



L'engagement  
du Leem pour les  
**Maladies Rares**  
*Nos 20 propositions*

L'engagement  
du Leem pour les  
**Maladies Rares**  
*Nos 20 propositions*

*Janvier 2016*



# OUVERTURE, DIALOGUE & INNOVATION

Les notions de communauté, de dialogue et d'ouverture figurent parmi les principes fondamentaux du Comité Maladies Rares du Leem. Ce comité, constitué des entreprises engagées dans la lutte contre les maladies rares, associe à ses travaux des chercheurs, des associations de malades, des cliniciens, des experts et des fondations autour d'une même cause : améliorer le quotidien des malades et de leurs proches.

Les maladies rares nécessitent, davantage encore que toute maladie plus fréquente, la mise en commun de l'expertise de toutes les parties prenantes, afin de faire avancer la recherche de solutions diagnostiques, thérapeutiques, réglementaires et sociales, pour et autour des besoins des malades.

Dans le champ sans cesse renouvelé et toujours plus spécifique du progrès thérapeutique, les maladies rares s'affirment aujourd'hui comme l'un des grands axes de l'innovation de demain. Les racines de ce formidable laboratoire d'innovations permettent d'irriguer les actions et les pistes de recherche initiées sur des maladies plus fréquentes.

Soutenir ces innovations, s'assurer que l'environnement scientifique, économique, réglementaire et sociétal permet de les développer de manière pérenne : voilà notre responsabilité en tant que comité engagé dans l'information et la sensibilisation du grand public et des décideurs institutionnels. Un cadre national – les deux plans Maladies Rares successifs, (2005-2008 et 2011-2016) – a permis l'amélioration et la structuration des actions de recherche, de diagnostic et de soins sur le territoire, en donnant une véritable impulsion au rassemblement des acteurs, notamment à travers les centres de référence et de compétence.

La France assume un véritable leadership européen dans la recherche et l'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares.

Aujourd'hui, dans un contexte économique contraint et face aux nombreux domaines d'actions restant à développer, l'excellence de ce modèle doit être défendue, pérennisée et renforcée. Cet effort commun en faveur des trois millions de malades et de leurs familles doit être poursuivi autour de propositions concrètes, futurs axes partagés d'un possible troisième Plan Maladies Rares. La France, historiquement pionnière dans ce domaine, doit conserver un rôle prépondérant et moteur au niveau européen.

Parce que notre combat contre les maladies rares doit aussi devenir le vôtre, c'est dans une optique de mise en commun, d'engagement et de transparence vis-à-vis de ses partenaires que le Leem a élaboré cette plateforme d'information, de sensibilisation et de propositions aux grands enjeux de notre communauté.

**Christian Deleuze**

*Président du Comité Maladies Rares du Leem*

# Sommaire

---

**P. 8-11** Les 20 propositions du Leem

---

## *Une désignation commune pour 7000 maladies et 3 millions de malades en France*

---

**P. 12-13** **Fiche 1** : Maladies rares, de quoi parle-t-on ?

**P. 14-15** **Fiche 2** : Quels défis ?

**P. 16-17** **Fiche 3** : Quels acteurs ?

---

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

---

**P. 18-19** **Fiche 4** : Quel parcours pour les malades ?

**P. 20-21** **Fiche 5** : Quel est le quotidien des malades ?

**P. 22-23** **Fiche 6** : Comment s'organisent les soins en France ?

---

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

---

**P. 24-25** **Fiche 7** : Quel est le rôle de la France dans les maladies rares ?

**P. 26-27** **Fiche 8** : Que se passe-t-il en Europe ?

**P. 28-29** **Fiche 9** : Où en sont les bonnes pratiques internationales pour les maladies rares ?

---

## *Des compétences reconnues mais une attractivité menacée*

---

**P. 30-31** **Fiche 10** : Où en est la recherche dans les maladies rares ?

**P. 32-33** **Fiche 11** : Comment les industriels soutiennent-ils l'attractivité de la recherche clinique française dans le champ des maladies rares ?

---

## *L'accès précoce aux traitements : la France doit rester pionnière*

---

**P. 34-35** **Fiche 12** : Pourquoi l'accès anticipé aux thérapies les plus innovantes est-il un enjeu crucial pour les malades ?

**P. 36-37** **Fiche 13** : Pourquoi et comment encadrer l'utilisation hors-AMM dans les maladies rares ?

---

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

---

**P. 38-39** **Fiche 14** : Les procédures réglementaires européennes, un atout pour la mise sur le marché des médicaments orphelins ?

**P. 40-41** **Fiche 15** : L'encadrement réglementaire européen post-AMM des médicaments orphelins est-il trop contraignant ?

**P. 42-43** **Fiche 16** : Qu'apporte le cadre réglementaire européen pour la production de médicaments orphelins ? Est-il adapté ? Doit-il évoluer ?

**P. 44-45** **Fiche 17** : Les procédures d'évaluation de l'intérêt thérapeutique sont-elles adaptées aux médicaments orphelins ?

**P. 46-47** **Fiche 18** : Quelles sont les évolutions nécessaires quant à la fixation du prix des médicaments dédiés aux maladies rares ?

**P. 48-49** **Fiche 19** : L'impact budgétaire du médicament orphelin dans la prise en charge de la maladie : quels coûts réels et fantasmés ?

---

## *Questions-Réponses*

---

**P. 50-55** **Fiche 20** : Réponses aux idées fausses et aux questions qui circulent autour des médicaments dédiés aux maladies rares

---

# Les 20 propositions du Leem pour une amélioration de la prise en charge des maladies rares

## Axe 1 Favoriser la recherche dédiée aux maladies rares

### Proposition 1

Développer les partenariats répartis entre associations, acteurs publics et acteurs privés, du préclinique et de l'établissement de la preuve de concept jusqu'à la mise en place des essais cliniques.

### Proposition 2

Créer des opportunités de rencontres entre chercheurs publics, privés et associations. Lancer des appels à projets communs dans un cadre précompétitif sur le modèle de l'Initiative Médicaments Innovants (IMI).

### Proposition 4

Renforcer la mise en place d'outils incitatifs et simplifier la conduite d'essais cliniques dédiés aux maladies rares en France.

### Proposition 5

Mutualiser et internationaliser les registres/bases de données et rendre possible l'utilisation de ces données par les industriels dans l'évaluation des médicaments.

### Proposition 3

Mutualiser des outils au niveau national, comme une plateforme génomique à très haut débit accessible à tous les chercheurs et une base de données clinico-biologiques complète avec un accès possible à l'ensemble des acteurs incluant la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), les cohortes Maladies Rares et les registres Maladies Rares.

## Axe 2 Favoriser le développement et la mise à disposition de médicaments innovants pour le traitement des maladies rares

### Proposition 6

Reconnaître, dans l'évaluation des plans de développement des futurs médicaments orphelins, les spécificités et les difficultés du développement de ces traitements, du fait de la rareté de la maladie.

### Proposition 9

Faciliter les projets de repositionnement de molécules tant dans la phase de développement que dans les phases d'enregistrement, d'accès aux malades ou de négociation de prix.

### Proposition 10

Impliquer tous les acteurs des maladies rares dans les réflexions sur la nouvelle méthodologie d'évaluation qui pourrait remplacer le SMR et l'ASMR.

#### Acronymes :

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché  
**ASMR** : Amélioration du service médical rendu  
**SMR** : Service médical rendu  
**RTU** : Recommandation temporaire d'utilisation  
**EMA** : European Medicines Agency - Agence européenne du médicament  
**HAS** : Haute autorité de santé

### Proposition 7

Reconnaître et valoriser dans les procédures d'évaluation de l'intérêt thérapeutique que le caractère d'innovation n'est pas seulement dû à la découverte d'une nouvelle molécule mais englobe plus largement :

- l'amélioration de la qualité de vie des malades
- la mise à disposition d'une forme galénique adaptée (pour les enfants par exemple)
- l'amélioration des connaissances de la maladie
- le suivi au long cours des malades
- l'obtention de l'AMM avec statut de médicament orphelin et les services qui y sont attachés
- l'impact sur l'organisation des soins.

### Proposition 11

Favoriser l'accès rapide des malades à l'innovation, accompagné d'une évaluation de la performance en vie réelle lorsqu'un développement classique est impossible ou dès que le ratio bénéfices/risques pressenti peut être jugé favorable.

### Proposition 8

Donner la possibilité à un industriel d'initier une demande de RTU avec le soutien d'un centre de référence, lorsqu'il constate une utilisation hors-AMM importante et médicalement justifiée.

### Proposition 12

Faciliter le dialogue précoce entre les industriels, l'EMA et la HAS afin que les plans de développement décidés avec les autorités européennes soient mieux reconnus par la HAS.

## Axe 3

### Faciliter l'accès à l'innovation en pérennisant et en renforçant les systèmes de financement et de prise en charge des médicaments dédiés aux maladies rares

#### Proposition 13

Mettre en place une réflexion commune malades/pouvoirs publics/industriels afin d'adopter des mécanismes de fixation des prix des médicaments reconnaissant les spécificités et contraintes du secteur tout en encourageant l'innovation dans ce domaine.

#### Proposition 16

Valoriser l'intérêt du dépistage et de l'utilité de l'information médicale, auprès des médecins non spécialistes des maladies rares, afin de permettre un diagnostic précoce et une diminution de l'errance.

#### Proposition 14

Laisser la possibilité à l'entreprise concernée de conclure une contractualisation avec le CEPS sur d'autres critères qu'un simple encadrement financier du chiffre d'affaires.

#### Proposition 17

Discuter et réviser régulièrement les accords, avec la HAS et le CEPS en particulier, lorsque la connaissance de la maladie, la prise en charge et/ou la population cible d'une maladie rare évoluent.

#### Proposition 15

Mettre en place, lorsque la situation rend cette option pertinente, des « contrats de performance » entre les pouvoirs publics et l'entreprise, en basant le prix et le financement du traitement sur la prise en compte d'indicateurs de santé mesurés en vie réelle et décidés d'un commun accord. Dans les situations pour lesquelles l'entreprise et/ou le CEPS préféreraient la conclusion d'un accord de plafonnement du chiffre d'affaires, le dispositif de « capping » devrait reposer sur la population cible définie par la HAS dans son avis de transparence. Dans l'hypothèse où la population cible initialement définie serait amenée à évoluer, le CEPS s'engage à tenir compte de ces évolutions.

## Axe 4

### Renforcer la coopération entre les acteurs de la prise en charge des maladies rares

#### Proposition 18

Renforcer le rôle du Leem dans l'évaluation du PNMR 2 et l'élaboration et la conduite du futur PNMR.

#### Proposition 19

Associer davantage les malades et leurs représentants dans les procédures d'évaluation de l'intérêt thérapeutique, à l'image de l'évaluation du *Significant Benefit\** ou bénéfice notable délivré par le COMP.

#### Proposition 20

Maintenir et amplifier le rôle de la France dans la perspective d'un plan Maladies Rares européen et assurer une meilleure coordination des actions européennes sur les maladies rares.

#### Acronymes :

**CEPS** : Comité économique des produits de santé

**COMP** : Committee for Orphan Medicinal Products

**HAS** : Haute autorité de santé

**PNMR** : Plan national Maladies Rares

\***Significant Benefit** : avantage important sur le plan clinique ou une contribution majeure aux soins prodigués aux malades.

# Maladies rares, de quoi parle-t-on ?

## PRÉVALENCE DES MALADIES RARES EN FRANCE : 4,5 % DE LA POPULATION

**Prévalence :** En épidémiologie, la prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Pour une affection donnée, elle est calculée en rapportant à la population totale le nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population (que le diagnostic ait été porté anciennement ou récemment). La prévalence est une proportion qui s'exprime généralement en pourcentage.



# 80 %

C'est la proportion des maladies rares d'origine génétique<sup>1</sup>

# 35 %

des décès survenant avant l'âge d'un an

# 10 %

des décès entre 1 et 5 ans

# 12 %

des décès entre 5 et 15 ans<sup>2</sup>,

C'est le fardeau des maladies rares sur la population des 0-15 ans

## La réponse

Une maladie est définie comme rare lorsque la proportion de malades atteints ne dépasse pas **5 pour 10 000 habitants**<sup>3</sup>, soit pour la France, moins de 33 000 malades par pathologie.

## État des lieux

- Prises séparément, les maladies rares touchent des populations extrêmement restreintes. 2/3 d'entre elles concernent entre 0 et 5 malades en France, soit une prévalence inférieure à 1 cas pour 10 millions d'individus.
- Au global, elles concerneraient plus de 36 millions de personnes en Europe (7,1 % de la population totale<sup>3</sup>) et près de 3 millions en France (4,5 % de la population totale<sup>4</sup>).
- Les maladies rares sont le plus souvent des maladies sévères, chroniques, d'évolution progressive, affectant fortement la qualité de vie des malades, pouvant conduire à la perte d'autonomie et restant le plus souvent sans solution thérapeutique. Elles entraînent en effet un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50 % des cas et une perte totale d'autonomie dans 9 % des cas.<sup>5</sup>

## Enjeux

- Les 7 000 maladies rares identifiées à ce jour sont caractérisées par une grande diversité de manifestations qui varient non seulement d'une maladie à une autre, mais aussi d'un malade à l'autre, souffrant de la même maladie.
- Elles engagent le pronostic vital du malade dans 50 % des cas et concernent dans 50 % des cas des enfants de moins de 5 ans.
- Elles représentent un enjeu majeur de santé publique et un réel défi tant sociétal que scientifique, économique et technique.

## Pour en savoir plus

- Il n'existe pas de définition universelle de ce qu'est une maladie rare. Néanmoins, les autorités médicales de par le monde s'appuient en général sur une faible prévalence pour accorder le statut de maladie rare, certaines ajoutant des critères en termes de sévérité ou de chronicité.
- Par ailleurs, suivant les pays, la prévalence est parfois calculée à l'échelle du territoire national ce qui fait qu'une maladie rare dans un pays peut, selon des critères identiques en termes de prévalence, ne pas être rare dans un autre ; ou encore, qu'une maladie rare peut être relativement fréquente au sein d'un sous-groupe de la population considérée.
- On emploie le terme de maladie orpheline pour désigner une pathologie rare ne bénéficiant pas de traitement efficace, ce qui est le cas dans la très grande majorité des maladies rares.

(1) Fondation Maladies rares

(2) Plan national maladies rares 2005-2008

(3) Règlement (CE) n° 1411/2000 du Parlement européen

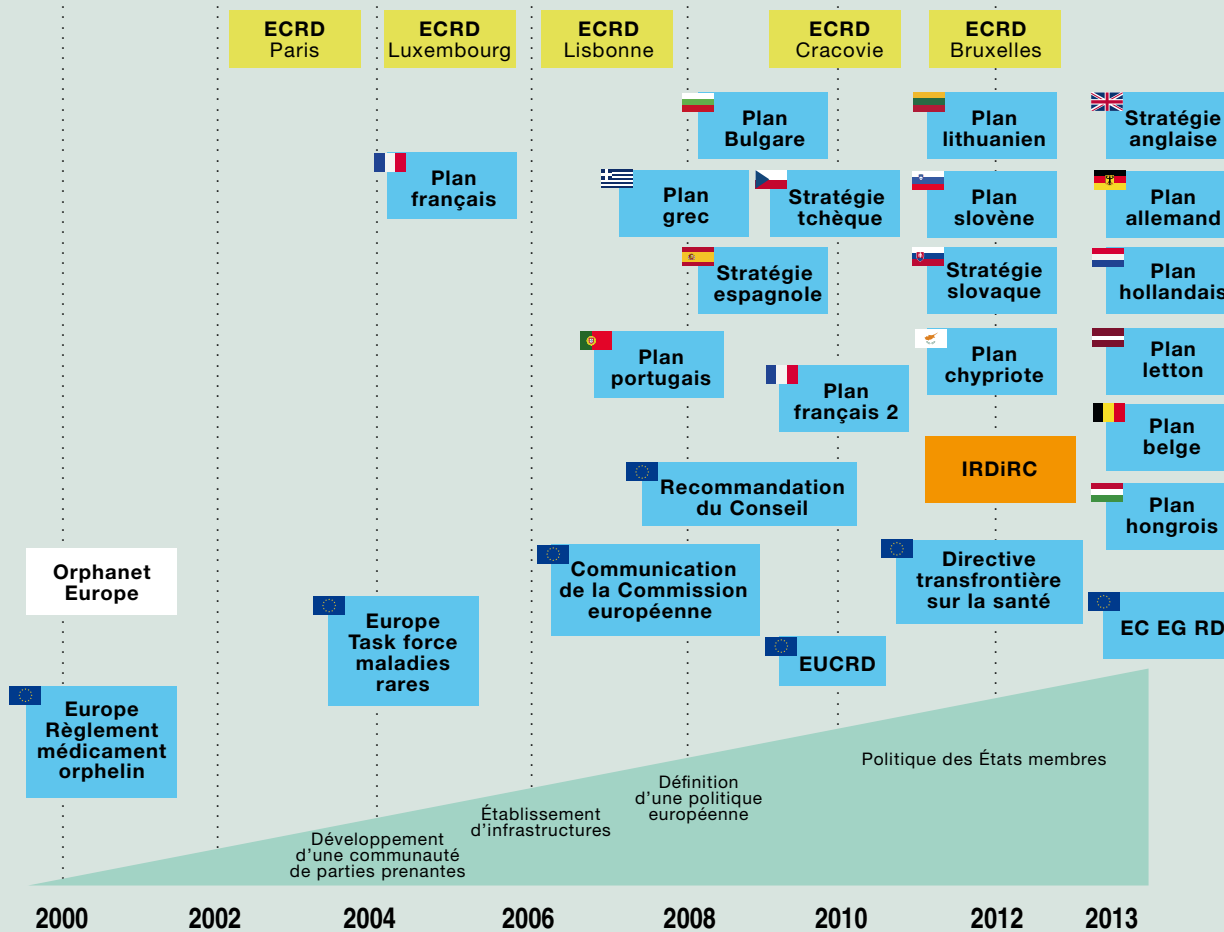
(3-4) Eurostat, estimations de population au 1<sup>er</sup> janvier 2015

(5) Alliance Maladies rares

# Quels défis ?

## CHRONOLOGIE DES MESURES INCITATIVES

Afin de stimuler la recherche et le développement dans le domaine des maladies rares, les pouvoirs publics ont mis en place des mesures incitatives à l'attention des industriels de la santé et des biotechnologies. Cela a commencé dès 1983 aux États-Unis par l'adoption de l'Orphan Drug Act, puis au Japon et en Australie en 1993 et 1997 et en Europe en 2000.



