluer et prendre en compte les spécificités des maladies rares, la génération et la collecte de données doivent également être facilitées. En raison des prévalences individuelles faibles des maladies rares, pouvoir collecter et traiter des données relatives aux patients est un enjeu majeur, que ce soit en amont ou en aval des procédures d'accès au marché. Cependant, le processus de génération de données peut s'avérer complexe, long et coûteux :

- Complexe et long, car collecter des données représente une charge de travail supplémentaire pour les professionnels de santé (médecins, équipes soignantes, pharmaciens, etc.) qui sont tenus de renseigner ces données au sein de bases de données ou de cohortes existantes, dans un contexte où le temps médical est limité. De plus, le recueil d'un certain nombre de variables maximum lors de divers temps de recueil (initiation, première administration, suivi et fin de traitement) nécessite la mise en place d'une organisation coûteuse en temps.

Enfin, les données recueillies peuvent également manquer de maturité, ce qui rend l'analyse de ces dernières difficiles.

- Coûteux, car la génération de données nécessite la mise en place d'outils de remontée et de maintien de la donnée de qualité dans un environnement sécurisé.

Pour accompagner les professionnels de santé et les établissements dans la collecte et la mutualisation des données relatives aux maladies rares, cette remontée de données doit être organisée afin d'en assurer sa qualité et sa systématisation. **Certains projets de ce type ont déjà été mis en place et les résultats obtenus sont en faveur d'une généralisation. C'est notamment le cas des projets lauréats de l'appel à Projets FAVA-Multi 2021 [49][58] :**

- Pour le centre de compétence Maladies Vasculaires Rares du CHU de Bordeaux, l'objectif était d'augmenter la saisie dans la base de données BaMaRa en finançant des ARC.

4. Des propositions complémentaires au PNMR 3

→ De même, le CHRU de Strasbourg avait pour objectif l'augmentation de la saisie dans les bases de données BaMaRa et CIROCO (amélioration pour BaMaRa⁽¹³⁾ et reprise de la saisie dans CIROCO⁽¹⁴⁾) en déployant plusieurs actions :

- Recrutement d'une technicienne d'étude clinique (TEC) pour l'organisation de la saisie (DRCI des hôpitaux universitaires de Strasbourg)
- Information par la TEC et la coordinatrice de tous les intervenants du centre de compétence, adaptation et diffusion des documents pour l'information et l'accord éventuel du patient
- Transmission par les intervenants des noms des patients ayant donné leur accord à la TEC
- Saisie des données par la TEC
- Actualisation et amélioration de la qualité des données déjà saisies

Ainsi, **en déléguant la remontée de ces données à des profils de type Attaché de Recherche Clinique (ARC)**, il serait possible de dégager du temps médical tout en assurant une qualité et une complétude élevées de la remontée de données. **Ces profils ARC pourront être rémunérés via l'attribution d'une partie des financements MERRI** (Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation) qui seront fléchables au niveau du service concerné. 'autres types de financements peuvent également être déployés. En effet, la HAS dans son guide méthodologique «études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux» de juin 2021 rappelle qu'afin d'anticiper les besoins de données en vie réelle pour l'évaluation des produits de santé, la mise en place de registres dans les maladies rares peut être réalisée dans le cadre de partenariat public/privé notamment via le biais des FSMR [50][59]. Bien que ce soit une demande récente de la HAS, soutenue par ailleurs par le

plan innovation Santé 2030 du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) dans son axe «Accompagner la mise en œuvre d'expérimentations en vie réelle et la conduite de premières étapes industrielles», son implémentation n'en reste pour le moment pas moins faible et doit être supportée.

Il est donc essentiel de **fournir des moyens aux établissements pour permettre de générer des données de qualité de façon structurée, précise et en temps réel, d'autant plus qu'un des piliers majeurs de la réforme de l'accès dérogatoire de la HAS de juillet 2021** est de renforcer la collecte de données observationnelles pour les médicaments éligibles dans le cadre des maladies rares, graves et invalidantes [51]. Pour rappel, cette réforme vise à un accès plus précoce à des médicaments innovants pour des patients en impasse thérapeutique ne rentrant pas dans les critères d'éligibilité des essais cliniques déjà en place.

Depuis l'intégration du nouveau dispositif d'accès précoce en 2021, ce recueil de données est obligatoire et à la charge des industriels. Il est réglementé par un Protocole d'Utilisation thérapeutique et de Recueil de Données (PUT-RD) qui vise à rassembler toutes les informations pertinentes sur le médicament et son utilisation (effets indésirables, efficacité, etc.) mais aussi à recueillir les données des patients traités, particulièrement la qualité de vie dont l'absence doit être justifiée par les industriels. Les patients ou les aidants ont également la possibilité de prendre part à ce recueil de données en répondant aux *Patients Reporting Outcome Measures* (PROMs) ou questionnaire de qualité de vie [51]. Dans le guide publié par l'ANSM et la HAS, une exigence de collecte de 90% des données est demandée, complexifiant encore plus le processus.

Ces données peuvent être jointes au dossier de demande pour compléter les RCT et ensuite transmises dans les dossiers de demande de remboursement afin d'éclairer les décisions de la Commission de la Transparence (CT) concernant le remboursement du médicament en question. Au regard de la complexité des exigences des autorités en matière de données, il semble essentiel de pouvoir dans un premier temps évaluer la faisabilité par des

(13) BaMaRa est une application web de la BNDMR permettant aux professionnels de santé de collecter et d'exploiter eux-mêmes leurs données maladies rares.

(14) La base de données CIROCO constitue la source d'étude et d'analyse de la population atteinte de la maladie de Rendu-Osler.

discussions et engagements tripartites, HAS, Filières MR et industriels impliqués.

De plus, le cadre réglementaire actuel de l'accès précoce ne permet pas aux industriels du médicament de financer directement ou de mettre à disposition des établissements de santé des ARC pour assurer la collecte de données requise réglementairement. La mise en place de **structures juridiques tampon** (organisation à but non-lucratif comme la Fondation Maladies Rares par exemple) permettraient d'assurer cette remontée de données. Ces structures seraient capables de percevoir des fonds de la part d'industriels du médicament et, grâce à ces subventions, financeraient des ARC au sein des filières Maladies Rares. Ce type d'initiative existe déjà en oncologie dans le cadre du programme ESME (Épidémio-Stratégie Médico-Economique).

Cette démarche pourra alors être soumise à un contrat de collaboration ; en échange de financements, la structure « tampon » s'engage à fournir des données de qualité dans les délais contraints.

Afin d'assurer une utilisation adéquate de ces financements, cette démarche pourra être soumise à un contrat de collaboration signé avec l'établissement de santé bénéficiant de ressources complémentaires en ARC. A travers ce contrat, il sera possible de s'assurer que l'obtention de moyens s'accompagne d'une remontée des données de qualité, dans les délais impartis par la HAS.

Aucun système de plateforme centralisée n'est prévu à ce jour et chaque laboratoire pharmaceutique ayant un produit en accès précoce ou compassionnel devra mettre en place sa propre plateforme [51].

Ces doublons dans le développement des plateformes induisent donc une perte de temps et de moyens financiers.

Pour cela, en plus de la mise à disposition de moyens humains et financiers, le développement d'une **plateforme de recueil de données unique pour l'accès précoce doit être favorisé, permettant un gain de temps et un gain financier**. Des moyens humains (ARC hospi-

taliers) et réglementaires doivent également être déployés pour permettre de générer les données demandées avec une qualité à la hauteur de celle requise. Bien que cette logique de collecte de données ait été détaillée pour la France, elle pourra également s'inscrire dans un continuum européen dans un premier temps, puis international dans un second temps, notamment pour les maladies ultra rares où la prévalence des patients est très faible.

Les données collectées dans le cadre de registres ou de dispositifs tels que l'accès précoce peuvent également être complétées par des données issues de bases préexistantes. La France est l'un des pays pionniers dans le domaine de la collecte et de l'analyse des données de santé, avec le Système National des Données de Santé (SNDS) qui est alimenté depuis 2016 par des données hospitalières (PMSI) et des données de remboursements de l'ensemble des régimes d'assurance maladie [52] [60]. Cependant, l'identification des patients atteints de maladies rares au sein du SNDS n'est pas toujours simple.

Il existe en parallèle une base spécifiquement dédiée aux maladies rares, la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), qui distingue les patients atteints de maladies rares et documente leur état de santé via une remontée de données des centres experts labellisés par la DGOS (2200 sites en France). Etant donné le tropisme hospitalier de cette base, les données de la BNDMR sont insuffisantes pour suivre la totalité du parcours du patient. Il est donc intéressant de chaîner ces données aux données du SNDS.

A ce jour, le processus pour pouvoir chaîner ces bases de données entre elles et pouvoir réaliser des études est complexe, long et coûteux. Un effort de standardisation et d'harmonisation des procédures d'accès aux données est nécessaire. Aujourd'hui, les barrières sont autant économiques qu'administratives. Malgré le positionnement du Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé (CSF) de 2017 qui prônait la mise en place de mesures pour faciliter l'accès aux données des industriels, peu de mesures semblent avoir été implémentées [53][61].

4. Des propositions complémentaires au PNMR 3

Afin de répondre à ces problématiques, nous proposons **une standardisation des demandes d'accès aux données de santé dans les maladies rares mettant en place :**

- Des dossiers de demande d'accès aux données standardisés communes SNDS.
- Des procédures simplifiées destinées à réduire les délais d'accès aux données de santé.

Enjeu 3

Favoriser l'émergence d'un système efficient permettant l'arrivée de ces innovations et améliorant la prise en charge des malades

PROPOSITION 5

Engager/renforcer les moyens visant à adapter l'organisation afin d'anticiper l'arrivée de nouveaux traitements

ACTION 12

Financer les besoins en ressources humaines complémentaires, formation et nouveaux matériels permettant une prise en charge de qualité des patients

ACTION 13

Mettre en place un transfert d'activité pour les thérapies à injection unique (type thérapie génique) via une décentralisation des établissements experts sur le long terme afin d'absorber la file active de patients croissante dans les situations où l'activité est pérenne dans le temps

.../...

ACTION 14

Implémenter une approche type « cahier des charges » permettant d'assurer un niveau de compétences suffisant au sein des structures pour étendre le nombre d'établissements en capacité de traiter les patients dans les maladies rares, effectifs faibles de patients, etc.)

ACTION 15

Identifier les centres comme « centres injecteurs » par la DGOS (Direction générale de l'offre de soins) en concertation avec la filière

L'intégration de certaines thérapies à l'arsenal thérapeutique de prise en charge des maladies rares, notamment les thérapies géniques, va nécessiter une adaptation des structures de soins afin d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients, ainsi que de simplifier le travail des équipes de soins. Cependant, cette restructuration s'accompagne d'une mobilisation importante de moyens humains et matériels qu'il faudra mettre déployer en amont de la mise en place de ces changements :

- Augmentation de personnels formés à ces nouvelles approches,
- Formation des équipes à l'utilisation de nouveaux matériels, à la gestion des effets secondaires, etc.
- Accréditation des centres « experts » en accord avec les besoins estimés (extrapolation du nombre de patients) : investissements humains et financiers pour les établissements de santé.

Ces bouleversements organisationnels peuvent également s'accompagner de gains de ressources importants, notamment en raison du passage d'un traitement chronique à une intervention thérapeutique unique (exemple des thérapies géniques dans l'hémophilie). En plus de leur impact médical direct, ces nouvelles

thérapies sont également indirectement porteuses de bénéfices sociétaux et collectifs, en passant d'une prise en charge chronique ou de soins palliatifs à un traitement à visée curative.

L'exemple des thérapies géniques en développement pour la prise en charge des β -thalassemies majeures peut être cité. Une analyse de coût-efficacité a été menée sur 7 patients par une équipe de l'hôpital Necker. Les coûts de prise en charge ont été comparés à deux ans entre la thérapie génique et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) [54]. Les complications post-interventions ainsi que les réhospitalisations ont également été mesurées. A deux ans, le coût moyen par patient des patients ayant reçu la thérapie génique est plus élevé (608 086 €) que le coût moyen des patients avec HSCT (215 571 €). Cependant, il a été également démontré que les patients ayant bénéficié de la thérapie génique, bien que plus âgés, ont eu moins de complications et moins de réhospitalisations que les patients avec HSCT. Ces résultats ont d'ailleurs été confirmé par une autre étude de 2022 publiée par une équipe de l'AP-HP. En effet, parmi les 4 patients traités dans cet essai aucun n'a eu besoin de transfusion, et cela dès le premier mois après la thérapie génique [62].

Une autre étude a évalué l'impact médico-économique de l'utilisation de CAR-T chez une

4. Des propositions complémentaires au PNMR 3

population pédiatrique atteinte de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B (LAL-B) en rechute ou réfractaire traitée par tisagenlecleucel [55]. Le groupe comparateur utilisé dans cette étude était la clofarabine. Sur la base des preuves actuellement disponibles et des hypothèses d'extrapolation, une économie potentielle de \$37 000 à \$78 000 a été estimée, sur toute la durée de vie d'un patient.

Ces résultats sont concordants avec l'idée que les ressources initiales (investissements en équipements hospitaliers, etc.) et les investissements continus (audits, formation des équipes, etc.) mobilisés doivent être mis en regard de l'amélioration de l'état de santé des malades et/ou des ressources économisées sur le long terme grâce à un transfert d'activité ou à une baisse du volume de soins nécessaires (passage d'une prise en charge chronique à un nombre d'injections limitées, etc.).

Pour permettre aux différentes structures d'absorber l'arrivée de nouveaux traitements, et la file active de patients associée, notre proposition est de renforcer les établissements concernés en matière d'investissements initiaux :

- **Recrutement de personnel pour l'ensemble des services impliqués dans la prise en charge des patients,**
- **Et/ou formation des équipes (gestion du SRC, etc.) et des futurs professionnels de santé (création d'un DU spécifique aux MTI, etc.)**
- **Equipped des PUI (achat de cuves d'azote, etc.)**

En parallèle, la croissance potentielles de certaines files actives doit également être considérée. Certaines maladies rares ont déjà vu ou vont voir leur **file active de patients s'accroître dans les années à venir en raison de l'arrivée de nouveaux traitements innovants**. L'augmentation de ces files actives s'explique notamment par une hausse « artificielle » des prévalences en répercussion de l'arrivée d'un nouveau traitement ayant un impact clinique important. C'est le cas de la mucoviscidose qui

a vu sa prévalence en France augmenter de 36 % entre 2004 et 2012, due en grande partie à l'amélioration de la prise en charge et des progrès thérapeutiques. Cette hausse artificielle a alors impacté l'organisation des soins et des filières en 2008 [56][52] : « (...) les deux filières de soins sont victimes de leur succès et leurs moyens ne sont plus adaptés à leur activité actuelle. Ainsi, le diagnostic des filières a révélé : une augmentation de l'activité non anticipée par les centres et une arrivée à saturation de quelques centres mucoviscidose et SLA. Par conséquent, les deux filières de soins ont besoin d'évoluer pour améliorer la qualité de prise en charge des patients » [57][53].

Cette progression de la file active de patients amène donc à questionner l'organisation actuelle des établissements et leur capacité à prendre en charge de nouveaux patients de manière égalitaire. A ce jour, les centres délivrant des thérapies innovantes, notamment des thérapies géniques dans le cadre d'essais cliniques, sont en **nombre limité et sont très centralisés**.