# 95%

C'est la proportion des maladies rares qui n'ont pas de traitement approuvé<sup>1</sup>

# 4 ans

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

## La réponse

Le développement et la mise à disposition de nouveaux traitements se heurtent à un triple défi : d'ordre clinique, car les données cliniques contribuant à la connaissance de la maladie sont très réduites, d'ordre de l'expertise, car le nombre d'experts de ces différents champs est limité et d'ordre numérique, car le nombre de malades est par définition réduit.

## État des lieux

- À ce jour, moins de 5 % des maladies rares ont un traitement approuvé. Il reste donc de très importants besoins médicaux non couverts, pour des populations très réduites souffrant de maladies très diverses.
- Compte tenu des conditions habituelles de développement des médicaments, la R&D de médicaments spécifiquement destinés au traitement de maladies rares ou médicaments orphelins est difficile.
- La très petite taille du marché ne permet pas de transposer le modèle économique du médicament "classique".

## Enjeux

Les activités de recherche et le développement de nouvelles thérapies se heurtent à plusieurs défis spécifiques :

- Une absence (relative ou totale) de connaissance de la maladie avant le développement du traitement.
- Un accès des malades au diagnostic souvent long.
- Des investissements importants en matière de R&D et de production, comparables à ceux effectués pour le développement d'un médicament « classique », pour une population extrêmement limitée de malades, qui font peser un risque financier important sur le laboratoire développeur.

## Comment relever ces défis

- Relever ces défis nécessite des partenariats très actifs entre un ensemble d'acteurs publics et privés formant une communauté intervenant dans ce domaine.
- La France, qui a su être précurseur de la lutte contre les maladies rares, doit poursuivre et amplifier la recherche, le développement et la mise à disposition de nouveaux traitements adaptés à la prise en charge des maladies rares.
- Le développement et le financement de médicaments destinés aux maladies rares ainsi que les conditions d'accès des malades à ces traitements doivent faire l'objet de mesures spécifiques, incitatives et organisationnelles.

### Définition :

**Errance diagnostique :** Période au cours de laquelle le diagnostic se fait attendre ou absence d'un diagnostic pertinent.

### Acronyme :

**R&D :** Recherche et développement

(1) Observatoire 2015 des maladies rares - Maladies rares Info services

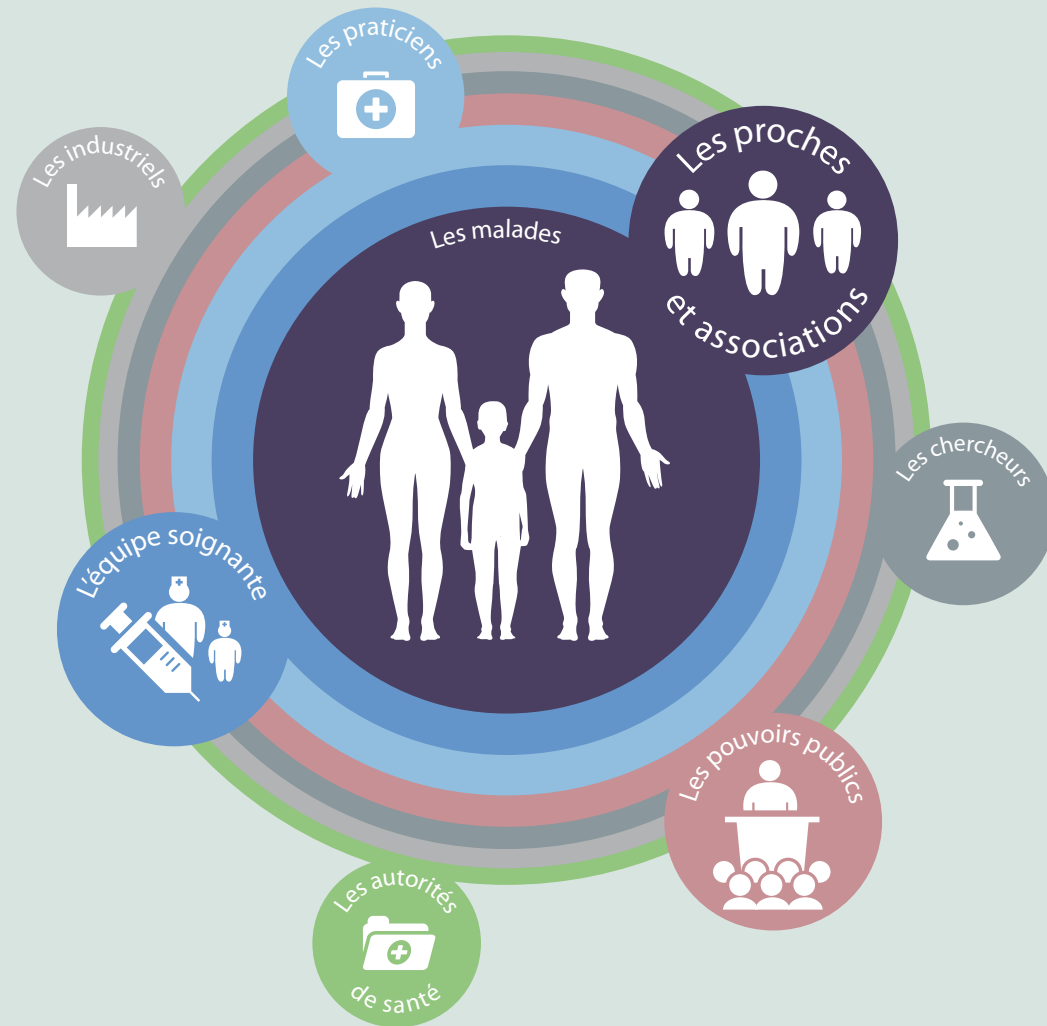
© 2014 Report on the state of art of rare diseases activities in Europe. EUCERD joint action

**ECRD :** Conférence européenne sur les maladies rares  
**IRDiRC :** Consortium international de recherche sur les maladies rares  
**EUCERD :** Comité des experts de l'Union européenne sur les maladies rares  
**EC EG RD :** Plateforme européenne d'enregistrement Maladies rares



## Quels acteurs ?

### LE RÉSEAU DES ACTEURS



Plus de **300**

C'est le nombre d'associations de malades souffrant de maladies rares en France<sup>1</sup>

### La réponse

Les acteurs des maladies rares – malades, associations et proches des malades, chercheurs, praticiens, équipes soignantes, pouvoirs publics, industriels, autorités de santé – sont engagés autour de combats communs. La collaboration et la coordination de ces acteurs des maladies rares sont des facteurs clés d'accélération de la prise en charge des malades.

### Une forte synergie entre acteurs...

Les malades et leurs familles sont des acteurs particulièrement actifs dans le champ de la recherche. L'implication des malades s'étend bien au-delà de la participation habituellement impartie aux malades : ils endossent plus de rôles que dans tout autre champ thérapeutique.

Ainsi, ils peuvent être :

- lanceurs d'alertes sur les difficultés rencontrées par les malades atteints de maladies rares.
- experts du quotidien des malades, des besoins de prise en charge et des mécanismes de recherche apportant ainsi une contribution décisive pour le montage des essais et le recrutement des malades.
- contributeurs aux travaux d'organismes d'évaluation tant au niveau national (ANSM, HAS etc.) qu'international (COMP, Eurordis).
- investisseurs et financeurs de la recherche : les premiers médicaments développés grâce (au moins en partie) à ces financements arrivent aujourd'hui sur le marché.

### ... à amplifier, car elle est nécessaire dans ce champ spécifique.

- Les pouvoirs publics ont été pionniers dans le lancement d'une dynamique de lutte contre les maladies rares, au travers des plans nationaux maladies rares, de la création de réseaux de recherche, puis de réseaux de soins.
- De plus en plus d'entreprises pharmaceutiques sont attentives et impliquées dans la recherche sur les maladies rares.
- Enfin, les maladies rares et la recherche translationnelle constituent deux enjeux majeurs de la Stratégie de Recherche Nationale publiée en mai 2013 par l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), visant à
  - stimuler la recherche translationnelle et les collaborations chercheurs médecins partenaires industriels (priorité 5),
  - répondre au défi sociétal du vieillissement, promouvoir la recherche sur les maladies neurodégénératives et les troubles psychiatriques, les maladies rares et les cancers (priorité 7).

#### Acronymes :

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
**HAS** : Haute autorité de santé  
**COMP** : Committee for Orphan Medicinal Products / Comité pour les médicaments orphelins de l'Agence européenne du médicament)  
**Eurordis** : Fédération européenne d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares. Elle a pour ambition d'améliorer la qualité de vie de toutes les personnes vivant avec une maladie rare en Europe  
**Aviesan** : Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013

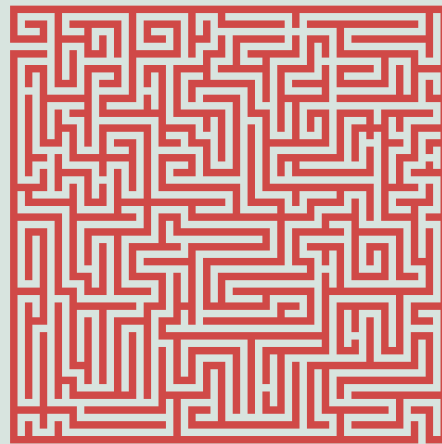
(1) Source : Orphanet

# Quel parcours pour les malades ?

## UN PARCOURS SOUVENT LABYRINTHIQUE

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

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



Les causes en sont multiples et les remèdes nécessitent souvent un travail d'équipe correctement coordonné.

Durant cette période, l'absence de diagnostic, outre qu'il est source d'angoisse, imposera :

- une **prise en charge empirique** du malade souvent accompagnée d'une forme « d'errance thérapeutique »,
- des **explorations diagnostiques répétées**,
- un **retard à la mise en œuvre du traitement spécifique** – quand celui-ci existe – donc une perte de chance et parfois des séquelles irréversibles pour le patient,
- un **surcoût pour la société**, lié à tous ces éléments et à l'aggravation de la maladie qui aurait pu être évitée.

# 70%

C'est la proportion des maladies rares la plupart du temps multisystémiques (atteignant plusieurs organes en même temps) touchant les enfants dès la naissance<sup>1</sup>

# 5

C'est le nombre de maladies dépistées en France en période néonatale contre 40 en Italie ou aux Pays-Bas<sup>2</sup>

## La réponse

Les industriels sont engagés aux côtés de tous les acteurs de la prise en charge des maladies rares, dans la lutte contre la prolongation inutile et souvent délétère de la période d'errance diagnostique. Tout doit être mis en œuvre pour permettre au malade d'être pris en charge de façon adéquate le plus rapidement possible. Car, connaître l'affection dont on est atteint est le premier pas indispensable vers une prise en charge adaptée.

## État des lieux

- L'hétérogénéité des tableaux cliniques des 7 000 maladies rares recensées fait qu'il est impossible d'envisager que chaque médecin puisse être formé au diagnostic de chacune de ces maladies.
- Pourtant, l'errance diagnostique pose de nombreux problèmes :
  - l'angoisse de ne pas savoir, de ne pas comprendre,
  - une multiplication des coûts et des souffrances inutiles, tant diagnostiques que thérapeutiques. Il n'est pas rare que, face à un tableau clinique inexplicé et souvent dramatique les malades entament un long périple, multipliant les examens et les prises en charge symptomatiques.

## Enjeux

Afin d'éviter l'errance thérapeutique, d'en minimiser la durée et l'impact, plusieurs points essentiels doivent être soutenus et développés :

- Une meilleure organisation des relations entre
  - les structures d'accélération de la recherche comme la Fondation maladies rares,
  - les outils de partage de la connaissance comme Orphanet ou Maladies Rares info services,
  - les associations de malades,
  - les centres de référence et de compétences,
  - les sites d'informations dédiés aux maladies,
  - l'organisation de la formation continue de professionnels de santé,
  - les outils développés par les entreprises,
- Le dépistage néonatal. L'extension du dépistage néonatal, possible aujourd'hui grâce aux progrès de la technique, permettrait pour de nombreuses maladies de poser un diagnostic de maladie rare avant même l'apparition des symptômes.
- Le diagnostic génétique. Les progrès extraordinaires de la génétique permettent aujourd'hui d'identifier de nombreux gènes à l'origine des maladies. Pour autant l'accès aux nouvelles technologies de séquençage n'est pas organisé en France.
- La formation initiale et continue aux « signes d'appel ». Tout doit être mis en œuvre pour que des signes cliniques atypiques ou une absence de réaction au traitement standard orientent le plus rapidement possible les malades vers des consultations spécialisées.
- Le travail d'équipe. Une meilleure coordination entre les familles et leurs médecins, mais également entre les infirmières, les enseignants, les travailleurs sociaux... sur la détection et la remontée des signes d'appel permettrait de gagner du temps, d'augmenter les chances du malade et de réaliser des économies.
- La valorisation des innovations auprès du grand public. La publicité faite autour d'une innovation permet bien souvent à de nombreux malades qui n'arrivaient pas à mettre un nom sur leur maladie de se reconnaître et d'entamer les démarches nécessaires à leur prise en charge. Il y a donc un intérêt majeur à communiquer largement et auprès du grand public chaque fois qu'une avancée ou qu'une innovation se fait jour. Ce phénomène est décuplé par Internet et par les média sociaux qui peuvent être une source très importante d'informations.

(1) Hopital.fr, <http://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Pathologies/Maladies-rares>  
 (2) Arrêté du 22 janvier 2010

## Quel est le quotidien des malades ?



# 51%

C'est la proportion de malades atteints de maladies rares obligés d'arrêter leur activité professionnelle<sup>1</sup>

# 52%

C'est la proportion des foyers tenus de recourir à une aide financière<sup>1</sup>

# 50%

C'est la proportion des enfants scolarisés qui ont pu bénéficier d'un encadrement spécifique<sup>1</sup>

### La réponse

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

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

### État des lieux

- Sachant que le défaut de prise en charge spécialisée entraîne une augmentation du nombre de prises en charge hospitalières en urgence et une sortie de l'hôpital plus difficile, il est important de pouvoir compter sur les professionnels de santé les plus adaptés.
- Or, près d'un malade sur deux a le sentiment que, même quand elle a lieu, cette consultation intervient trop tard au regard de l'évolution de sa maladie.
- Le maintien à domicile reste une solution à privilégier mais nécessite une adaptation plus ou moins importante du quotidien du malade. Il entraîne en effet :
  - **Un impact financier lourd à compenser** : la personne atteinte (ou ses parents dans le cas où le malade est mineur) est souvent contrainte d'arrêter son activité professionnelle (51 % des cas). Il est parfois possible que l'interruption soit momentanée (24 %), que la vie professionnelle puisse être adaptée (14 %) ou simplement réduite (10 %). Pour faire face à ces difficultés, 52 % des foyers ont besoin de recourir à une aide financière,
  - **Des besoins techniques spécifiques** : afin de permettre au malade de conserver sa mobilité et d'aménager son logement et son environnement,
  - **L'intervention d'auxiliaires de vie pour soulager le malade et ses proches des tâches quotidiennes.**

Des aides sont à disposition pour bénéficier de certaines prestations, mais près de 3/4 des malades semblent éprouver de très grandes difficultés à les obtenir.