La délivrance de ces nouvelles thérapies s'accompagne également de nouvelles réglementations à respecter pour les établissements de santé, ainsi que d'un niveau d'expertise élevé pour permettre une prise en charge de qualité des patients. C'est le cas des thérapies géniques dans la dystrophie musculaire de Duchenne dont la survenue de potentiels effets indésirables dans les heures qui suivent l'injection nécessite la présence d'un service de réanimation et de néphrologie au sein de l'établissement qui procède à l'injection de la thérapie, restreignant le nombre de centres pouvant prendre en charge ces patients.

Afin d'accompagner ces évolutions et d'assurer un accès équitable à ces nouvelles thérapies, une organisation territoriale évolutive, permettant à l'ensemble des centres de se former et de s'organiser pour administrer ces nouvelles thérapies, est à mettre place :

1. Une territorialisation de la gestion des traitements innovants de type thérapie génique, à l'échelle régionale, serait pertinente dans un premier temps. Sur un format identique à l'organisation actuelle, les

patients seraient traités au sein de centres experts « injecteurs » et seraient ensuite suivis par leur centre de référence sur le long terme. En conservant cette approche sur le moyen terme, les établissements ne bénéficiant pas encore de la certification et de l'expertise pour prendre en charge des patients auraient le temps de mettre en place l'ensemble du processus nécessaire à la certification ainsi qu'à la formation de leurs équipes.

2. L'enjeu principal aujourd'hui est de calibrer convenablement le nombre d'établissements permettant une prise en charge efficiente et sécurisée des patients, tout en facilitant l'équité d'accès territorial. Une fois que les files actives de patients deviendront critiques, la centralisation pourra laisser place à **un transfert d'activité via une territorialisation des établissements experts dans les situations où l'activité est pérenne sur le long terme**. Une augmentation du nombre de centres en capacité de traiter sera alors envisageable pour prendre en charge le nombre croissant de patients. Pour cela, il sera nécessaire de réguler les centres afin de s'assurer qu'ils aient toutes les compétences nécessaires en mettant en place une approche type « cahier des charges ». Ces centres pourront être identifiés comme « centres injecteurs » par la filière ou la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) comme c'est déjà le cas pour les centres de chirurgie cardiaque ou de neuro-oncologie [66].

En attendant que la décentralisation de l'activité soit effective, la question de la prise en charge des patients habitant à distance des centres experts reste prégnante. Afin de faciliter la phase de transition évoquée plus haut, les patients éligibles pourraient bénéficier de structures sur le modèle des hôtels hospitaliers.

PROPOSITION 6

Répondre au besoin de suivi long terme (décentralisé) et de coordination

ACTION 16

Déployer une mission de coordination (financé par un forfait spécifique) par un acteur tiers pour assurer le suivi à long terme des patients, dans le but de dégager du temps médical pour les équipes de soins et ainsi fluidifier les parcours. Une partie de ce suivi pourra se faire à distance via la télémédecine

ACTION 17

Actionner des outils digitaux (outils développés par pathologie/par molécule et financés par les industriels) et favoriser leur interopérabilité avec les bases de données existantes afin de pouvoir faciliter le traitement et l'utilisation des données obtenues. Le médecin expert (oncologue, spécialiste d'organe, etc.) conservera un rôle central dans le suivi

L'arrivée de nouveaux traitements, comme les thérapies géniques dans la Sclérose latérale amyotrophique (SLA), peuvent alléger la prise en charge hospitalière du patient (une seule injection pour la thérapie génique versus un traitement quotidien ou hebdomadaire). Le suivi long terme va être renforcé nécessitant une décentralisation et notamment des adaptations de l'organisation des soins, (partage des tâches entre acteurs, etc.). Dans le cas de SLA, et dans le but de maintenir les patients à domicile, un besoin de coordination entre le centre injecteur et les établissements hospitaliers à proximité du patient a été soulevé et un rapport du ministère de la Santé de 2009 re-

commandait la mise à disposition d'un réseau dédié à la mise en place de cette coordination [58][56].

Afin de planifier les différents jalons de ces parcours de soins modifiés, l'intervention d'un acteur tiers attaché à une mission de coordination du parcours est essentielle. Des postes de coordonnateurs des soins existent déjà au sein des FSMR, mais ces profils interviennent pour l'ensemble de la filière et ne sont pas dédiés à une pathologie, limitant sa capacité à être un expert de la maladie et du parcours de soins du patient. Ce nouvel acteur pourrait ainsi être une personne de l'équipe soignante

telle qu'un(e) infirmier(e) de pratique avancée (IPA), un(e) infirmier(e) de coordination, un médecin coordonnateur, ou un professionnel paramédical (kinésithérapeute par exemple dans le cas de la SLA). Ces profils permettent notamment de conserver une approche médicale, et non pas qu'administrative, à la coordination.

En raison de l'éloignement de certains patients avec les centres de référence, des outils de supports pourront également être mis à disposition de l'acteur en charge de la coordination, dans le but de fluidifier le parcours. Des outils de ce type existent déjà et ont notamment été mis en place dans certains DOM TOM où la plateforme de coordination des Maladies Rares Réunion-Mayotte (plateforme RE-MARARES) a été déployée en 2020 au sein du CHU de Saint-Pierre [57]. Ces outils devront être interopérables avec les bases de données existantes (BNDMR, registres maladies rares, etc.) afin de faciliter l'intégration, le traitement et l'utilisation des données générées.

Pour la mission de coordination décrite dans la proposition 8, une valorisation du suivi des patients via la création d'un forfait annuel prenant en considération la coordination et les outils de suivi nécessaires (temps humain, outils de télémédecine, etc.) peut être proposée.

SYNTHÈSE

DES PROPOSITIONS

pour répondre aux 3 enjeux dans les maladies rares

Enjeu 1 Répondre à l'enjeu d'errance et impasse diagnostic

PROPOSITION 1

Sensibiliser et former l'ensemble des acteurs aux maladies rares en développant la culture du doute

Action 1

Soutenir les actions déjà mises en place par les Filières de Soins Maladies Rares (FSMR) dans le cadre du PNMR 3 professionnels de santé, paramédicaux.

Action 2

Sensibiliser le grand public au sujet des maladies rares et aux outils disponibles pour s'orienter dans l'écosystème santé.

PROPOSITION 2

Elargir le dépistage néonatal

Action 3

Compléter l'analyse de la HAS sur le dépistage néonatal par une évaluation de l'impact économique pour soutenir l'extension du programme de dépistage néonatal à de nouvelles pathologies.

Action 4

Étendre le scope des pathologies concernées par l'analyse de la HAS à toutes les maladies rares pour lesquelles une prise en charge précoce, qu'elle soit médicamenteuse ou non, a un impact significatif sur l'espérance et la qualité de vie.

Action 5

Soutenir une harmonisation des dépistages néonataux au niveau européen.

Enjeu 2 Répondre à l'enjeu d'impasse thérapeutique

PROPOSITION 3

Renforcer la prise en compte des spécificités de développement clinique dans les maladies rares des procédures d'autorisation et d'accès au marché

Action 6

Former les Comités de Protection des Personnes (CPP) aux spécificités méthodologiques des essais cliniques dans les maladies rares en impliquant les associations de patients, les experts pertinents et les FSMR.

Action 7

Faire intervenir les centres experts dans le processus d'évaluation afin de diminuer les délais d'autorisation des essais cliniques dans le cadre d'innovations dans les maladies rares.

Enjeu 3
**Favoriser
l'émergence
d'un système
efficient
permettant
l'arrivée de ces
innovations
et améliorant
la prise
en charge
des malades**

Action 8

Adapter la méthodologie d'évaluation de référence en fonction des spécificités du développement clinique dans les maladies rares.

PROPOSITION 4

Accompagner et faciliter la génération et la collecte de données du suivi des patients traités

Action 9

Fournir des moyens aux établissements pour permettre de générer des données de qualité de façon structurée, précise et en temps réel, ce qui permettra notamment de préserver le temps médical.