### Enjeux

- Les malades sont souvent frappés d'un sentiment d'isolement (1 malade sur 2 environ) et de honte (1/3 considère avoir besoin de cacher sa maladie). La maladie ne leur laisse aucun temps libre (70 % des cas), 1/4 d'entre eux déclare n'avoir jamais de loisirs et certains sont parfois réduits à ne jamais sortir de chez eux. Leur équilibre psychologique est donc mis à rude épreuve dans 2/3 des cas et rend particulièrement essentiel leur suivi afin d'éviter les troubles de comportement (23 %), les épisodes dépressifs (18 % des cas), les crises (6 %) et autres troubles. Or, un suivi psychologique n'est proposé que dans 37 % des cas...
- Pour les enfants et les adolescents malades, la scolarisation doit souvent être adaptée. Bien que d'importants progrès aient été réalisés depuis la loi handicap du 11 février 2005 (80 % des parents de jeunes malades atteints de maladies rares semblent se satisfaire de l'accueil qu'ils reçoivent de la part des équipes pédagogiques) il ressort que près de la moitié des enfants scolarisés ont pu bénéficier d'un encadrement spécifique, rendu possible par un effort de coordination important de la part des parents.
- Enfin, il est important de souligner que la maladie n'atteint pas seulement la personne qui en souffre, mais aussi ses proches qu'il faut aussi tenter de soulager.

(1) les chiffres de cette fiche sont extraits des données présentées dans le cadre de l'observatoire des maladies rares 2015

# Comment s'organisent les soins en France ?

## 23 FILIÈRES NATIONALES MALADIES RARES EN FRANCE

PATHOLOGIE	FILIÈRE	RESPONSABLE
Anomalies du développement déficience intellectuelle de causes rares	AnDDI-Rares	Pr Laurence Olivier-Faivre (Dijon)
Maladies cardiaques héréditaires	CARDIOGEN	Dr Philippe Charron (Paris)
Maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central	BRAIN-TEAM	Pr Christophe Verny (Angers)
Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle	DéfiScience	Pr Vincent des Portes (Lyon)
Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares	FAI²R	Pr Éric Hachulla (Lille)
Maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique	FAVA-Multi	Pr Guillaume Jondeau (Paris)
Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte	FILFOIE	Pr Olivier Chazouillères (Paris)
Maladies neuromusculaires	FILNEMUS	Pr Jean Pouget (Marseille)
Maladies rares en dermatologie	FIMARAD	Pr Christine Bodemer (Paris)
Malformations abdomino-thoraciques	FIMATHO	Pr Frédéric Gottrand (Lille)
Maladies rares endocriniennes	FIRENDO	Pr Jérôme Bertherat (Paris)
Maladies héréditaires du métabolisme	G2M	Pr Brigitte Chabrol (Marseille)
Maladies rares immuno-hématologiques	MARIH	Dr Régis Peffault de Latour (Paris)
Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïde	MCGRE	Pr Frédéric Galactéros (Créteil)
Maladies hémorragiques constitutionnelles	MHémo	Pr Claude Négrier (Lyon)
Mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR	Muco/CFTR	Pr Isabelle Durieu (Lyon)
Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares	NeuroSphinx-GBS	Dr Célia Crétolle (Paris)
Maladies de l'Os-Calcium/Cartilage-Rein	OSCAR	Pr Valérie Cormier-Daire (Paris)
Maladies rénales rares	ORKiD	Pr Denis Morin (Montpellier)
Maladies respiratoires rares	RESPIFIL	Pr Annick Clément (Paris)
Maladies rares sensorielles	SENSGENE	Pr Hélène Dollfus (Strasbourg)
Sclérose latérale amyotrophique	SLA	Pr Claude Desnuelle (Nice)
Maladies rares de la tête, du cou et des dents	TETECO	Pr Marie-Paule Vazquez (Paris)

# 23

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

# 131

C'est le nombre de centres nationaux de référence maladies rares

# 500

C'est le nombre de centres de compétences

## La réponse

L'organisation des soins est structurée en 23 filières nationales, 131 centres nationaux de référence et 500 centres régionaux de compétence.

Cette organisation a permis d'améliorer la prise en charge de nombreux malades par le rôle de coordination de tous les acteurs impliqués.

## État des lieux

- L'organisation de la recherche et des soins en France repose sur les centres nationaux de référence maladies rares labellisés<sup>1</sup> (CRMR) et des centres de compétences régionaux. Les CRMR ont trois missions majeures :
  - offrir des soins de haut niveau,
  - définir les bonnes pratiques,
  - contribuer à la recherche clinique,
  - ils sont évalués tous les 5 ans et bénéficient d'un budget attribué par la DGOS aux agences régionales de santé.
- Ces centres sont coordonnés au sein de filières de santé maladies rares afin d'améliorer leur visibilité. Celles-ci couvrent un champ large et cohérent de maladies, proches dans leurs manifestations, leurs conséquences, leur prise en charge, ou responsables d'une atteinte du même organe ou système.
- Les filières sont chargées de faciliter l'orientation des personnes malades, la collecte des données, la diffusion des bonnes pratiques, la coordination des actions de recherche, d'enseignement, d'information et d'assurer une visibilité internationale, notamment en lien avec les réseaux européens de référence qui devraient se mettre en place à partir de 2016.

## Enjeux

- Renforcer le maillage de prise en charge des malades par une consolidation de ces réseaux et de leur offre
- Poursuivre, accélérer et étendre les mesures prévues par les PNMR :
  - en pérennisant et étendant les structures de soins dédiés aux maladies rares,
  - en accélérant la mise en place des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS),
- Le deuxième plan maladies rares (2011-2016) confie aux centres de référence la production de protocoles nationaux de diagnostic et de soins, référentiels de bonnes pratiques, à l'usage des professionnels et des usagers.

La liste des actes qui regroupe l'ensemble des prestations justifiées pour la prise en charge d'un malade atteint d'une affection de longue durée (ALD) lors d'un suivi ambulatoire, n'a toujours pas été établie par la HAS. À ce jour, seuls les PNDS de 62 maladies rares sont disponibles.

### Acronymes :

**CRMR** : Centre de référence maladies rares  
**DGOS** : Direction générale de l'offre de soins  
**PNMR** : Plan national maladies rares  
**PNDS** : Protocole national de diagnostic et de soins  
**HAS** : Haute autorité de santé  
**ALD** : Affection de longue durée

(1) La liste des centres est disponible sur le site du Ministère de la Santé, ainsi que sur Orphanet à l'aide d'un moteur de recherche par maladie. <http://www.orphanet>

# Quel est le rôle de la France dans les maladies rares ?

## 20 ANS D'ORGANISATION INSTITUTIONNELLE DE LUTTE CONTRE LES MALADIES RARES

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

La France a été le premier pays à adopter un plan national maladies rares (PNMR), suivi d'un second en 2011.

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

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

# 2

C'est le nombre de Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR) mis en place en France

## La réponse

La France a été pionnière dans le champ des maladies rares et fait figure de pays d'avant-garde.

Les industriels encouragent les pouvoirs publics à continuer les efforts entrepris pour fournir aux malades les meilleurs soins disponibles et donc à mettre en œuvre toutes les mesures du second Plan national maladies rares.

## État des lieux

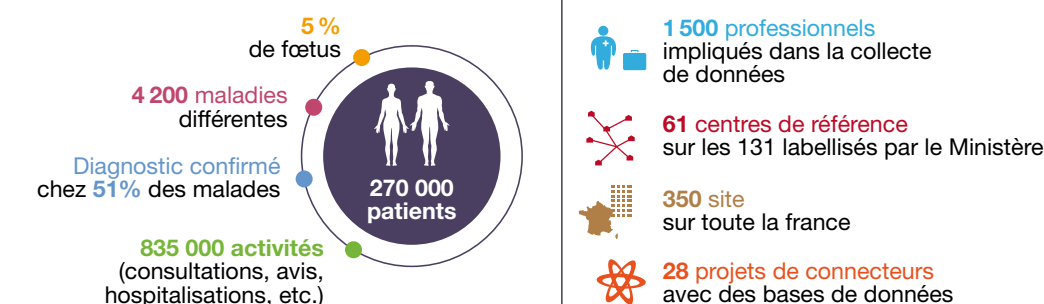
- La France a été avant-gardiste dans la prise en compte des maladies rares. Elle a été le premier pays à adopter un PNMR en Europe et elle a joué un rôle moteur dans la mise en place d'une dynamique européenne de prise en charge des maladies rares.
- La mesure phare du premier PNMR (2005-2008) a été la mise en place d'une organisation coordonnée de prise en charge des malades (centres de référence, de compétences...).
- Le plan a aussi permis d'améliorer la communication autour des maladies rares avec la création de Maladies rares Info Service et le développement d'Orphanet.

## Enjeux

- Les industriels se sont inscrits très tôt dans cette dynamique, favorisée par l'adoption du règlement européen sur les médicaments orphelins<sup>1</sup> en 2000.
- Cette dynamique doit être poursuivie, associant les mesures des PNMR, une politique favorable aux investissements industriels et des dispositifs d'accès précoce aux traitements.
- La prise en charge des malades ne peut continuer à s'améliorer qu'en permettant et soutenant les initiatives de chaque acteur – associations de malades, pouvoirs publics, industriels, chercheurs...- investi dans le champ des maladies rares et leur synergie.

## La Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR)

La BNDMR a pour objectif de collecter, pour toute personne atteinte d'une maladie rare en France, un set de données minimum (SDM) qui permettra d'identifier les maladies et d'évaluer l'offre et la demande de soins, mais aussi de mettre en œuvre des études épidémiologiques et médico-économiques. En décembre 2014, la BDMR avait collecté des données sur 270 000 malades.



Chiffres : décembre 2014

### Acronymes :

**PNMR** : Plan national maladies rares  
**BNDMR** : Banque nationale de données maladies rares

(1) Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins,

## Que se passe-t-il en Europe ?

### 9 juin 2009. La recommandation du Conseil de l'Union européenne en 7 points<sup>3</sup> :

- 1 Mettre en œuvre, avant fin 2013, des plans ou stratégies nationaux, sur le modèle de la politique mise en œuvre en France depuis 2004 avec le Plan national maladies rares.
- 2 Mettre en œuvre un codage des maladies rares, permettant leur traçabilité dans tous les systèmes de santé, et la participation active de tous les États membres à l'inventaire des maladies rares dans l'Union<sup>4</sup>.
- 3 Encourager et favoriser la recherche sur les maladies rares à l'échelle nationale et européenne.
- 4 Recenser les centres d'expertise qualifiés.
- 5 Encourager leur mise en réseau à l'échelle nationale et européenne afin d'organiser la filière de soins.
- 6 Mutualiser l'expertise dans les domaines du diagnostic, du dépistage, des soins, de l'éducation, de l'assistance sociale, de la formation des professionnels et de l'évaluation des médicaments orphelins.
- 7 Chercher à assurer, en collaboration avec la Commission et au moyen de mécanismes de financement et de coopération appropriés, la viabilité à long terme des infrastructures mises en place dans les domaines de l'information, de la recherche et des soins de santé pour les maladies rares.

# 23

C'est le nombre de pays européens sur les 28 constituant l'Union européenne qui ont adopté un plan ou une stratégie nationale sur les maladies rares

# Plus de 30

C'est le nombre des différents systèmes de santé en Europe, avec leur propre procédure de tarification et de prise en charge par l'Assurance maladie

## La réponse

L'Europe a une politique dynamique en matière de maladies rares. Les industriels souhaitent que la France conserve son rôle moteur dans l'action européenne contre les maladies rares et encouragent une action coordonnée. Ils appellent à une meilleure coopération des États membres dans ce champ.

## État des lieux

### Une action coordonnée qui se consolide

Le règlement européen pour les médicaments orphelins adopté en décembre 1999<sup>1</sup> a constitué une incitation au développement et à la mise sur le marché de médicaments destinés à prévenir, diagnostiquer ou traiter les maladies rares :

- Il met en place une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée pour les produits destinés à traiter des maladies rares et prévoit un droit d'exclusivité commerciale pendant dix ans. .
- Il harmonise les critères de désignation des médicaments orphelins en s'appuyant sur la prévalence des pathologies (5/10 000) et sur la gravité des maladies concernées, dès lors qu'elles mettent la vie en danger, qu'elles sont très invalidantes ou graves et chroniques.

En 2008<sup>2</sup> la Commission européenne reconnaît l'existence de « goulets d'étranglement » spécifiques à l'accès aux médicaments orphelins, dus au processus décisionnel de tarification et de remboursement.

## Enjeux

### En dépit d'efforts convergents, les politiques nationales demeurent hétérogènes en ce qui concerne :

- Les programmes d'accès précoce : en Allemagne, l'accès précoce des médicaments orphelins peut être autorisé en phase 3 des essais cliniques, dès lors que des preuves suffisantes en termes d'efficacité et de sécurité sont réunies, et qu'un médecin en fait la demande. En France comme au Royaume-Uni, des programmes d'accès précoces existent (ATU pour la France, « *Early access to medicines scheme* » au Royaume-Uni), mais ils ne sont pas spécifiques aux médicaments orphelins.
- L'évaluation et le remboursement par l'Assurance maladie : il n'existe pas d'uniformité dans l'évaluation des médicaments orphelins au sein de l'Union européenne. Toutefois, la spécificité des médicaments orphelins est parfois prise en compte en matière de remboursement par l'Assurance maladie : c'est notamment le cas en Allemagne où la plus-value du médicament est considérée comme prouvée dès lors que l'AMM a été délivrée par l'European Medicines Agency (EMA). De même, au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a mis en place en 2014 un comité distinct, chargé de l'évaluation du service médical rendu (SMR) pour les médicaments orphelins. En France, il n'existe pas de procédure spécifique au sein de la Commission de transparence pour l'évaluation des médicaments orphelins.

#### Acronymes :

**AMM** : Autorisation de mise sur la marché  
**ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation  
**EMA** : European Medicines Agency - Agence européenne du médicament  
**NICE** : National Institute for Health and Care Excellence  
**SMR** : Service médical rendu  
**CT** : Commission de la transparence

(1) Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen.

(2) Commission européenne (2008), Communication de la commission au parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions, Les maladies rares: un défi pour l'Europe. Le document propose d'intensifier la collaboration, au niveau européen, concernant l'évaluation scientifique de la valeur thérapeutique (ajoutée) des médicaments orphelins, qui pourrait déboucher sur des rapports communs d'évaluation de la valeur ajoutée clinique. Ces rapports, non contraignants, contiendraient des informations facilitant les décisions nationales en matière de tarification et de remboursement via le réseau des agences d'évaluation des technologies de santé (EUnetHTA), sans que les rôles respectifs des autorités soient vidés de leur substance.

(3) Recommandation du conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des malades, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci (2009/c 151/01).

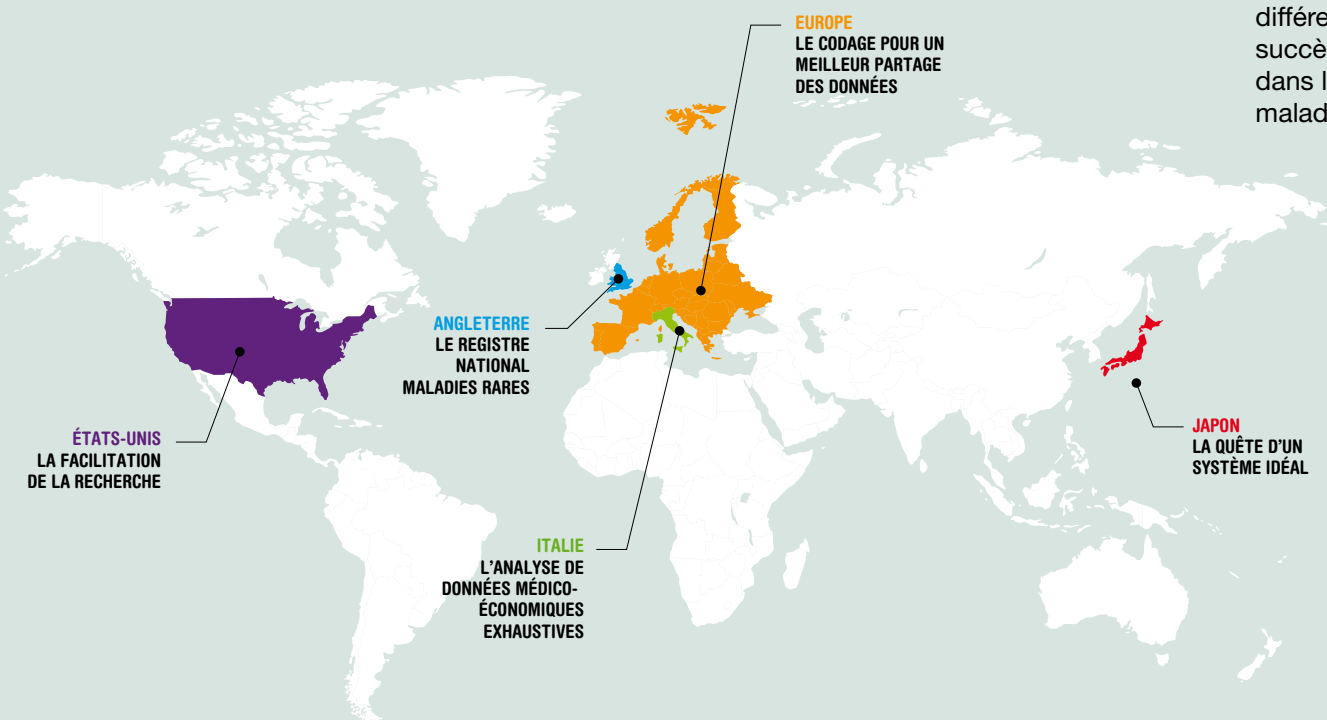
(4) Sur ces deux points, Orphanet est en première ligne, proposant déjà l'inventaire des maladies rares accessible à tous et participant activement au processus de révision de la Classification Internationale des Maladies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

# Où en sont les bonnes pratiques internationales pour les maladies rares ?

## DES EXEMPLES DE BONNES PRATIQUES

# 5

C'est le nombre de pratiques différentes menées avec succès par des pays avancés dans la lutte contre les maladies rares



## La réponse

La France est considérée dans le monde entier comme un exemple à suivre en matière de politique en faveur des personnes atteintes de maladies rares. Quelques pays ont innové différemment et avec succès ; ces vus peuvent inspirer de nouvelles initiatives françaises.

## Des expériences originales

**1. Les États-Unis, pionniers des maladies rares, déploient un effort de facilitation de la recherche** via la Food and Drug Administration (FDA), l'autorité de régulation américaine du médicament. Ils se sont dotés d'un programme de financement des essais cliniques « maladies rares » et, depuis 2012, d'un processus d'enregistrement accéléré pour les maladies ultra-rares. Toujours en 2012, les National Institutes of Health (NIH), les institutions gouvernementales des États-Unis qui s'occupent de la recherche médicale et biomédicale, ont lancé un projet de registre global pour les maladies rares, mettant à disposition un système simple et peu coûteux de développement de registre spécifique pour une maladie rare donnée. Par ailleurs, les NIH soutiennent très activement la recherche thérapeutique pour les maladies rares.

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

Le Japon a développé une politique très active pour un sous-groupe de 56 maladies rares (les Nambyo diseases) depuis 1972. La recherche sur ces maladies est financée par le gouvernement et les soins sont gratuits pour les malades. Les données épidémiologiques sont collectées et analysées. Ce système quasi-idéal peut difficilement être étendu à l'ensemble des maladies rares en raison de son coût élevé, mais ses résultats n'en demeurent pas moins intéressants à étudier.

### 3. L'Europe mise sur le codage pour un meilleur partage des données

La Commission européenne soutient activement le codage des maladies rares, solution la plus efficace pour accéder à des données de consommation de soins en vie réelle et à des données épidémiologiques en général. La Commission européenne et les Etats membres ont recommandé en 2014 d'utiliser le code ORPHA en plus du code CIM 10 pour coder les diagnostics. Par ailleurs, la Commission européenne soutient la collaboration entre Agences d'évaluation technologique pour l'évaluation commune de la valeur ajoutée clinique des nouveaux produits de santé.

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

Les Italiens bénéficient d'un système de prise en charge à 100 % des soins pour une liste d'environ 2 000 maladies rares. Pour bénéficier de ce système, les malades doivent s'enregistrer. Leurs données de santé deviennent alors traçables dans les systèmes d'information en santé, permettant de collecter des data qui alimentent des registres régionaux. L'Italie est pour l'instant le seul pays capable d'analyser des données médico-économiques exhaustives dans quelques régions.

### 5. L'Angleterre et le registre national maladies rares

Le Royaume-Uni a mis en place un registre national maladies rares alimenté par le système d'information en santé qui couvre tous les actes codés avec la SNOMED<sup>1</sup>, y compris en ville, sur le modèle de ce qui s'est fait pour le cancer. La SNOMED a un code spécifique pour 2 500 maladies rares.

#### Acronymes :

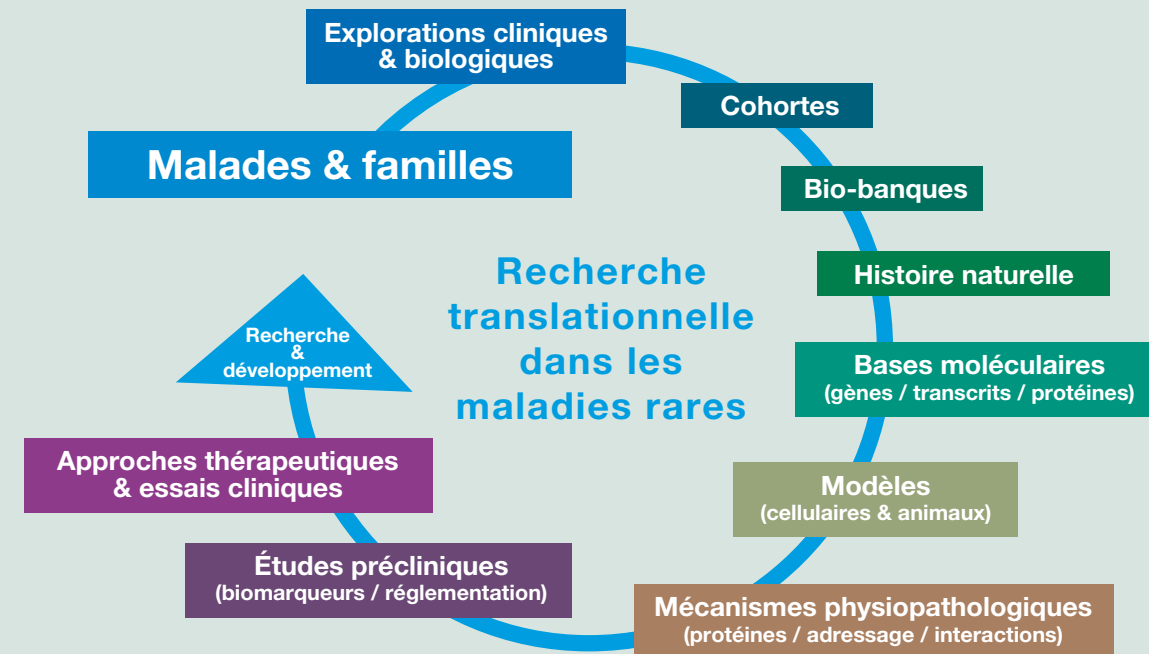
**ORPHA** : Nomenclature ORPHANET  
**CIM 10** : Classification internationale des maladies. Lors de sa dernière réunion, en 1990, le CIM 10 est devenue la classification diagnostique internationale unique ce qui concerne l'épidémiologie générale  
**NIH** : National Institute of Health

(1) Systematized Nomenclature of Medicine, « nomenclature pluri-axiale couvrant tous les champs de la médecine et de la dentisterie humaines, ainsi que la médecine animale. Il s'agit d'un système de classification permettant de normaliser l'ensemble des termes médicaux utilisés par les praticiens de santé. La SNOMED a pour fonction d'attribuer un code à chaque concept permettant un grand nombre de combinaisons entre eux. Elle comprend également une liste des diagnostics interfacée avec la CIM 10. La SNOMED permet ainsi de stocker des informations médicales individuelles dans des entrepôts de données afin d'établir des outils d'analyse décisionnelle, de faciliter des décisions thérapeutiques, de contribuer aux études épidémiologiques et à l'enseignement. L'utilisation de SNOMED garantit l'universalité du vocabulaire médical. » <http://esante.gouv.fr/services/referentiels/referentiels-d-interoperabilite/snomed-35vf>

# Où en est la recherche dans les maladies rares ?

## UN MODÈLE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Combinée à la multidisciplinarité des équipes et aux collaborations internationales, la recherche translationnelle **permet d'assurer un continuum entre la recherche fondamentale et la recherche clinique** en prenant en compte le malade dans toute sa complexité. Elle permet de décrypter des mécanismes biologiques fondamentaux en partant d'observations faites chez le malade vers la recherche. Elle revient ensuite au malade afin de favoriser le flux des connaissances de la recherche vers son application : le développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques au bénéfice des malades. Cette recherche accélère les programmes de recherche sur les maladies rares. Elle est aussi un véritable laboratoire d'innovations pour les maladies plus fréquentes.



# 3

C'est le nombre de perspectives ouvertes par l'utilisation de nouvelles technologies dans les maladies rares (séquençage à haut débit, nouveaux outils de création de modèles expérimentaux, criblage de molécules à potentiel thérapeutique, etc.)

- l'identification rapide de l'altération génétique à l'origine de la maladie afin de poser un diagnostic
- l'identification rapide de molécules nouvelles ou repositionnées
- la création rapide de modèles animaux ou cellulaires en vue des phases précliniques

## La réponse

En dépit des formidables avancées réalisées ces dernières années, de très importants défis restent à relever. Il reste de nombreux espaces de connaissance à conquérir afin de conserver une composante « recherche » importante sur le territoire. Les industriels s'investissent dans la recherche dans les maladies rares : c'est un enjeu de santé publique et économique majeur et elle doit être une des priorités françaises.

## État des lieux

- La recherche sur les maladies rares nécessite une approche globale, afin de garantir la continuité entre recherche fondamentale et recherche clinique.
- Elle est faite au plus près des malades et est étroitement connectée aux activités de diagnostics et de soins.
- Elle repose sur des efforts combinés visant :
  - à la constitution de cohortes, pour le recueil systématique de données cliniques et biologiques, en accélérant la mise en place des protocoles nationaux de diagnostics et de soins (PNDS),
  - à la mise au point de modèles pertinents utilisables dans les études précliniques,
  - au développement de thérapeutiques le plus souvent innovantes, nécessitant des partenariats étroits avec les industriels du médicament.

## Enjeux

La recherche sur les maladies rares doit faire face à

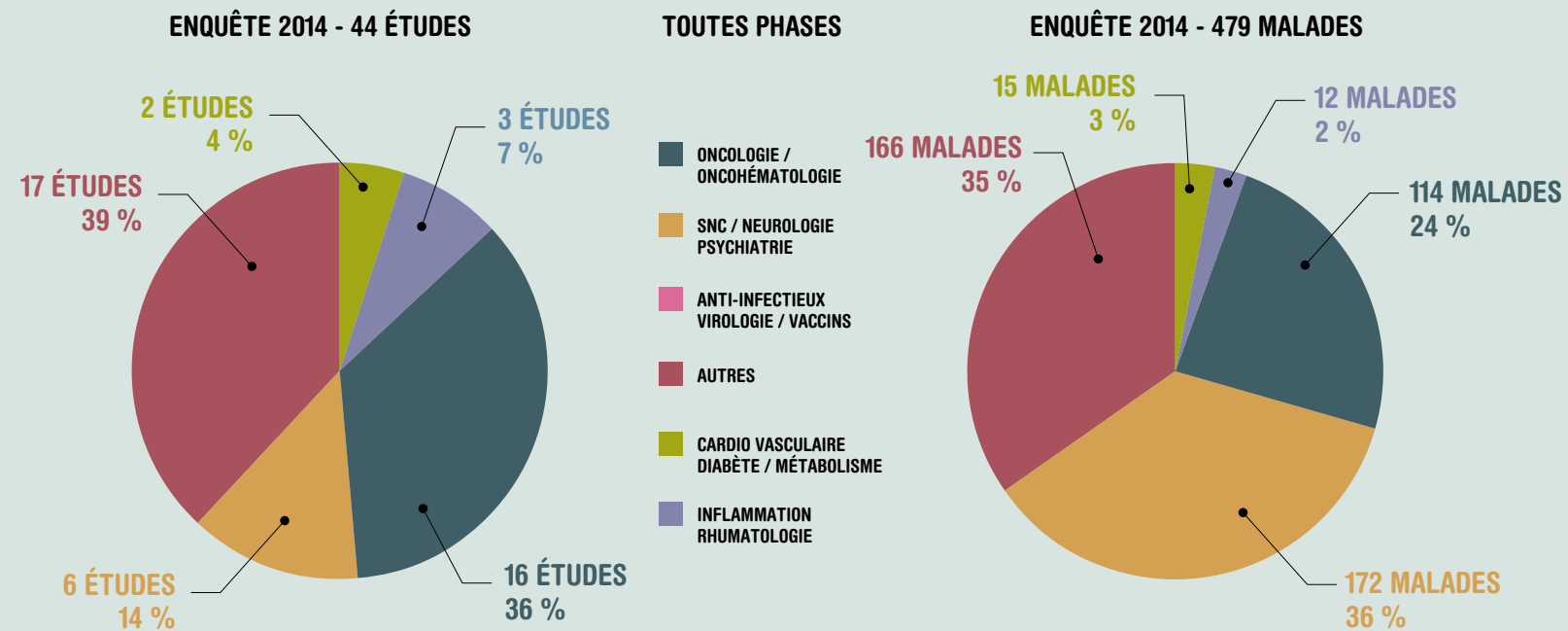
- La diversité et la complexité des maladies visées. La spécificité de système ou d'organe-cible des maladies rares et l'hétérogénéité génétique de la plupart des 7 000 maladies recensées engendrent des tableaux cliniques complexes rendant la tâche des chercheurs difficile.
- La difficulté à identifier et à inclure les malades atteints des mêmes affections dans le cadre d'études. La faible prévalence des maladies rares considérées isolément implique un faible nombre de malades identifiables. Ce phénomène est aggravé par la fréquente dispersion géographique.
- La dispersion et le manque de structuration des activités de recherche. Le faible nombre (voire l'absence) de groupes de recherche pour certaines pathologies ainsi que la dispersion des structures dédiées aux maladies rares – en particulier celles dédiées à l'aide à la recherche (chacune possédant des objectifs propres, souvent convergents, mais sans pour autant qu'une stratégie commune soit à ce jour clairement établie) – affaiblit la recherche sur les maladies les moins répandues.

C'est un facteur qui engendre également une dispersion des sources de financement, y compris pour une même pathologie. Par ailleurs, même si un grand nombre de maladies rares dispose d'outils diagnostiques performants et fiables, très peu d'entre elles bénéficient aujourd'hui de traitements, voire d'essais thérapeutiques dédiés.



# Comment les industriels soutiennent-ils l'attractivité de la recherche clinique française dans le champ des maladies rares ?

## LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LES MALADIES RARES (2014)



Source : Enquête Leem 2014 sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique

## La réponse

Depuis de nombreuses années, les industriels participent activement au maintien de l'attractivité de la France en recherche clinique. Ils souhaitent voir ces efforts pérennisés par un renforcement de la coopération entre les différents acteurs concernés : pouvoirs publics, cliniciens, chercheurs, associations de malades et industriels.

## État des lieux

Le développement de thérapies efficaces se heurte à

- Un déficit de connaissance de la maladie avant le développement d'un traitement.
- Un déficit de malades, l'errance diagnostique ne facilitant pas l'inclusion de malades dans des essais cliniques.
- L'importance de la prise de risque sachant que les exigences réglementaires pour les médicaments orphelins sont les mêmes que celles requises pour les médicaments destinés à de très larges populations.