Action 10

Supporter la collecte de données requises lors d'un accès précoce, tout en respectant les délais impartis par les autorités.

Action 11

Faciliter un accès rapide aux données et en garantir l'interopérabilité en initiant une démarche de professionnalisation de la gestion, structuration et demande d'accès aux données des bases nationales type Health Data Hub.

PROPOSITION 5

Engager des moyens humains, réglementaires et financiers afin d'anticiper et préparer l'arrivée de nouveaux traitements dans les maladies rares, qui pourront être source d'économies à long terme

Action 12

Financer les besoins en ressources humaines complémentaires, formation et nouveaux matériels permettant une prise en charge de qualité des patients.

Action 13

Mettre en place un transfert d'activité pour les thérapies à injection unique (type thérapie génique) via une décentralisation des établissements experts sur le long terme.

Action 14

Implémenter une approche type « cahier des charges » permettant d'assurer un niveau de compétences suffisant au sein des structures.

Action 15

Identifier les centres comme « centres injecteurs » par la DGOS (Direction générale de l'offre de soins) en concertation avec la filière.

PROPOSITION 6

Répondre au besoin de suivi long terme (décentralisé) et de coordination

Action 16

Déployer une mission de coordination (financé par un forfait spécifique) par un acteur tiers pour assurer le suivi à long terme des patients.

Action 17

Actionner des outils digitaux (outils développés par pathologie/par molécule et financés par les industriels) et favoriser leur interopérabilité avec les bases de données existantes afin de pouvoir faciliter le traitement et l'utilisation des données obtenues.

Annexe 1

LISTE DES FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES (FSMR)

AnDDI-Rares - Filière de santé maladies rares

Anomalies du développement et déficience intellectuelle de causes rares

BRAIN-TEAM - Filière de santé maladies rares

Maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central

CARDIOGEN - Filière de santé maladies rares

Maladies cardiaques héréditaires

DéfiScience - Filière de santé maladies rares

Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle

FAI2R - Filière de santé maladies rares

Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares

FAVA-MULTI - Filière de santé maladies rares

Maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique

FILFOIE - Filière de santé maladies rares

Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte

FILNEMUS - Filière de santé maladies rares

Maladies neuromusculaires

FILSLAN - Filière de santé maladies rares

Sclérose latérale amyotrophique et maladies du neurone moteur

FIMARAD - Filière de santé maladies rares

Maladies rares en dermatologie

FIMATHO - Filière de santé maladies rares

Malformations abdomino-thoraciques

FIRENDO - Filière de santé maladies rares

Maladies rares endocriniennes

G2M - Filière de santé maladies rares

Maladies héréditaires du métabolisme

MARIH - Filière de santé maladies rares

Maladies rares immuno-hématologiques

MCGRE - Filière de santé maladies rares

Maladies Constitutionnelles rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse

MHémo-FMHC - Filière de santé maladies rares

Maladies hémorragiques constitutionnelles

MUCO/CFTR - Filière de santé maladies rares

Mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR

NeuroSphinx-GBS - Filière de santé maladies rares

Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares

ORKID - Filière de santé maladies rares

Maladies rénales rares

OSCAR - Filière de santé maladies rares

Maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage

RespiFIL - Filière de santé maladies rares

Maladies respiratoires rares

SENSGENE - Filière de santé maladies rares

Maladies rares sensorielles

TÊTECOU - Filière de santé maladies rares

Maladies rares de la tête, du cou et des dents

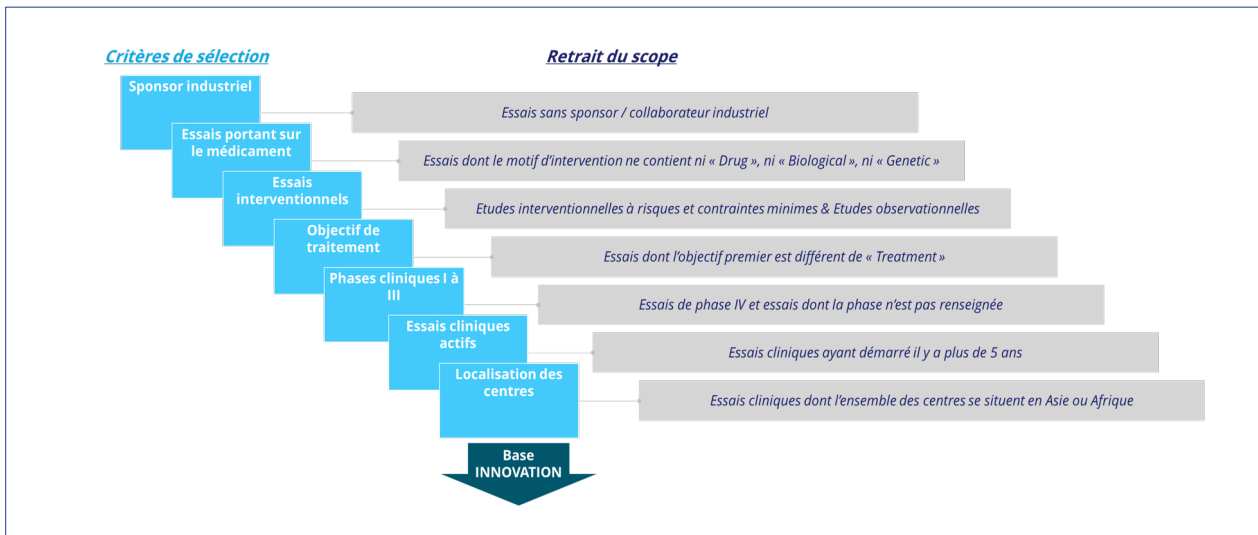
Annexe 2

Présentation de la base INNOVATION

La base INNOVATION s'appuie sur l'extraction des données du site internet Clinicaltrials.gov, un registre des essais cliniques qui centralise les informations relatives aux études menées dans près de 200 pays. Ce registre, géré par les National Institutes of Health (NIH) américains, est la base d'essais cliniques la plus complète à ce jour.

Lors de la construction de la base INNOVATION, des règles de gestion ont été établies afin de sélectionner les essais cliniques en cours, portant sur des médicaments, et menés directement ou indirectement par des industriels pharmaceutiques. Les filtres utilisés sont les suivants :

- **Sélection des essais cliniques industriels ou en partenariat avec un industriel** : les essais cliniques n'étant pas menés par un industriel pharmaceutique ont été écartés.
- **Sélection des essais cliniques portant sur le médicament uniquement** : les essais dont le motif d'intervention ne contient pas «*Drug*» ou «*Biological*» ou «*Genetic*» ont été écartés. Ce filtre permet notamment d'éliminer les essais portant uniquement sur la chirurgie ou la radiothérapie.
- **Sélection des essais interventionnels uniquement** : les études interventionnelles à risques et contraintes minimales ainsi que les études observationnelles ont été retirées du scope de la base INNOVATION.
- **Sélection des essais cliniques dont l'objectif est le traitement** : les essais cliniques avec un «*Primary purpose*» différent de «*Treatment*» n'ont pas été inclus dans le scope de la base INNOVATION. Ce filtre permet notamment d'écartier les essais cliniques portant sur le diagnostic.
- **Sélection des phases cliniques I à III** : seuls les essais cliniques de phase I, phase I/II, phase II, phase II/III et phase III ont été conservés dans le scope de la base de données. Les essais de phase IV ou les études dont la phase n'a pas été renseignée ont été écartés.
- **Sélection des essais cliniques actifs** : les essais cliniques ayant démarré depuis plus de 5 ans ont été retirés du scope de la base INNOVATION.
- **Sélection des essais ne portant pas sur des sous-groupes ethniques** : certaines différences ethniques (notamment génétiques) peuvent être à l'origine de variations en termes d'innocuité, d'efficacité ou de posologie. C'est notamment le cas d'essais portant sur certaines populations asiatiques ou africaines. Ainsi, les essais cliniques dont l'ensemble des centres sont présents en Asie ou en Afrique ont été retirés du scope de la base INNOVATION.