La solution pour dépasser ces limitations est de constituer des partenariats, entre centres de recherche clinique, malades et industriels.

## Enjeux

De nombreux freins à la recherche sont à surmonter, à commencer par

- La constitution de bases de données clinico-biologiques intégrées et interconnectables, répondant aux standards internationaux.
- L'accès aux technologies innovantes en génomique par les équipes françaises.
- La mise en place de très importantes capacités bio-informatiques d'analyse et de stockage du flux des données de génomique.
- Une vision à long terme du financement de la recherche académique.
- Une intensification des interactions entre les équipes académiques et les partenaires industriels.
- La valorisation du repositionnement de médicaments, comme mode de développement de nouvelles indications d'une molécule ayant une AMM dans une première indication, et comme une alternative efficace et rapide, dont le financement doit être assuré.

### Acronymes :

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché  
**SNC** : Système nerveux central

# Pourquoi l'accès anticipé aux thérapies les plus innovantes est-il un enjeu crucial pour les malades ?

## UN CONTRAT SOCIAL QUI LIE L'INDUSTRIEL



# 3

C'est le nombre de règles nécessaires à l'obtention d'une ATU<sup>1</sup>

- **Règle 1** : les médicaments sont destinés à traiter des maladies graves ou rares
- **Règle 2** : il n'existe pas de traitement approprié
- **Règle 3** : la mise en œuvre du traitement ne peut être différée

Un véritable contrat social est passé entre l'industriel et la société, au service des malades atteints d'une maladie rare.

Grâce à l'implication de toutes les parties prenantes, les malades français sont souvent les premiers en Europe à pouvoir bénéficier de l'innovation apportée par les entreprises pharmaceutiques. En effet, certaines situations urgentes, engageant le pronostic vital du malade, requièrent l'utilisation de traitements qui ne sont pas encore enregistrés : c'est particulièrement le cas pour les maladies rares où le nombre de médicaments orphelins enregistrés reste faible au regard des besoins. L'autorisation de mise sur le marché (AMM), fondée sur une analyse approfondie du rapport bénéfices/risques et régie par des règles strictes d'exploitation, reste le but ultime.

## La réponse

Souvent, les malades atteints de maladies rares n'ont pas le temps d'attendre un traitement. La France favorise depuis longtemps un accès précoce aux traitements tout en veillant à la sécurité des malades. Cette approche que les industriels du médicament soutiennent garantit l'accès aux thérapies les plus innovantes. C'est un effort qu'il faut poursuivre en parallèle à la demande d'AMM dans le respect de hauts standards de sécurité.

## Les ATU, un atout pour les malades français

En France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas encore d'une autorisation de mise sur le marché et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est conditionnée à l'obtention préalable d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Il existe deux sortes d'ATU : les ATU dites nominatives et les ATU dites de cohorte.

- **L'ATU nominative** : l'ATU dite nominative (ATUn) s'adresse à un seul malade nommé désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle concerne les médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces malades au vu des données disponibles. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce malade.
- **L'ATU de cohorte** : l'ATU dite de cohorte (ATUc) concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Elle s'adresse à un groupe ou un sous-groupe de malades traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

## Les autres pratiques d'accès anticipé

- **L'usage compassionnel suite aux essais cliniques**. Le premier contact des malades avec un futur médicament enregistré a bien souvent lieu lors d'un essai clinique. Les malades inclus dans le bras de l'essai utilisant le produit bénéficient d'un accès précoce au futur médicament ; à l'issue de l'étude et dans l'hypothèse où l'essai est positif et où le malade pourrait encore trouver bénéfice à la poursuite du traitement, il est possible d'envisager un usage dit « compassionnel » jusqu'à l'obtention de l'AMM. Cet accès précoce très particulier est encadré par les règles régissant les essais cliniques et doit être envisagé avant même le démarrage de l'étude.
- **La préparation magistrale hospitalière**. Tout comme l'utilisation hors-AMM, les préparations magistrales hospitalières tendent à combler un vide lorsqu'il n'existe pas de médicament enregistré. De nombreux malades peuvent ainsi être traités lorsqu'il n'existe pas de médicament pour leur maladie. Que ce soit pour l'adaptation des formes galéniques aux besoins spécifiques d'une certaine population de malades – en pédiatrie par exemple – ou pour une première mise à disposition de molécules visant à traiter une maladie sans traitement, les préparations magistrales hospitalières sont particulièrement précieuses. Dans ce contexte, il est essentiel que l'industrie pharmaceutique coopère avec les institutions pharmaceutiques hospitalières afin de prendre le relais dans le cadre de partenariats public-privé chaque fois qu'il semble possible de développer un nouveau médicament et de l'amener à l'AMM.
- **La stratégie de repositionnement**. Quant aux malades souffrant de maladies rares pour lesquelles il n'existe pas de médicament enregistré, leurs médecins sont parfois amenés à les traiter par des médicaments déjà existants mais ne possédant pas d'autorisation d'utilisation pour l'indication visée. Ces prescriptions portent en germe de nouveaux médicaments et l'on parle alors de stratégie de repositionnement. Une partie des médicaments orphelins enregistrés à ce jour sont d'ailleurs issus de cette stratégie. L'enregistrement de ces nouvelles options thérapeutiques est le but à atteindre pour l'industriel.

### Acronyme :

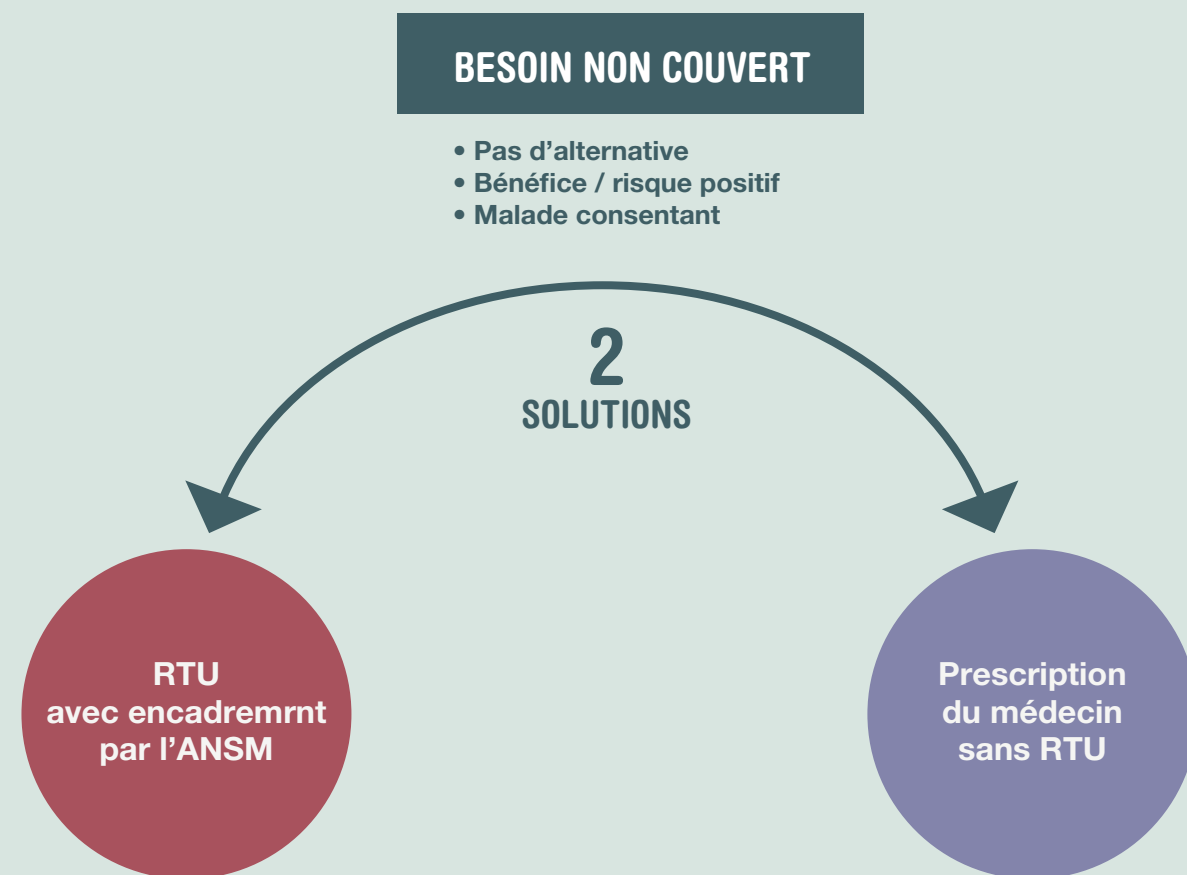
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

(1) Les autorisations temporaires d'utilisation sont délivrées par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

# Pourquoi et comment encadrer l'utilisation hors-AMM dans les maladies rares ?

## L'UTILISATION HORS-AMM DANS LE DOMAINE DES MALADIES RARES

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



## 15 à 20 %

C'est la proportion des prescriptions faites hors-AMM<sup>1</sup>, voire plus dans des domaines comme la pédiatrie, la cancérologie et les maladies rares

## de 40 à 60 %

C'est la proportion des prescriptions faites hors-AMM, concernant les maladies rares<sup>2</sup>

## La réponse

Les industriels soutiennent la mise en place du dispositif de RTU qui encadre une prescription hors-AMM prudente et raisonnée, face à des besoins médicaux non couverts et sécurise l'ensemble des acteurs. En revanche, ils s'opposent fermement aux RTU mises en place pour raisons économiques, qui sont une négation de l'effort d'innovation entrepris par les industriels.

## État des lieux

- La notion de prescription non conforme à l'AMM, introduite par la loi Bertrand, autorise la prescription non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM (Posologie, Durée, Pathologie, Population définie) en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU.
- C'est dans le cadre de cette prescription dérogatoire qu'intervient l'hypothèse d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM<sup>3</sup>. La prescription hors-AMM est rendue possible par le principe de liberté de prescription des médecins, qui n'est limitée que par des motifs d'ordre médical ou économique, en vertu de l'article L.162-2-1 du Code de la sécurité sociale, dans l'obligation qui lui est faite de ne pas faire courir de risques à ses malades, ainsi que dans l'interdiction posée par l'article R 4127-39 du Code de la santé publique de proposer « comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé ».
- Mises à part ces restrictions formelles, le médecin est libre du choix d'un traitement médicamenteux, tant en termes d'indications thérapeutiques et de population cible, que de posologie et de durée de traitement. Il peut donc s'affranchir des préconisations de l'exploitant telles que définies par le dossier d'AMM et synthétisées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- Dans la loi n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 relative au financement de la sécurité sociale pour 2013 il a été ajouté qu'à titre exceptionnel, même s'il existait une alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM, une spécialité pharmaceutique pourrait faire l'objet d'une RTU dans des circonstances précises, à savoir en vue de remédier à un risque avéré pour la santé publique ou dans le but d'éviter des dépenses significatives pour les finances de l'assurance maladie.
- Quel que soit le modèle de prescription, le malade doit être informé par son médecin du caractère hors-AMM de son traitement.

## Enjeux

- Lorsque le besoin médical est clairement exprimé et en l'absence d'alternative thérapeutique, l'utilisation de médicaments hors-AMM apparaît comme une évidence. Cependant, cette utilisation hors-AMM, réalisée sous la seule responsabilité du prescripteur, doit toujours être faite avec discernement puisque les données d'efficacité, de tolérance et de sécurité sont, par définition, non existantes ou insuffisamment probantes pour permettre l'octroi d'une AMM.
- L'utilisation d'un médicament hors-AMM, qui expose le malade à un risque, peut être justifiée dans le cadre d'un besoin médical non couvert ; à cet égard, les industriels doivent informer l'ANSM lorsqu'ils constatent des prescriptions.
- En revanche, cette prise de risque n'est absolument pas justifiée dans le cadre d'une RTU mise en place pour des raisons purement économiques, c'est-à-dire lorsqu'il existe déjà une alternative thérapeutique ayant une AMM dans l'indication. Cette pratique constitue une négation de l'effort entrepris par l'industriel dans le processus difficile, long et coûteux aboutissant à une AMM, référence dans l'évaluation bénéfice/risque des médicaments.

### Acronymes :

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**RTU** : Recommandation temporaire d'utilisation

**ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation

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

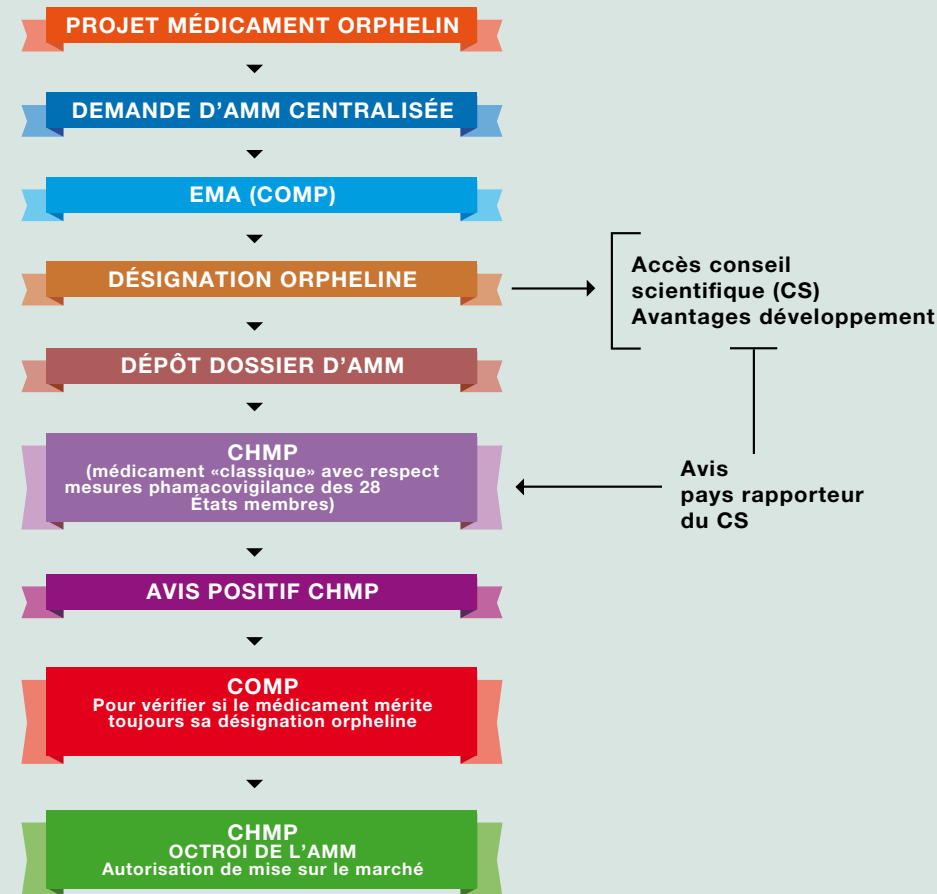
(1) <http://www.alliance-maladies-rares.org/hors-amm-et-rtu/>

(2) Enquête Eurordis. 2012

(3) Il est également prévu qu'« en l'absence de recommandation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son malade Article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique. »

# Les procédures réglementaires européennes, un atout pour la mise sur le marché des médicaments orphelins ?

## LE CIRCUIT EUROPÉEN DU MÉDICAMENT ORPHELIN.



85

C'est le nombre de médicaments bénéficiant d'une AMM<sup>3</sup> sur plus de 1500 désignations de médicaments orphelins depuis 2004

17

C'est le nombre de médicaments orphelins ayant obtenu une AMM européenne en 2014<sup>5</sup>

## DES MESURES INCITATIVES QUI VONT DANS LE BON SENS

Les médicaments orphelins sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies rares, graves ou entraînant une menace pour la vie et dont la prévalence ne dépasse pas 5 cas sur 10 000<sup>1</sup> personnes dans l'Union européenne. Les industriels peuvent donc hésiter à développer ces médicaments dans les conditions normales de marché, leur coût de mise sur le marché ne pouvant être compensé par les ventes escomptées, en l'absence de mesure d'incitation.

Une première initiative visant à encourager le développement de solutions thérapeutiques pour les maladies rares a été prise aux USA en 1983, avec l'adoption de l'« Orphan Drug Act ». L'Europe a adopté un règlement similaire en décembre 1999<sup>2</sup>. Les règlements orphelins américain et européen ont des similitudes et des différences, que les deux agences du médicament (la Food and Drug Administration, FDA, côté américain et son homologue européenne, l'European Medicines Agency, EMA) tentent d'atténuer par une harmonisation progressive de leurs procédures.

## La réponse

L'Europe a adapté sa réglementation à la mise sur le marché de médicaments dédiés aux maladies rares : les médicaments orphelins. Le règlement européen<sup>1</sup> est une adaptation des procédures centralisées des autres médicaments afin de tenir compte des spécificités des maladies rares : nombre de malades très réduit, connaissance de la maladie en évolution, méthodologie des essais cliniques différente et prise en compte de comparateurs peu applicables puisque par définition, il n'en existe pas.

En dépit d'une assistance gratuite aux protocoles, le développement d'un nouveau traitement et les exigences réglementaires associées à son exploitation demeurent lourds pour les industriels.

## État des lieux

- Pour bénéficier des mesures incitatives prévues par le règlement européen, le produit en développement doit recevoir une désignation orpheline et répondre aux critères suivants :
  - être indiqué pour les maladies dont la prévalence ne dépasse pas 5 personnes sur 10 000 au sein de l'Union européenne,
  - traiter des maladies conduisant à une mort prématurée, invalidantes ou graves et chroniques,
  - traiter des maladies pour lesquelles aucune méthode satisfaisante pour diagnostiquer, prévenir ou traiter la maladie n'a encore été autorisée dans l'Union européenne. Si une telle méthode existe, il convient de prouver qu'elle apporte un bénéfice significatif par rapport au médicament sur lequel porte la demande d'homologation.
- Le Comité pour les médicaments orphelins (COMP) donne son avis sur la désignation des médicaments orphelins. Il est rattaché à l'EMA. Si cet avis est positif, il est soumis à la Commission européenne, qui prend la décision finale.
- Un médicament peut être désigné orphelin à tout moment de son développement, au stade préclinique (tests non encore réalisés sur des êtres humains), à la phase des essais cliniques humains ou avant la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

## Enjeux

- Les avantages de la désignation orpheline ne s'étendent pas à la procédure centralisée d'AMM. Obtenir une désignation orpheline ne garantit pas que l'AMM soit octroyée ultérieurement. Elle permet en revanche de bénéficier :
  - de conseils scientifiques gratuits de la part de l'EMA pour la phase de développement clinique,
  - et de réductions tarifaires lors de la demande d'AMM.
- L'essai clinique mis en place pour démontrer l'efficacité du produit et sa balance positive entre le bénéfice et le risque est souvent plus difficile à mener que pour des maladies communes, en raison du petit nombre de malades, de leur dispersion géographique, de l'hétérogénéité des maladies rares et de l'absence de critères de jugement antérieurement validés. De plus, à cause de la gravité des pathologies concernées, la moitié des essais cliniques ne peut être, pour des raisons éthiques, des essais cliniques en double-aveugle et contre placebo. Ceci explique l'importance du dialogue avec l'EMA pour valider le projet de protocole.
- Concernant la procédure d'obtention de l'AMM, elle est identique pour tous les médicaments, orphelins ou non. Au moment de l'AMM, le statut de médicament orphelin sera réexaminé pour vérifier que les critères sont toujours réunis pour pouvoir bénéficier d'une exclusivité commerciale de 10 ans dès l'obtention de l'AMM.

### Acronymes :

**COMP** : Committee for Orphan Medicinal Products  
**CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use  
 - Comité de médicaments à usage humain  
**EMA** : European Medicines Agency - Agence européenne du médicament

(1) Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen  
 (2) Ibid.cité  
 (3) European Medicines Agency (EMA), European public assessment reports, juillet 2015  
 (4) Cahiers d'Orphanet, octobre 2015

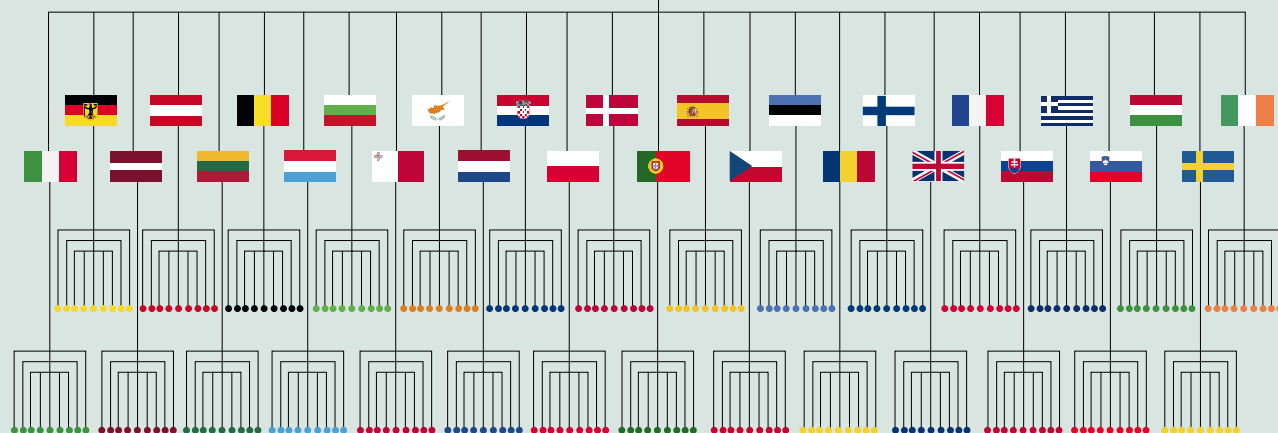
# L'encadrement réglementaire européen post-AMM des médicaments orphelins est-il trop contraignant ?

## DE FORTES CONTRAINTES

Ces standards – information médicale, pharmacovigilance, GMP, GDP, responsabilité pharmaceutique – doivent être mis en place pour de faibles prescriptions voire aucune.

# 25

C'est le nombre de langues officielles dans l'Union européenne



DES INTERACTIONS DE DISTRIBUTION ET DE PHARMACOVIGILANCE AVEC 28 AUTORITÉS NATIONALES

## La réponse

Les industriels défendent aux côtés des autorités de régulation, le maintien des plus hauts standards en terme de qualité et de sécurité, et ce, quel que soit le médicament.

Ils encouragent cependant la prise en compte des spécificités propres aux maladies rares et à leurs traitements dans le cadre réglementaire post-AMM, et notamment les coûts engendrés par la mise en place de ces standards – information médicale, pharmacovigilance, GMP, GDP, responsabilité pharmaceutique – qui se distribuent sur un très faible nombre de prescriptions.

## État des lieux

- L'enregistrement centralisé permet, en une seule procédure, l'octroi de l'AMM dans l'ensemble des États membres. Néanmoins, les procédures d'accès au marché (transposition AMM, remboursement et prix) restent nationales.
- Dans un souci d'équité ou d'égalité de chances pour les malades atteints de maladies rares, le législateur a estimé que les critères de jugement menant à l'AMM ne pouvaient être différents de ceux appliqués aux médicaments destinés à traiter un grand nombre de malades.

## Enjeux

- Certaines obligations semblent cependant inadaptées ; si dans la phase pré-AMM, les régulateurs ont tenu rapidement compte des spécificités des médicaments orphelins – notamment avec l'adoption de guidelines spécifiques comme celle sur les petits effectifs (Guideline on clinical trials in small populations – 2006<sup>1</sup>) – il n'existe aucune dérogation pragmatique post-AMM pour les médicaments orphelins, pas même pour ceux destinés à traiter des maladies extrêmement rares.
- Or, environ 65 % des maladies rares ont une prévalence inférieure à 1 malade pour 10 millions d'habitants. Cela signifie que pour ce type de maladies, on observera moins de 7 malades en France, 8 en Allemagne et plus de la moitié des 28 États membres ne diagnostiquera sans doute jamais un seul malade. En dehors de l'obligation très fréquente de la tenue de registres de traitement (qui représentent un intérêt pour la communauté scientifique et les industriels, car ils améliorent les connaissances sur les maladies concernées, mais sont une source de coûts importants), figurent des règles contraignantes parmi lesquelles :

- l'obligation de réaliser des tests de stabilité sur un lot par an inscrite dans les Bonnes Pratiques de Fabrication<sup>2</sup>, qui peut parfois représenter des coûts particulièrement importants sur les productions de très faible volume,
- la mise en place d'un système de pharmacovigilance nationale sur les 28 États membres,
- la nomination obligatoire dans certains pays d'un représentant local de pharmacovigilance<sup>3</sup> (QPPV),
- l'instauration d'un système de recherche de la littérature locale systématique et hebdomadaire concernant le médicament.

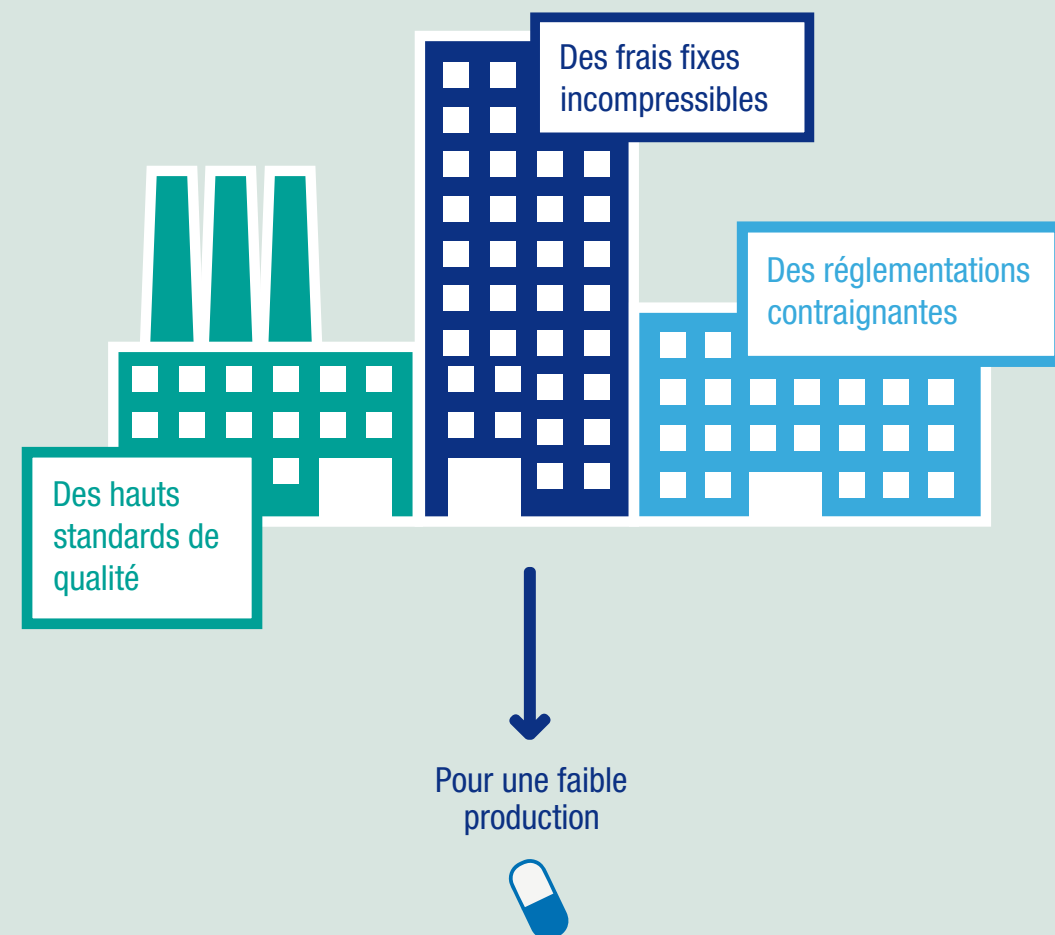
- Il est important de noter que les trois derniers points, issus des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, s'imposent à l'industriel même si le produit n'est pas commercialisé dans le pays en raison de l'absence de malade.
- Ces obligations sont génératrices de coûts souvent très importants, ayant des répercussions majeures sur le prix final du produit. Ces dépenses étant totalement incompressibles, l'impact direct sur le prix est souvent très important, surtout quand le produit est destiné à traiter un très faible nombre de malades.

### Acronymes :

**GMP** : Good Manufacturing Practises : bonnes pratiques de fabrication  
**GDP** : Good Distribution Practises : bonnes pratiques de distribution  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

(1) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf)  
 (2) [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2014-11\\_vol4\\_chapter\\_6.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf)  
 (3) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf)

## Qu'apporte le cadre réglementaire européen pour la production de médicaments orphelins ? Est-il adapté ? Doit-il évoluer ?



Près de

100

C'est le nombre de médicaments pour les maladies rares qui ont obtenu une AMM en Europe à ce jour

De 10 à 20

C'est le nombre de nouveaux médicaments orphelins qui voient le jour chaque année en Europe

### La réponse

Depuis 2000, le règlement européen a permis de mettre sur le marché près de 100 médicaments orphelins et de désigner orphelins quelques 1 500 candidats médicaments. Cet effort doit être reconnu. C'est pourquoi, une fois enregistré, le médicament orphelin avec AMM doit être l'unique traitement prescrit. La France qui respecte ce principe devrait fédérer d'autres Etats membres pour faire respecter l'exclusivité commerciale donnée par le règlement européen.

### État des lieux

- Il existe plusieurs solutions pour prendre en charge les malades atteints de maladies rares (médicaments, préparations magistrales ou hospitalières). Or, pour des raisons principalement économiques, persistent des préparations locales (officinales ou hospitalières) qui ne respectent pas l'exclusivité commerciale accordée par l'Europe. L'industriel se retrouve dans une situation de concurrence que nous pourrions qualifier de déloyale au regard des investissements engagés et des coûts réglementaires imposés, ce qui n'est pas le cas de ces préparations qui ne bénéficient ni d'un contrôle qualité, ni d'un suivi de pharmacovigilance, légitimement demandés aux industriels de santé. Par ailleurs, de nombreuses publications font état de sérieux problèmes de qualité et de contrôles des préparations non industrielles.
- Les médicaments orphelins ont des coûts de production beaucoup plus élevés que des médicaments classiques.
- En effet, la conjugaison de ces contraintes fluctuantes conjuguées aboutit à des coûts de production particulièrement élevés et très fluctuants dans le temps, pouvant passer du simple au double en quelques années – même pour des molécules simples.
- Si le règlement européen sur les médicaments orphelins<sup>1</sup> a permis d'initier une dynamique industrielle pour le développement et l'enregistrement de médicaments orphelins, ces efforts semblent mis à mal de plus en plus fréquemment par certains États membres.
- En dehors des médicaments disposant d'une AMM, toutes les autres solutions devraient, comme en France, être interdites pour le bien des malades dès lors qu'un médicament est enregistré dans les indications concernées. La persistance de ces agissements constitue un frein considérable à l'investissement dans le développement de médicaments orphelins, pouvant aboutir à l'arrêt brutal de médicaments dits « de repositionnement » qui représentent l'avenir de la prise en charge de nombreuses maladies rares.

### Adaptations et évolutions possibles

Des adaptations ou des évolutions sont à envisager face au nombre de contraintes s'imposant aux industriels comme :

- La mise à disposition d'un volume important de lots à seule fin de tests. La nécessité de disposer d'un nombre de lots pilotes ou préindustriels suffisants pour déposer l'AMM implique de gaspiller plusieurs lots pour uniquement démontrer la validité d'un processus industriel. De la même manière, lors des contrôles qualité, jusqu'à 20 % de la production d'un médicament orphelin est utilisée contre moins de 1 % dans l'industrie pharmaceutique classique.
- Le matériel industriel à disposition est souvent inadapté aux toutes petites séries imposant de déléguer la production à un tiers au travers de contrats de façonnage.
- Un conditionnement souvent fait à la main, au moins partiellement, participant au prix de revient industriel élevé des médicaments orphelins.
- La nécessité de maintenir des stocks importants de matière première, afin d'assurer la pérennité de la production, même en cas de rupture temporaire de principes actifs.
- La nécessité d'engager un volume de commandes annuelles minimum (principes actifs, articles de fabrication ou de conditionnement imposés par certains fournisseurs) dépassant largement ce qui est nécessaire pour traiter les malades. Cela engendre un gaspillage parfois important, dont le surcoût se répercute directement sur le prix de revient.
- La difficulté de trouver des fournisseurs acceptant de travailler sur de si petites quantités ou acceptant d'être suppléants, c'est-à-dire de remplacer le principal fournisseur en cas de rupture d'approvisionnement.
- Des négociations délicates sur le prix des matières premières proposées par les fournisseurs, souvent exclusifs.