Par la suite, les éléments issus de Clinicaltrials.gov ont été complétés grâce aux informations tirées de plusieurs bases de données :

- **Drugbank** : base de données traitant de bio-informatique et de chémo-informatique. Elle est gérée par l'université de l'Alberta au Canada. Drugbank nous a permis d'identifier les synonymes des molécules.
- **FDA** : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Elle répertorie l'ensemble des Autorisations de Mise sur le Marché américaines ainsi que des fast-track.
- **ATIH** : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Elle répertorie des informations sur l'ensemble des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) délivrées en France.
- **ANSM et EMA** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et Agence Européenne du Médicament. Elles répertorient des informations concernant l'ensemble des Autorisations de Mise sur le Marché françaises et européennes.

Bien qu'une entrée par pathologie soit possible, la base INNOVATION est construite de telle manière qu'il n'est techniquement pas possible de sélectionner les essais portant sur des maladies rares spécifiquement selon une typologie précise de médicaments, telle que les MTI. Dès lors, une méthodologie de recherche a dû être mise en place afin d'identifier précisément et exhaustivement l'ensemble des essais expérimentant des MTI présents au sein de la base INNOVATION.

Annexe 3

Méthodologie employée pour la sélection des essais portant sur des MR

Une méthodologie en 5 étapes a été élaborée :

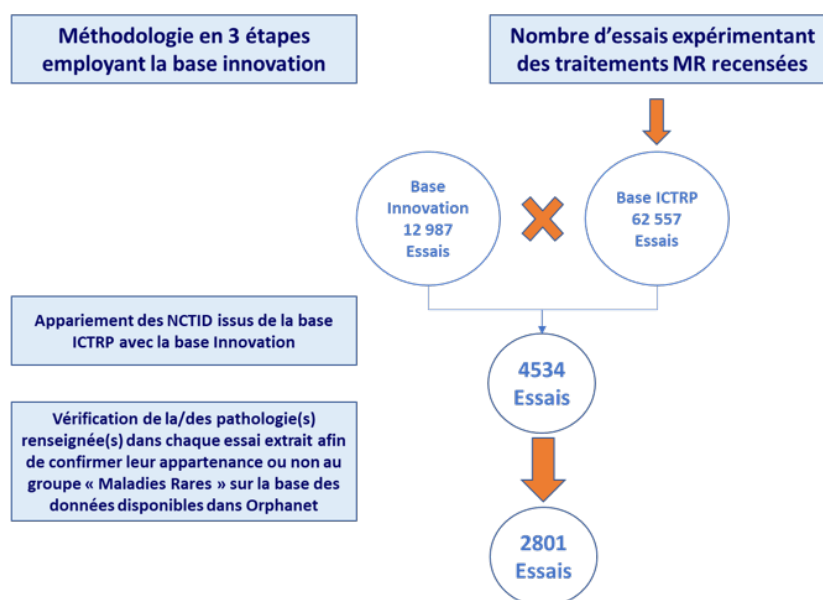
Etape 1 : Extraction des essais qualifiés comme « Rare Diseases / Orphan Drugs » depuis la base International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Etape 2 : Appariement des NCTID issus de la base ICTRP avec la base INNOVATION afin d'identifier uniquement les essais de la base INNOVATION qualifiés comme « Maladie Rare » par la base ICTRP.

Etape 3 : Vérification de la / des pathologie(s) renseignée(s) dans chaque essai extrait afin de confirmer leur appartenance ou non au groupe « Maladies Rares » sur la base des données disponibles dans Orphanet :

- **Conservation des essais incluant des patients atteints de maladies rares**
- **Suppression des autres essais**

Les différentes étapes de la méthodologie et la répartition des 2 801 essais identifiés sont synthétisés au sein du Flow-Chart ci-dessous :



Pour chaque essai, les informations suivantes sont disponibles :

- NCTId,
- Titre de l'essai,
- Phase de l'essai: Phase I, Phase I/II, Phase II, Phase II/III, Phase III,
- MeSH term(s),
- Composés présents dans le bras expérimental,
- Composés présents dans le bras comparateur (le cas échéant),
- Dates de début et de fin prévues pour l'essai,
- Nombre de patients prévu pour l'étude,
- Sponsor(s) de l'étude,
- Localisation des centres d'inclusion de l'essai : présence d'un centre en Amérique du Nord, Europe, Asie de l'Est, France,
- Mécanisme d'action général.

Pour les essais avec au moins un code MeSH renseigné par les sponsors dans clinicaltrials.gov, une analyse des différences de dynamiques de recherche clinique selon les aires thérapeutiques a été réalisée. Sur les 12987 essais de la base INNOVATION, **seuls 11611 avaient au moins un code MeSH disponible**. Ainsi, 1793 essais ne sont pas retrouvés dans les analyses suivantes. Il est également important de noter que plusieurs codes MeSH peuvent être attribués à un même essai clinique, ne permettant pas de sommer les chiffres présents dans les analyses suivantes. Ces doublons peuvent s'expliquer de la manière suivante :

Plusieurs pathologies au sein d'un même essai clinique (essais « baskets ») : une même molécule est évaluée pour plusieurs pathologies (notamment en oncologie).

Plusieurs codes MeSH disponibles pour une même pathologie : c'est un cas fréquent en oncologie où la quasi-totalité des essais sont retrouvés dans l'embranchement relatif aux cancers (Néoplasmes ; C04) ainsi que dans l'embranchement relatif à l'organe touché (par exemple pour les cancers du poumon : Maladies du système respiratoire ; C08).

Annexe 4

Méthodologie employée pour la sélection des essais portant sur des MR

Tableau 1 : Liste des références MeSH

| Code MeSH | Nom de la racine en anglais | Nom associé pour l'analyse du rapport |
|-----------|--|--|
| C01 | Bacterial Infections and Mycoses | Bactériologie |
| C02 | Parasitic Diseases | Parasitologie |
| C03 | Virus Diseases | Virologie |
| C04 | Neoplasms | Néoplasmes |
| C05 | Musculoskeletal Diseases | Troubles musculosquelettiques |
| C06 | Digestive System Diseases | Gastroentérologie |
| C07 | Stomatognathic Diseases | Stomatologie |
| C08 | Respiratory Tract Diseases | Pneumologie |
| C09 | Otorhinolaryngologic Diseases | ORL |
| C10 | Nervous System Diseases | Neurologie |
| C11 | Eye Diseases | Ophtalmologie |
| C12 | Male Urogenital Diseases | Urologie |
| C13 | Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications | Gynécologie |
| C14 | Cardiovascular Diseases | Cardiologie |
| C15 | Hemic and Lymphatic Diseases | Hématologie |
| C16 | Congenital, Hereditary and Neonatal Diseases and Abnormalities | Maladies congénitales, héréditaires et néonatales |
| C17 | Skin and Connective Tissue Diseases | Dermatologie |
| C18 | Nutritional and Metabolic Diseases | Troubles nutritionnels et métaboliques |
| C19 | Endocrine System Diseases | Endocrinologie |
| C20 | Immune System Diseases | Maladies du système immunitaire |
| C21 | Disorders of Environmental Origin | Non retrouvé dans les essais traitant des maladies rares |
| C22 | Animal Diseases | Non retrouvé dans les essais traitant des maladies rares |
| C23 | Pathological Conditions, Signs and Symptoms | Autres pathologies |
| C24 | Occupational Diseases | Non retrouvé dans les essais traitant des maladies rares |
| C25 | Chemically Induced Disorders | Troubles chimiquement induits |
| C26 | Wounds and Injuries | Traumatologie |