#### Acronymes :

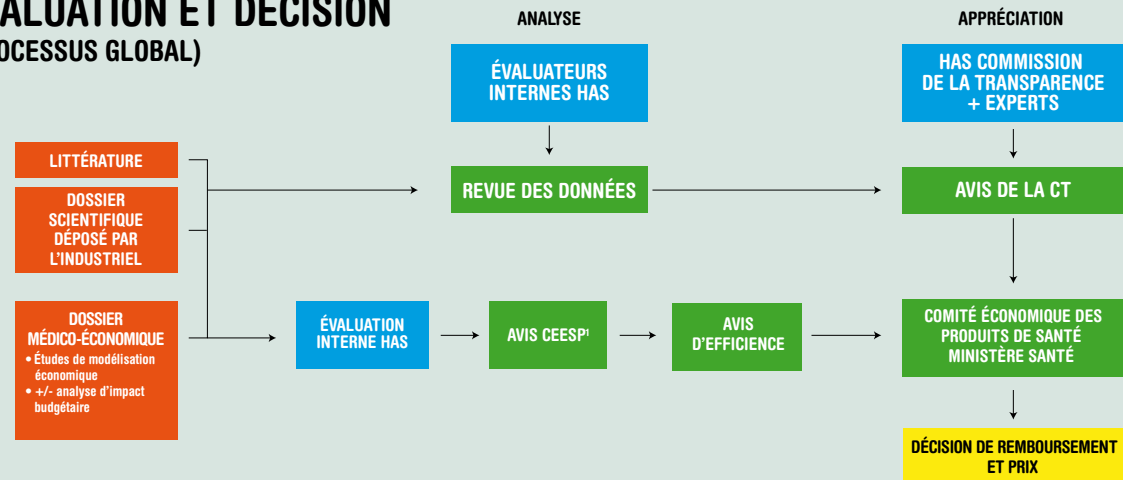
AMM : Autorisation de mise sur le marché

(1) Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins

# Les procédures d'évaluation de l'intérêt thérapeutique sont-elles adaptées aux médicaments orphelins ?

## UN CIRCUIT D'ÉVALUATION IDENTIQUE POUR TOUS LES MÉDICAMENTS

### ÉVALUATION ET DÉCISION (PROCESSUS GLOBAL)



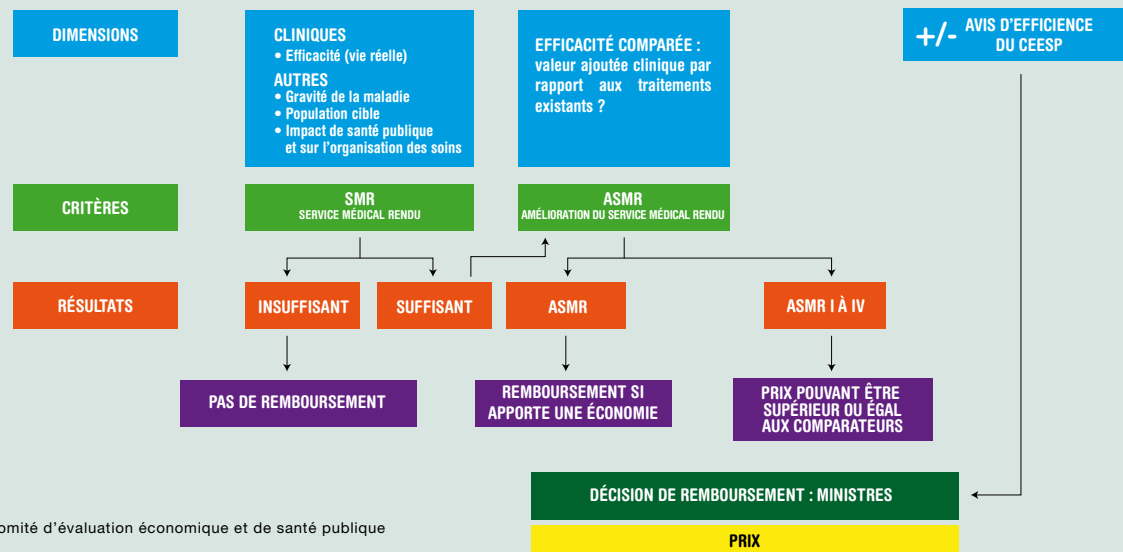
65

C'est le nombre de nouveaux médicaments orphelins examinés par la CT entre mars 2007 et septembre 2015

28

C'est le nombre de médicaments orphelins qui ont obtenu une ASMR I à III

### REMBOURSEMENT ET PRIX (PROCESSUS DÉTAILLÉ)



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

## La réponse

Les industriels constatent que la procédure d'évaluation actuelle ne tient pas suffisamment compte des spécificités et des contraintes propres aux médicaments orphelins. Ils œuvrent donc pour une prise de conscience rapide afin de favoriser l'accès aux traitements des maladies rares tout en préservant l'effort de recherche et de développement des industriels.

## État des lieux

Les méthodologies aujourd'hui appliquées dans l'évaluation des médicaments destinés à traiter des maladies rares sont les mêmes que celles en vigueur pour des maladies plus répandues. Or, dans le cadre spécifique des maladies rares, ces méthodologies se heurtent à plusieurs biais techniques, rendant la démonstration d'efficacité et d'efficacité complexe, voire impossible :

- Les populations de malades sont restreintes, hétérogènes et géographiquement dispersées, rendant impossible une vaste étude randomisée, le défi principal dans une maladie rare restant d'identifier un nombre suffisant de malades à inclure dans l'essai.
- Les données sur la survie sont limitées. La démonstration de l'efficacité du traitement a des exigences spécifiques, en raison des données limitées sur l'histoire naturelle de la maladie, des faibles prévalences de malades et du faible nombre d'experts scientifiques.
- La connaissance de la maladie, et en particulier de sa prévalence, se développant souvent de manière concomitante au développement puis au lancement d'un nouveau médicament orphelin.
- Le consensus sur les critères d'évaluation clinique est difficile à trouver du fait des connaissances limitées.
- Il y a une absence presque systématique d'alternative thérapeutique.
- Il est difficile d'évaluer l'intérêt du traitement en termes de santé publique sans prendre en compte le coût social et sociétal de la maladie, son impact sur les proches du malade, l'utilisation possible de la recherche menée pour le traitement concerné à d'autres maladies, etc.

## Enjeux

- Les traitements destinés aux maladies rares sont pénalisés dans leur évaluation par l'application de méthodologies inadaptées à leurs spécificités. Ils recueillent trop souvent :
  - un niveau d'ASMR dans l'avis de transparence qui ne reflète pas l'apport aux malades,
  - avec une population cible souvent mal évaluée,
  - avec des réserves méthodologiques majeures dans l'avis d'efficacité.
- En tant qu'instrument d'évaluation préalable à la fixation du prix par le CEPS, l'avis de transparence joue un rôle important dans l'évaluation de la population cible pour le traitement concerné. Cette évaluation, lorsqu'elle diffère de la prévalence et de la population cible définies par l'Agence européenne du médicament (EMA), a des conséquences importantes lors de la fixation du prix ultérieur entre l'industriel et le CEPS.
- La prise en compte de critères fins - sévérité de la maladie, besoin thérapeutique non couvert, priorité de santé publique, conséquences en termes de qualité de vie pour le malade et son entourage, errance diagnostique, impact sociétal - permettrait d'adapter les méthodologies d'évaluation aux spécificités des médicaments destinés au traitement des maladies rares. L'exemple d'EVIDEM, plateforme en open source multicritères, ouvre une piste de réflexion qui pourrait être intégrée dans l'évolution des procédures d'évaluation. <https://www.evidem.org/fr>

#### Les différents niveaux d'ASMR :

I	Progrès thérapeutique majeur
II	Amélioration importante
III	Amélioration modeste
IV	Amélioration mineure
V	Absence d'amélioration

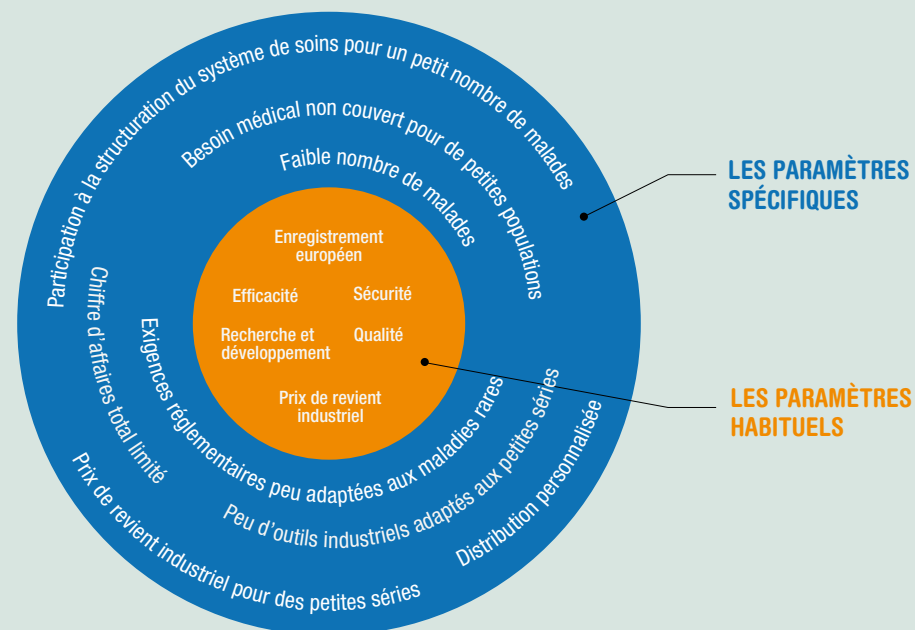
#### Acronymes :

CEPS : Comité économique des produits de santé  
 EMA : Agence européenne du médicament  
 SMR : Service médical rendu  
 ASMR : Amélioration du service médical rendu  
 CT : Commission de transparence

(1) Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins

# Quelles sont les évolutions nécessaires quant à la fixation du prix des médicaments dédiés aux maladies rares ?

## LA CONSTRUCTION D'UN MODÈLE DE PRIX POUR LES MÉDICAMENTS ORPHELINS : INTÉGRER LES PARAMÈTRES HABITUELS ET LES PARAMÈTRES SPÉCIFIQUES AUX MALADIES RARES.



L'article 14 du récent accord-cadre a introduit, en complément des dispositions précédentes, la possibilité, pour l'industriel ou le Comité, de mettre en place de manière conventionnelle un contrat de performance prévoyant notamment : la tenue d'un registre, le ou les indicateurs permettant d'évaluer la performance du traitement en vie réelle, les conditions et les limites d'évolution des remises au regard de la performance, ainsi que la périodicité de révision des conditions de remises.

Ce dispositif est limité aux produits pour lesquels existe une variabilité du bénéfice thérapeutique au sein des populations traitées et la possibilité d'une mesure quasi-exhaustive de la performance en vie réelle, du fait du nombre limité de malades traités. Il constitue cependant une première réponse à la volonté des industriels de sortir d'une logique de plafonnement strict, restrictif et durable du chiffre d'affaires des médicaments destinés au traitement des maladies rares.

Afin de favoriser l'émergence de systèmes de fixation du prix permettant de faciliter le développement de traitements innovants dans les maladies rares, et leur financement pérenne, les industriels poursuivent leurs réflexions et souhaitent rester associés à une discussion constructive et régulière avec les pouvoirs publics sur ce sujet.

## La réponse

Les industriels demandent la garantie du financement de l'innovation dans les maladies rares, à travers un prix européen garanti pour l'ensemble de la population cible. Les industriels souhaitent également sortir d'une logique « comptable » de plafonnement strict et durable du chiffre d'affaires de leurs spécialités, au profit de la possibilité de conclure un contrat de performance avec le CEPS lorsque cette possibilité paraît mieux adaptée.

## État des lieux

- La fixation du prix d'un médicament est établie sur la base d'une discussion conventionnelle menée entre le l'industriel et le CEPS. Les modalités de cette négociation sont régies par un accord-cadre triennal, signé par le LEEM et le CEPS, dont la dernière version signée le 11 janvier 2016, couvre la période 2016-2018.
- Au sein de cet accord-cadre, l'article 14 prévoit, pour les entreprises exploitant un médicament orphelin dont le coût annuel par malade excède le montant de 50 000 €, et en contrepartie d'un prix cohérent avec ceux pratiqués internationalement :
  - la possibilité pour le CEPS de demander conventionnellement un engagement des industriels concernés à fournir le médicament à l'ensemble des malades éligibles, sans aucune restriction, pour un montant de chiffre d'affaires total forfaitairement limité, fixe et durable (car identique sur plusieurs années),
  - au-delà de ce plafond fixé, l'intégralité du chiffre d'affaires réalisé est reversée à l'Assurance maladie.
- En pratique, ce dispositif de limitation forfaitaire est également appliqué aux médicaments dont le chiffre d'affaires est inférieur à 50 000€ par malade et par an.
- En cas de refus de l'industriel de souscrire à cet engagement conventionnel, le CEPS a la possibilité, en application de l'article L.162-22-7-1 du Code de la Sécurité sociale, de fixer hors cadre conventionnel, ce niveau de prix et de plafonnement de chiffre d'affaires.

## Enjeux

- Tout système privilégiant une logique de plafonnement strict et durable du chiffre d'affaires constitue, de fait, un frein à l'activité et aux investissements de recherche et développement de l'entreprise sur le territoire, en ce qu'il implique :
  - la non-prise en compte de l'activité réelle de l'industriel et notamment de ses efforts et moyens déployés pour permettre le traitement de nouveaux malades, le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique,
  - un cadre rigide, inadapté aux évolutions potentielles du nombre de malades traités dans le temps. Or, ces évolutions sont difficilement prévisibles avant l'arrivée d'un traitement, compte tenu du faible nombre de données disponibles sur la maladie concernée et des situations d'errance diagnostique,
  - la fixation d'une marge maximale de l'industriel, bloquée et calculable le 1<sup>er</sup> janvier de chaque année – cette prévisibilité étant au détriment des investissements sur le territoire français,
  - la fourniture d'une part significative de traitement à titre gratuit alors que les coûts de développement, de production, de distribution et de suivi de la pharmacovigilance restent à la charge de l'industriel, concept inenvisageable pour la pérennité d'une activité économique,
  - le risque de fermeture ou de non-ouverture de filiales françaises avec une exploitation du médicament depuis une filiale étrangère.
- Il adresse, en outre, un signal extrêmement négatif à la communauté des maladies rares, alors que moins de 5 % de ces maladies disposent d'un traitement spécifique, bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché – soit près de 3 millions de malades français en situation de besoin médical non couvert.

### Définition :

**Contrat de performance** : prix corrélé aux résultats d'efficacité en vie réelle

### Acronyme :

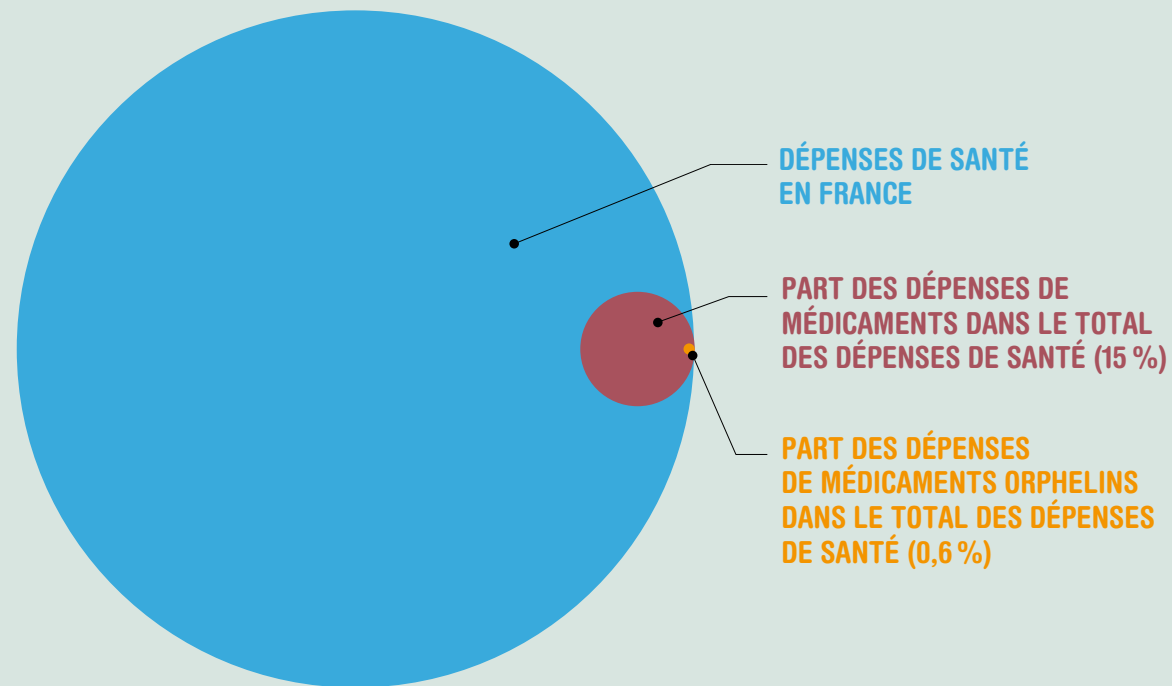
**CEPS** : Comité économique des produits de santé

(1) Schey et al., Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020, Orphanet Journal of Rare Diseases 2011



# L'impact budgétaire du médicament orphelin dans la prise en charge de la maladie : quels coûts réels et fantasmés ?

## PART DES MÉDICAMENTS ORPHELINS DANS LES DÉPENSES DE SANTÉ (2014)



# 0,6 %

C'est la part des médicaments orphelins dans les dépenses de santé en 2014

# 4 %

C'est la part des médicaments orphelins dans les dépenses de médicaments en 2014<sup>1</sup>

# 4,9 %

C'est la part estimée des médicaments orphelins dans les dépenses de médicaments en 2020<sup>2</sup>

## La réponse

Parce que les maladies rares présentent une mortalité élevée et s'accompagnent souvent de lourds handicaps, elles constituent un enjeu de santé publique majeur pour lequel il est primordial de continuer à favoriser la recherche et l'innovation.