Annexe 5

Prévalences des 30 pathologies rares non oncologiques avec le plus grand nombre d'essais retrouvés dans l'analyse

| Maladie | Phase I | Phase I/ Phase II | Phase II | Phase II/ Phase III | Phase III | Total général | Prévalence |
|---|---------|----------------------|----------|------------------------|-----------|------------------|---------------|
| Mucoviscidose | 48 | 30 | 90 | 3 | 90 | 261 | 1-5 / 10 000 |
| Fibroses | 20 | 10 | 44 | 1 | 36 | 111 | NR |
| Dystrophies musculaires | 10 | 12 | 52 | 4 | 18 | 96 | NR |
| Dystrophie musculaire de Duchenne | 10 | 8 | 40 | 4 | 18 | 80 | 1-9 / 100 000 |
| Mucopolysaccharidoses (toutes) | 6 | 46 | 19 | 5 | 0 | 76 | NR |
| Hémoglobinurie | | 3 | 33 | | 35 | 71 | NR |
| Lupus érythémateux, systémique | 20 | 6 | 30 | | 8 | 64 | 1-5 / 10 000 |
| Scléroses | 13 | 9 | 30 | 4 | 8 | 64 | NR |
| Hyperplasie adrénaie congénitale | | | 40 | | 15 | 55 | 1-9 / 100 000 |
| Maladie du motoneurone | 12 | 8 | 16 | 7 | 5 | 48 | NR |
| Amyotrophic lateral sclerosis | 12 | 8 | 16 | 7 | 5 | 48 | 1-9 / 100 000 |
| Syndrome de Sjogren | 3 | 3 | 36 | | 6 | 48 | 1-5 / 10 000 |
| Syndrome de détresse respiratoire, nouveau-né | 2 | 7 | 22 | | 15 | 46 | 1-5 / 10 000 |
| Alopécie | 2 | | 30 | 4 | 6 | 42 | NR |
| La maladie du greffon contre l'hôte | 6 | 6 | 17 | 2 | 6 | 37 | 1-5 / 10 000 |
| Artérite à cellules géantes | 3 | | 12 | | 18 | 33 | 1-5 / 10 000 |

| Maladie | Phase I | Phase I/ Phase II | Phase II | Phase II/ Phase III | Phase III | Total général | Prévalence |
|---|---------|----------------------|----------|------------------------|-----------|------------------|-----------------|
| Syndrome de détresse respiratoire Adulte | 6 | 4 | 14 | | 8 | 32 | 1-5 / 10 000 |
| Hypertension | 4 | 1 | 16 | | 11 | 32 | NR |
| Hyperoxalurie primaire | 8 | | 12 | | 12 | 32 | 1-9 / 1 000 000 |
| Fibrose pulmonaire | 11 | | 15 | | 5 | 31 | 1-5 / 10 000 |
| Syndrome | 3 | 4 | 13 | | 10 | 30 | NR |
| Dermatomyositis | 9 | | 9 | | 12 | 30 | 1-9 / 100 000 |
| Fibrose pulmonaire idiopathique | 10 | | 13 | | 5 | 28 | 1-5 / 10 000 |
| Hémophilie A | | 6 | 6 | 1 | 15 | 28 | 1-9 / 100 000 |
| Hypertension pulmonaire primaire familiale | 3 | 1 | 12 | | 11 | 27 | NR |
| Faiblesse musculaire | | | 14 | 2 | 10 | 26 | NR |
| Sclérodémie systémique | 5 | 3 | 17 | | 1 | 26 | 1-5 / 10 000 |
| Sclérodémie diffuse | 4 | 3 | 17 | | 1 | 25 | NR |
| Amyloïdose | 7 | 4 | 8 | | 5 | 24 | NR |
| Bêta-thalassémie | | 2 | 20 | | 2 | 24 | 1-9 / 1 000 000 |
| Maladie de Fabry | 2 | 10 | | | 12 | 24 | 1-5 / 10 000 |

Annexe 6

Prévalences des 30 pathologies rares pédiatriques non oncologiques avec le plus grand nombre d'essais retrouvés dans l'analyse

| Maladie | Phase I | Phase I/ Phase II | Phase II | Phase II/ Phase III | Phase III | Total général | Prévalence |
|---|---------|----------------------|----------|------------------------|-----------|------------------|-----------------|
| Dystrophie musculaire de Duchenne | 4 | 4 | 16 | 2 | 9 | 35 | 1-9 / 100 000 |
| Mucoviscidose | | | 8 | 1 | 25 | 34 | 1-5 / 10 000 |
| La maladie du greffon contre l'hôte | 1 | 3 | 5 | | 3 | 12 | 1-5 / 10 000 |
| Drépanocytose | 1 | | 6 | 1 | 3 | 11 | 1-9 / 100 000 |
| Hémophilie A | | | 1 | 1 | 9 | 11 | 1-9 / 100 000 |
| Epilepsie myoclonique | | 1 | 3 | | 5 | 9 | <1 / 1 000 000 |
| Syndrome de tourette | | | 7 | 1 | 1 | 9 | NR |
| Hyperoxalurie primaire | 2 | | 2 | | 3 | 7 | 1-9 / 1 000 000 |
| Epidermolyse bulleuse dystrophique | | 3 | 3 | | 1 | 7 | 1-9 / 1 000 000 |
| Beta-thalassémie | | | 6 | | | 6 | 1-9 / 1 000 000 |
| Hyperlipo-protéïnémie type II | | | 1 | | 5 | 6 | NR |
| Syndrome de Prader-willi | | | 3 | | 3 | 6 | 1-9 / 100 000 |
| Syndrome de Rett | | | 1 | 2 | 3 | 6 | 1-9 / 100 000 |
| Ichtyose lamellaire | | | 4 | | | 4 | 1-9 / 1 000 000 |
| Achondroplasie | | | 2 | | 2 | 4 | 1-9 / 100 000 |
| Mucopolysaccharidose II | | 4 | | | | 4 | 1-9 / 1 000 000 |
| Oesophagite éosinophile | | | 2 | | 2 | 4 | NR |
| Syndrome de détresse respiratoire, Adulte | 6 | 4 | 14 | | 8 | 32 | 1-5 / 10 000 |

| Maladie | Phase I | Phase I/ Phase II | Phase II | Phase II/ Phase III | Phase III | Total général | Prévalence |
|---|---------|----------------------|----------|------------------------|-----------|------------------|-----------------|
| Hypertension | 4 | 1 | 16 | | 11 | 32 | NR |
| Hyperoxalurie primaire | 8 | | 12 | | 12 | 32 | 1-9 / 1 000 000 |
| Fibrose pulmonaire | 11 | | 15 | | 5 | 31 | 1-5 / 10 000 |
| Syndrome | 3 | 4 | 13 | | 10 | 30 | NR |
| Dermato- myositis | 9 | | 9 | | 12 | 30 | 1-9 / 100 000 |
| Fibrose pulmonaire idiopathique | 10 | | 13 | | 5 | 28 | 1-5 / 10 000 |
| Hémophilie a | | 6 | 6 | 1 | 15 | 28 | 1-9 / 100 000 |
| Hypertension pulmonaire primaire familiale | 3 | 1 | 12 | | 11 | 27 | NR |
| Faiblesse musculaire | | | 14 | 2 | 10 | 26 | NR |
| Sclérodermie systémique | 5 | 3 | 17 | | 1 | 26 | 1-5 / 10 000 |
| Sclérodermie diffuse | 4 | 3 | 17 | | 1 | 25 | NR |
| Amyloïdose | 7 | 4 | 8 | | 5 | 24 | NR |
| Bêta-thalassémie | | 2 | 20 | | 2 | 24 | 1-9 / 1 000 000 |
| Maladie de Fabry | 2 | 10 | | | 12 | 24 | 1-5 / 10 000 |

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Commission européenne and D. G. S. et P. des Consommateurs, “Consultation Publique : Les maladies rares, un défi pour l’Europe” 2008.
- [2] Ministère de la Santé et des Solidarités, “Les maladies rares” 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares> (accessed Jun. 16, 2021).
- [3] “Orphanet: About rare diseases” https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN (accessed Jun. 16, 2021).
- [4] T. Richter et al., “Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group” *Value in Health*, vol. 18, no. 6, pp. 906-914, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.jval.2015.05.008.
- [5] INCa, “Réseaux nationaux pour cancers rares de l’adulte /Bilan et perspectives” Apr. 2015.
- [6] “Cancers rares - ONCORIF” <https://www.oncorif.fr/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares> (accessed Jun. 16, 2021).
- [7] “Rare diseases | Public Health.” https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en (accessed Jun. 16, 2021).
- [8] “Plateforme nationale dédiée au DEveloppement clinique de thérapeutiques ORPhelines”, Accessed: Jan. 21, 2022. [Online]. Available: www.orphan-dev.org
- [9] “Les maladies rares | Leem” <https://www.leem.org/presse/les-maladies-rares> (accessed Jun. 17, 2021).
- [10] Parlement européen, Dossier de presse «Recherche sur les maladies rares : l’action de l’Union européenne» Confé, 2017.
- [11] Parlement européen, Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins 2000. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141> (accessed Jun. 16, 2021).
- [12] “L’errance diagnostique dans les maladies rares ERRADIAG Enquête de l’Alliance Maladies Rares”.
- [13] Ministère de la Santé et des Solidarités, “Plan national maladies rares 2005 - 2008 : Assurer l’équité pour l’accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge” 2005.
- [14] “Médicaments à usage pédiatrique et pour le traitement des maladies rares – règles actualisées” https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicaments-a-usage-pediatrique-et-pour-le-traitement-des-maladies-rares-regles-actualisees_fr (accessed Nov. 12, 2021).
- [15] “Révision règlements européens relatifs aux médicaments orphelins - Orkid” https://www.filiereorkid.com/revision_reglement_europeen_2021 (accessed Jun. 17, 2021).
- [16] “Les médicaments orphelins.” <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins#Commercialisation-et-disponibilite-des-medicaments-orphelins> (accessed Jun. 17, 2021).
- [17] E. Medicines Agency, “Classified as public by the European Medicines Agency Orphan Medicines-Scientific Evidence Generation” 2000.
- [18] Rapport d’activité 2020. <https://ansm-rapport-annuel.fr/.2020/#page=137> (accessed Jan. 28, 2022).
- [19] J. Van et al., “Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation”
- [20] Ministère de la Santé, Plan national Maladies Rares 2005-2008 “Bilan de la mise en œuvre des 10 axes stratégiques et propositions” pp. 1-56, 2009.
- [21] Ministère de la Santé et des Solidarités et Ministère de l’Enseignement supérieur, de la Recherche et de l’Innovation, Plan National Maladies Rares 2018-2022 : “Partager l’innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun” 2018.

- [22] “Maladies rares : des médicaments hors AMM vont être suivis dans des registres en vue d’autorisation d’utilisation compassionnelle” APM News, 2021.
- [23] Commission of the European Communities, “Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the committee of the regions on rare diseases: Europe’s challenge” 2008.
- [24] “L’engagement du Leem pour les Maladies Rares : nos 20 propositions” - Leem <https://www.leem.org/publication/lengagement-du-leem-pour-les-maladies-rares-nos-20-propositions> (accessed Nov. 10, 2021).
- [25] S. Raïs Ali and S. Tubeuf, “(In)-Equality in the Allocation of R&D Resources for Rare Diseases” *Social Justice Research* 2019 32:3, vol. 32, no. 3, pp. 277–317, May 2019, doi: 10.1007/S11211-019-00332-W.
- [26] Haute Autorité de Santé - “La commission de la transparence précise et adapte ses principes d’évaluation des médicaments” https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877573/fr/la-commission-de-la-transparence-precise-et-adapte-ses-principes-d-evaluation-des-medicaments (accessed Nov. 22, 2021).
- [27] “Révision de la législation générale de l’Union relative aux produits pharmaceutiques” https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12963-Revision-de-la-legislation-generale-de-l%E2%80%99Union-relative-aux-produits-pharmaceutiques_fr (accessed Jan. 20, 2022).
- [28] D. S. W.-R. D, H. M, and T. S, “Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs” *Orphanet journal of rare diseases*, vol. 12, no. 1, Mar. 2017, doi: 10.1186/S13023-017-0618-0.
- [29] “Recherche clinique et épidémiologique - Les essais cliniques de phase III” https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod_resource/content/2/co/Les_essais_Cliniques_Phase3.html (accessed Oct. 21, 2021).
- [30] “Orphanet: Leucémie myéloïde chronique” https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=521 (accessed Sep. 07, 2021).
- [31] “Qu’est-ce que la leucémie myéloïde chronique ?” LMC France - Leucémie Myéloïde Chronique France <https://www.lmc-france.fr/la-lmc/qu-est-ce-que-la-lmc/> (accessed Sep. 07, 2021).
- [32] “Généthon annonce le traitement d’un premier patient dans le cadre de son essai clinique de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne” <https://www.genethon.fr/genethon-annonce-le-traitement-dun-premier-patient-dans-le-cadre-de-son-essai-clinique-de-therapie-genique-pour-la-myopathie-de-duchenne> (accessed Nov. 25, 2021).
- [33] Haute Autorité de Santé, “Évaluation de la prise en charge des enfants et adolescents selon le référentiel de certification” Dec. 2020.
- [34] “Les essais cliniques chez l’enfant en France”.
- [35] F. Lalande and B. Rouissille, “Les essais cliniques chez l’enfant en France” 2003.
- [36] “5 trends shaping rare disease drug development” - BioPharma Dive <https://www.biopharmadive.com/news/trends-rare-disease-orphan-drug-development/439866/> (accessed Jul. 01, 2021).
- [37] A. Y. L. Chan et al., “Access and Unmet Needs of Orphan Drugs in 194 Countries and 6 Areas: A Global Policy Review With Content Analysis” *Value in Health*, vol. 23, no. 12, pp. 1580–1591, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jval.2020.06.020.
- [38] H. Conseil de la santé publique, “Évaluation du plan national maladies rares 2 2011-2016”
- [39] D. Hakem et al., “Causes d’errance diagnostique en médecine interne : pensez aux affections génétiques !” *La Revue de Médecine Interne*, vol. 36, pp. A21–A22, Jun. 2015, doi: 10.1016/J.REVMED.2015.03.235.
- [40] “Errance diagnostique” — Wikipédia https://fr.wikipedia.org/wiki/Errance_diagnostique (accessed Sep. 09, 2021).
- [41] Maladies Rares Info Services and Filière de Santé Maladies Rares, “Enquête sur les maladies rares : Résultats bruts de l’enquête menée auprès d’un panel de médecins généralistes entre mars et juin 2020” 2020.
- [42] Economistes de l’UC Louvain, “Maladies rares : des enjeux pour les économistes 2019” *Regards économiques*, vol. 154, 2019.
- [43] T. C. Hsieh et al., “PEDIA: prioritization of exome data by image analysis” *Genetics in Medicine* 2019 21:12, vol. 21, no. 12, pp. 2807–2814, Jun. 2019, doi: 10.1038/s41436-019-0566-2.
- [44] Maladie Rare Infos Services, “Inédit en France : l’Observatoire des maladies rares publie sa première enquête” 2012.