Cet enjeu loin des fantasmes habituels ne représente que 0,6 % de toutes les dépenses de santé. Par ailleurs, les projections ne prévoient qu'une hausse très modérée de ce poste.

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

**Un produit désigné « médicament orphelin » n'obtient pas automatiquement un prix plus élevé.** Une fois l'AMM obtenue dans les mêmes termes que pour tous les médicaments, la Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) attribue, d'une part, une note de Service Médical Rendu (SMR) et, d'autre part, d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)<sup>3</sup>. C'est sur cette base que le Comité économique des produits de santé (CEPS) va négocier le prix du médicament avec l'industriel. Ainsi, si un médicament orphelin s'est vu attribuer un niveau de prix initialement élevé, la perte de son statut de médicament orphelin ne changerait en rien son prix.

**La majorité des médicaments orphelins réalisent en France un chiffre d'affaires inférieur à 10 M€.** Une étude réalisée en France en 2014 montre que la progression du chiffre d'affaires moyen des médicaments orphelins au cours de leur cycle de vie est très raisonnable : 13,4 M€ à la quatrième année de commercialisation du produit et 21,6 M€ à la douzième année, en moyenne. Par ailleurs, en décembre 2012, 64 % des médicaments orphelins réalisaient un chiffre d'affaires inférieur à 10 M€. Entre 2000 et 2012, seulement 5 médicaments orphelins ont dépassé les 50 M€<sup>4</sup>.

**La croissance récente des dépenses en médicaments orphelins est en phase de stabilisation.**

L'arrivée rapide et massive en Europe, entre 2000 et 2005 des médicaments orphelins ayant déjà obtenu une AMM aux États-Unis pourrait expliquer la période de forte croissance qu'a connue la première décennie du XXI<sup>e</sup> siècle<sup>5</sup>. À présent, le marché s'oriente vers une stabilisation de sa croissance jusqu'en 2020. Aujourd'hui, la désignation « médicament orphelin » de plus en plus précoce dans les phases du développement — augmentant mathématiquement le risque d'échec avant l'obtention de l'AMM — ainsi que la complexité de mise en place d'essais thérapeutiques sur de très faibles populations, contribuent à réguler le système. Cela explique que 9 médicaments sur 10 ayant obtenu la désignation de médicaments orphelins ne seront jamais commercialisés. À titre d'exemple, en 2014, 196 médicaments ont reçu la désignation orpheline et seuls 21 médicaments orphelins ont effectivement été enregistrés<sup>6</sup>.

**La croissance récente des dépenses en médicaments orphelins est due à la mise en place en Europe de politiques de lutte contre les maladies rares.**

Depuis 2000, l'Europe a mis en place des mesures incitatives (assistance à l'élaboration de protocoles, bourses de recherche, exemption de taxes, procédures d'enregistrement accéléré, etc.) avec pour but de répondre à des besoins médicaux non couverts majeurs. Ces mesures ont permis d'augmenter très significativement et très rapidement le nombre de désignations de médicaments orphelins, qui est passé de 15 par an en 2000 à 196 en 2014<sup>7</sup>. Mais le nombre de médicaments orphelins ayant eu accès au marché n'a pas suivi la même tendance. Seulement 85 médicaments orphelins étaient disponibles sur le marché européen en septembre 2015<sup>8</sup>.

(1) Rapport d'activité 2015 du comité économique des produits de santé (CEPS)  
 (2) Hutchings et al., Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013–2020, Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:22  
 (3) Les médicaments orphelins se caractérisent par des ASMR nettement supérieures à la moyenne de l'ensemble des médicaments. À eux seuls, ils représentent depuis 10 ans 27 % des médicaments ayant une ASMR de niveau I (progrès thérapeutique majeur) et 29 % ayant une ASMR II (amélioration importante).  
 Médicaments orphelins : un dispositif à renforcer - dossier de presse de l'AFM (février 2011).  
 (4) Hutchings et al., Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013–2020, Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:22  
 (5) Ibid.cité  
 (6) European Medicines Agency (EMA), Annual Report, 2014  
 (7) Ibid.cité  
 (8) European Medicines Agency (EMA), European public assessment reports, septembre 2015. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Ffiling%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&startLetter=View+all&keyword=+&searchType=name&taxonomyPath=Diseases&treeNumber=&searchGenericType=generics](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Ffiling%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&startLetter=View+all&keyword=+&searchType=name&taxonomyPath=Diseases&treeNumber=&searchGenericType=generics)

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

## « Les industriels s'intéressent-ils aux maladies rares ? »

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

Depuis, la prise en charge des personnes souffrant de maladies rares a beaucoup évolué, à la faveur d'une réelle reconnaissance collective de la nécessité de permettre à ces malades de bénéficier des mêmes droits aux soins et

à une prise en charge adaptée que tout autre malade. Cet élan a gagné l'industrie pharmaceutique depuis plus de 30 ans, et aujourd'hui, de nombreux industriels, de la start-up aux grands groupes, investissent du temps, de l'énergie et des moyens financiers conséquents dans le développement de nouveaux médicaments dédiés aux maladies rares. Depuis trois décennies, des dizaines de milliers de candidats médicaments ont été screenés par les industriels.

## « Les industriels s'intéressent-ils aux maladies pédiatriques ? »

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

De nombreux enfants souffrant de maladies rares sont aujourd'hui traités par des médicaments initialement destinés aux adultes et reconditionnés.

Cette situation est préférable à l'absence totale de traitement, il serait néanmoins préférable que ces enfants puissent bénéficier d'un médicament spécifiquement développé pour eux. À ce jour, le principal frein que les industriels rencontrent dans le repositionnement de molécules enregistrées pour en faire des médicaments pédiatriques orphelins est d'ordre financier.

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

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

En Europe spécifiquement, le terme médicament orphelin est entré dans la réglementation en 2000 et depuis, un peu moins d'une centaine de médicaments orphelins ont obtenu leur AMM et sont utilisés tous les jours.

La réalité du marché des médicaments orphelins est davantage celle d'un système raisonnablement autorégulé, sans risque notable pour les dépenses de santé. Le nombre de désignations de médicaments orphelins par l'European Medicines Agency (EMA), est passé de 15 pour l'année en 2000 à 196 en 2015. Cependant 85 médicaments orphelins étaient disponibles sur le marché européen en septembre 2015.

L'élaboration de traitements destinés aux maladies rares suppose de mobiliser des moyens de recherche importants sur des pathologies très diverses ne touchant qu'un nombre réduit de malades.

Cet effort implique par conséquent un niveau de risque financier élevé pour l'industriel dont le modèle économique demeure fragile.

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

Le statut de médicament orphelin a précisément pour utilité première de permettre aux médicaments indiqués dans des maladies rares d'accéder plus vite au marché afin de pouvoir fournir aux malades les traitements dont ils ont souvent un besoin urgent. Les extensions

d'indications, qui arrivent dans un second temps, n'existent que si elles apportent un bénéfice aux malades et sont développées dans un cadre réglementaire précis.

Ce ne sera que dans l'hypothèse où ces extensions resteraient dans le domaine d'indication rare que les industriels pourraient continuer à bénéficier des avantages du statut de médicament orphelin. Si ces extensions touchent des maladies non rares, les médicaments suivront les voies classiques de l'enregistrement et de la fixation du prix. Autrement dit, un médicament orphelin « cher » tant qu'il ne traite que quelques malades aura un prix très inférieur si à l'occasion de son développement il devient indiqué pour quelques centaines de milliers de malades. Il est à noter que l'inverse n'est le plus souvent pas vrai.

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

Il est vrai que la recherche se développe par expansion d'un domaine où les outils sont disponibles, les acteurs formés et actifs. Il est donc vrai que plusieurs médicaments traitant la même maladie rare peuvent arriver ensemble sur le marché. Néanmoins, l'immense majorité des maladies rares ne bénéficie pas encore de traitement médicamenteux et la plupart des maladies rares traitables

n'ont qu'un seul traitement à disposition. Les industriels du médicament continuent leurs recherches dans le but de découvrir de nouveaux traitements pour les maladies qui ne sont à ce jour pas traitables.

## « Quelles sont les relations entre industriels et associations de malades ? »

Depuis leur origine, les associations de malades s'impliquent fortement pour faire évoluer tous les aspects de la prise en charge des malades : connaissance de la maladie, diagnostic, mise à disposition de traitements, évolution des réglementations, recherche et développement, etc.

Les industriels, dont le rôle est d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques où il n'en existait pas ou peu auparavant, sont des partenaires naturels des associations avec lesquelles ils travaillent fréquemment et sur le long terme.

C'est une collaboration bénéfique, car elle favorise l'arrivée de nouveaux médicaments et leur meilleure adéquation aux besoins des malades. Ces points de rencontre sont extrêmement encadrés par la loi et l'éthique et ne sont motivés que par un but commun : améliorer la prise en charge des malades.

Cette situation n'est pas différente dans les pathologies non rares, bien que, dans le cas des maladies rares, l'élément communautaire soit un facteur de réussite déterminant.

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

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

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

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

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

Pour les acteurs français de la lutte contre les maladies rares, un troisième PNMR est indispensable, non seulement pour poursuivre les actions engagées, mais aussi pour maintenir les maladies rares comme priorité de santé publique et pour favoriser le développement industriel des avancées de la recherche.

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

Le coût de traitement journalier (CTJ) moyen d'un médicament orphelin est plus élevé que le CTJ moyen d'un traitement pour une plus large population.

La différence avec des médicaments plus classiques s'explique, car l'amortissement des coûts de développement et d'exploitation devra se faire sur un nombre extrêmement réduit de malades. Chaque prix doit être justifié de façon factuelle auprès des autorités. La majorité des médicaments orphelins a un chiffre d'affaires en France inférieur à 10 millions d'euros.

## « Les industriels exagèrent-ils sur le prix des médicaments orphelins ? »

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

Si le coût de traitement journalier (CTJ) d'un médicament orphelin est, en moyenne, plus élevé que le CTJ d'un médicament indiqué pour une large population, cela est contrebalancé par le faible nombre de malades et les mécanismes de régulation spécifiques qui sont négociés avec les autorités françaises pour éviter tout dérapage de ces dépenses.

En 2014, les médicaments orphelins ne représentaient que 4 % des dépenses globales de médicaments, dépenses qui ne représentent elles-mêmes que 15 % des dépenses de santé françaises. Le médicament orphelin ne représente donc que 0,6 % des dépenses de santé en France.

Diminuer drastiquement le prix des médicaments orphelins n'aurait qu'un effet extrêmement limité sur les comptes sociaux, mais aurait, en revanche, des conséquences désastreuses sur la qualité de vie de malades atteints de maladies très sévères et la capacité des industriels à poursuivre leurs efforts de recherche et de développement.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les industriels se sont engagés à de nombreuses reprises en faveur de tels partenariats, par exemple en organisant les Rencontres Internationales de la Recherche (RIR) et les Rencontres Internationales de Biotechnologies (RIB) en 2015.

Produire des médicaments est un métier extrêmement spécialisé, requérant de solliciter des savoir-faire spécifiques et des ressources qui semblent – pour l'instant – plus facilement mobilisables par le secteur privé.

Enfin, il est important de noter que les structures du secteur public ne couvrent qu'un territoire national ce qui semble difficilement compatible avec un enregistrement européen.

### Acronymes :

**PNMR** : Plan national maladies rares  
**EMA** : European Medicines Agency - Agence européenne du médicament  
**CTJ** : Coût de traitement journalier  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

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

La croissance de la part des médicaments orphelins dans les dépenses de l'Assurance maladie a été largement surévaluée et ne dépasse pas 3,2 % aujourd'hui. En 2014, les médicaments orphelins ne représentaient que 4 % des dépenses globales de médicaments d'après les projections les plus fiables, les dépenses pour les médicaments orphelins devraient se stabiliser autour de 4,9 % en 2020. Le médicament orphelin ne représente donc qu'environ 0,6 % des dépenses de santé en France, dépenses qui ne représentent elles-mêmes que 15 % des dépenses de santé françaises.

## « Les médicaments orphelins : un luxe pour trop peu de malades ? »

Le droit de tous à la protection de la santé est un principe fondamental, inscrit au préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 en son alinéa 11. Ainsi, ce principe de solidarité impose que tout malade ait droit à une prise en charge adaptée. Par ailleurs, la part du médicament orphelin reste très modeste dans les dépenses de santé. Enfin, la recherche sur les maladies orphelines bénéficie aussi aux maladies plus fréquentes.

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

Sans pour autant exploser, le nombre de médicaments orphelins va augmenter dans le seul et unique intérêt des malades car l'écrasante majorité des

7000 maladies rares actuellement recensées reste malheureusement sans traitement.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Acronymes :

**GCP** : Good Clinical Practice  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

### Ont contribué à la rédaction de ce document :

Zeina Antoun. GSK.  
Igor Beitia Ortiz de Zarate. Shire.  
Nicole Benna. Raptor Pharmaceuticals France.  
Neil Bernard. Sanofi Genzyme.  
Antoine Bernasconi. Orphan Europe.  
Brigitte Calles. Vertex.  
Dominique Corneillo. BlueDil.  
Isabelle Delattre. Leem.  
Christian Deleuze. Sanofi Genzyme.  
Antoine Ferry. CTRS.  
Sylvain Forget. Nassyane.  
Armel de Gouvello. Intercept Pharma.  
Thibault de Lary de Latour. Alexion.  
Sylvie Paulmier-Bigot. Leem.  
Catherine Raynaud. Pfizer.

### Nos vifs remerciements pour leurs suggestions et leur relecture critique à :

Ségolène Aymé. Orphanet.  
Céline Hubert. Fondation Maladies Rares.

### Le Comité Maladies Rares du Leem :

Virginie Gressin. Actelion.  
Thibault de Lary de Latour. Alexion.  
Astrid Baumann. Biomarin.  
Laurent de Narbonne. Boehringer Ingelheim.  
Olivier Delaittre. Boehringer Ingelheim.  
Lugdivine Le Dez. Celgene.  
Antoine Ferry. CTRS.  
Jamila Filipecki. CSL Behring.  
Christian Deleuze. Genzyme.  
Neil Bernard. Genzyme.  
Zeina Antoun. GSK.  
Armel de Gouvello. Intercept Pharma.  
Olivier Grumel. Janssen.  
Sylvain Forget. Nassyane.  
Emmanuelle Menke. Novartis.  
Damien Barrois. Octapharma.  
Marie-Christine Borrelly. Octapharma.  
Antoine Bernasconi. Orphan Europe.  
Catherine Raynaud. Pfizer.  
Nicole Benna. Raptor Pharmaceuticals France.  
Béatrice Rousselle. Roche.  
Igor Beitia Ortiz de Zarate. Shire.  
Valérie Bastard. Sobi.  
Brigitte Calles. Vertex.



Comité Maladies Rares  
58, BOULEVARD GOUVION-SAINT-CYR  
CS 70073  
75858 PARIS CEDEX 17  
T. : 33 (0)1 45 03 88 88

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

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

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