- [45] C. E et al., "Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet)," *The Journal of pediatrics*, vol. 155, no. 3, pp. 380-385, Sep. 2009, doi: 10.1016/J.JPEDS.2009.02.007.
- [46] "La myopathie de Duchenne, c'est quoi?" <https://www.duchenneparentproject.be/copy-of-wat-is-duchenne-spierdystro> (accessed Sep. 27, 2021).
- [47] Haute Autorité de Santé, Recommandation en santé publique "Evaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2)" Jan. 2020.
- [48] "Population screening programmes: detailed information" GOV.UK <https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes> (accessed Oct. 22, 2021).
- [49] "Newborn Screening: Now and in the Future" *European Medical Journal*. <https://www.emjreviews.com/reproductive-health/article/newborn-screening-now-and-in-the-future> (accessed Nov. 22, 2021).
- [50] "EURORDIS recommendations to achieve a mature ERN system in 2030 Key principles for newborn screening eurordis.org/newbornscreening Key principles for newborn screening" 2021.
- [51] "Attractivité de la France pour la recherche clinique" - 11^e enquête du Leem - Leem <https://www.leem.org/attractivite-de-la-france-pour-la-recherche-clinique-11eme-enquete-du-leem> (accessed Jan. 24, 2022).
- [52] Leem - Recherche et Innovation, "Optimiser l'autorisation des essais cliniques pour préparer l'entrée en vigueur du RE" Jun. 07, 2021.
- [53] "CTA Submission" <https://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap/cta-submission> (accessed Nov. 12, 2021).
- [54] P. Jacquet, "Délais de mise en place des essais cliniques : impacts des évolutions réglementaires et mesures déployées pour renforcer la compétitivité de la France".
- [55] Haute Autorité de Santé - "Appel à contribution sur le développement de l'expertise méthodologique dans de nouveaux types d'essais cliniques" https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295941/fr/appel-a-contribution-sur-le-developpement-de-l-expertise-methodologique-dans-de-nouveaux-types-d-essais-clinique#xtor=CS1-6 (accessed Nov. 12, 2021).
- [56] "Les lauréats des AAP FAVA-Multi - FAVA-Multi" - Filière santé maladies rares <https://www.favamulti.fr/recherche/les-laureats-des-aap-fava-multi> (accessed Sep. 28, 2021).
- [57] Haute Autorité de Santé - "Guide méthodologique : Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux"
- [58] Haute Autorité de Santé and Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Guide : Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires," 2021.
- [59] "Le système national des données de santé (SNDS) et l'accès aux données de santé" Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/le-systeme-national-des-donnees-de-sante-snds-et-lacces-aux-donnees-de> (accessed Oct. 22, 2021).
- [60] CSF - Ministère des Affaires sociales et de la Santé "Promouvoir une démarche active visant à faciliter l'accès aux données de santé à des fins de santé publique" Mar. 2017.
- [61] S. Coquerelle et al., "Beta-thalassémie majeure: analyse coût-efficacité de la thérapie génique versus l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques" *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 67, p. S161, May 2019, doi: 10.1016/J.RESPE.2019.03.043.
- [62] E. Magrin et al., "Long-term outcomes of lentiviral gene therapy for the β -hemoglobinopathies: the HGB-205 trial," *Nature Medicine* 2022, pp. 1-8, Jan. 2022, doi: 10.1038/s41591-021-01650-w.
- [63] W. MD et al., "Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia," *JAMA pediatrics*, vol. 172, no. 12, pp. 1161-1168, Dec. 2018, doi: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2018.2530.

- [64] "Évaluation des dispositifs mucoviscidose et sclérose latérale amyotrophique"
Résultats de votre recherche - Banque de données en santé publique
<https://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=413009> (accessed Sep. 27, 2021).
- [65] G. Rault et al., "Analysis of hospital outpatient care of a rare disease: Cystic fibrosis"
Sante Publique, vol. 27, no. 3, pp. 363-372, 2015, doi: 10.3917/SPUB.153.0363.
- [66] APMnews "Des résultats à long terme confirment l'efficacité de thérapies géniques (études françaises)" <https://www.apmnews.com/depeche/135620/378278/des-resultats-a-long-terme-confirment-l%E2%80%99efficacite-de-therapies-geniques-%28etudes-francaises%29> (accessed Jan. 28, 2022).
- [67] "DHOS / Ministère de la Santé "Rapport évaluation des dispositifs mucoviscidose et sclérose latérale amyotrophique".
- [68] "RE-MA-RARES" Plateforme de coordination des maladies rares" <https://www.remarares.re/> (accessed Oct. 15, 2021).

ABREVIATIONS

AFM ▶ Association Française contre les Myopathies

ALD ▶ Affection Longue Durée

AMM ▶ Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM ▶ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARC ▶ Attaché de Recherche Clinique

ARN ▶ Acide Ribo Nucléique

BNDMR ▶ Banque Nationale de Données Maladies Rares

CAR-T ▶ Chimeric Antigenic Receptor - T

CCMR ▶ Centres de Compétence Maladies Rares

CPC ▶ Cadre de Prescription Compassionnelle

CE ▶ Commission Européenne

CEPS ▶ Comité Economique des Produits de Santé

CFTR ▶ Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CHRU ▶ Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CHU ▶ Centre Hospitalier Universitaire

COMP ▶ Committee for Orphan Medicinal Products (Comité pour les Médicaments Orphelins)

CPP ▶ Comité de Protection des Personnes

CRC ▶ Centre de Ressources et de Compétences

CRM ▶ Centres de Référence Maladies Rares

CRO ▶ Contract Research Organization

CSF ▶ Comité Stratégique de Filière des industries et technologies de santé

CSIS ▶ Conseil stratégique des industries de santé

CT ▶ Commission de la Transparence

DAC ▶ Dispositif d'Appui pour la Coordination

DGOS ▶ Direction Générale de l'Offre de Soins

DIU ▶ Diplôme Interuniversitaire

DMD ▶ Dystrophie Musculaire de Duchesne

DNN ▶ Dépistage Néonatal

DRCI ▶ Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

DU ▶ Diplôme Universitaire

EI ▶ Effets Indésirables

EIM ▶ Erreurs Innées du Métabolisme

EJPRD ▶ European Joint Programme Rare diseases

ELA ▶ Association Européenne contre les Leucodystrophies

EMA ▶ European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

ESME ▶ Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique

FDA ▶ Food and Drug Administration

FSMR ▶ Filières de santé maladies rares

HAS ▶ Haute Autorité de Santé

HCSP ▶ Haut Conseil de Santé Publique

HSCT ▶ Cellules Souches Hématopoïétiques

IA ▶ Intelligence Artificielle

ICTRP ▶ International Clinical Trials Registry Platform

INCa ▶ Institut National du Cancer

IPA ▶ Infirmier(e) en Pratique Avancée

LAL B ▶ Leucémie Aiguë Lymphoblastique B

MERRI ▶ Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

MeSH ▶ Medical Subject Headings

MHRA ▶ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MTI ▶ Médicaments de Thérapie Innovante

MIGAC ▶ Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation

MR ▶ Maladies Rares

PFMG ▶ Plan France Médecine Génomique

PHRC ▶ Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PNMR ▶ Plan National Maladies Rares

PROMS ▶ Patients Reporting Outcome Measures

PTA ▶ Plateforme Territoriale d'Appui

PUT-RD ▶ Protocole d'Utilisation thérapeutique et de Recueil de Données

RaDiCo ▶ Rare Disease Cohorts

R&D ▶ Recherche et Développement

SLA ▶ Sclérose Latérale Amyotrophique

SNDS ▶ Système National des Données de Santé

TAA ▶ Tarification à l'Activité

TEC ▶ Technicienne d'Etude Clinique

UE ▶ Union Européenne

Vfa ▶ Verband Forschender Arzneimittelhersteller

leem

www.leem.org

Retrouvez-nous

 facebook.com/lemedicamentetmoi

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

 [Leem](https://in.leem)

 lemedicamentetmoi

58 Boulevard Gouvion Saint Cyr
Paris 17^e